

## **BAB II**

### **TINJAUAN TEORI**

#### **A. Tuberkulosis (TB)**

##### 1. Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri yaitu *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC). Bakteri penyebab tuberkulosis dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA), meliputi : *M. tuberculosis*, *M. Leprae*, dsb (Kemenkes, 2018). *M.Tuberculosis* merupakan patogen mematikan yang dapat menyerang parenkim paru dan organ tubuh yang lain seperti tulang, ginjal dan nodus limfe (Herawati, 2018). Bakteri penyebab tuberkulosis sangat bergantung pada inang untuk memenuhi kebutuhan nutrisinya, sehingga tidak memiliki kapasitas untuk hidup dan bereplikasi di luar tubuh manusia (Mishra, 2018).

Tuberkulosis merupakan jenis penyakit kronik yang dapat menimbulkan permasalahan serius yang mempengaruhi kualitas hidup penderita. Gangguan yang signifikan pada kehidupan sosial seperti adanya stigma dan diskriminasi bisa dialami oleh pasien yang hidup dengan tuberkulosis (Abioye, 2011). Penyakit tuberkulosis menjadi salah satu dari 10 penyakit terbesar di dunia dengan penyebab kematian utama dari satu agen infeksius diatas penyakit HIV/AIDS (WHO, 2020).

## 2. Epidemiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis telah tercatat dalam sejarah sangat lama ketika pertama kali dijelaskan oleh Hippocrates pada 400 SM. Mulai dikenal kembali pada tahun 1020 ketika Ibnu Sina mengidentifikasi tuberkulosis paru sebagai penyakit menular dan mengenali hubungannya dengan diabetes serta dapat menyebar melalui kontak dengan tanah dan air. Hingga pada tahun 1882, Robert Koch menemukan agen penyebab tuberkulosis yaitu *Mycobacterium tuberculosis* (Mishra, 2018).

Tuberkulosis masih menjadi masalah kesehatan global, estimasi kasus tuberkulosis pada tahun 2020 diperkirakan terdapat sekitar 1,3 juta namun kasus tuberkulosis di seluruh dunia cenderung menurun dari tahun sebelumnya yaitu sebanyak 10 juta jiwa menjadi 9,9 juta jiwa pada tahun 2020. Penurunan ini terjadi karena dampak dari pandemi Covid-19 yang menyebabkan turunnya jumlah orang baru yang di tes tuberkulosis sebanyak 18%. Tuberkulosis dapat menginfeksi seluruh golongan tidak memandang usia maupun jenis kelamin, individu yang terinfeksi tuberkulosis di seluruh dunia mayoritas berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 5,6 juta atau sebesar 56%, perempuan sebanyak 3,3 juta atau sebesar 33% dan sekitar satu juta atau sebesar 11% merupakan anak-anak (WHO, 2020).

Secara geografis, berdasarkan data WHO pada tahun 2020 didapatkan bahwa kasus tuberkulosis terbanyak berada di wilayah Asia Tenggara yaitu sebesar 43%, Afrika 25% dan Pasifik Barat (18%). Indonesia menduduki urutan ketiga dari delapan negara dengan beban kasus tuberkulosis tertinggi

didunia yaitu sebanyak 845.000 jiwa atau sebesar 8,4%, dibawah India sebesar 26% dan Cina sebesar 8,5%. Angka kematian di Indonesia menduduki urutan ketiga setelah India dan Nigeria yaitu sebanyak 97.000 jiwa (WHO, 2021)

Pada tahun 2021, jumlah kasus tuberkulosis di Indonesia terdapat sebanyak 397.377 jiwa yang meningkat dari tahun sebelumnya yaitu sebanyak 351.936 jiwa. Jawa Barat dengan jumlah penderita tuberkulosis sebanyak 91.368 jiwa menduduki urutan pertama provinsi dengan jumlah kasus tuberkulosis tertinggi diatas Jawa Tengah (43.121) dan Jawa Timur (18.821). Pada tahun yang sama total kasus ketiga provinsi tersebut mencapai 44% kasus nasional (Kemenkes, 2021).

Pencapaian target global merupakan tonggak pencapaian program pengendalian TB nasional yang utama, cakupan pengobatan TB atau *Treatment Coverage* (TC) Indonesia pada setiap provinsi masih belum mencapai target yang diharapkan yaitu sebesar 85%, capaian tertinggi berada di provinsi Jawa Barat yang mencatat TC sebesar 73% yang masih jauh dari target nasional. Kasus tuberkulosis terbanyak ditemukan pada kelompok umur 45-54 tahun yaitu sebesar 17,5%, diikuti kelompok umur 25-34 tahun sebesar 17,1% dan 15-24 tahun sebesar 16,9%. Selain itu data menunjukkan jenis kelamin laki-laki memiliki presentase yang lebih besar yaitu 57,5%, sedangkan perempuan yaitu sebesar 42,5% (Kemenkes, 2021).

### 3. Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis disebabkan oleh Bakteri Tahan Asam (BTA) yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini dapat menyebar ketika penderita TB batuk maupun bersin dan orang lain menghirup *droplet nucleus* (<5 *microns*) yang mengandung bakteri TB tersebut. *Droplet* yang merupakan partikel kecil berdiameter 1 hingga 5  $\mu\text{m}$  dapat menampung 1-5 basilli dan bersifat sangat infeksius, selain itu *droplet* juga dapat bertahan di dalam udara hingga 4 jam. Ukurannya yang sangat kecil membuat *droplet* ini memiliki kemampuan mencapai ruang alveolar dalam paru yang menjadi tempat bakteri untuk kemudian melakukan replikasi (Kepmenkes, 2019).

Penyakit tuberkulosis menyebar dengan cara yang sama dengan flu, tetapi penyakit ini tidak menular dengan mudah. Terdapat tiga faktor yang menentukan transmisi TB, yaitu jumlah organisme yang keluar dalam *droplet*, konsentrasi organisme dalam udara (volume dan ruang ventilasi) dan lama seseorang menghirup udara yang terkontaminasi (Kepmenkes, 2019). Selain itu, tidak semua penderita TB dapat menularkan TB melalui *droplet*. Anak dengan TB atau orang dengan infeksi TB yang terjadi di luar paru-paru (TB ekstra paru) menular melalui darah yang terinfeksi bakteri tuberkulosis (Aini, 2017).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) berbentuk batang lengkung, tidak motil serta gram positif lemah atau tidak dapat diwarnai secara konvensional, tetapi bakteri ini tahan terhadap pewarnaan asam pada metode Ziehl-Neelsen karena Mtb memiliki dinding sel yang tebal yang terdiri atas

lilin dan asam lemak (*lipid*) sehingga dikenal sebagai Bakter Tahan Asam (BTA). Mtb memiliki panjang sekitar 1-4  $\mu\text{m}$  dan tebal sekitar 0,3-0,6  $\mu\text{m}$  serta bersifat pleimorfik, tidak bergerak dan tidak membentuk spora (Paramarta, 2016).

