

**SKRIPSI  
TAHUN 2023**

**“KARAKTERISTIK PASIEN TUBERCULOSIS PARU DENGAN MULTI  
DRUG RESISTANCE (MDR-TB) DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022”**



**Disusun Oleh :**  
**Muhammad Aqilah Zulfauzi**  
**C011201252**  
**Pembimbing :**  
**dr. Joko Hendarto, M.Biomed**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
TAHUN 2023**

**KARAKTERISTIK PASIEN TUBERCULOSIS PARU DENGAN MULTI DRUG  
RESISTANCE (MDR-TB) DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**Muhammad Aqilah Zulfauzi  
C011201252**

**Pembimbing:  
dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
TAHUN 2023**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Usulan penelitian ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Muhammad Aqilah Zulfauzi

NIM : C011201252

Tanda Tangan :



Tanggal : 8 Januari 2024

Tulisan ini sudah di cek (beri tanda ✓)

| No | Rincian yang harus di"cek"                                                                 | ✓ |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1  | Menggunakan Bahasa Indonesia sesuai Ejaan Yang Disempurnakan                               | ✓ |
| 2  | Semua bahasa yang bukan Bahasa Indonesia sudah dimiringkan                                 | ✓ |
| 3  | Gambar yang digunakan berhubungan dengan teks dan referensi disertakan                     | ✓ |
| 4  | Kalimat yang diambil sudah di paraphrasa sehingga strukturnya berbeda dari kalimat asalnya | ✓ |
| 5  | Referensi telah ditulis dengan benar                                                       | ✓ |
| 6  | Referensi yang digunakan adalah yang dipublikasi dalam 10 tahun terakhir                   | ✓ |
| 7  | Sumber referensi 70% berasal dari jurnal                                                   | ✓ |
| 8  | Kalimat tanpa tanda kutipan merupakan kalimat saya                                         | ✓ |

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat  
Dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul:

**KARAKTERISTIK PASIEN TUBERCULOSIS PARU DENGAN MULTI DRUG  
RESISTANCE (MDR-TB) DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022**

Hari/Tanggal : Senin, 8 Januari 2024  
Waktu : 13.00 WITA - Selesai  
Tempat : *Zoom Meeting*

Makassar, 8 Januari 2024

Mengetahui,



dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D

NIP. 198011272006041002

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : Muhammad Aqilah Zulfauzi  
NIM : C011201252  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran/ Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Karakteristik Pasien Tuberculosis Paru Dengan Multi Drug Resistance (MDR-TB) Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2022

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. Joko Hendarto, M. Biomed, Ph.D

(.....)

Penguji 1: dr. Ari Andini Junaedi, M.Kes

(.....)

Penguji 2: dr. Ainan Raena Nas, MKM

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 8 Januari 2024

DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT DAN ILMU KEDOKTERAN  
KOMUNITAS FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Skripsi dengan Judul:

**"KARAKTERISTIK PASIEN TUBERCULOSIS PARU DENGAN MULTI DRUG  
RESISTANCE (MDR-TB) DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022"**

Makassar, 8 Januari 2024

Mengetahui,



dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D

NIP. 198011272006041002

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Muhammad Aqilah Zulfauzi  
NIM : C011201252  
Program Studi : Pendidikan Dokter

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, 8 Januari 2024

Yang Menyatakan,



Muhammad Aqilah Zulfauzi

NIM C011201252

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“KARAKTERISTIK PASIEN TUBERCULOSIS PARU DENGAN MULTI DRUG  
RESISTANCE (MDR-TB) DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022”

Disusun dan Diajukan Oleh:

Muhammad Aqilah Zulfauzi

C011201252

Menyetujui,  
Panitia Penguji

| No. | Nama Penguji                       | Jabatan    | Tanda Tangan                                                                          |
|-----|------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | dr. Joko Hendarto, M. Biomed, Ph.D | Pembimbing |    |
| 2   | dr. Ari Andini Junaedi, M.Kes      | Penguji 1  |  |
| 3   | dr. Ainan Raena Nas, MKM           | Penguji 2  |  |

Mengetahui,

Wakil Dekan  
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi  
Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Prof.dr. Agussalim Bokhar, M.Clin.Med., Ph.D.,  
Sp.GK(I)  
NIP 19700821 199903 1 001

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

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT karena atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Karakteristik Pasien Tuberculosis Dengan Multidrug Resistance (MDR-TB) Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2022”** sebagai salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Shalawat dan salam dihaturkan pula kepada baginda Rasulullah SAW yang telah mengantarkan manusia dari zaman gelap gulita menuju zaman terang benderang.

Selama penulisan skripsi ini, penulis banyak menerima bantuan, dukungan dan doa dari berbagai pihak sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kedua orang tua penulis, ayahanda **Dr.dr. Syamsul Hilal Salam SpAn, KIC** dan ibunda **dr. A. Emilda SpOG, M.Kes** atas segala doa, dukungan, kasih sayang dan materi yang tidak ternilai;
2. Penasehat akademik sekaligus pembimbing skripsi penulis, **dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D** yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan saran selama proses perkuliahan dan dalam menyelesaikan skripsi ini;
3. Kedua penguji, **dr. Ari Andini Junaedi, M.Kes** dan **dr. Ainan Raena Nas, MKM** yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran, ilmu dan evaluasi dalam menyelesaikan skripsi ini;
4. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGEH., Sp.GK., FINASIM** beserta seluruh dosen dan staff yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan studi;
5. Kedua saudara kandung penulis kakak **dr.Daniyah Rizky Ramadani** dan adik **Muhammad Fadhil Zulatsari** yang telah memberikan semangat, motivasi beserta doa dukungan agar saya dapat menyelesaikan skripsi ini;
6. Partner hidup penulis yaitu **Nadia Afifah** yang senantiasa memberi dukungan, semangat dan kasih sayang kepada penulis agar tetap bertahan menghadapi tekanan skripsi di lingkungan kampus dan tak lupa menjadi partner yang selalu ada dalam setiap tantangan hidup penulis walaupun kadang dibatasi oleh jarak namun tetap setia dan sayang;

7. Sahabat seperjuangan penulis yaitu **STRESS PANIKS** yang nantinya akan menjadi long life partner dalam dunia profesi penulis, yaitu **Nopla, Ucu, Tir, Fina, Nabilam, Fatur, Misykah** yang selalu memberi support dalam mengerjakan semua kegiatan dalam maupun luar kampus;

8. Sahabat lama penulis **Rhafi, Dzaky, Ojan, Satryo, Molan, Rayhan, Farhan Anhar, Ocar** yang selalu ada ketika penulis sedang membutuhkan bantuan dan mendukung penulis dalam mengerjakan skripsinya;

9. Sahabat sepergaulan penulis dalam kehidupan dalam kampus maupun diluar kampus **SparnaKalman** yaitu **Nopla, Ucu, Afif, Afwan, Rayen, Anggo, Asha, Aqil Atta, Aqil Ashim, Shahruk, Abshar, Afis, Suhdan, Kiswah, Jundi, Rezpas, Alwis, Mas Faiq** yang selalu menjadi sumber tawa dan keseruan penulis dalam perjalanan mengerjakan skripsi ini;

10. Sahabat seperjuangan penulis dalam dunia per-skripsian **Hafid, Bian, Naya dan Trie** yang senantiasa memberi tekanan dan bantuan agar penulis dapat menyelesaikan skripsinya dengan tepat waktu.

11. Teman teman **KKN CotoPalleko Alisa Majikan Alika** yang memberi penulis sebuah petualangan tak terlupakan dalam menghadapi segala tantangan dalam ber-KKN yaitu **Fina, Tir, Hengky, Fiah, Aiko, Anas, Ilmi, Dilla, Khaliza**;

12. Teman-teman seperjuangan **AST20GLIA, HMI 2020, teman kelompok PBL dan teman kelompok CSL** yang telah memberikan semangat dan motivasi kepada penulis;

13. Semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung yang telah memberikan masukan, dukungan dan doa kepada penulis.

Penulis senantiasa menerima kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini. Besar harapan penulis agar penelitian ini dapat bermanfaat kepada pembaca, masyarakat dan penelitian lain. Akhir kata, penulis berharap Allah SWT dapat memberikan balasan atas segala kebaikan yang telah diberikan oleh pihak yang telah membantu.

Makassar, 8 Januari 2024

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Muhammad Aqilah Zulfauzi', written in a cursive style.

Muhammad Aqilah Zulfauzi

C011201252

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2024**

**Muhammad Aqilah Zulfauli**

**dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D**

**“KARAKTERISTIK PASIEN TUBERCULOSIS PARU DENGAN MULTI  
DRUG RESISTANCE (MDR-TB) DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR PERIODE JANUARI-DESEMBER 2022”**

**ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacteria Tuberculosis*. Permasalahan baru terkait tuberkulosis yaitu kekebalan ganda kuman terhadap obat anti tuberkulosis (TB resisten obat/multi-drug resistant tuberculosis/TB MDR). TB MDR merupakan suatu fenomena “buatan manusia” sebagai akibat dari pengobatan pasien yang tidak adekuat maupun penularan dari pasien TB MDR. Berdasarkan persentasenya, terdapat peningkatan mortalitas pasien TB MDR, di Indonesia. Pada tahun 2009, angka mortalitas TB MDR berada pada 10,5%. Angka ini meningkat hingga 15,6% pada 2013 dan 18,5% pada 2017. Pemerintah telah mengembangkan layanan pengobatan TB RO tetapi masih terjadi penurunan hasil pengobatan. Kesuksesan pengobatan menjadi 51,1% pada tahun 2013.3 Penurunan angka kesuksesan pengobatan salah satunya disebabkan oleh peningkatan kasus putus berobat. Pada tahun 2009 angka putus berobat meningkat dari 10,7% menjadi 28,7% pada tahun 2013. Tingkat kesuksesan pengobatan pasien TB-RO masih rendah disebabkan oleh penatalaksanaan pengobatan resisten obat jauh lebih sulit dan memerlukan durasi pengobatan yang panjang, yaitu minimal 20 bulan. **Tujuan:** Untuk mengetahui karakteristik pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistance (TB-MDR) pada pasien di RSUP

Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2022. **Metode:** Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan desain deskriptif dengan pendekatan cross sectional dengan metode retrospektif pada bulan Januari hingga Desember 2022. **Hasil:** Dari total 30 data rekam medik pasien MDR-TB didapatkan 16 (53,33%) berusia 20-40 tahun, 16 (53,33%) berjenis kelamin laki-laki, 11 (36,67%) bekerja sebagai wiraswasta, 16 (53,33%) memiliki tempat tinggal dengan ventilasi yang tidak cukup, 29 (96,67%) memiliki resistensi golongan TB-RR/TB-MDR, 18 (60%) tidak memiliki penyakit komorbid, 18 (60%) pasien datang dengan kambuh, 13 (43,33%) sedang berobat STR, 17 (56,67%) pernah memiliki riwayat penggunaan obat kuinolon & obat injeksi lini 2, 23 (76,67%) tidak memiliki riwayat kontak. **Kesimpulan:** Hasil terbanyak pada penelitian ini adalah pasien yang berusia 20-40 tahun, berjenis kelamin laki-laki, bekerja sebagai wiraswasta, memiliki tempat tinggal dengan ventilasi yang tidak cukup, jenis resistensi terbanyak yaitu TB-RR/TB-MDR, tidak memiliki penyakit komorbid, sedang berobat STR, pernah memiliki riwayat penggunaan obat kuinolon & obat injeksi lini 2 dan tidak memiliki riwayat kontak. **Kata Kunci:** *MDR-TB, Usia, Jenis Kelamin, Pekerjaan, Tempat Tinggal, Jenis Resistensi, Penyakit Komorbid, Riwayat Pengobatan, Riwayat Obat Kuinolon & Injeksi Lini 2, Riwayat Kontak.*

**MEDICAL SCHOOL**

**HASANUDDIN UNIVERSITY**

**2024**

**Muhammad Aqilah Zulfauzi**

**Dr. Joko Hendarto, M. Biomed, Ph.D**

**“CHARACTERISTICS OF PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS  
WITH MULTI DRUG RESISTANCE (MDR-TB) AT WAHIDIN  
SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR PERIOD JANUARY-  
DECEMBER 2022”**

**ABSTRACT**

**Background:** Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by Mycobacteria Tuberculosis. A new problem related to tuberculosis is the double immunity of germs to anti-tuberculosis drugs (multi-drug resistant TB/MDR TB). MDR TB is a "man-made" phenomenon as a result of inadequate patient treatment and transmission from MDR TB patients. Based on the percentage, there is an increase in mortality of MDR TB patients in Indonesia. In 2009, the MDR TB mortality rate was 10.5%. This figure increased to 15.6% in 2013 and 18.5% in 2017. The government has developed RO TB treatment services but there is still a decline in treatment results. Treatment success was 51.1% in 2013. 3 The decline in treatment success rates was partly due to an increase in cases of treatment dropout. In 2009 the treatment dropout rate increased from 10.7% to 28.7% in 2013. The success rate of treatment for TB-RO patients is still low due to the fact that managing drug resistance is much more difficult and requires a long duration of treatment, namely a minimum of 20 months. **Objective:** To determine the characteristics of pulmonary tuberculosis patients with multidrug resistance (MDR-TB) in patients at Wahidin Sudirohusodo General Hospital Makassar for

the period January-December 2022. **Method:** This research was conducted using a descriptive design with cross sectional approach with a retrospective method from January to December 2022. **Results:** From a total of 30 medical record data from MDR-TB patients, 16 (53.33%) were aged 20-40 years, 16 (53.33%) were male, 11 (36.67%) worked as entrepreneurs, 16 (53.33%) had residences with inadequate ventilation, 29 (96.67%) had resistance group TB-RR/TB-MDR, 18 (60%) had no comorbid diseases, 18 (60%) patients came with a relapse, 13 (43.33%) were on STR treatment, 17 (56.67%) had a history of using quinolones & 2nd line injection drugs, 23 (76.67%) had no history of contact. **Conclusion:** Most results in this study were patients aged 20-40 years, male, working as entrepreneurs, living in a place with inadequate ventilation, with the highest type of resistance, namely TB-RR/TB-MDR, having no comorbid diseases, currently receiving treatment. STR, has a history of using quinolones & second-line injection drugs and has no history of contact. **Keywords:** *MDR-TB, Age, Gender, Occupation, Place of Residence, Type of Resistance, Comorbid Diseases, Treatment History, History of 2nd Line Quinolone Drugs & Injections, Contact History.*

## DAFTAR ISI

|                                         |      |
|-----------------------------------------|------|
| HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....   | iii  |
| HALAMAN PENGESAHAN .....                | iv   |
| HALAMAN ANTI PLAGIARISME.....           | viii |
| KATA PENGANTAR .....                    | ix   |
| ABSTRAK .....                           | xii  |
| DAFTAR ISI .....                        | xvi  |
| <br>                                    |      |
| BAB I PENDAHULUAN .....                 | 1    |
| 1.1 Latar Belakang .....                | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah.....                | 4    |
| 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 Manfaat Untuk Peneliti .....      | 5    |
| 1.4.2 Manfaat Untuk Akademik .....      | 5    |
| <br>                                    |      |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....           |      |
| 2.1 MDR-TB (Multi Drug Resistance)..... | 6    |
| 2.1.1 Definisi .....                    | 6    |
| 2.1.2 Patomekanisme .....               | 7    |
| 2.1.2.1 Isoniazid (INH) .....           | 7    |
| 2.1.2.2 Rifampisin .....                | 8    |
| 2.1.2.3 Streptomisin.....               | 8    |
| 2.1.2.4 Ethambutol.....                 | 8    |
| 2.1.2.5 Pyrazinamide .....              | 9    |
| 2.1.2.6 Floroquinolones .....           | 9    |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 2.1.3 Gejala Klinis .....                                     | 9  |
| 2.1.3.1 Efek Samping Penanganan MDR-TB .....                  | 10 |
| 2.1.4 Kategori .....                                          | 11 |
| 2.1.5 Penyebab .....                                          | 11 |
| 2.1.5.1 Faktor Resiko .....                                   | 11 |
| 2.1.5.2 Pemakaian Obat Tunggal .....                          | 14 |
| 2.1.5.3 Kriteria Terduga MDR-TB .....                         | 14 |
| 2.1.6 Diagnosis MDR-TB .....                                  | 15 |
| 2.1.6.1 Tes Cepat Molekuler(TCM) .....                        | 15 |
| 2.1.6.2 Uji Kepekaan Fenotip & Genotip .....                  | 16 |
| 2.1.6.3 Pemeriksaan Mikroskopis .....                         | 17 |
| 2.1.6.4 Pemeriksaan Biakan .....                              | 17 |
| 2.1.6.5 Alur Diagnosis .....                                  | 18 |
| 2.1.7 Penatalaksanaan MDR-TB .....                            | 20 |
| 2.1.7.1 Alur Pengobatan MDR-TB .....                          | 21 |
| 2.1.7.2 Pengobatan MDR-TB Jangka Pendek .....                 | 23 |
| 2.1.7.3 Pengobatan MDR-TB Jangka Panjang .....                | 25 |
| <br>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL .....      | 30 |
| 3.1 Kerangka Teori .....                                      | 30 |
| 3.2 Kerangka Konsep .....                                     | 31 |
| 3.3 Definisi Operasional .....                                | 31 |
| 3.3.1 Tuberculosis Dengan Jenis Resistensi Obatnya .....      | 31 |
| 3.3.2 Umur .....                                              | 32 |
| 3.3.3 Jenis Kelamin .....                                     | 32 |
| 3.3.4 Pekerjaan .....                                         | 32 |
| 3.3.5 Tempat Tinggal .....                                    | 33 |
| 3.3.6 Penyakit Komorbid .....                                 | 33 |
| 3.3.7 Riwayat Pengobatan .....                                | 33 |
| 3.3.8 Riwayat Konversi .....                                  | 34 |
| 3.3.9 Riwayat Pengobatan Kuinolon & Obat Injeksi Lini 2 ..... | 34 |
| 3.3.10 Riwayat Kontak .....                                   | 34 |

|                                                                   |        |
|-------------------------------------------------------------------|--------|
| BAB IV METODE PENELITIAN .....                                    | 36     |
| 4.1 Desain Penelitian .....                                       | 36     |
| 4.2 Waktu Dan Tempat Penelitian .....                             | 36     |
| 4.2.1 Waktu Penelitian.....                                       | 36     |
| 4.2.2 Tempat Penelitian .....                                     | 36     |
| 4.3 Populasi Dan Sampel.....                                      | 36     |
| 4.3.1 Populasi .....                                              | 36     |
| 4.3.2 Sampel.....                                                 | 36     |
| 4.4 Kriteria Sampel.....                                          | 36     |
| 4.4.1 Kriteria Inklusi.....                                       | 36     |
| 4.4.2 Kriteria Eksklusi .....                                     | 37     |
| 4.5 Prosedur Pengumpulan Data .....                               | 37     |
| 4.5.1 Jenis Data.....                                             | 37     |
| 4.5.2 Instrumen Penelitian .....                                  | 37     |
| 4.6 Manajemen Penelitian.....                                     | 37     |
| 4.6.1 Alur Penelitian .....                                       | 37     |
| 4.6.2 Pengumpulan Data .....                                      | 38     |
| 4.6.3 Pengolahan Dan Analisis Data .....                          | 38     |
| 4.7 Etika Penelitian.....                                         | 38     |
| 4.8 Jadwal Kegiatan.....                                          | 38     |
| 4.9 Rencana Anggaran Penelitian .....                             | 39     |
| <br>BAB V HASIL PENELITIAN.....                                   | <br>40 |
| 5.1 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Usia .....            | 40     |
| 5.2 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Jenis Kelamin .....   | 40     |
| 5.3 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Pekerjaan .....       | 40     |
| 5.4 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Tempat Tinggal.....   | 41     |
| 5.5 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Jenis Resistensi Obat | 41     |
| 5.6 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Penyakit Komorbid ..  | 42     |
| 5.7 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Riwayat Pengobatan.   | 42     |
| 5.8 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Pengobatan Kuinolon   |        |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| dan Obat Injeksi Lini 2 .....                                                              | 43 |
| 5.9 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Riwayat Konversi.....                          | 43 |
| 5.10 Distribusi Penderita MDR-TB Berdasarkan Riwayat Kontak .....                          | 43 |
| <br>BAB VI PEMBAHASAN .....                                                                | 45 |
| 6.1 Karakteristik Berdasarkan Usia .....                                                   | 45 |
| 6.2 Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin .....                                          | 45 |
| 6.3 Karakteristik Berdasarkan Pekerjaan.....                                               | 46 |
| 6.4 Karakteristik Berdasarkan Tempat Tinggal .....                                         | 47 |
| 6.5 Karakteristik Berdasarkan Penyakit Komorbid.....                                       | 48 |
| 6.6 Karakteristik Berdasarkan Jenis Resistensi Obat .....                                  | 49 |
| 6.7 Karakteristik Berdasarkan Riwayat Pengobatan .....                                     | 50 |
| 6.8 Karakteristik Berdasarkan Riwayat Konversi .....                                       | 51 |
| 6.9 Karakteristik Berdasarkan Riwayat Pengobatan Kuinolon dan Obat<br>Injeksi Lini 2 ..... | 52 |
| 6.10 Karakteristik Berdasarkan Riwayat Kontak.....                                         | 53 |
| <br>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....                                                     | 54 |
| 7.1 Kesimpulan .....                                                                       | 54 |
| 7.2 Saran .....                                                                            | 55 |
| <br>DAFTAR PUSTAKA .....                                                                   | 56 |
| .....LAMPIRAN .....                                                                        |    |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacteria Tuberculosis*. TBC dapat menyerang paru-paru bahkan menyebar ke organ tubuh lainnya.<sup>1</sup> Penyakit ini menyebar melalui udara ketika orang yang terinfeksi batuk, bersin, atau meludah. Sekitar seperempat populasi global diperkirakan telah terinfeksi bakteri TBC. Sekitar 5–10% orang yang terinfeksi TBC pada akhirnya akan menunjukkan gejala dan mengembangkan penyakit TBC. Indonesia sendiri berada pada posisi ketiga dengan beban jumlah kasus terbanyak, sehingga tahun 2021 jelas tidak lebih baik. Pada tahun 2022 yang lalu, Kementerian Kesehatan bersama dengan seluruh tenaga kesehatan berhasil mendeteksi penderita Tuberkulosis (TBC) lebih dari 700 ribu kasus. Kasus TBC di Indonesia diperkirakan sebanyak 969.000 kasus TBC (satu orang setiap 33 detik).<sup>2</sup>

