

LEMBAR PENGESAHAN

Judul: Gambaran Faktor Faktor Risiko pada Kejadian Tuberkulosis  
dengan MultiDrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di RSUD Dr. Pirosari  
Medan

Nama: Catvien Douglas Marciano Sembiring

NPM: 20000083

Dosen Pembimbing I



(Dr. Joseph Partogi Siharami, Sp.ED)

Dosen Pembimbing II



(Dr. dr. Christine V Sibuea, M. Biomed)

Dosen Penguji



(Dr. Parluhutan Siagian, Sp.PPK)

Ketua PSSK



(Dr. Ade Fryta Simaremare, M. Biomed)

Rektor Fakultas Kedokteran

Universitas HKBP Nommensen



(Dr. A. S. Siantanjuntala, Sp. (G))

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### 1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan serius secara global. Menurut data Organisasi Kesehatan Dunia WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2021, terdapat sekitar 10,6 juta kasus baru TB di seluruh dunia, dengan sekitar 1,4 juta kematian akibat TB. Kejadian ini menunjukkan kenaikan dari tahun 2020 sebesar 4,5% dari 10,1 juta kasus. Tuberkulosis resisten obat juga diperkirakan meningkat antara tahun 2020 dan 2021, dengan 450.000 kasus baru tuberkulosis resisten rifampisin (RR-TB) pada tahun 2021.<sup>1</sup> Meskipun pengendalian TB dilakukan secara global, munculnya Tuberculosis Multi Drugs-Resistant (MDR-TB) merupakan ancaman serius bagi penanggulangan TB.<sup>2</sup>

MDR-TB adalah bentuk TB yang resisten terhadap dua atau lebih obat utama yang digunakan dalam pengobatan TB, yaitu isoniazid dan rifampisin. Keberadaan MDR-TB menimbulkan tantangan baru dalam pengobatan TB, karena pengobatan MDR-TB lebih kompleks, memerlukan obat yang lebih mahal, dan memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan dengan TB biasa. Faktor risiko yang berkontribusi terhadap penyebaran dan perkembangan MDR-TB sangat penting untuk diketahui agar langkah-langkah pencegahan dan pengendalian yang tepat dapat diambil.<sup>1</sup>

Secara global, diperkirakan ada 450.000 kasus insiden MDR/RR-TB pada tahun 2021, naik 3.1% dari 437.000 pada tahun 2020. Diperkirakan 191.000 (kisaran 119.000–264.000) kematian terjadi karena MDR/RR-TB pada tahun 2021.<sup>1</sup> Di Indonesia, estimasi MDR TB adalah 2,4% dari seluruh pasien TB baru dan 13% dari pasien TB yang pernah diobati dengan total perkiraan insiden kasus MDR TB sebesar 24.000 atau 8,8/100.000 penduduk. Pada tahun 2019, sekitar 11.500 pasien TB RR ditemukan dan dilaporkan, sekitar 48% pasien yang memulai pengobatan TB lini kedua, dengan angka keberhasilan pengobatan 45%. Dari segi

persentase, terjadi peningkatan tingkat kematian pasien tuberkulosis resisten obat,

termasuk TB MDR, di Indonesia. Angka kematian untuk TB MDR meningkat 15,6% pada tahun 2013 dan kembali meningkat 18,5% pada tahun 2017.<sup>1,3</sup>