Penularan TB terjadi diruangan gelap dan minim ventilasi yang membuat bakteri dapat bertahan dalam waktu yang lebih lama, kontak dekat dalam waktu yang lama dengan orang terinfeksi dapat meningkatkan risiko penularan. Cahaya matahari dapat langsung membunuh bakteri Mtb dengan cepat, namun bakteri ini akan bertahan lebih lama di dalam keadaan yang gelap. Bakteri Mtb yang sangat kecil dan bersifat aerob dapat bertahan beberapa jam dalam tempat yang lembab dan kering dengan suhu 18°C – 30°C (Widiarsih, 2015).

Infeksi TB terjadi ketika menghirup 1 hingga 10 basil, kasus yang paling infeksius adalah penularan dari pasien dengan hasil pemeriksaan sputum positif, dengan hasil 3+. Pasien dengan hasil pemeriksaan sputum negatif bersifat tidak terlalu infeksius. Individu dengan TB laten tidak bersifat infeksius, karena bakteri yang menginfeksi mereka tidak bereplikasi dan tidak dapat melakukan transmisi ke organisme lain. Bakteri Mtb dapat bertahan dalam tubuh dalam keadaan laten selama bertahun-tahun, lalu dapat aktif kembali dan menyebabkan individu tersebut terinfeksi (Bloom, 2017).

#### 4. Patofisiologi Tuberkulosis

Penyakit tuberkulosis dapat menular ketika penderita tuberkulosis paru mengeluarkan bakteri *M. tuberculosis* melalui *droplet* saat batuk. Sekitar 5%

hingga 10% orang yang terpapar *M. tuberculosis* akan berkembang menjadi tuberkulosis aktif selama hidup mereka. Infeksi bergantung pada kapasitas virulensi bakteri dan kemampuan bakteriosid makrofag alveolus yang mencernanya. Bakteri tuberkulosis yang masuk ke alveolus akan segera diatasi oleh mekanisme immunologis non spesifik dalam tubuh. Pada sebagian kasus, makrofag yang berfungsi menghancurkan sebagian bakteri tuberkulosis tidak mampu menghancurkan bakteri tersebut karena memiliki struktur dinding sel yang sangat kuat sehingga bereplikasi dalam makrofag dan terus berkembang biak hingga akhirnya membentuk koloni di lokasi tersebut (Marlinae, 2019).

Struktur dinding sel bakteri *M. tuberculosis* bersifat sangat unik jika dibandingkan dengan organisme prokariot lainnya, karena dinding ini memberikan barrier berupa kekedapan yang sangat kuat terhadap komponen berbahaya serta obat, sehingga dinding sel ini memainkan peran dasar dalam keganasan bakteri ini. Kelebihan tersebut diakibatkan oleh kandungan lipid kompleks yang tinggi yaitu sekitar 60% dinding sel mikobakteri adalah lipid (Brennan, 2008).

Bakteri akan terus tumbuh dalam 2-12 minggu dan jumlahnya akan mencapai  $10^3$ - $10^4$ , jumlah ini cukup untuk menimbulkan strategi pertahanan lain yang dilakukan tubuh yaitu dengan mengirim sejumlah sel pertahanan di kelenjar limfa yang mengelilingi area infeksi, lalu sel tersebut mulai membentuk suatu gumpalan sel yang keras (*tubercle*). Sel tersebut membantu tubuh untuk membunuh bakteri tuberkulosis melalui pembentukan dinding

pengecuh penyebaran infeksi yang lebih lanjut. Pada beberapa kasus, sel pertahanan ini juga tidak mampu untuk membunuh semua bakteri tuberkulosis, sehingga bakteri yang bertahan masuk kedalam status *dormant* dan dapat bertahan lama dalam tubuh (Irianti, 2016).

Bakteri tuberkulosis tertidur pada status dorman ini dan penderita juga tidak menunjukkan adanya gejala dan tidak dapat menularkannya ke orang lain, kondisi penderita seperti ini disebut dengan tuberkulosis laten. Bakteri ini dapat kembali merusak dinding pertahanan kembali (*Secondary Tuberculosis Infection*). Keadaan tersebut dapat terjadi ketika imun tubuh sedang lemah dan tidak mampu melawan bakteri maupun saat bakteri mulai memperbanyak diri. Kondisi *Secondary Tuberculosis Infection* dapat terjadi dalam 5 tahun setelah infeksi pertama atau *Primary Infection* (WHO, 2004).

## 5. Gejala Klinis Tuberkulosis

Gejala umum penderita tuberkulosis atau dikenal dengan TB Aktif meliputi batuk >2 minggu, batuk berdahak bercampur darah, dapat disertai nyeri dada, sesak nafas, serta gejala lain seperti demam, berkeringat pada malam hari, kehilangan nafsu makan, kehilangan nafsu makan, kehilangan berat badan dan kelelahan (Desalu, 2013). Penderita tuberkulosis dewasa memiliki gejala yang kurang jelas daripada penderita yang lebih muda (Smeltzer, 2010). Sebagian besar penderita tuberkulosis terjadi di bagian paru-paru, penderita tuberkulosis paru-paru biasanya mengalami batuk dan terkadang batuk berdarah, penderita yang tidak tertangani dengan benar dapat

berdampak fatal khususnya pada penderita dengan infeksi HIV (Irianti, 2016).

## 6. Pengobatan Tuberkulosis

Obat anti-tuberkulosis (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB. Pengobatan TB merupakan salah satu upaya paling efisien untuk mencegah penyebaran lebih lanjut dari bakteri penyebab TB (Kemenkes, 2020). Pengobatan TB terdiri dari 2 tahap, yaitu :

### a. Tahap Awal

Tahap ini Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan meminimalisir pengaruh dari sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resistan sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan. Pengobatan tahap awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan. Pada umumnya dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit, daya penularan sudah sangat menurun setelah pengobatan selama 2 minggu pertama.

### b. Tahap Lanjutan

Pengobatan pada tahap lanjutan bertujuan membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh, khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Durasi tahap lanjutan selama 4 bulan. Pada fase lanjutan seharusnya obat diberikan setiap hari.

WHO menggolongkan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) menjadi lima golongan, yaitu :

- a. Golongan I (Obat lini pertama), meliputi Isoniazid (H), Rifampisin (R), Etambutol (E), Pirazinamid (Z) dan Streptomisin (S).
- b. Golongan II (Obat suntik lini kedua), meliputi Kanamisin (Km), Amikasin (Am), Kapreomisin (Cm).
- c. Golongan III (Golongan Fluorokuinolone), meliputi Levofloksasin (Lfx), Moksifloksasin (Mfx), Ofloksasin (Ofx).
- d. Golongan IV (Obat bakteriostatik lini kedua), meliputi Etionamid (Eto), Protionamid (Pto), Sikloserin (Cs), Terizidon (Trd), Para amino salisilat (PAS).
- e. Golongan V (Obat tidak direkomendasikan dan belum jelas efikasinya), meliputi Clofazimin (Cfz), Linezolid (Lzd), Amoksisilin (Amx) serta makrolid baru seperti Klaritomisin (Clr) dan Imipenem (Ipm).