Permasalahan baru terkait tuberkulosis yaitu kekebalan ganda kuman terhadap obat anti tuberkulosis (TB resisten obat/multi-drug resistant tuberculosis/TB MDR). TB MDR merupakan suatu fenomena “buatan manusia” sebagai akibat dari pengobatan pasien yang tidak adekuat maupun penularan dari pasien TB MDR. Penatalaksanaan pasien yang tidak adekuat dapat ditinjau dari sisi pemberi jasa/petugas kesehatan, pasien dan program pengendalian.<sup>3</sup>

Mekanisme utama resistensi obat pada *M. tuberculosis* adalah mutasi gen penyandi target obat atau enzim. Perubahan pada DNA bakteri ini disebabkan oleh single-nucleotide polymorphism, insersi, hingga delesi gen. Mutasi dapat terjadi berurutan pada gen berikutnya sehingga resistensi terhadap lebih dari satu obat dapat terjadi. Lokasi mutasi gen penyebab resistensi obat antituberkulosis (OAT).<sup>4</sup> Faktor yang berhubungan dengan pengobatan anti tuberkulosis (OAT) juga dapat diakibatkan dari pengobatan yang tidak lengkap atau tidak memadai serta kepatuhan pengobatan yang buruk. Tinjauan terhadap literatur yang diterbitkan dengan kuat menunjukkan bahwa prediktor paling kuat terhadap keberadaan TB-MDR adalah riwayat

pengobatan TB. Banyak kasus baru TB-MDR yang disebabkan oleh kesalahan dokter terkait regimen obat, interval dosis, dan lama pengobatan. TB yang resistan terhadap banyak obat berkembang karena kesalahan dalam penatalaksanaan TB di masa lalu, seperti memulai rejimen yang tidak memadai menggunakan obat anti-TB lini pertama, penambahan obat tunggal pada rejimen yang gagal, kegagalan dalam mengidentifikasi resistensi yang sudah ada sebelumnya, dan variasi dalam pengobatan. Bioavailabilitas obat anti-TB yang mempengaruhi pasien untuk berkembangnya MDR-TB. Ketidakpatuhan terhadap pengobatan yang diresepkan sering kali dianggap remeh oleh dokter dan sulit diprediksi.<sup>5</sup>

Secara global, diperkirakan terdapat 450.000 kasus TB MDR pada tahun 2021. Angka ini meningkat 3,1% dibandingkan tahun 2020. Ini diperkirakan berkaitan dengan pandemi COVID-19 yang menyebabkan hambatan pada deteksi dini tuberkulosis. Diperkirakan 191.000 kematian akibat TB MDR terjadi pada tahun 2021. Indonesia termasuk dalam 30 negara dengan beban TB MDR tinggi, meskipun terdapat tren penurunan insidensi TB MDR dari 2015 sebanyak 26.000 kasus menjadi 24.000 kasus pada 2020. Namun, dampak pandemi COVID-19 terhadap deteksi tuberkulosis menyebabkan peningkatan jumlah kasus TB MDR pada tahun 2021 menjadi 28.000 kasus, melebihi angka insidensi tahun 2015. TB MDR diketahui sebagai penyebab dari sekitar 20% mortalitas tuberkulosis secara global, di mana angka mortalitas tuberkulosis global berada pada 20 kasus per 100.000 penduduk. TB MDR dilaporkan menyebabkan 191.000 kematian pada tahun 2021. Berdasarkan persentasenya, terdapat peningkatan mortalitas pasien TB MDR, di Indonesia. Pada tahun 2009, angka mortalitas TB MDR berada pada 10,5%. Angka ini meningkat hingga 15,6% pada 2013 dan 18,5% pada 2017.<sup>6</sup>

Di Sulawesi Selatan sendiri terdapat suatu penelitian deskriptif dengan menggunakan data sekunder dari Laporan Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan dan Badan Pusat Statistik Provinsi Sulawesi Selatan. Berdasarkan dari populasi penelitian ini didapatkan sebanyak 1.012 penderita dari tahun 2018-September 2020 dan variabel yang dianalisis pada penelitian

ini adalah pasien TB yang gagal berobat, putus berobat TB, penderita TB RO yang tidak menjalani pengobatan, dan putus berobat TB RO. Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian TB RO selama 12 tahun mendatang (2018-2030) mengalami peningkatan sebanyak 35,6 kali yakni dari 381 orang pada tahun 2018 menjadi 13.557 pada tahun 2030. Variabel yang paling memberikan kontribusi dalam peningkatan kasus TB RO adalah riwayat pengobatan sebelumnya diantaranya adalah jumlah pasien TB yang gagal berobat dan yang putus berobat TB.<sup>6</sup>

Pemerintah telah mengembangkan layanan pengobatan TB RO tetapi masih terjadi penurunan hasil pengobatan. Kesuksesan pengobatan menjadi 51,1% pada tahun 2013.<sup>3</sup> Penurunan angka kesuksesan pengobatan salah satunya disebabkan oleh peningkatan kasus putus berobat. Pada tahun 2009 angka putus berobat meningkat dari 10,7% menjadi 28,7% pada tahun 2013. Pasien TB RO yang tidak diobati ataupun yang mengalami kegagalan pengobatan semakin berisiko meningkatkan penularan TB RO sekunder dan meningkatkan penularan kasus TB.<sup>7</sup>

Tingkat kesuksesan pengobatan pasien TB-RO masih rendah disebabkan oleh penatalaksanaan pengobatan resisten obat jauh lebih sulit dan memerlukan durasi pengobatan yang panjang, yaitu minimal 20 bulan. Masalah lain terkait tatalaksana TB RO yang tersedia saat ini di seluruh dunia memerlukan biaya yang besar baik untuk program maupun untuk pasien. Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya, kesuksesan pengobatan TB-MDR yang menggunakan regimen jangka panjang pada pasien TB-MDR tahun 2013-2015 hanya sebesar 49,7%.<sup>4</sup> Hasil tersebut masih jauh dari target pemerintah yaitu 85%.<sup>7</sup>

Karakteristik pasien TB-MDR memberikan suatu metode untuk mengidentifikasi pasien TB dengan TB-MDR. Munculnya tuberkulosis yang resisten terhadap berbagai obat dapat dilihat dari sejumlah faktor alam yang tidak dapat diubah, seperti jenis kelamin dan sebaran usia. Faktor lainnya termasuk pengaruh lingkungan tempat tinggal serta pekerjaan dari pasien yang bisa menjadi faktor risiko. Riwayat penyakit penyerta pada pasien tuberkulosis yang resisten terhadap beberapa obat juga merupakan ciri

khasnya seperti penyakit seperti diabetes dan HIV. Beberapa riwayat mengenai pengobatan juga bisa menjadi penyebab pasien terjangkit resistensi dan hal tersebut dapat dinilai berdasarkan riwayat pengobatan, riwayat konsumsi obat kuinolon dan riwayat konversi sputum BTA yang dilakukan selama pengawasan pengobatan. Riwayat kontak dengan pasien yang terdiagnosis TB-RO juga menjadi faktor yang berperan dalam perjalanan penyakit seorang pasien terjangkit resistensi OAT.

Berdasarkan penjelasan di atas, penulis ingin melakukan penelitian mengenai karakteristik pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistance (TB-MDR) yang dirawat di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2022

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas , maka rumusan masalah ini ada bagaimana karakteristik pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistance (TB-MDR) pada pasien di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2022.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui karakteristik pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistance (TB-MDR) pada pasien di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari-Desember 2022

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan usia
- b. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan pekerjaan
- c. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan tempat tinggal
- d. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan penyakit komorbid
- e. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan riwayat konversi

- f. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan riwayat pengobatan
- g. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan riwayat obat kuinolon & Injeksi Lini 2
- h. Untuk mengetahui karakteristik pasien Multi Drug Resistance Tuberculosis berdasarkan riwayat kontak dengan pasien TB-RO

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1 Manfaat Untuk Peneliti**

Sebagai bentuk pengembangan pengetahuan serta wawasan dalam bidang penelitian.

##### **1.4.2 Manfaat Untuk Akademik**

Dapat dijadikan sebagai bahan referensi dan bacaan untuk ilmu pada penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 MDR-TB (Multi Drug Resistance)**

##### **2.1.1 Definisi**

Resistensi kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) disebabkan oleh mutasi spontan pada kromosom. Proporsi kuman Mtb yang sudah mengalami mutasi (wild-type resistant mutants) pada pasien yang tidak pernah mendapatkan OAT sangat sedikit. Pengobatan TB menyebabkan hambatan selektif pada populasi kuman Mtb sehingga kuman Mtb sensitif dibunuh, sementara populasi mutan akan bereproduksi dan menyebabkan terjadinya resistansi terhadap OAT (resistensi didapat).<sup>3</sup>

Resistensi di antara pasien baru adalah resistansi terhadap OAT pada pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah mendapatkan OAT kurang dari 1 bulan. Pasien ini terinfeksi dari orang dengan kuman TB resistan. Sementara resistansi di antara pasien yang pernah diobati adalah resistansi yang terjadi pada pasien yang pernah mendapatkan pengobatan TB > 1 bulan, termasuk pasien gagal pengobatan, pasien kambuh atau kembali setelah putus berobat. Pasien ini bisa mendapatkan kuman resistan selama pengobatan, atau mengalami reinfeksi / terinfeksi secara primer dari orang dengan kuman TB resistan.<sup>3</sup>

TBC Resistan Obat merupakan perkembangan dari TBC biasa, kemudian pada akhirnya sesuai dengan kondisinya berkembang menjadi kebal akan obat tertentu dan beberapa jenis obat lainnya. Fokus utamanya adalah kebal terhadap obat Bakteriosid, Rimfampisin, dan Isoniazid.<sup>8</sup>

Secara umum resistensi terhadap obat anti tuberkulosis dibagi menjadi<sup>9</sup> :

1. Resistan primer ialah apabila pasien sebelumnya tidak pernah mendapat pengobatan OAT atau telah mendapat pengobatan OAT kurang dari 1 bulan.