Terdapat 385 kasus MDR-TB yang tercatat di kota Medan pada tahun 2019, dan hal ini menandakan bahwa MDR-TB merupakan masalah yang serius. Kasus MDR-TB semakin meningkat menjadi 492 kasus pada tahun 2022, menunjukkan bahwa tantangan MDR-TB masih berlanjut.<sup>4</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Mita Restiana dkk pada tahun 2021 tentang Faktor Resiko Penyebab Multidrug-Resistant Tuberculosis menunjukkan bahwa faktor riwayat TB dan pengobatan merupakan faktor yang paling berpengaruh pada kejadian MDR-TB di Indonesia.<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan pada tahun 2020 di RSUD Ulin Banjarmasin menunjukkan bahwa faktor risiko yang terbukti berpengaruh pada kejadian MDR-TB adalah keteraturan minum obat. Oleh karena itu, untuk mengurangi potensi bertambahnya penderita TB-MDR, maka perlu diperhatikan lagi keteraturan minum obat penderita, memastikan agar penderita benar-benar rutin dan teratur dalam minum obat.<sup>6</sup> Penelitian tentang faktor-faktor penyebab *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) di RSUP Haji Adam Malik Medan pada tahun 2022 menunjukkan bahwa faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kejadian MDR-TB di RSUP Haji Adam Malik Medan adalah berusia 36 hingga 45 tahun, jenis kelamin laki laki dan kebiasaan merokok.<sup>4</sup> Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya tersebut, peneliti mengelompokkan faktor risiko kejadian MDR-TB dalam 3 (tiga) kelompok yaitu karakteristik responden, riwayat TB dan riwayat pengobatan.

RSUD Dr. Pirngadi Medan sebagai salah satu rumah sakit umum di wilayah Medan, juga menghadapi masalah serupa. Adanya kasus MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan menjadi perhatian peneliti dalam upaya penanggulangan penyakit ini. Oleh karena itu, penelitian tentang faktor risiko MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan sangat penting untuk dilakukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berkontribusi terhadap kejadian MDR-TB di wilayah tersebut. Dengan mengetahui gambaran faktor faktor risiko MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan, pihak rumah sakit dan otoritas kesehatan setempat dapat merencanakan strategi pencegahan dan pengendalian yang lebih efektif. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan

kontribusi terhadap pemahaman yang lebih baik tentang faktor-faktor risiko MDR-TB di tingkat lokal, yang dapat digunakan dalam perencanaan kebijakan kesehatan yang lebih efektif dan peningkatan upaya penanggulangan MDR-TB secara keseluruhan. Berdasarkan survey pendahuluan yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan diperoleh data pasien MDR-TB pada periode Januari-Agustus 2023 sebanyak 62 orang pasien rawat inap dan 105 orang pasien rawat jalan. Sehingga total dari keseluruhan pasien MDR-TB periode Januari- Agustus sebanyak 167 orang.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk mengetahui faktor faktor risiko pada kejadian *tuberculosis* dengan *multidrugs resistant* (MDR-TB) di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Faktor-faktor risiko yang akan diteliti meliputi karakteristik demografis pasien, riwayat pengobatan sebelumnya, paparan obat anti-TB, kepatuhan terhadap pengobatan, kebiasaan merokok, penyakit penyerta yang berhubungan dengan MDR- TB dan faktor-faktor sosial ekonomi yang mungkin berperan dalam penyebaran MDR-TB. Dengan pemahaman yang lebih baik tentang faktor-faktor risiko ini, diharapkan dapat dikembangkan strategi pencegahan dan pengendalian yang lebih efektif untuk mengurangi beban MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan dan wilayah sekitarnya.

## **1.1 Rumusan Masalah**

Berdasarkan penjelasan latar belakang diatas, yang menjadi rumusan masalah pada penelitian yang akan dilakukan adalah bagaimana gambaran faktor-faktor risioko pada kejadian kejadian *Tuberculosis Multidrugs Resistant* (MDR-TB) di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

## **1.2 Tujuan Penelitian**

### **1.2.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran faktor faktor risiko pada kejadian *Tuberculosis Multidrugs Resistant* (MDR-TB) di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