## 7. Klasifikasi Tuberkulosis

Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 67 Tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis. Terduga pasien TB adalah seseorang yang mempunyai keluhan atau gejala klinis mendukung TB (sebelumnya dikenal sebagai terduga TB). Pasien TB yang terkonfirmasi bakteriologis adalah pasien TB yang terbukti positif bakteriologi pada hasil pemeriksaan mikroskopis langsung, TCM TB, atau biakan. Pasien tuberkulosis di klasifikasikan sebagai berikut :

a. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi dari penyakit

1) Tuberkulosis Paru

TB paru adalah TB yang berlokasi pada parenkim (jaringan) paru. Milier TB dianggap sebagai TB paru karena adanya lesi pada jaringan paru. Pasien yang menderita TB paru dan sekaligus juga menderita TB ekstra paru, diklasifikasikan sebagai pasien TB paru.

2) Tuberkulosis Ekstraparu

TB Ekstraparu adalah TB yang terjadi pada organ selain paru, seperti : pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, sendi, selaput otak dan tulang. Limfadenitis TB dirongga dada (hilus dan atau mediastinum) atau efusi pleura tanpa terdapat gambaran radiologis yang mendukung TB pada paru, dinyatakan sebagai TB ekstra paru. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Diagnosis TB ekstra paru harus diupayakan secara bakteriologis dengan ditemukannya *Mycobacterium tuberculosis*. Bila proses TB terdapat di beberapa organ, penyebutan disesuaikan dengan organ yang terkena proses TB terberat.

b. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

1) Pasien baru TB

Pasien baru TB adalah pasien yang belum pernah mendapatkan OAT sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan ( dari 28 dosis bila memakai obat program).

## 2) Pasien yang pernah diobati TB

Pasien yang pernah diobati TB adalah pasien yang sebelumnya pernah menelan OAT selama 1 bulan atau lebih ( dari 28 dosis). Pasien ini selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan hasil pengobatan TB terakhir, yaitu :

- a) Pasien kambuh yaitu pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap pada akhir pengobatan dan saat ini ditegakkan diagnosis TB episode kembali (karena reaktivasi atau episode baru yang disebabkan reinfeksi).
- b) Pasien yang diobati kembali setelah gagal yaitu pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan gagal pada akhir pengobatan.
- c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*) yaitu pasien yang pernah menelan OAT 1 bulan atau lebih dan tidak meneruskannya selama lebih dari 2 bulan berturut-turut dan dinyatakan loss to follow up sebagai hasil pengobatan.
- d) Lain-lain yaitu pasien sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan hasil akhir pengobatannya tidak diketahui atau tidak didokumentasikan.

## 3) Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui yaitu pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan sebelumnya sehingga tidak dapat dimasukkan dalam salah satu kategori di atas.

c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat

Penting diidentifikasi adanya riwayat pengobatan sebelumnya karena terdapat risiko resistensi obat. Sebelum dimulai pengobatan sebaiknya dilakukan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan obat menggunakan tercepat yang telah disetujui WHO (TCM TB MTB/Rif atau LPA (*Hain test* dan *genoscholar*) untuk semua pasien dengan riwayat pemakaian OAT. Klasifikasi pasien TB berdasarkan status pengelompokan pasien disini berdasarkan hasil uji kepekaan contoh uji *Mycobacterium tuberculosis* terhadap OAT dan dapat berupa :

- 1) Mono resistan (TB MR) : *Mycobacterium tuberculosis* resistan terhadap salah satu jenis OAT lini pertama saja.
- 2) Poli resistan (TB PR): *Mycobacterium tuberculosis* resistan terhadap lebih dari satu jenis OAT lini pertama selain Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan.
- 3) Multi drug resistan (MDR TB): *Mycobacterium tuberculosis* resistan terhadap Isoniazid (H) dan Rifampisin (R) secara bersamaan, dengan atau tanpa diikuti resistan OAT lini pertama lainnya.
- 4) Extensive drug resistan (TB XDR): adalah MDR TB yang sekaligus juga *Mycobacterium tuberculosis* resistan 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): : terbukti resistan terhadap Rifampisin baik menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional), dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi. Termasuk dalam kelompok TB RR adalah semua bentuk TB MR, TB PR, MDR TB dan TB XDR yang terbukti resistan terhadap rifampisin.

d. Klasifikasi pasien TB berdasarkan status HIV

- 1) Kasus TB dengan HIV positif adalah kasus TB terkonfirmasi bakteriologis atau terdiagnosis klinis pada pasien yang memiliki hasil tes HIV-positif, baik yang dilakukan pada saat penegakan diagnosis TB atau ada bukti bahwa pasien telah terdaftar di register HIV (register pra ART atau register ART).
- 2) Kasus TB dengan HIV negatif adalah kasus TB terkonfirmasi bakteriologis atau terdiagnosis klinis pada pasien yang memiliki hasil negatif untuk tes HIV yang dilakukan pada saat ditegakkan diagnosis TB. Bila pasien ini diketahui HIV positif di kemudian hari harus kembali disesuaikan klasifikasinya.
- 3) Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui adalah kasus TB terkonfirmasi bakteriologis atau terdiagnosis klinis yang tidak memiliki hasil tes HIV dan tidak memiliki bukti dokumentasi telah terdaftar dalam register HIV. Bila pasien ini diketahui HIV positif dikemudian hari harus kembali disesuaikan klasifikasinya.

## **B. *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR TB)**

### 1. Definisi MDR TB

*Multiple-drug Resistance Tuberculosis* (MDR TB) merupakan keadaan penderita tuberkulosis yang resisten atau kebal terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yaitu isoniazid dan rifampisin sebagai OAT lini pertama yang paling ampuh untuk penderita tuberkulosis (CDC, 2017). Resistensi terhadap obat telah diamati sejak adanya OAT pertama yaitu *Streptomycin*, ketika ditemukannya dahak penderita bersih dari BTA secara sementara dan kembali mengeluarkan basil yang resisten terhadap *Streptomycin*. Penyebaran MDR TB yang berkelanjutan menjadi tantangan yang mendesak dan sulit dalam upaya pengendalian tuberkulosis global (Seung, 2015).

### 2. Epidemiologi MDR TB

Data global mencatat total penderita MDR TB meningkat dari tahun 2018 sebanyak 156.205 menjadi 177.100 pada 2019 dan menurun menjadi 150.359 pada tahun 2020 karena terjadinya pandemi Covid-19. MDR TB masih menjadi masalah utama kesehatan masyarakat, karena hanya satu dari tiga orang dengan MDR TB yang mengakses pengobatan (WHO, 2021). Penderita tuberkulosis dengan akses menuju fasilitas kesehatan yang sulit 2,6 kali lebih besar menderita MDR TB dibanding dengan penderita tuberkulosis dengan akses yang mudah (Janan, 2019).