2. Resisten initial ialah apabila kita tidak tahu pasti apakah pasien sudah ada riwayat pengobatan OAT sebelumnya atau belum pernah
3. Resistensi sekunder ialah apabila pasien telah mempunyai riwayat pengobatan minimal 1 bulan

### 2.1.2 Patomekanisme<sup>10</sup>

Kebanyakan *Mycobacterium tuberculosis* sensitif terhadap isoniazid, ethambutol, aminoglycosides, rifampicins, dan fluoroquinolones, namun sudah terjadi peningkatan resistensi terhadap obat anti-TB ini. Mekanisme resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti-TB diketahui berdasar mekanisme mutasi *chromosomal* secara random pada beberapa gen berbeda, terjadi secara spontan dan secara alami. Mutasi dapat berupa insersi, delesi, atau substitusi nukleotida.<sup>10</sup>

Resistensi obat pada pengobatan TB sudah terjadi sejak pertama dikenal obat anti-TB. Setelah 4 sampai 6 minggu pengobatan, keluhan sakit menghilang, menginduksi kebanyakan pasien memutuskan pengobatan, namun kebanyakan dari mereka berkembang rekurensi penyakit sehingga perlukan mengawali suatu pengobatan baru yang mengakibatkan kondisi favorit untuk seleksi mikobakteria resisten obat, berkembang pada pasien ini resistensi sekunder yang didapat (acquired drug resistance), yang kemudian dapat terjadi transmisi ke individu lain sehingga terjadi resistensi obat primer (primary drug resistance).<sup>10</sup>

Patomekanisme dari masing masing OAT berbeda maka dari itu penjabar mekanisme tersebut satu per satu dijabarkan yaitu:

#### 2.1.2.1 Isoniazid (INH)<sup>11</sup>

Target kerja isoniazid pada tahap pertama sintesis dinding sel, mycolic acid. Isoniazid adalah suatu sintetik pro-drug yang memerlukan produk gen struktural katG - penyandi enzim catalase peroxidase dari tuberculosis untuk aktivasi isoniazid.

Komponen aktif dapat menghambat enzim enoyl-ACP (CoA) reductase (yang disandi oleh gen inhA) pada NADH atau NAD<sup>+</sup> yang berperan pada elongasi fatty acids. Resistensi

terhadap isoniazid kompleks, meliputi 4 gen katG, inhA, ahpC (penyandi alkyl hydroperoxide reductase), kasA, noh dan oxyR (berperan penting regulator stress oksidatif).<sup>11</sup>

#### **2.1.2.2 Rifampisin**

Target kerja rifampicin, secara spesifik mengikat sub unit  $\beta$  enzim ANA polymerase, mengakibatkan hambatan transkripsi menyebabkan kematian basil.

Mekanisme resistensi rifampicin didasari mutasi spesifik pada regio gen rpo $\beta$  (penyandi sub unit B RNA polymerase), perubahan konformasi protein sub unit  $\beta$  menurunkan afinitas ikatan rifampicin pada enzim polymerase.<sup>11</sup>

Mutasi pada gen rpoB lebih dari 97% ditemukan pada isolat klinik M.tuberculosis resisten rifampicin.

Di Inggris ditemukan lebih dari 90% isolat resisten rifampicin juga resisten isoniazid, hal ini merupakan suatu indikator kuat dari MDR-TB. Kebanyakan isolat M. avium dan M. intracellulare resisten alamiah pada level signifikan terhadap rifampicin, karena barrier eksklusit dan permeabilitas efisien. Pada rapidly growing mycobacteria terjadi resisten rifampicin, karena mekanisme degradasi (ribosylation).<sup>11</sup>

#### **2.1.2.3 Streptomisin**

Mekanisme resistensi .tuberculosis terhadap streptomycin karena mutasi gen penyandi target streptomycin pada ribosom, terutama gen rpsL (penyandi protein S12). Loops 16S r-RNA yang berinteraksi pada protein S12 juga merupakan tempat mutasi. Mutasi tempat tersebut 50% dan 20% berkaitan dengan resistensi isolat klinik, mekanisme ketiga belum diketahui.<sup>11</sup>

#### **2.1.2.4 Ethambutol**

Secara spesifik menghambat biosintesis dinding sel mikobakteria komponen arabinogalactan dan lipoarabinomannan.

Resistensi terhadap ethambutol dikaitkan dengan mutasi

regio gen embCAB (penyandi enzim arabinosyl transferase), diidentifikasi pada 65% isolat klinik M.tuberculosis resisten ethambutol.<sup>11</sup>

#### **2.1.2.5 Pyrazinamide**

Pyrazinamide hanya berperan pada M. tuberculosis, tidak terhadap species mikobakteria lain. Resistensi pyrazinamidase karena mutasi pada gen pncA (penyandi pyrazinamidase, enzim yang menghidrolisa pyrazinamide menjadi aktif).

Pyrazinamide memasuki M. tuberculosis secara difusi pasif, diubah menjadi pyrazinoid acid oleh enzim pyrazinamidase dan diekskresi dengan efflux pump leman.<sup>12</sup>

Protonated pyrazinoic acid kemudian direabsorpsi ke dalam basil di bawah kondisi asam dan akumulasi karena pump efflux tidak efisien, mengakibatkan kerusakan sel basil. Pyrazinoic acid dan pyrazinamide dapat berakibat de-energize membrane sel dengan cara menyebabkan kolaps potensial membran dan berpengaruh pada fungsi transport membrane pada pH asam. Sampai saat ini mekanisme kerja obat tersebut belum diketahui secara pasti.<sup>12</sup>

#### **2.1.2.6 Fluoroquinolones**

Target kerja fluoroquinolones pada enzim yang berperan untuk konformasi topologic DNA, DNA topoisomerases, terutama DNA gyrase. Resistensi terhadap Ciprofloxacin (fluoroquinolon yang paling aktif terhadap M.tuberculosis), diperankan oleh mutasi gen gyrA, gyrB (penyandi DNA gyrase sub unit A dan B), dan gen lrrA (penyandi suatu protein efflux).

Kebanyakan strain MDR-TB sensitif terhadap fluoroquinolones, karena komponen bakterisidal ini meningkatkan aktifitas isoniazid dan rifampisin.

Obat anti-TB lini kedua seperti cycloserine sebaiknya tidak digunakan karena toksisitas lebih besar.<sup>11</sup>

### **2.1.3 Gejala Klinis**

Gejala TB MDR sama dengan gejala TB biasa, namun kuman penyebabnya sudah kebal obat.<sup>13</sup> Gejala penyakit TB dapat klasifikasi menjadi gejala umum dan gejala khusus yang timbul sesuai dengan organ yang terlibat. Gambaran secara klinis tidak terlalu khas pada kasus baru, sehingga cukup sulit untuk menegakkan diagnosa secara klinik. Gejala utama pasien TB paru yang biasa dialami adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak yang bercampur darah. Gejala lainnya seperti<sup>14</sup>:

1. Badan lemas
2. Sesak nafas
3. Berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik
4. Nafsu makan menurun
5. Berat badan menurun
6. Malaise
7. Demam meriang lebih dari satu bulan

#### **2.1.3.1 Efek Samping Penanganan 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.<sup>15</sup>

Terapi MDR-TB 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. Efek samping yang terjadi antara lain berupa<sup>16</sup>:

1. Mual dan muntah
2. Artralgia
3. Gangguan psikiatri
4. Gangguan renal

5. Gangguan pendengaran
6. Gangguan tidur
7. Hipokalemia
8. Hiperurisemia
9. Nyeri pada tempat suntikan
10. Diare

#### **2.1.4 Kategori**

Pengkategorian pasien tuberkulosis yang resisten obat disini berdasarkan hasil uji kepekaan contoh uji dari Mycobacterium Tuberculosis terdapat OAT dan dapat berupa.<sup>17</sup>

1. Mono resisten (TB MR) : resisten terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja
2. Poli resisten (TB PR) : resisten terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan
3. Multi drug resisten (TB MDR) : resisten terhadap isoniazid (H) dan rifampisin (R) secara bersamaan
4. Extensive drug resisten (TB XDR) : adalah TB MDR yang sekaligus juga resisten terhadap salah satu OAT golongan fluorokuinolon dan minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan (kanamisin, kapreomisin dan amikasin)
5. Resistan rifampisin (TB RR) : resisten terhadap rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional).

#### **2.1.5 Penyebab**

##### **2.1.5.1 Faktor Resiko**

- a) Kepatuhan minum obat

Pasien TB mendapatkan pengobatan intensif selama 6 bulan. Salah satu faktor penentu keberhasilan adalah kepatuhan. Kepatuhan pasien minum obat sangat berpengaruh terhadap munculnya MDR-TB. Pasien yang tidak patuh minum obat memiliki resiko terjadinya MDR TB 16 kali dibandingkan pasien yang teratur minum obat. Salah satu tahapan terpenting

dalam pengobatan TB adalah kepatuhan minum obat. TB yang merupakan salah satu penyakit infeksi dan diterapi dengan antibiotik. Pasien yang tidak teratur minum antibiotik sangat beresiko terjadinya resistensi bakteri MTB terhadap antibiotik yang digunakan.<sup>14</sup>

#### b) Usia

Salah satu faktor yang mempengaruhi kejadian TB MDR adalah umur dan jenis kelamin. Pada usia produktif <45 tahun beresiko terjadinya TB MDR karena usia produktif lebih banyak melakukan kegiatan diluar, berinteraksi dengan orang lain dan mobilitas tinggi. Sedangkan untuk jenis kelamin, perempuan beresiko mengalami TB MDR karena perempuan memiliki rasa malu akan penyakitnya sehingga datang ke rumah sakit dalam keadaan lebih parah.<sup>18</sup>

#### c) Jenis Kelamin

Laki-laki lebih banyak terkena TB MDR (64%) dibandingkan perempuan (36%). Pada penelitian ini, jumlah perempuan lebih banyak terkena TB MDR dibanding laki laki. Hal ini sesuai teori bahwa laki-laki lebih banyak mengikuti kegiatan diluar rumah sehingga banyak berinteraksi dengan orang lain.<sup>19</sup>

#### d) Pekerjaan

Kontak secara terus menerus dengan pengidap TB akan meningkatkan peluang seseorang terkena TB. Jika Anda mengetahui ada pengidap TB di lingkungan sekitar, kenakanlah masker dan cuci tangan sesering mungkin. Orang-orang yang bekerja di rumah sakit, rumah perawatan, atau panti jompo cenderung tertular TB karena kurangnya ventilasi, sehingga bakteri dengan mudah menular melalui udara.<sup>20</sup>