### **1.2.2 Tujuan Khusus**

2. Mengidentifikasi profil karakteristik pasien dengan MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
3. Mengetahui riwayat pengobatan TB sebelumnya pada pasien dengan MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
4. Mengetahui riwayat kontak dengan penderita MDR-TB lainnya.
5. Mengetahui tingkat pendidikan pada penderita MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
6. Mengetahui keberadaan penyakit Diabetes Mellitus sebagai komorbid pada penderita MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
7. Mengetahui faktor gaya hidup merokok pada pasien dengan MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan.
8. Mengetahui gambaran sosial ekonomi pada pasien MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

### **1.3 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada:

- Peneliti  
Sebagai tambahan pengetahuan terhadap faktor risiko yang berpengaruh pada kejadian tuberkulosis dengan MultiDrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) dan menjadi pengembangan ilmu yang telah didapatkan di Universitas HKBP Nommensen selama mengikuti kegiatan perkuliahan.
- Institusi  
Menjadi sebuah referensi tambahan atau kepustakaan untuk penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan faktor risiko yang berpengaruh pada kejadian MDR-TB dan juga diharapkan dapat menjadi satu masukan bagi organisasi BEM FK Universitas HKBP Nommensen dalam melakukan edukasi mengenai pentingnya pengetahuan tentang faktor risiko yang berpengaruh pada kejadian MDR-TB.
- Rumah Sakit  
Menjadi suatu informasi dan masukan bagi RSUD Dr. Pirngadi Medan tentang faktor risiko yang berpengaruh pada kejadian tuberkulosis dengan Multi Drug-

Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di RSUD Dr. Pirngadi Medan sehingga suatu kebijakan dapat diterapkan dalam membantu meningkatkan upaya pencegahan dan pengendalian MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan untuk mengurangi beban penyakit dan dampaknya pada masyarakat.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tuberkulosis**

##### **2.1.1 Definisi Tuberkulosis (TB)**

Tuberkulosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya.<sup>1,7</sup>

##### **2.1.2 Tuberkulosis Resistan Obat (TB-RO)**

Resistensi Obat Tuberkulosis (TB-RO) dikonfirmasi melalui uji laboratorium yang menunjukkan pertumbuhan isolat *Mycobacterium tuberculosis* secara in vitro, meskipun ada satu atau lebih obat antituberkulosis (OAT). Ada beberapa kategori resistensi OAT yang dapat dibedakan:

- Monoresistensi : Resistansi terhadap salah satu OAT lini pertama, misalnya resistansi terhadap isoniazid (H)
- Poliresistensi : Resistansi terhadap lebih dari satu OAT lini pertama selain dari kombinasi obat isoniazid dan rifampisin (HR), misalnya resistan isoniazid dan etambutol (HE), rifampisin etambutol (RE), isoniazid etambutol dan streptomisin (HES), atau rifampisin, etambutol dan streptomisin (RES)
- *Multidrug Resistance* (MDR) : Resistansi terhadap isoniazid dan rifampisin (HR), dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resistanHR, HRE, HRES
- Pre-XDR : TB MDR resistansi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon atau salah satu dari OAT injeksi lini kedua(kapreomisin, kanamisin dan amikasin)
- *Extensively Drug Resistance* (XDR): TB MDR disertai resistansi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin dan amikasin)

- TB resistan rifampisin (TB RR): Resistan terhadap rifampisin (dalam bentuk monoresistan, poliresistan, TB MDR, TB XDR) yang terdeteksi menggunakan metode fenotipik ataupun genotipik, dengan atau tanpa resistansi terhadap obat antituberkulosis lain.<sup>3</sup>

Kategori-kategori ini mencerminkan tingkat resistensi yang bervariasi yang ditunjukkan oleh strain *M. tuberculosis*, dengan *extensive drug-resistance* menjadi bentuk yang paling parah, karena melibatkan resistensi terhadap beberapa obat lini pertama dan lini kedua.<sup>1</sup>