Pada tahun 2020, Indonesia masuk urutan kedua negara dengan beban tuberkulosis tertinggi dibawah India. Jumlah kasus tuberkulosis di Indonesia meningkat dari tahun 2020 sebanyak 393.323 menjadi 443.236 pada tahun

2021. Selain itu, kasus MDR TB di Indonesia juga meningkat dari tahun 2020 sebanyak 7.921 jiwa menjadi 8.268 pada tahun 2021. Angka *Enrollment Rate* MDR TB di Indonesia meningkat dari tahun 2020 sebesar 58% menjadi 61% pada tahun 2021. Namun, belum mencapai target *Enrollment Rate* nasional yaitu sebesar 86%. Cakupan keberhasilan pengobatan MDR TB di Indonesia juga masih rendah yaitu sebesar 46%, sedangkan target nasional sebesar 75% (Kemenkes, 2021).

### 3. Penyebab MDR TB

Resistensi obat terhadap *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) merupakan hasil dari mutasi kromosom spontan dan acak yang mengakibatkan kelemahan terhadap agen tertentu. Mekanisme yang menyebabkan terjadinya resistensi obat meliputi aktivasi *efflux pump* pada permukaan bakteri, produksi enzim penginaktivasi obat dan gangguan aktivasi obat. Tingkat mutasi Isoniazid adalah  $10^{-5}$  dan Rifampisin adalah  $10^{-7}$ . Resistensi obat dapat terjadi melalui dua cara, yaitu resistensi primer dan sekunder. Resistensi primer berkembang ketika pasien terpapar dan terinfeksi dengan strain yang sudah resisten terhadap obat. Sedangkan, resistensi sekunder berkembang karena kepatuhan yang buruk terhadap pengobatan, malabsorpsi obat dan rejimen yang tidak memadai di antara pasien yang memakai obat TB. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa sebagian besar insiden MDR TB disebabkan oleh penularan daripada perolehan resistensi selama pengobatan di sebagian besar rangkaian beban tinggi (Jang, 2020).

Tuberkulosis yang resisten terhadap obat dapat terjadi ketika obat penderita TB tidak di konsumsi sesuai prosedur. Menurut CDC, bentuk penyalahgunaan konsumsi obat TB adalah sebagai berikut :

- a. Penderita tidak menyelesaikan pengobatan TB secara lengkap
- b. Kesalahan resep pengobatan dari penyedia layanan kesehatan (dosis atau lamanya waktu yang salah)
- c. Tidak tersedia obat untuk perawatan yang tepat
- d. Obat-obatan berkualitas buruk

Resistensi terhadap obat TB berhubungan dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Penderita dengan riwayat pengobatan sebelumnya lebih beresiko 4 kali lipat terjadinya resistensi, sedangkan kemungkinan terjadinya MDR TB sebesar 10 kali lipat dibanding penderita yang belum pernah diobati. Sebagian besar kasus MDR TB terjadi pada penderita TB yang mengalami pengobatan berulang (Getahun, 2015).

#### 4. Diagnosis MDR TB

Keberhasilan diagnosis dan pengobatan MDR TB didasarkan pada Uji Kepekaan Obat (DST) yang cepat dan tepat agar dapat digunakan untuk menentukan obat yang efektif. DST dibagi menjadi uji fenotipik dan uji genotipik. Uji fenotipik merupakan uji yang mengamati pertumbuhan atau penghambatan metabolik pada media bebas obat anti TB dan media yang mengandung obat, sedangkan uji genotipik merupakan uji molekuler yang mendeteksi gen yang berhubungan dengan resistensi obat (Jang, 2020).

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI tahun 2019, pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan Mtb dilakukan dengan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode fenotipik dan metode genotipik.

a. Metode Fenotipik

Metode ini menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen / LJ*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube / MGIT*). Media cair memiliki tingkat isolasi Mtb yang lebih tinggi serta membutuhkan lebih sedikit waktu untuk deteksi daripada media padat. Namun, lebih mahal dan membawa risiko peningkatan kontaminasi bakteri dan infeksi silang oleh mikobakteri non tuberkulosis. Di antara sistem kultur berbasis cairan, sistem yang paling umum digunakan adalah BACTEC 460 yang mendeteksi produksi karbon dioksida dan MGIT yang mendeteksi konsumsi oksigen (WHO, 2019). . Saat ini program TB menggunakan paket standar uji kepekaan yang menguji 5 (lima) obat berikut :

- 1) INH (dosis rendah dan dosis tinggi)
- 2) Ofloksasin / Levofloksasin
- 3) Kanamisin
- 4) Kapreomisin
- 5) Moksifloksasin (dosis rendah dan dosis tinggi)

b. Metode Genotipik

Metode molekuler ini telah dikembangkan dan memiliki keunggulan dibandingkan uji fenotipik konvensional yang lebih memakan waktu. Tes ini dapat digunakan untuk mendiagnosis TB melalui amplifikasi asam

nukleat. Metode ini mendeteksi resistensi obat dengan mengidentifikasi mutasi genetik pada gen tertentu. Tes genotip ini lebih cepat dan akurat daripada tes fenotipik. Tes ini dibagi menjadi dua, yaitu :

1) Menggunakan Xpert MTB/RIF atau lebih dikenal dengan Tes Cepat Molekuler (TCM)

- (a) Merupakan tes amplifikasi asam nukleat secara otomatis sebagai sarana deteksi TB dan uji kepekaan untuk rifampisin.
- (b) Hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam waktu kurang lebih 2 jam.

2) Menggunakan *Line Probe Assay* (LPA)

- (a) Dikenal sebagai *Hain test/Genotype MTB-DR plus* (LPA lini pertama) dan *MTB-DR sl* (LPA lini kedua). LPA lini pertama dapat mendeteksi resistansi terhadap obat rifampisin dan isoniazid. Sedangkan, LPA lini kedua untuk mendeteksi resistansi pada obat golongan flurokuinolon dan obat injeksi lini kedua. Saat ini program TB hanya menggunakan LPA lini kedua.
- (b) Hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu kurang lebih 48 jam. Laboratorium LPA akan melakukan pemeriksaan LPA sebanyak satu sampai dua kali dalam seminggu agar lebih efisien. Sehingga turn around time (TAT) pemeriksaan LPA adalah 5 hari kerja.

(c) Hasil Pemeriksaan LPA lini dua dapat menunjukkan :

- (1) Mycobacterium tuberculosis (MTB) atau non tuberculosis mycobacterium (NTM)
- (2) Sensitif atau resistan fluorokuinolon
- (3) Sensitif atau resistan obat injeksi lini kedua

#### 5. Kriteria Suspek MDR TB

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 67 Tahun 2016, suspek TB RO adalah pasien yang memiliki risiko tinggi resistan terhadap OAT. Paduan OAT yang digunakan di Indonesia, yaitu :

- a. Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3 atau 2(HRZE)/4(HR).
- b. Kategori 2 : 2(HRZE)S / (HRZE) / 5(HR)3E3 atau 2(HRZE)S/(HRZE) /5(HR)E.
- c. Kategori Anak : 2(HRZ)/4(HR) atau 2HRZE(S)/4-10HR.
- d. Paduan OAT untuk pasien TB Resistan Obat: terdiri dari OAT lini ke-2 yaitu Kanamisin, Kapreomisin, Levofloksasin, Etionamide, Sikloserin, Moksifloksasin, PAS, Bedaquilin, Clofazimin, Linezolid, Delamanid dan obat TB baru lainnya serta OAT lini-1, yaitu pirazinamid and etambutol.