#### e) Penyakit komorbid

Pasien dengan DM memiliki resiko lebih tinggi terhadap kejadian DM dibandingkan kelompok non DM. Pasien DM

memiliki imunitas tubuh lebih rendah sehingga resiko penyebaran infeksi TB lebih cepat. Terdapat perubahan kurva disosiasi oksigen akibat hiperglikemia pada pasien DM mengakibatkan kegagalan sistem imunitas tubuh dalam melawan infeksi TB. Pasien TB dengan DM juga ditemukan peradangan yang lebih luas pada paru-paru pasien.<sup>21</sup>

Adanya infeksi HIV pada penderita tuberkulosis dapat mempercepat perkembangan penyakit tuberkulosis dan begitu pula sebaliknya. Pada tahun 2010 didapatkan 8,8 juta kasus penderita tuberkulosis dengan 13% diantaranya menderita koinfeksi HIV dan 3,4% diantaranya berkembang menjadi MDR-TB. Apabila orang yang terinfeksi tidak memiliki daya tahan tubuh yang sehat yang mungkin dapat diakibatkan oleh karena beberapa hal, seperti obat-obatan immunosupresif, infeksi HIV, malnutrisi, penuaan, atau faktor lainnya, pusat granuloma dapat menjadi cair oleh proses yang tidak diketahui dan kemudian berfungsi sebagai media berkembang biak bakteri tuberkulosis dengan jumlah yang tidak terkontrol. Pada titik ini bakteri tuberkulosis yang dapat bertahan hidup dapat keluar dari granuloma dan menyebar ke dalam paru-paru (tuberkulosis paru aktif) dan bahkan ke jaringan lain melalui sistem limfatik dan darah (tuberkulosis miliaris atau ekstrapulmoner).<sup>22</sup>

#### f) Lingkungan Rumah

Kejadian tuberkulosis dapat disebabkan oleh faktor riwayat TB di dalam keluarga. Apabila salah satu anggota keluarga terpapar penyakit TB maka kemungkinan anggota keluarga lainnya akan tertular. Kondisi lingkungan rumah bisa menjadi faktor dalam kejadian TB. Rumah yang tidak memiliki pencahayaan yang baik dan kurang dimasuki cahaya matahari merupakan faktor yang bisa membuat bakteri TB bertahan di lingkungan rumah sehingga kejadian TB semakin meningkat. Selain itu, rumah yang tidak memiliki jendela yang memadai

pun bisa membuat bakteri TB semakin bertahan lama di dalam rumah. Faktor kondisi lingkungan rumah ini bisa semakin membahayakan apabila berada di perumahan yang kumuh dan padat penduduk. Faktor kepadatan hunian ini bisa meningkatkan kejadian TB dikarenakan semakin padat hunian yang ada semakin besar pula seseorang secara tidak langsung berkontak dengan penderita TB di dalam kawasan tempat tinggalnya.<sup>23</sup>

#### **2.1.5.2 Pemakaian Obat Tunggal<sup>24</sup>:**

1. Penggunaan paduan obat yang tidak adekuat, yaitu jenis obatnya yang kurang atau 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.
2. Pemberian obat yang tidak teratur, misalnya hanya dimakan dua atau tiga minggu lalu berhenti, setelah dua bulan berhenti kemudian berpindah dokter mendapat obat kembali selama dua atau tiga bulan lalu berhenti lagi, demikian seterusnya.
3. Fenomena “addition syndrome” 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 saja.
4. Penggunaan obat kombinasi yang pencampurannya tidak dilakukan secara baik sehingga mengganggu bioavailabilitas obat.
5. Penyediaan obat yang tidak reguler, kadang-kadang terhenti pengirimannya sampai berbulan-bulan.

#### **2.1.5.3 Kriteria Terduga MDR-TB**

Pada dasarnya, terduga TB RO adalah semua orang yang mempunyai gejala TB dengan satu atau lebih riwayat pengobatan atau kriteria berikut <sup>3</sup>:

1. Pasien TB gagal pengobatan dengan OAT kategori 2
2. Pasien TB pengobatan OAT kategori 2 yang tidak konversi
3. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB tidak standar atau menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua selama minimal 1 bulan
4. Pasien TB gagal pengobatan dengan OAT kategori 1
5. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi
6. Pasien TB kasus kambuh setelah pengobatan OAT kategori 1 ataupun kategori 2
7. Pasien TB yang kembali setelah putus berobat
8. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB RO
9. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak responsif secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis TB di awal tidak menggunakan TCM)

#### **2.1.6 Diagnosis MDR-TB**

##### **2.1.6.1 Tes Cepat Molekuler (TCM)<sup>3</sup>**

(TCM) GeneXpert merupakan pemeriksaan molekuler secara otomatis dan terintegrasi semua langkah Polymerase Chain Reaction (PCR) berdasarkan uji deoxyribonucleic acid (DNA) untuk mendeteksi bakteri tuberkulosis dan sekaligus mendeteksi resistensi bakteri tersebut terhadap rifampisin. Pemeriksaan diklaim hanya memerlukan waktu 2 jam dengan disposable cartridge dari sampel dimasukkan ke dalam mesin hingga hasil pemeriksaan keluar dan tercetak. Satu-satunya langkah manual adalah saat mencampur buffer bakterisidal dengan sampel utama untuk ditambahkan ke cartridge (katrid).<sup>25</sup>

Pemeriksaan TCM dengan alat Xpert MTB/RIF juga merupakan tes amplifikasi asam nukleat secara otomatis untuk deteksi bakteri *M. tuberculosis complex* dan gen resistansi terhadap rifampisin (*rpoB*). Hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam waktu kurang lebih 2 jam. Hasil pemeriksaan TCM terdiri

dari<sup>3</sup>:

- a. MTb terdeteksi dengan hasil Rifampisin berupa:
  - Rifampisin Resistan terdeteksi atau hasil “Rif Res”
  - Rifampisin Resistan tidak terdeteksi atau hasil “Rif Sen”
  - Rifampisin Resistan Indeterminate atau hasil “Rif Indet”
- b. MTb tidak terdeteksi atau hasil “negatif”
- c. Hasil gagal yaitu invalid, no result, atau error

#### 2.1.6.2 Uji Kepekaan Fenotip & Genotip<sup>3</sup>

Tes sensitivitas terhadap obat lini pertama dan kedua harus dilakukan pada laboratorium rujukan yang memadai.<sup>26</sup> Beberapa metode telah digunakan untuk deteksi resistensi obat pada TB. Deteksi resistensi obat di masa lalu yang disebut dengan metode konvensional berdasarkan deteksi pertumbuhan *M.tuberculosis*. Akibat sulitnya beberapa metode ini dan membutuhkan waktu yang lama untuk mendapatkan hasilnya, maka belakangan ini diusulkanlah teknologi baru. Yang termasuk metode terbaru ini adalah metode fenotipik dan genotipik. Pada banyak kasus, metode genotipik khususnya telah mendeteksi resistensi rifampisin, sejak saat itu metode ini dipertimbangkan sebagai petanda TB resistensi ganda khususnya pada suasana dengan prevalensi TB resistensi ganda yang tinggi. Sementara metode fenotipik, di lain sisi, merupakan metode yang lebih sederhana dan lebih mudah diimplementasikan pada laboratorium mikrobiologi klinik secara rutin.<sup>27</sup>

Tabel 2.1 Metode fenotipik dan genotipik untuk deteksi resistensi OAT<sup>27</sup>

| Metode fenotipik konvensional                                                                                                                | Metode fenotipik baru                                                                                                                                 | Metode genotipik                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Metode proporsional</li><li>• Metode rasio resistensi</li><li>• Metode konsentrasi absolut</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Metode <i>phage-based</i></li><li>• Metode kolorimetri</li><li>• <i>The nitrate reductase assay</i></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Rangkaian DNA</li><li>• Teknik hybridisasi fase Agar</li><li>• Teknik <i>real-time</i></li></ul> |

|                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metode radiometri BACTEC</li> <li>• Tabung indikator pertumbuhan mikobakterial</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>The microscopic observation broth-drug susceptibility assay</i></li> <li>• Metode agar <i>thin-layer</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Polymerase ChainReaction (PCR)</i></li> <li>• <i>Microarrays</i></li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 2.1.6.3 Pemeriksaan Mikroskopis

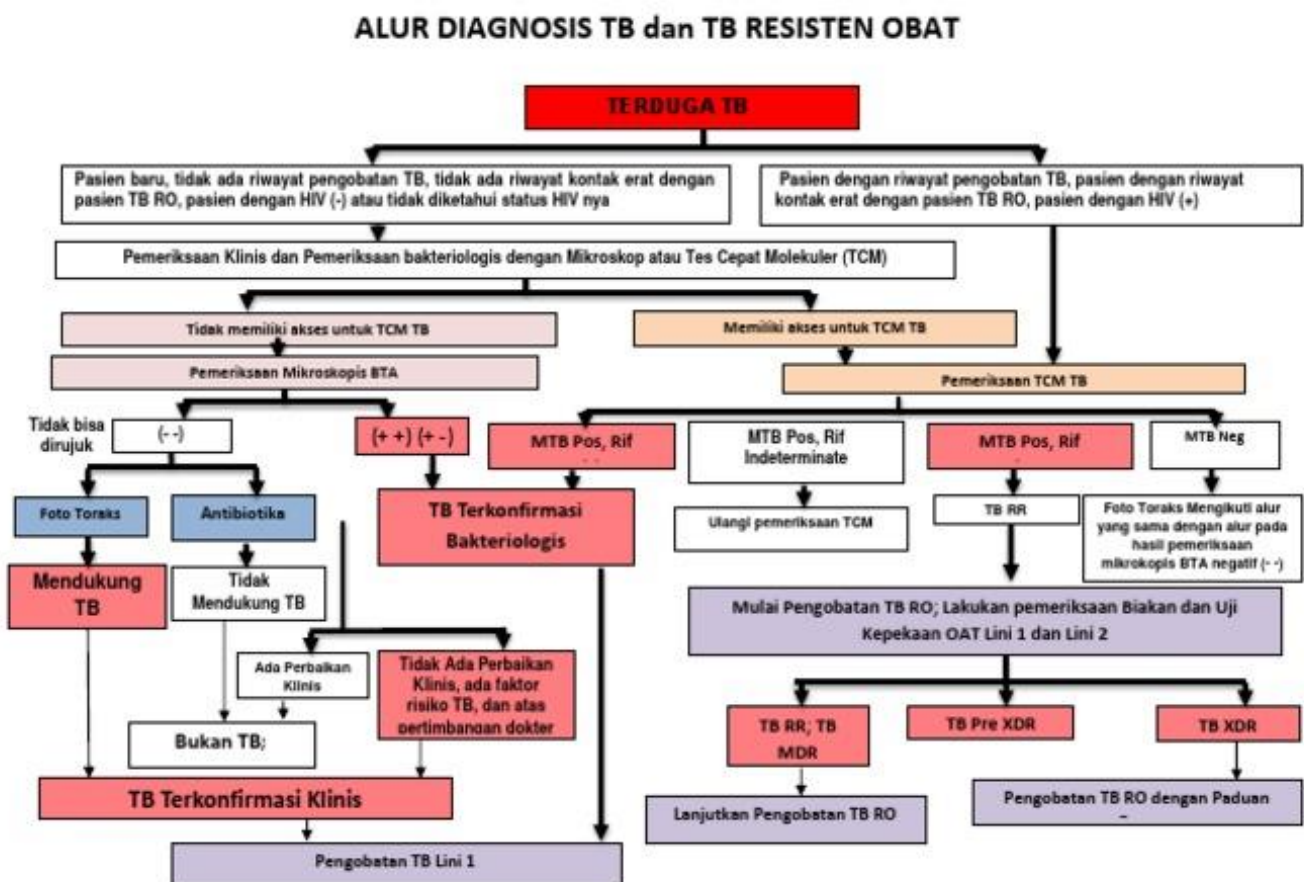
Pemeriksaan mikroskopis BTA dilakukan dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen. Pemeriksaan ini merupakan bagian dari uji kepekaan yang dilakukan segera setelah pasien terkonfirmasi TB Rifampisin Resistan sebelum pasien memulai pengobatan TB RO. Selain itu, pemeriksaan mikroskopis juga dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan biakan follow up selama masa pengobatan yang dilakukan sesuai jadwal. Hasil pemeriksaan mikroskopis berupa hasil positif (dengan gradasi scanty, 1+, 2+, 3+) serta hasil negatif. Interpretasi hasil pemeriksaan mikroskopis dapat dilihat pada dokumen Petunjuk Teknis Pemeriksaan Mikroskopis TB.<sup>3</sup>