## **2.2. MDR-TB (*MultiDrugs Resistance Tuberculosis*)**

*Multi-Drugs Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) adalah bentuk tuberkulosis yang menunjukkan resistensi terhadap dua obat utama yang digunakan dalam pengobatan TB, yaitu isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF). Dalam kasus MDR-TB, *M. tuberculosis* telah mengembangkan ketahanan terhadap kedua obat ini, sehingga pengobatan dengan obat-obatan lini pertama tidak lagi efektif.<sup>1,3,8</sup>

### **2.2.1 Epidemiologi MDR-TB**

Menurut laporan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2020, diperkirakan terdapat sekitar 465.000 kasus MDR-TB di seluruh dunia. Angka ini mewakili sekitar 4,4% dari total kasus TB yang ada pada tahun tersebut. Pada tahun 2020, Indonesia menduduki peringkat ketiga dalam hal jumlah kasus MDR-TB terbanyak di dunia, setelah India dan Tiongkok. Persentase kasus MDR-TB di Indonesia juga meningkat selama beberapa tahun terakhir.<sup>1</sup> Indonesia pada daerah Provinsi Jawa Barat, Jawa Timur, dan Jawa Tengah merupakan provinsi dengan peringkat kasus tertinggi di Indonesia. Jenis kelamin perempuan memiliki jumlah penderita lebih rendah dibandingkan dengan penderita berjenis kelamin laki-laki, hal ini dapat dilihat melalui bukti perbandingan penderita laki laki mencapai dua kali lipat di Provinsi Aceh, Sumatera Utara, dan Sulawesi Utara.<sup>9</sup>

### **2.2.2 Mekanisme Resistensi Obat MDR-TB**

Basil tuberkel memasuki tubuh melalui saluran pernapasan dan terutama berkembang biak di paru-paru yang kaya akan oksigen. Basil ini membutuhkan oksigen untuk bertahan hidup di antara sel-sel. Selanjutnya, infeksi menyebar ke

bagian atas paru-paru dan sekitar kelenjar getah bening serta bagian lainnya melalui jalur sistem limfatik atau pembuluh darah.<sup>1,10</sup>

Proses interaksi antara inang dan patogen dimulai dengan fagositosis patogen oleh makrofag alveolar. Kemudian, terjadi kehadiran limfosit dan makrofag yang aktif, membentuk granuloma di area lesi. Granuloma ini menciptakan lingkungan mikro yang mencegah penyebaran mikrobakteri patogen. Namun, lingkungan mikro tersebut dapat menyebabkan kematian makrofag, yang mengakibatkan nekrosis di dalam lesi tersebut. Pada individu dengan sistem kekebalan yang kuat, lesi ini dapat mengontrol pertumbuhan bakteri, sedangkan pada individu dengan sistem kekebalan yang lemah, pertumbuhan patogen dapat menjadi progresif. Dalam beberapa kasus pasien yang memiliki kekebalan normal, meskipun granuloma terbentuk, mereka tidak dapat menangkap patogen di dalam lingkungan mikro tersebut. Sebagai hasilnya, mikrobakteri yang sebelumnya telah ditelan oleh makrofag masih dapat berkembang biak selama 23-32 jam.<sup>8,10</sup>

Mutasi kromosom yang terjadi secara spontan dan acak pada *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dapat menyebabkan resistensi obat dengan mengurangi kerentanan terhadap agen tertentu. Proses ini melibatkan mekanisme seperti aktivasi pompa efluks di permukaan bakteri, perubahan target obat, produksi enzim inaktivasi obat, dan gangguan aktivasi obat. Resistensi obat, termasuk *MultiDrugs-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB), memiliki insiden rendah karena tingkat mutasi MTB yang relatif rendah, yaitu sekitar 10<sup>-5</sup> untuk isoniazid dan 10<sup>-7</sup> untuk rifampisin. Ada dua cara terjadinya resistensi obat, yaitu resistensi primer yang timbul saat paparan awal terhadap strain yang sudah resisten, dan resistensi sekunder atau yang didapat, yang berkembang karena kepatuhan buruk terhadap pengobatan, malabsorpsi obat, dan rejimen pengobatan yang tidak memadai.<sup>11</sup>

### **2.2.3 Faktor Risiko MDR-TB**

Faktor-faktor risiko yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang mengembangkan *MultiDrugs-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) adalah faktor-faktor yang berkontribusi pada resistensi terhadap obat TB dalam tubuh. Berikut merupakan faktor faktor risiko yang berkontribusi pada kejadian MDR-TB :

- Pengobatan TB Sebelumnya yang Tidak Tepat atau Tidak Lengkap.