Kriteria suspek TB RO yaitu pasien yang mempunyai gejala TB yang memiliki riwayat satu atau lebih di bawah ini :

- a. Pasien TB gagal pengobatan Kategori 2
- b. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan

- c. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua paling sedikit selama 1 bulan
- d. Pasien TB gagal pengobatan kategori 1
- e. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah 2 bulan pengobatan
- f. Pasien TB kasus kambuh (*relaps*), dengan pengobatan OAT kategori 1 dan kategori 2
- g. Pasien TB yang kembali setelah *loss to follow-up* (lalai berobat/*default*)
- h. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB-RO, termasuk dalam hal ini warga binaan yang ada di Lapas/Rutan, hunian padat seperti asrama, barak, buruh pabrik
- i. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara bakteriologis maupun klinis terhadap pemberian OAT, (bila pada penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM TB)

#### 6. Pencegahan MDR TB

Hal utama yang dapat dilakukan seseorang untuk mencegah penyebaran MDR TB adalah meminum semua obat yang telah di tentukan oleh penyedia layanan kesehatan, tidak ada dosis yang terlewatkan dan pengobatan tidak boleh dihentikan lebih awal. Pasien harus memberi informasi kepada penyedia layanan kesehatan mereka jika mengalami kesulitan minum obat dan jika pasien berencana untuk bepergian untuk memastikan mereka memiliki cukup obat selama perjalanan (CDC, 2016). Berdasarkan Agustin

(2018), terdapat beberapa tahap upaya pencegahan terjadinya penyakit dan menghambat perkembangan penyakit, yaitu :

a. Tahap Pertama (*Primary Prevention*)

Tahap ini di isi dengan kegiatan Promosi Kesehatan (*Health Education* dan *Specific Protection*). Populasi targetnya adalah seluruh populasi dengan perhatian khusus pada individu yang sehat yang bertujuan untuk mencegah timbulnya penyakit. Upaya yang dilakukan meliputi :

- 1) Pendidikan Kesehatan
- 2) Pemberian Imunisasi
- 3) Perbaikan Gizi Masyarakat
- 4) Sanitasi
- 5) Pemeriksaan selektif yang teratur terutama jika ditentukan faktor risiko di sekitar pasien dan keluarga
- 6) Olah raga

b. Tahap Kedua (*Secondary Prevention*)

Target pada tahap ini adalah tindakan diagnosis dini dan pengobatan. Penyedia layanan kesehatan dapat membantu mencegah MDR TB dengan mendiagnosis kasus secara cepat, mengikuti pedoman pengobatan yang direkomendasikan, memantau respons pasien terhadap pengobatan, dan memastikan terapi selesai. Populasi targetnya adalah individu yang sakit untuk mencegah kerusakan lebih lanjut pada individu

serta dalam kasus penyakit menular, menyebar ke masyarakat sekitar.

Upaya yang dilakukan meliputi :

- 1) Penemuan penderita secara individu dan masal
- 2) Survey skrining, pemantauan kelompok rentan
- 3) Pemeriksaan selektif yang tepat
- 4) Pengobatan adekuat
- 5) Menyediakan fasilitas yang memadai

c. Tahap Ketiga (*Tertiary Prevention*)

Tahap akhir ini bertujuan untuk mengurangi kerusakan dari suatu penyakit dan mengembalikan fungsi. Populasi targetnya adalah pasien yang sakit. Upaya yang dilakukan meliputi :

- 1) Upaya perawatan klinis untuk membatasi kecacatan fisik, mental dan sosial yang terkait dengan penyakit.
- 2) Upaya rehabilitasi dengan Tindakan perawatan klinis terampil.

## 7. Pengobatan MDR TB

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan No. 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan Tuberkulosis, pengobatan penderita MDR TB menggunakan paduan OAT Resistan Obat yang terdiri dari OAT lini kedua dan OAT lini pertama, yaitu :

- a. Paduan pengobatan TB Resistan Obat standar konvensional (20-26 bulan)

Pilihan paduan OAT Resistan Obat saat ini adalah paduan standar yang pada permulaan pengobatan, penderita akan diberikan sama kepada semua pasien TB Resistan Obat.

1) Paduan standar yang diberikan adalah :

<b>Km – Lfx – Eto – Cs – Z – (E) – (H) / Lfx – Eto – Cs – Z – (E) – (H)</b>
---

**Gambar 2.1**  
Obat Standar TB RO

- 2) Paduan standar diberikan pada pasien yang sudah terkonfirmasi TB RR secara laboratoris (hasil tes cepat atau metode konvensional).
- 3) Pengobatan dengan standar dapat dimulai berdasarkan hasil Tes cepat molekuler TB yang menyatakan TB RR.
- 4) Bila ada riwayat penggunaan paduan OAT yang dicurigai telah ada resistansi, misalnya pasien sudah pernah mendapat fluorokuinolon pada pengobatan TB sebelumnya maka diberikan Levofloksasin dosis tinggi atau Moksifloksasin. Sedangkan pada pasien yang sudah mendapatkan Kanamisin sebelumnya maka diberikan Kapreomisin sebagai bagian dari paduan OAT standar yang diberikan.
- 5) Paduan OAT Resistan Obat standar tersebut di atas akan disesuaikan paduan atau dosisnya jika :
  - a) Terdapat bukti tambahan resistansi terhadap OAT lainnya berdasarkan hasil uji kepekaan konvensional untuk OAT lini pertama dan lini kedua..

b) Terjadi efek samping berat serta obat penyebab sudah diketahui, maka obat bisa diganti bila tersedia obat pengganti atau dihentikan, seperti :

- (1) Apabila pasien mengalami efek samping karena Sikloserin misalnya muncul gangguan kejiwaan maka Sikloserin dapat diganti dengan PAS.
- (2) Apabila pasien mengalami gangguan pendengaran karena Kanamisin, maka Kanamisin dapat diganti dengan Kapreomisin.
- (3) Apabila pasien mengalami gangguan penglihatan disebabkan oleh Etambutol maka pemberian Etambutol bisa dihentikan.

c) Dosis atau frekuensi disesuaikan apabila :

- (1) Terjadi perubahan kelompok berat badan.
- (2) Terjadi efek samping berat dan obat pengganti tidak tersedia.

b. Paduan pengobatan TB RO jangka pendek (9-11 bulan)

Pasien akan mendapatkan terapi selama 9–11 bulan, tergantung durasi fase intensif dan selanjutnya dimonitor selama minimal 12 bulan.