#### 2.1.6.4 Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan bertujuan untuk menumbuhkan dan mengidentifikasi kuman MTb menggunakan media media padat (Lowenstein Jensen / LJ) atau media cair (Mycobacteria Growth Indicator Tube / MGIT). Masing-masing metode tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan. Biakan menggunakan media padat relatif lebih murah dibanding media cair tetapi memerlukan waktu yang lebih lama yaitu 3-8 minggu. Sebaliknya bila menggunakan media cair hasil biakan sudah dapat diketahui dalam waktu 1-2 minggu tetapi memerlukan biaya yang lebih mahal. Hasil pemeriksaan biakan dengan media padat adalah hasil positif (dengan gradasi) maupun negatif, sedangkan hasil pemeriksaan biakan dengan media cair adalah hasil positif (tanpa gradasi) dan negatif.<sup>3</sup>

### 2.1.6.5 Alur Diagnosis

Diagnosis TB resisten obat dipastikan berdasarkan uji kepekaan *M. tuberculosis* kompleks, baik menggunakan metode fenotipik maupun genotipik. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan nomor 67 tahun 2016, penegakan diagnosis TB dilakukan menggunakan TCM maupun mikroskopis sesuai gambar berikut.<sup>3</sup>



Gambar 2.1 Alur Diagnosis TB RO

Jumlah spesimen dahak yang diperlukan untuk pemeriksaan dahak dengan kualitas yang bagus. Kualitas dahak yang baik adalah dahak mukopurulen TCM sebanyak 2 (dua)

dahak dengan kualitas yang bagus. Kualitas dahak yang baik adalah dahak mukopurulen dengan volume 3-5 ml. Dahak dapat berasal dari pengambilan Sewaktu- Pagi, Pagi-Sewaktu maupun Sewaktu-Sewaktu dengan syarat jarak pengambilan minimal 2 jam. Satu dahak diperiksa TCM, satu dahak lain akan disimpan jika diperlukan pengulangan TCM yaitu pada hasil indeterminate, invalid, error, no result, serta pada hasil Rif Resistan pada kelompok risiko rendah TB RO.<sup>3</sup>

Berdasarkan faktor risiko kejadian TB RO, terdapat kelompok risiko tinggi TB RO (berasal dari kriteria terduga TB RO) dan risiko rendah TB RO (berasal dari selain kriteria terduga TB RO). Pasien dengan hasil Mtb Resistan Rifampisin dari kelompok risiko rendah TB RO harus dilakukan pemeriksaan TCM ulang menggunakan dahak kedua yang berkualitas baik di fasyankes TCM asal. Pengulangan hanya dilakukan sebanyak 1 kali. Terdapat beberapa kemungkinan hasil pengulangan sebagai berikut<sup>3</sup>:

- a. Hasil TCM kedua adalah Rif Res, maka pasien terkonfirmasi sebagai Rif Res.
- b. Hasil TCM kedua adalah Rif Sen, maka pasien dinyatakan sebagai pasien TB Rif Sen.
- c. Hasil TCM kedua adalah Neg, Indeterminate, Error, Invalid maupun No Result, maka tidak diperbolehkan dilakukan pengulangan lagi. MTb telah terkonfirmasi, namun resistansi terhadap Rifampisin tidak diketahui. Karena pasien berasal dari kelompok risiko rendah TB RO, pasien dinyatakan sebagai pasien TB Rif Sen.

#### **2.1.7 Penatalaksanaan MDR-TB**

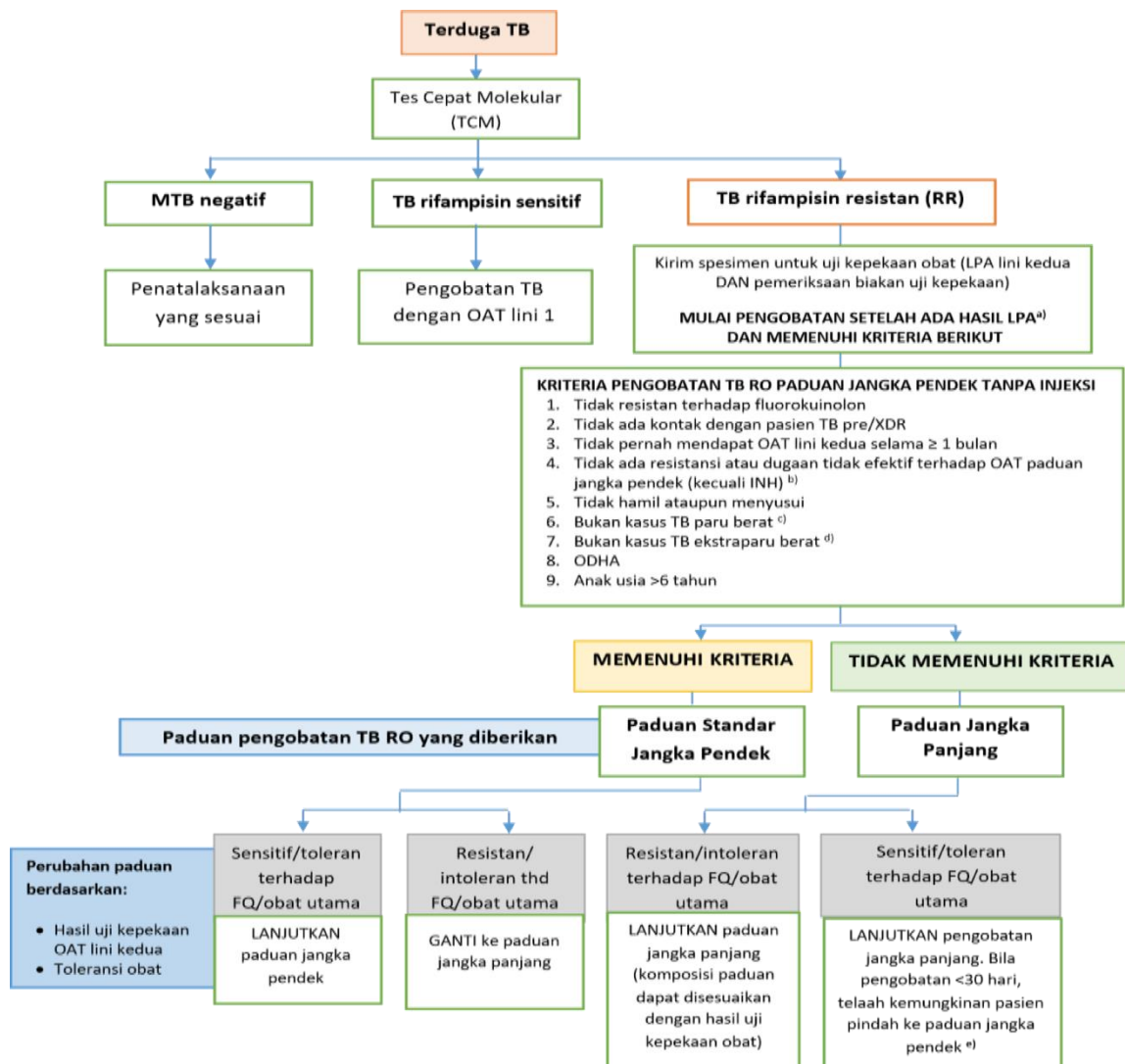
Penatalaksanaan TB resistensi ganda ini memerlukan seorang spesialis yang ahli dibidangnya. Tiga hal penting dan perlu diperhatikan pada penatalaksanaan TB resistensi ganda adalah teknik diagnostik,

pemberian obat, dan kepatuhan. Dengan pemilihan panduan obat yang tepat maka diharapkan separuh penderita TB resistensi ganda ini akan sembuh dan bisa diselamatkan kemungkinan terjadinya komplikasi dan kematian. Untuk dapat menyusun panduan yang tepat bagi setiap penderita diperlukan beberapa informasi mengenai hasil tes resistensi kuman tuberkulosis, riwayat pengobatan dan pola resistensi kuman di lingkungan masyarakat penderita menetap. Bila data resistensi baru tidak ada maka data resistensi lama dapat dipakai apabila belum ada OAT yang dipakai penderita setelah tes resistensi dilakukan atau OAT yang dipakai setelah tes resistensi tersebut memang terbukti terdiri dari paduan obat yang masif sensitif. Bila tidak didapat tiga obat yang sensitif maka OAT yang dipilih adalah yang belum pernah dipakai penderita dan menurut data resistensi di mana penderita bertempat tinggal jarang yang resisten.<sup>28</sup>

Semua pasien TB RO perlu menjalani pemeriksaan awal, pemeriksaan selama pengobatan berlangsung sampai selesai pengobatan, dan pemeriksaan setelah selesai masa pengobatan. Persiapan awal pengobatan meliputi pemeriksaan penunjang yang bertujuan untuk mengetahui kondisi awal berbagai fungsi organ (ginjal, hati, jantung), pemeriksaan elektrolit, dan berbagai pemeriksaan laboratorium lain. Pemeriksaan selama pasien dalam masa pengobatan TB RO bertujuan untuk memantau perkembangan pengobatan dan efek samping obat.<sup>3</sup>