Orang yang sebelumnya telah menjalani pengobatan TB, tetapi tidak menyelesaikan regimen pengobatan atau mendapatkan dosis obat yang tidak cukup, memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan resistensi obat. Ini dapat menjadi faktor utama dalam perkembangan MDR-TB.<sup>12</sup>

- Kontak dengan Pasien TB yang Resistensi Obat.

Bakteri TB dapat ditularkan melalui droplet udara pada saat kontak dengan penderita, sehingga kontak dengan penderita TB dapat meningkatkan risiko terjadinya penularan. Orang yang tinggal atau berinteraksi dengan pasien TB yang sudah resisten terhadap obat memiliki risiko tinggi terpapar strain TB yang juga resisten terhadap obat. Ini dapat menyebabkan penularan MDR-TB.<sup>13</sup>

- Kepatuhan pasien yang rendah terhadap kepatuhan minum obat.

Kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan yang diresepkan sangat penting. Pasien yang tidak mematuhi pengobatan dengan benar atau yang sering melewatkan dosis obat memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan resistensi obat.<sup>14</sup>

- Faktor Sosial Ekonomi.

Faktor-faktor seperti tingkat akses ke perawatan kesehatan, tingkat kemiskinan, dan lingkungan yang padat dapat memengaruhi risiko seseorang terpapar TB resisten obat.<sup>15</sup> Masalah besar muncul di negara-negara seperti India, China, dan Indonesia yang memiliki tingkat kasus tuberkulosis tertinggi di dunia. Hal ini terutama terkait dengan kondisi sosial-ekonomi yang kompleks, terutama karena ketiga negara ini memiliki populasi terbesar di dunia, disertai dengan berbagai masalah sosial dan ekonomi yang mempercepat penyebaran tuberkulosis. Tingkat ekonomi yang rendah dan kepadatan penduduk yang tinggi di kawasan perkotaan meningkatkan risiko penularan, dibandingkan dengan daerah yang kurang padat penduduk dan memiliki kondisi ekonomi yang lebih stabil.<sup>16</sup>

- Mutasi genetik dalam *Mycobacterium tuberculosis*.

Mutasi genetik dalam *M. tuberculosis* adalah faktor yang mendasari perkembangan resistensi obat dalam organisme tersebut. Mutasi ini dapat menyebabkan perubahan dalam struktur protein yang berhubungan dengan obat-obatan TB.<sup>17</sup> *Mycobacterium tuberculosis* dapat mengembangkan resistensi terhadap rifampisin (RIF) melalui mutasi pada gen *rpoB*, isoniazid (INH) melalui mutasi pada gen *katG*

dan inhA. Resistensi terhadap rifampisin dalam Mycobacterium terutama disebabkan oleh mutasi titik yang terletak di wilayah 507–533 polipeptida pada gen rpoB. Beberapa mutasi yang sering ditemukan pada isolat M. tuberculosis yang resisten terhadap rifampisin melibatkan perubahan asam amino seperti Ser531Leu, His526Asp, atau Tyr, dan Asp516Val. Resistensi rifampisin pada strain M. tuberculosis dapat berasal dari sejumlah kelompok mutasi dalam wilayah yang sangat bervariasi dari gen rpoB, yang mengodekan subunit  $\beta$  RNA polymerase.<sup>18</sup>