Paduan pengobatan 9 bulan terdiri dari :

**4-6 Km – Mfx – Pto – H – Cfz – E-Z / 5 Mfx – Cfz – E-Z**

### **Gambar 2.2**

Obat TB RO jangka pendek

Paduan ini diindikasikan untuk pasien yang diperkirakan tidak resistan terhadap fluorokuinolon dan obat injeksi lini kedua berdasarkan riwayat pengobatan dan atau 4-6 Km – Mfx – Pto – H – Cfz – E-Z / 5 Mfx – Cfz – E-Z - 98 - hasil uji kepekaan obat baik molekuler maupun

fenotipik. Pasien yang terbukti resistan atau kemungkinan resistan terhadap FQ dan/atau obat injeksi lini kedua atau memiliki kontraindikasi penggunaan paduan pengobatan 9 bulan akan diberikan paduan pengobatan sesuai dengan tipe resistensinya.

c. Paduan pengobatan TB RO individual

- 1) Jika sejak awal terbukti resistan terhadap kanamisin (TB pre-XDR), maka paduan standar adalah sebagai berikut :

**Cm – Lfx – Eto–Cs–Z– (E)– (H)/ Lfx – Eto – Cs–Z – (E)– (H)**

**Gambar 2.3**

Obat TB resistan kanamisin

- 2) Jika sejak awal terbukti resistan terhadap fluorokuinolon (TB pre-XDR) maka paduan standar adalah sebagai berikut :

**Km – Mfx – Eto –Cs – PAS –Z – (E)– (H)/ Mfx – Eto – Cs –  
PAS –Z – (E)– (H)**

**Gambar 2.4**

Obat TB resistan fluorokuinolon

- 3) Jika sejak awal terbukti resistan terhadap kanamisin dan fluorokuinolon (TB XDR) maka paduan standar adalah sebagai berikut :

**Mfx – Eto –Cs– PAS –Z– (E)– (H)/ Mfx – Eto – Cs – PAS–Z –  
(E)– (H)**

**Gambar 2.5**

Obat TB XDR

4) Saat ini program telah menyediakan OAT grup-5 (Bedaquiline, Linezolid, Clofazimin) dalam jumlah dan pemakaian terbatas untuk uji pendahuluan dan akan dikembangkan.

Sementara ini ketersediaan OAT grup-5 yaitu Bedaquilin, Linezolid dan Klofazimin khusus diperuntukkan bagi:

1) Alternatif paduan bagi pasien TB XDR dimana semua obat injeksi lini dua dan kuinolon cadangan sudah pernah dipakai.

**Eto – Cs – PAS – Z – (E) –Bdq – Lnz– Cfz/Eto – Cs – PAS – Z  
– (E) – Lnz– Cfz**

**Gambar 2.6**  
Obat alternatif TB XDR

2) Pasien TB Pre XDR resistan kuinolon tetapi sensitif dengan obat injeksi lini kedua

**Km - Eto – Cs – PAS – Z – (E) - Bdq/ Eto – Cs – PAS – Z – (E)**

**Gambar 2.7**  
Obat TB Pre XDR

3) Pasien TB Pre XDR resistan obat injeksi lini kedua tetapi sensitif dengan kuinolon

**Lfx - Eto – Cs – PAS – Z – (E) –Bdq / Lfx - Eto – Cs – PAS – Z  
– (E)**

**Gambar 2.8**  
Obat TB Pre XDR sensitif kuinolon

4) Pasien dengan alergi atau efek samping berat terhadap 2 atau lebih dari obat bakterostatik oral lini kedua (Grup 4) sedangkan injeksi lini kedua dan golongan kuinolon masih bisa dipakai.

**Km – Lfx – (Eto/Cs/PAS) – Z – (E) -Bdq – (Lnz /Cfz)/ Lfx –  
(Eto/Cs/PAS) – Z – (E) – (Lnz /Cfz)**

**Gambar 2.9**

Obat TB dengan alergi atau efek samping berat

- 5) Penggunaan Obat Delamanid dan obat/paduan baru untuk MDR TB mengikuti pedoman nasional.

### **C. Faktor yang Mempengaruhi Kejadian MDR TB**

#### 1. Faktor Agent

Agent adalah unsur biologis (organisme hidup atau kuman infeksi) yang menyebabkan terjadinya suatu penyakit. Agent penyebab penyakit terdiri dari bahan biologis, kimia, nutrient maupun mekanik. Agent biologis seperti infeksi bakteri, jamur, virus dan parasit biasa terjadi pada penyakit menular. Agent yang mempengaruhi penularan penyakit MDR TB adalah kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Harmani, 2019).

#### 2. Faktor Host

##### a. Umur

Hasil penelitian Janan (2019) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara umur dengan kejadian MDR TB dan proporsi MDR TB tertinggi terdapat pada kelompok umur 30-45 tahun yaitu sebanyak 45,7%. Hasil penelitian Ahmad (2012) didapatkan bahwa kelompok umur 15-25 tahun 3,7 kali lebih besar menderita MDR TB. Penelitian lain yang dilakukan oleh Rifat (2014) menunjukkan bahwa MDR TB lebih banyak ditemukan pada penderita dengan kelompok umur produktif yaitu 18-45

tahun, karena pada kelompok umur tersebut sangat rentan mendapat transmisi bakteri tuberkulosis karena tingginya mobilitas serta mudahnya interaksi dengan orang lain.

b. Jenis Kelamin

Hasil penelitian Janan (2019) menunjukkan bahwa penyakit MDR TB lebih banyak diderita oleh jenis kelamin laki-laki dibandingkan perempuan. Sejalan dengan penelitian Cahyani (2021) yang menyatakan bahwa laki-laki dianggap lebih acuh terhadap asupan obat anti tuberkulosis secara teratur dibandingkan perempuan, sehingga menyebabkan lebih banyak penderita laki-laki daripada perempuan yang menderita TB-MDR. Hasil penelitian Ahmad (2012) didapatkan bahwa jenis kelamin laki-laki 3,6 kali lebih besar menderita MDR TB. Selain itu, peran jenis kelamin laki-laki sebagai kepala keluarga yang lebih banyak beraktivitas di luar dan cenderung sulit diatur menyebabkan terjadinya kelalaian dalam pengobatan (Aristiana, 2018).

c. Tingkat Pendidikan

Tingkat pendidikan penderita berkaitan langsung dengan pengetahuan penderita MDR TB. Semakin rendah tingkat pendidikan, maka ilmu pengetahuan mengenai suatu hal pun semakin berkurang. Tingkat pendidikan penderita menjadi faktor penentu dari semua proses pendidikan kesehatan. Berdasarkan hasil penelitian Prananda (2018) didapatkan bahwa penderita MDR TB lebih banyak berada pada tingkat Pendidikan menengah (SMP dan SMA) yaitu 80,2%. Penelitian lain yang

dilakukan Aristiana (2018), didapatkan bahwa penderita dengan pendidikan rendah 3,03 kali lebih berisiko menderita MDR TB.

d. Status Pekerjaan

Pekerjaan menjadi gambaran keadaan sosial dan ekonomi seseorang. Sosial dan ekonomi yang rendah merupakan keadaan yang mengarah pada kondisi rumah dan kondisi kerja yang buruk. Kondisi ini dapat menurunkan daya tahan tubuh sehingga mudah terkena infeksi (Loihala, 2015). Berdasarkan hasil penelitian Bijawati (2018) ditemukan bahwa penderita MDR TB dominan ditemukan pada penderita yang tidak bekerja yaitu sebesar 80%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Annisatuzzakiyah (2021) ditemukan bahwa kasus MDR TB lebih banyak ditemukan pada jenis pekerjaan wiraswasta yaitu sebesar 30,1%.

e. Status Merokok

Kebiasaan merokok dapat membuat seseorang lebih mudah terinfeksi MDR TB, karena merokok dapat merusak mekanisme pertahanan paru yang disebut *muccociliary clearance* (Wahyuni, 2020). Hasil penelitian Aristiana (2018) didapatkan bahwa merokok lebih besar 7,63 kali menderita MDR TB. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Vera (2017) bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara merokok dengan kejadian MDR TB. Penelitian lain yang dilakukan oleh Apriyani (2018) didapatkan bahwa ada pengaruh riwayat merokok (perokok berat, sedang, ringan) terhadap kejadian tuberkulosis.