Pengobatan TB RO harus bisa dimulai dalam waktu 7 hari setelah diagnosis pasien ditegakkan. Pengobatan untuk pasien TB RO diberikan dengan rawat jalan (ambulatory) sejak awal dan diawasi setiap hari secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO). Sesuai dengan rekomendasi WHO tahun 2020, pengobatan TB RO di Indonesia saat ini menggunakan paduan tanpa obat injeksi, yang terbagi menjadi dua, yaitu paduan pengobatan jangka pendek (9–11 bulan) dan jangka panjang (18–20 bulan).<sup>3</sup>

### 2.1.7.1 Alur Pengobatan MDR-TB<sup>3</sup>



Gambar 2.2 Alur Pengobatan MDR-TB

#### Penjelasan alur:

1. Untuk semua pasien TB RR, ambil dua (2) contoh uji berkualitas baik, satu (1) contoh uji untuk pemeriksaan LPA lini kedua dan satu (1) dahak untuk pemeriksaan biakan dan uji kepekaan fenotipik. Hasil LPA lini kedua akan keluar dalam waktu 7 hari, sedangkan hasil uji kepekaan fenotipik akan keluar dalam waktu 2–3 bulan.
2. Sebelum memulai pengobatan TB RO, perlu dilakukan pengkajian riwayat pasien untuk mengetahui apakah pasien

memenuhi kriteria untuk mendapatkan paduan pengobatan jangka pendek. Kajian yang dilakukan ialah berdasarkan anamnesis ataupun hasil pemeriksaan yang meliputi hal-hal berikut:

- Apakah terdapat resistansi terhadap fluorokuinolon (tanyakan bila pasien memiliki riwayat mengkonsumsi levofloksasin/moksifloksasin  $\geq 1$  bulan atau pernah berobat TB RO sebelumnya dan memiliki hasil uji kepekaan OAT)
- Apakah pasien memiliki kontak erat yang merupakan pasien terkonfirmasi TB pre-XDR ataupun TB XDR, yang diobati maupun tidak diobati
- Apakah pasien pernah mendapatkan pengobatan TB RO dengan levofloksasin/ moksifloksasin, clofazimin, etionamid atau bedaquiline selama  $\geq 1$  bulan
- Apakah penyakit TB pasien merupakan kasus TB paru ataupun ekstraparu berat
- Apakah pasien dalam keadaan hamil atau sedang menyusui

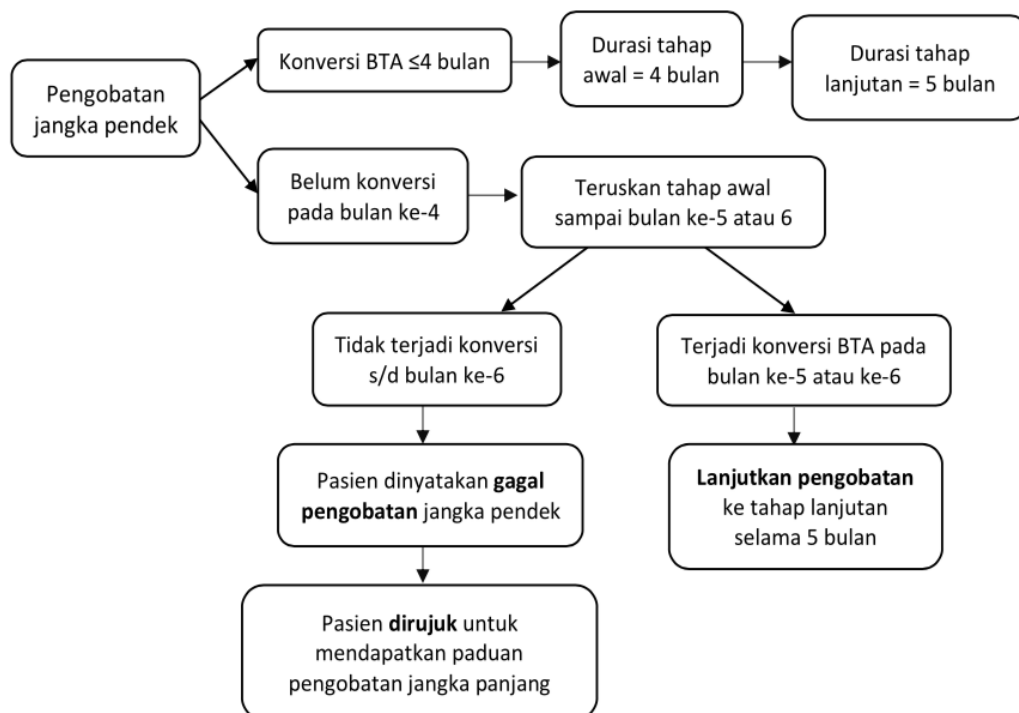
**Keterangan:**

- a. Hasil LPA ditunggu maksimal 7 hari. Bila  $>7$  hari hasil LPA belum keluar, pengobatan harus segera dimulai berdasarkan kriteria yang ada di kotak.
- b. Resistansi INH dengan mutasi salah satu dari inhA atau katG (tetapi tidak keduanya) dapat diberikan paduan pengobatan jangka pendek.

- c. Yang termasuk kasus TB paru berat ialah:

Kerusakan parenkimal luas (lesi sangat lanjut dengan definisi luas lesi melebihi lesi lanjut sedang, tetapi kavitas ukuran lebih dari 4 cm). Lesi lanjut sedang didefinisikan sebagai luas sarang-sarang yang berupa bercak tidak melebihi luas satu paru, bila ada kavitas ukurannya tidak lebih 4 cm, bila ada konsolidasi tidak lebih dari 1 lobus; atau terdapat kavitas di kedua lapang paru.

- d. Yang termasuk kasus TB ekstraparu berat ialah TB meningitis, TB tulang (osteoartikular), TB spondilitis, TB milier, TB perikarditis, TB abdomen.
- e. Pasien dapat dipertimbangkan untuk pindah dari paduan pengobatan jangka panjang ke paduan jangka pendek bila bukan merupakan kasus TB RO paru/ekstraparu berat dan pasien tidak hamil.



Gambar 2.3 Alur Pengobatan MDR-TB Jangka Pendek

### 2.1.7.2 Pengobatan MDR-TB Jangka Pendek<sup>3</sup>

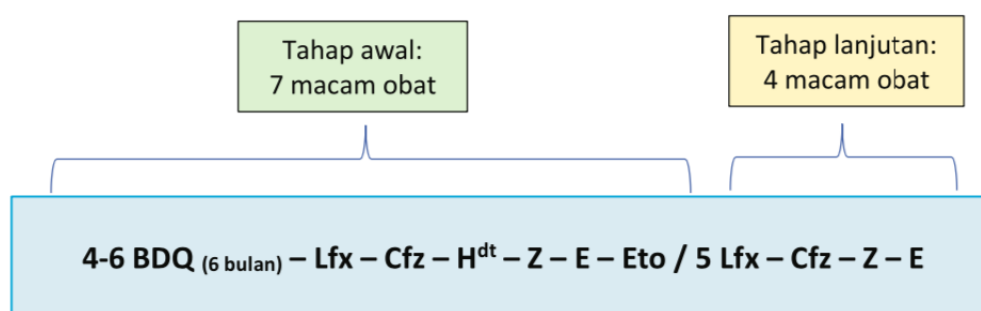
Kriteria Penetapan Pasien untuk Paduan Pengobatan TB RO Jangka Pendek Pada paduan pengobatan TB RO jangka pendek, kriteria pasien TB RR/ MDR yang bisa mendapatkan paduan ini adalah:

- Tidak resistan terhadap fluorokuinolon
- Tidak ada kontak dengan pasien TB pre/XDR
- Tidak pernah mendapat OAT lini kedua selama  $\geq 1$  bulan
- Tidak ada resistansi atau dugaan tidak efektif terhadap OAT pada paduan jangka pendek (kecuali resistan INH dengan

mutasi inhA atau katG).

- Tidak sedang hamil atau menyusui
- Bukan kasus TB paru berat
- Bukan kasus TB ekstraparu berat
- Pasien TB RO (paru ataupun ekstraparu) dengan HIV
- Anak usia lebih dari 6 tahun

Paduan pengobatan TB RO jangka pendek tanpa injeksi terdiri dari 7 jenis obat pada tahap awal dan 4 jenis obat pada tahap lanjutan, dengan komposisi sebagai berikut:



Gambar 2.4 Tahap Dan Jenis Obat Pengobatan MDR-TB Jangka Pendek

Prinsip pemberian paduan pengobatan TB RO jangka pendek tanpa injeksi adalah:

- Sebelum pengobatan, direkomendasikan untuk menunggu hasil uji kepekaan obat terhadap florokuinolon (hasil LPA lini kedua), namun bila hasil LPA tidak tersedia hingga hari ke-7, pengobatan harus segera dimulai dan pemilihan paduan pengobatan didasarkan pada hasil anamnesis dan riwayat pengobatan TB/TB RO sebelumnya.
- Durasi total pengobatan adalah 9–11 bulan, dengan tahap awal selama 4 bulan (bila terjadi konversi BTA pada atau sebelum bulan ke-4) dan tahap lanjutan selama 5 bulan. Pasien dengan hasil pemeriksaan BTA atau biakan awal negatif dapat diberikan tahap awal selama 4 bulan. Kondisi klinis dan radiologis harus dipantau untuk memastikan terjadi perbaikan.
- Bila belum terjadi konversi BTA pada bulan ke-4, tahap awal

pengobatan dapat diperpanjang sampai bulan ke-5 atau bulan ke-6 (bergantung pada waktu konversi BTA). Pemeriksaan LPA lini kedua dan uji kepekaan obat harus diulang bila hasil pemeriksaan BTA pada bulan ke-4 masih positif.

- Pada paduan jangka pendek, bedaquiline tetap diberikan selama 6 bulan tanpa memperhatikan durasi tahap awal pengobatan.
- Bila tidak terjadi konversi BTA pada bulan ke-6, pengobatan paduan jangka pendek harus dihentikan dan hasil pengobatan pasien dicatat sebagai “Gagal pengobatan”. Pasien didaftarkan kembali atau dirujuk untuk mendapatkan paduan pengobatan TB RO jangka panjang.
- Semua obat diminum satu kali sehari, 7 hari dalam seminggu (setiap hari), kecuali bedaquiline yang diminum setiap hari pada 2 minggu pertama dan 3x seminggu pada 22 minggu berikutnya (total Bdq diminum selama 24 minggu).

#### **2.1.7.3 Pengobatan MDR-TB Jangka Panjang<sup>3</sup>**

Pengobatan TB RO dengan paduan jangka panjang (18–24 bulan) diberikan pada pasien yang tidak bisa mendapatkan paduan pengobatan jangka pendek. Berbeda dengan paduan jangka pendek, paduan pengobatan TB RO jangka panjang dapat dimodifikasi sesuai kondisi pasien (individualized) –sehingga disebut juga sebagai paduan individual– untuk dapat meningkatkan efektivitas dan keamanan dari paduan ini dalam mengobati pasien TB RO.