#### - Kebiasaan Merokok

Zat kimia berbahaya yang terkandung dalam rokok maupun asap rokok masuk ke dalam tubuh dan merusak sebagian mekanisme pertahanan paru sehingga mengganggu kebersihan mukosilier dan mengakibatkan terjadinya penurunan fungsi makrofag alveolar paru untuk fagositosis. Sehingga kebiasaan merokok yang dilakukan terus-menerus menyebabkan fungsi sistem imun melemah dan memperparah penyakit tuberculosis paru akibatnya masih terdapat kuman TB dalam tubuh yang mengakibatkan terjadinya gagal konversi. Merokok dapat menyebabkan resistensi kuman terhadap obat tertentu, sehingga pasien yang masih merokok selama menjalani pengobatan memerlukan waktu yang lebih lama untuk mencapai konversi sputum dibandingkan dengan pasien TB paru yang tidak merokok.

### **2.2.4 Penegakan Diagnosis MDR-TB**

Diagnosis dan pengobatan *MultiDrugs-Resistant Tuberculosis*(MDR-TB) yang berhasil bergantung pada penggunaan tes sensitivitas obat (Drug Susceptibility Testing atau DST) yang akurat dan cepat.<sup>1</sup> Beberapa jenis uji laboratorium mikrobiologis yang dapat digunakan untuk penegakan diagnosis dan pemantauan pengobatan TB RO :

#### 1. Tes Fenotipik

Tes fenotipik melibatkan pengamatan pertumbuhan atau penghambatan metabolik bakteri TB pada media yang mengandung antibiotik bebas obat atau obat anti-TB. Metode konvensional tes fenotipik berbasis kultur padat menggunakan media seperti agar atau telur. Metode proporsi, metode rasio resistansi, dan metode konsentrasi absolut adalah tiga metode yang umum digunakan. Metode proporsi

merupakan metode yang paling umum dan dianggap sebagai metode referensi untuk pengujian fenotipik. Metode konsentrasi absolut juga populer karena kemudahan teknisnya dan dapat memberikan informasi tentang konsentrasi penghambatan minimal.

Namun, pengujian fenotipik dengan metode konvensional memerlukan waktu yang relatif lama, biasanya 2 hingga 3 bulan, untuk mengkonfirmasi hasil DST karena membutuhkan waktu yang lama untuk pertumbuhan bakteri TB dalam kultur. Sebagai alternatif, terdapat kultur cair yang menggunakan DST yang dapat memberikan hasil lebih cepat dan tingkat isolasi bakteri TB yang lebih tinggi. Namun, metode ini lebih mahal dan berisiko kontaminasi oleh mikobakteri non-tuberkulosis.

## 2. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan TCM dengan alat Xpert MTB/RIF 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<sup>3</sup>. Hasil pemeriksaan TCM terdiri dari:

- 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.

## 3. Pemeriksaan biakan

Pemeriksaan kultur bertujuan untuk membiakkan dan mengidentifikasi bakteri Mtb dengan menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen/LJ*) atau dengan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube/MGIT*). Kultur menggunakan media padat lebih ekonomis dibandingkan media cair, tetapi membutuhkan waktu yang lebih lama yaitu sekitar 3-8 minggu. Sebaliknya, ketika menggunakan media cair, hasil kultur dapat diketahui dalam waktu 1-2 minggu, tetapi membutuhkan biaya yang lebih mahal. Hasil pengujian kultur dengan media padat adalah positif (dengan

gradasi) atau negatif, sedangkan hasil pengujian kultur dengan media cair adalah positif (tanpa gradasi) atau negatif.<sup>3</sup>

#### 4. Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan BTA menggunakan mikroskop menggunakan teknik pewarnaan Ziehl-Neelsen. Tes ini merupakan bagian penting dari uji kepekaan yang dilakukan segera setelah pasien didiagnosis menderita TB Rifampisin Resistan (TB RR), sebelum pasien memulai pengobatan TB RO. Selain itu, pemeriksaan mikroskopis juga dilakukan sebagai bagian dari tes follow-up biakan selama masa pengobatan yang dijadwalkan. Hasil pemeriksaan mikroskopis dapat berupa hasil positif (dengan skala scanty +1, +2, +3) juga hasil negatif.<sup>3</sup>