#### f. Penyakit Komorbid

##### 1) Diabetes Melitus

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik (hiperglikemia, peningkatan HbA1C, peningkatan trigliserida) kronik yang disebabkan oleh kerusakan fungsi pankreas sehingga dapat mempengaruhi infeksi tuberkulosis dan progresivitas tuberkulosis (Segura-Cerda, 2019). Hasil penelitian Ulfahimayati (2020) didapatkan bahwa DM merupakan komorbid MDR TB. Penelitian lain yang dilakukan Nurdin (2020) didapatkan bahwa tuberkulosis dengan komorbid DM berisiko 3 kali lebih besar terkena MDR TB.

##### 2) HIV

HIV merupakan penyakit yang menyerang sistem kekebalan tubuh, HIV dan TB berkaitan langsung dengan menurunnya system imun, yaitu limfosit T CD4. Infeksi HIV menyebabkan menurunnya limfosit T CD4, sehingga dapat menurunkan respon imunologi terhadap bakteri TB (Cahyati, 2019). Hasil penelitian Mesfin (2018) didapatkan bahwa penderita TB dengan HIV berisiko 5,59 kali lebih besar menderita MDR TB.

#### g. Riwayat Pengobatan

Riwayat hasil pengobatan TB sebelumnya menjadi salah satu pengaruh terhadap kejadian MDR TB. Berdasarkan Permenkes No. 67 Tahun 2016 tentang penanggulangan TB, klasifikasi TB berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya dibagi menjadi tiga, yaitu pasien baru,

pasien pernah diobati (kasus kambuh/*relaps*, kasus gagal/*failure*, kasus putus berobat/*loss to follow up*) dan pasien yang tidak diketahui pengobatan sebelumnya. Hasil penelitian Nurdin (2020) didapatkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara riwayat pengobatan dengan kejadian MDR TB dengan nilai *p value* = 0,00.

Resistensi terhadap OAT termasuk dalam *man made phenomena* yaitu kejadian yang timbul karena ulah manusia yang tidak melakukan pengobatan dengan teratur sehingga menghasilkan bakteri yang resisten dari mutasi alamiah *Mycobacterium tuberculosis*. Pengobatan pada tahap intensif yang tepat dapat menghilangkan gejala penyakit TB, serta tahap lanjutan penting untuk membunuh bakteri yang telah masuk kedalam kondisi dorman (Irianti, 2016). Hasil penelitian yang dilakukan Carolina (2016) didapatkan bahwa pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya memiliki risiko 4 kali lebih besar menderita MDR TB.

#### h. Kepatuhan Minum Obat

Kasus MDR TB terjadi karena rendahnya kepatuhan minum obat penderita yang disebabkan oleh adanya efek samping obat yang dirasakan penderita, terlebih pada komplikasi MDR TB dengan penyakit tertentu (Kemenkes RI, 2020). Mekanisme utama timbulnya resistensi OAT pada bakteri TB adalah terjadinya mutasi acak pada genom bakteri karena hasil seleksi dari tekanan yang ditimbulkan OAT (Rumende, 2018). Berdasarkan penelitian Triandari (2018) didapatkan bahwa ada hubungan

antara riwayat kepatuhan minum obat dengan kejadian MDR TB dengan  $p$  value = 0,027.

Kepatuhan minum obat digambarkan dengan istilah *compliance* dan *adherence*. *Compliance* merupakan istilah yang mengacu pada sejauh mana pasien mengikuti instruksi terkait resep dan larangan dari dokter atau penyedia layanan Kesehatan. Sedangkan, *adherence* mengacu pada kesanggupan serta kemauan pasien untuk patuh (Gashu, 2021). Kriteria kepatuhan minum obat tinggi meliputi jumlah obat dan waktu minum obat yang teratur hingga tuntas sesuai dengan jenis dan dosis yang telah disediakan oleh pemerintah secara gratis (Wianti, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Aristiana (2018) didapatkan bahwa penderita TB dengan kepatuhan minum obat yang rendah memiliki risiko 10,73 kali lebih besar menjadi MDR TB dibandingkan dengan penderita dengan kepatuhan minum obat yang tinggi.

### 3. Faktor Environment

#### a. Peran PMO (Pengawas Minum Obat)

Standar *Directly Observed Treatment Shortcourse* (DOTS) menjadi upaya pengendalian TB meliputi pengobatan secara rutin dan tidak terputus. Salah satu komponen DOTS adalah panduan pengobatan OAT jangka pendek dengan pengawasan langsung oleh PMO untuk menjamin keteraturan dan kepatuhan pengobatan penderita dengan standar pelayanan yang mengacu pada *International Standart for Tuberculosis Care/ISTC* (Rohmah, 2020). Tahap awal pengobatan PMO diutamakan adalah tenaga

kesehatan, lalu tahap lanjutan dapat dilakukan oleh kader kesehatan terlatih. Berdasarkan Permenkes No. 67 tahun 2016 tentang Penanggulangan TB, tugas PMO meliputi :

- 1) Mengawasi pasien TB agar menelan obat secara teratur sampai selesai pengobatan.
- 2) Memberi dorongan kepada pasien agar mau berobat teratur.
- 3) Mengingatkan pasien untuk periksa ulang dahak pada waktu yang telah ditentukan.
- 4) Memberi penyuluhan pada anggota keluarga pasien TB yang mempunyai gejala-gejala mencurigakan TB untuk segera memeriksakan diri ke Unit Pelayanan Kesehatan.

PMO yang berperan aktif dalam mengawasi dan mengingatkan ketika waktu minum obat serta memberi dorongan untuk minum obat secara teratur dapat memberikan dampak yang positif bagi penderita TB yaitu ingin segera sembuh dan tidak ingin menularkan penyakitnya ke orang lain, khususnya pada keluarganya dengan menuntaskan pengobatan sehingga dapat terhindar dari kejadian MDR TB yang mengarah pada kekambuhan dan kematian (Kurniasih, 2017). Hasil penelitian Sari (2020) didapatkan bahwa ada hubungan antara peran aktif PMO dengan kejadian MDR TB. Penelitian lain yang dilakukan oleh Triandari (2018) menyatakan bahwa penderita TB dengan peran PMO yang tidak aktif 2,37 kali lebih besar menjadi MDR TB.