Kriteria pasien TB RO yang dapat diberikan paduan pengobatan jangka panjang adalah sebagai berikut:

- Pasien TB RR/ MDR dengan resistansi terhadap florokuinolon (TB pre-XDR)
- Pasien TB XDR
- Pasien gagal pengobatan jangka pendek sebelumnya
- Pasien TB RO yang pernah mendapatkan OAT lini kedua

selama  $\geq 1$  bulan

- Pasien TB RR/ MDR yang terbukti atau diduga resistan terhadap Bedaquiline, Clofazimine atau Linezolid
- Pasien TB MDR dengan hasil LPA terdapat mutasi pada inhA dan katG
- Pasien TB RR/MDR paru dengan lesi luas, kavitas di kedua lapang paru
- Pasien TB RR/MDR ekstra paru berat atau dengan komplikasi (yang harus diobati jangka panjang), seperti TB meningitis, TB tulang, TB spondilitis, TB milier, TB perikarditis, TB abdomen
- Pasien TB RO dengan kondisi klinis tertentu, misalnya alergi berat / intoleran terhadap obat-obatan pada paduan jangka pendek
- Ibu hamil, menyusui

Komposisi pengobatan TB RO jangka panjang disesuaikan dengan pola resistansi dan kondisi klinis pasien. Adapun langkah penyusunan paduan jangka panjang berdasarkan rekomendasi WHO.

| Kelompok Obat                                                                                                                                                             | Nama Obat                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Grup A<br><i>Pilih semua (<b>tiga</b>) obat</i>                                                                                                                           | Levofloxacin (Lfx) atau Moxifloxacin (Mfx) |
|                                                                                                                                                                           | Bedaquiline (Bdq)                          |
|                                                                                                                                                                           | Linezolid (Lzd)                            |
| Grup B<br><i>Pilih semua (<b>dua</b>) obat</i>                                                                                                                            | Clofazimine (Cfz)                          |
|                                                                                                                                                                           | Sikloserin (Cs)                            |
| Grup C<br><i>Apabila jumlah obat dari grup A + B belum mencukupi 5 jenis obat, maka <b>tambahkan 1</b> atau lebih obat dari grup C untuk melengkapi paduan pengobatan</i> | Etambutol (E)                              |
|                                                                                                                                                                           | Delamanid (Dlm)                            |
|                                                                                                                                                                           | Pirazinamid (Z)                            |
|                                                                                                                                                                           | Amikasin (Am) atau Streptomisin (S)        |
|                                                                                                                                                                           | Etionamid (Eto) atau Protionamid (Pto)     |
|                                                                                                                                                                           | P-asam aminosalisilat (PAS)                |

### Gambar 2.5 Pembagian Kelompok Obat MDR-TB Jangka Panjang

Prinsip pemberian paduan jangka panjang tanpa injeksi ialah:

- Pengobatan dimulai dengan lima obat TB yang diperkirakan efektif dan terdapat setidaknya tiga obat setelah penggunaan bedaquiline dihentikan.
- Paduan pengobatan yang ideal terdiri dari tiga obat Grup A dan dua obat Grup B.
- Bila dari Grup A dan Grup B tidak memenuhi lima (5) obat maka diambilkan obat dari grup C untuk melengkapi jumlah obat dalam paduan.
- Setelah pemberian bedaquiline dihentikan (setelah 6 bulan), paduan pengobatan harus terdiri dari minimal tiga (3) obat.
- Obat pada Grup C diurutkan berdasarkan rekomendasi penggunaan (urutan atas yang paling direkomendasikan).

Contoh paduan pengobatan TB RO jangka panjang tanpa injeksi yang dapat diberikan:

**6 Bdq – Lfx atau Mfx – Lzd – Cfz – Cs / 14 Lfx atau Mfx– Lzd – Cfz – Cs**

### Gambar 2.6 Jenis Obat Pengobatan MDR-TB Jangka Panjang

Paduan pengobatan TB RO jangka panjang harus menyesuaikan dengan riwayat pengobatan dan kondisi klinis pasien (termasuk hasil uji kepekaan OAT lini kedua yang tersedia, riwayat intoleransi terhadap penyakit, dan adanya penyakit komorbid yang dapat menyebabkan interaksi OAT dengan obat lain yang juga dikonsumsi). Beberapa contoh paduan pengobatan TB RO jangka panjang yang disesuaikan dengan kondisi pasien dan langkah penyusunan paduan yang sesuai dengan rekomendasi WHO terbaru (2020).

# Pengobatan Panduan Jangka Panjang

| No. | Kondisi atau pola resistansi pasien             | Jumlah obat yang KONTRA-INDIKASI | Jumlah obat yang DAPAT DITAMBAHKAN |        |             | Contoh paduan pengobatan jangka panjang yang dapat diberikan                          |
|-----|-------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                 |                                  | Grup A                             | Grup B | Grup C      |                                                                                       |
| 1.  | Pasien TB RR/ MDR yang tidak bisa STR           | Tidak ada                        | 3                                  | 2      | Tidak perlu | 6 Bdq – Lfx – Lzd – Cfz – Cs / 14 Lfx – Lzd – Cfz – Cs                                |
| 2.  | Resistan / kontraindikasi Bdq                   | 1 obat Grup A (Bdq)              | 2                                  | 2      | 1           | 20 Lfx atau Mfx – Lzd – Cfz – Cs – E (atau obat lain dari Grup C)                     |
| 3.  | Resistan FQ (TB pre-XDR) atau kontraindikasi FQ | 1 obat Grup A (FQ)               | 2                                  | 2      | 1           | 6 Bdq – Lzd – Cfz – Cs – E / 14 Lzd – Cfz – Cs – Z (atau obat lain dari Grup C)       |
| 4.  | Resistan / kontraindikasi Lzd                   | 1 obat Grup A (Lzd)              | 2                                  | 2      | 1           | 6 Bdq – Lfx – Cfz – Cs – E / 14 Lfx – Cfz – Cs – Z (atau obat lain dari Grup C)       |
| 5.  | Resistan / kontraindikasi Bdq dan FQ            | 2 obat Grup A                    | 1                                  | 2      | 2           | 20 Lzd – Cfz – Cs – Dlm (6 bulan) – E (atau obat lain dari Grup C)                    |
| 6.  | Resistan / kontraindikasi Bdq dan Lzd           | 2 obat Grup A                    | 1                                  | 2      | 2           | 20 Lfx atau Mfx – Cfz – Cs – Dlm (6 bulan) – Z (atau obat lain dari Grup C)           |
| 7.  | Resistan / kontraindikasi FQ dan Lzd            | 2 obat Grup A                    | 1                                  | 2      | 2           | 6 Bdq – Cfz – Cs – E – Z / 14 Cfz – Cs – E – Z (atau obat lain dari Grup C)           |
| 8.  | Pasien TB RR/ MDR yang gagal pengobatan STR     | 2 obat Grup A, 1 obat Grup B     | 1                                  | 1      | ≥ 3         | 20 Lzd – Cs – Dlm – Z – E – PAS atau kombinasi obat Grup C lain sesuai kondisi pasien |

| No. | Kondisi atau pola resistansi pasien              | Jumlah obat yang KONTRA-INDIKASI | Jumlah obat yang DAPAT DITAMBAHKAN |        |        | Contoh paduan pengobatan jangka panjang yang dapat diberikan             |
|-----|--------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                  |                                  | Grup A                             | Grup B | Grup C |                                                                          |
| 9.  | Resistan / intoleran terhadap Cfz atau Cs        | 1 obat Grup B (Cfz atau Cs)      | 3                                  | 1      | 1      | 6 Bdq – Lfx – Lzd – Cfz atau Cs – Z / 14 Lfx – Lzd – Cfz atau Cs – Z     |
| 10. | Resistan / intoleran terhadap Cfz dan Cs         | Semua (2) obat Grup B            | 3                                  | 0      | 2      | 6 Bdq – Lfx – Lzd – Dlm – Eto / 14 Lfx – Lzd – Eto                       |
| 11. | Resistan / kontraindikasi Bdq (A) dan Cfz (B)    | 1 obat Grup A, 1 obat Grup B     | 2                                  | 1      | 2      | 6 Lfx atau Mfx – Lzd – Cs – Dlm – E / 14 Lfx atau Mfx – Lzd – Cs – E     |
| 12. | Resistan / kontraindikasi FQ (A) dan Cs (B)      | 1 obat Grup A, 1 obat Grup B     | 2                                  | 1      | 2      | 6 Bdq – Lzd – Cfz – Eto – Z / 14 Lzd – Cfz – Eto – Z                     |
| 13. | Resistan / kontraindikasi Bdq (A) dan Cfz dan Cs | 1 obat Grup A, 2 obat Grup B     | 2                                  | 0      | ≥ 3    | 6 Lfx atau Mfx – Lzd – Dlm – Z – Eto / 14 Lfx atau Mfx – Lzd – Z – Eto   |
| 14. | Resistan / kontraindikasi Lzd (A) dan Cfz dan Cs | 1 obat Grup A, 2 obat Grup B     | 2                                  | 0      | ≥ 3    | 6 Bdq – Lfx atau Mfx – Dlm – Z – E – Eto / 14 Lfx atau Mfx – Z – E – Eto |

Gambar 2.7 Panduan Pengobatan MDR-TB Jangka Panjang Berdasarkan Kondisi Pasien

Durasi pengobatan TB RO jangka panjang ialah 18 bulan dan 16 bulan setelah terjadi konversi biakan. Prinsipnya adalah sebagai berikut:

- Jika konversi biakan terjadi pada bulan ke-1 atau 2, durasi total pengobatan jangka panjang ialah 18 bulan.
- Jika konversi biakan terjadi pada bulan ke-3 atau lebih, maka durasi pengobatan pasien ditambahkan 16 bulan setelah konversi (n+16 bulan).
- Bila pasien tidak mengalami konversi biakan pada bulan ke-8 pengobatan, maka pasien dinyatakan “Gagal pengobatan”. Pasien harus didaftarkan ulang dan memulai pengobatan jangka panjang dari awal dengan komposisi obat sesuai dengan hasil uji kepekaan terbaru.

| Waktu konversi<br>biakan (Bulan ke-) | Perhitungan durasi<br>pengobatan | Durasi total pengobatan TB<br>RO jangka panjang |
|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1                                    | N/A                              | 18 bulan                                        |
| 2                                    | 2 + 16 bulan                     | 18 bulan                                        |
| 3 – 7                                | n + 16 bulan                     | 19 – 23 bulan                                   |
| 8                                    | 8 + 16 bulan                     | 24 bulan                                        |

Gambar 2.8 Durasi Pengobatan MDR-TB Jangka Panjang Berdasarkan Waktu Konversi

### BAB III

#### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL

##### 3.1 Kerangka Teori