#### b. Keterjangkauan Akses

Akses pelayanan kesehatan meliputi jarak, waktu tempuh, kondisi jalan dan kemudahan transportasi dalam mendapatkan pelayanan kesehatan. Jarak menjadi faktor penghambat dalam pemanfaatan fasilitas pelayanan kesehatan. Jarak merupakan faktor penentu untuk aksesibilitas pelayanan kesehatan yang dapat mempengaruhi kepatuhan pasien TB Paru (Novalisa, 2022). Jarak dari tempat tinggal ke fasilitas pelayanan kesehatan yang jauh berhubungan dengan biaya dan waktu yang digunakan yang dapat mempengaruhi kepatuhan minum obat penderita MDR TB (Putri, 2018). Berdasarkan penelitian Ulfah (2018) menunjukkan bahwa penderita dengan jarak menuju fasyankes >5 Km cenderung *drop out* dalam berobat.

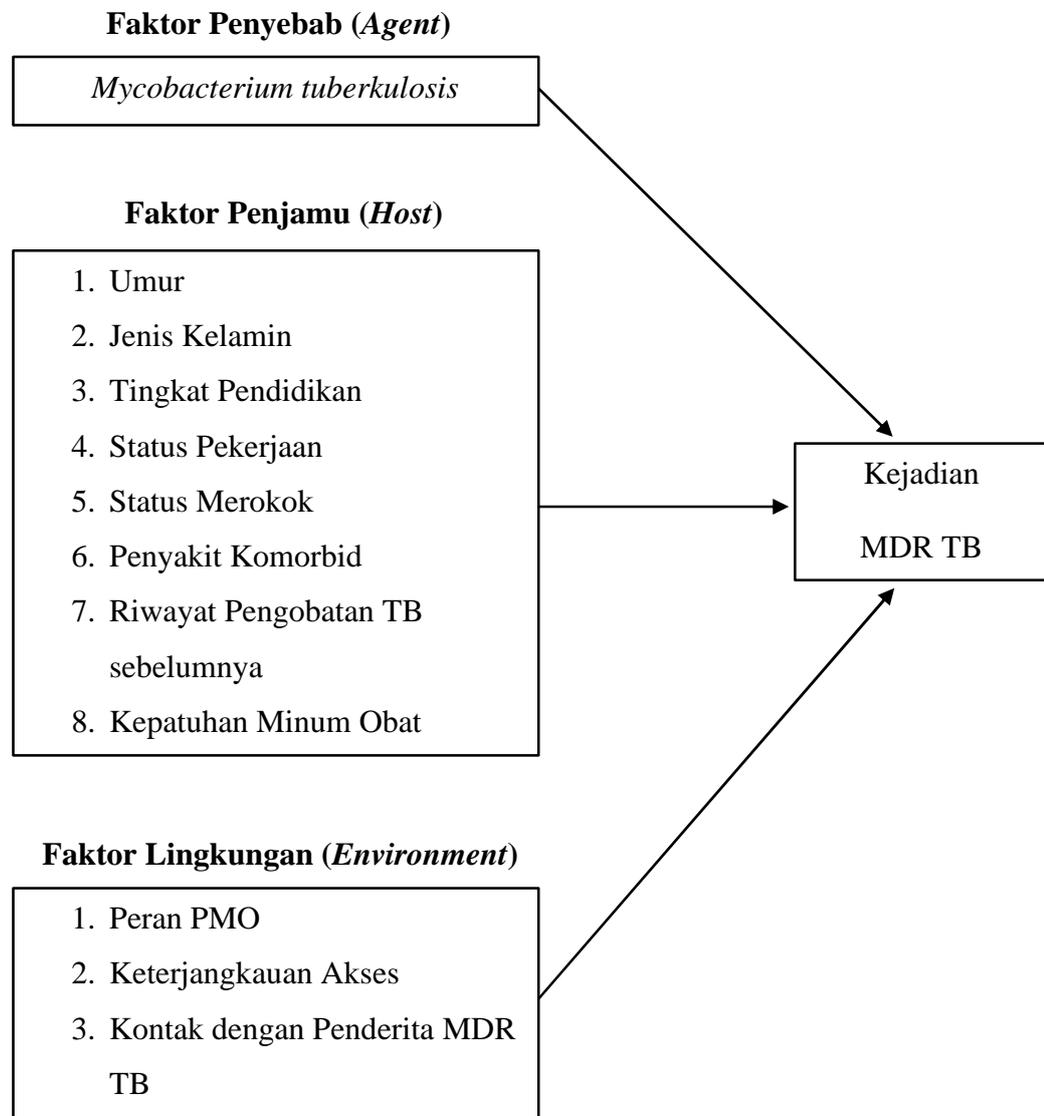
Kesulitan akses terhadap pelayanan kesehatan membuat kasus MDR TB menjadi tidak terdeteksi, tidak terobati bahkan menjadi sumber penularan saat sudah menampakkan gejala yang parah (Rinanda, 2016). Hasil penelitian Janan (2019) didapatkan bahwa responden dengan akses atau transportasi menuju fasilitas pelayanan kesehatan sulit 2,6 kali lebih besar menjadi MDR TB dibandingkan dengan responden dengan akses menuju fasilitas pelayanan kesehatan yang mudah. Penelitian lain yang dilakukan oleh Hidayathillah (2018) didapatkan bahwa penderita TB dengan waktu tempuh lebih dari 15 menit menuju pelayanan kesehatan memiliki risiko 2,708 kali lebih besar menjadi MDR TB dibandingkan

penderita TB yang memiliki waktu tempuh kurang dari 15 menit menuju ke pelayanan kesehatan.

c. Kontak dengan Penderita MDR TB

Kontak penularan *M. tuberculosis* secara droplet dengan penderita TB *drop out* akan menciptakan kasus baru pasien TB yang resistensi primer pada akhirnya mengarah pada kasus MDR TB (Sari, 2015). Selain itu, memiliki anggota keluarga yang menderita TB dapat meningkatkan risiko terinfeksi TB aktif maupun TB laten (LTBI) karena kontak erat. Tuberkulosis laten adalah keadaan dimana terdapat kuman tuberkulosis didalam tubuh namun kuman tersebut bersifat dorman serta tidak menunjukkan gejala secara klinis (Kambuno, 2019). Hasil penelitian Buryanti (2021) didapatkan bahwa terdapat hubungan antara riwayat kontak dengan pasien MDR TB dengan kejadian MDR TB dengan  $p\text{-value} < 0,01$  dan OR 2,40. Sejalan dengan penelitian Baya (2019) didapatkan bahwa adanya riwayat kontak dengan pasien TB 2,48 lebih besar mengalami MDR TB.

#### D. Kerangka Teori



**Gambar 2.10**  
Kerangka teori faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian *multidrug tuberculosis*

Sumber : Putri (2018), Janan (2019), Aristiana (2018), Triandari (2018),  
Nurdin (2020).