Diagnosis TB resistan obat (TB RO) dipastikan berdasarkan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks menggunakan metode fenotipik maupun genotipik. Diagnosis TB MDR diawali dengan penemuan pasien terduga TB MDR, yaitu pasien yang memiliki risiko tinggi resistan terhadap OAT. Kriteria terduga TB MDR menurut program manajemen TB RO di Indonesia.<sup>3,19</sup>

##### 1. Pasien TB yang tidak berhasil dalam pengobatan kategori 2.

Pasien TB yang masih menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan sputum pada bulan ke-5 atau akhir masa pengobatan.

##### 2. Pasien TB kategori 2 yang tidak mengalami konversi setelah 3 bulan pengobatan.

Pasien TB yang masih memiliki hasil positif pada pemeriksaan sputum setelah tahap awal pengobatan selama 3 bulan.

##### 3. Pasien TB yang sebelumnya diobati secara tidak standar dan menggunakan obat kuinolon dan injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan.

Pasien TB yang telah menjalani pengobatan yang tidak sesuai dengan protokol standar OAT.

##### 4. Pasien TB kategori 1 yang gagal.

Pasien TB kategori 1 yang masih menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan sputum pada bulan ke-5 atau akhir masa pengobatan.

##### 5. Pasien TB kategori 1 yang masih positif setelah 3 bulan pengobatan (tidak mengalami konversi).



### 2.3.7 Tatalaksana Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB)

Pengobatan TB RO meliputi dua tipe pengobatan sesuai dengan kriteria tertentu.

#### 1. Pengobatan dengan paduan jangka pendek

Paduan pengobatan jangka pendek diberikan pada pasien TB RR sesuai dengan kriteria yang terdapat pada alur di atas.

Berikut adalah paduan pengobatan jangka pendek:

**Tabel 2.1. Jenis obat dan durasi pengobatan jangka pendek.**<sup>19</sup>

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

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

#### a. Dosis OAT pada paduan standar jangka pendek

Dosis obat berdasarkan pengelompokan berat badan dapat dilihat pada tabel berikut:

**Table 2.2 Dosis OAT berdasarkan berat badan.**<sup>19</sup>

Nama obat	Dosis berdasarkan kelompok berat badan			
	<30 kg	33-50 kg	>50-70 kg	>70kg
Kanamisin*	0,5 g	0,75 g	0,75 g	1 g
Moxifloxacin	400 mg	400 mg	400 mg	400 mg
Clofazimine	50 mg*	100 mg	100 mg	100 mg
Etambutol	600 mg	800 mg	1000 mg	1000 mg
Parazinamid	750 mg	1500 mg	2000 mg	2000 mg
Isoniazid <sup>DT</sup>	300 mg	**450 mg	**600 mg	600 mg
Etionamid	500 mg	500 mg	750 mg	1000 mg
Protionamid	500 mg	500 mg	750 mg	1000 mg

\*) Kanamisin diberikan maksimum 0,75 g untuk pasien usia >59 tahun. Jika kanamisin tidak dapat diberikan, maka dapat diganti dengan kapreomisin dengan dosis yang sama.

\*\*\*) Khusus untuk INH, pasien dengan BB 33-40 kg diberikan 450 mg; >40 kg diberikan 600 mg.

Karena ketersediaan obat Clofazimin saat ini, untuk pasien dengan berat badan <33 kg, Clofazimin 100mg diberikan dua hari sekali.

## 2. Pengobatan dengan paduan jangka panjang.

Pasien TB RO yang tidak memenuhi kriteria untuk pengobatan dengan paduan jangka pendek akan mendapatkan paduan pengobatan individual. Paduan individual diberikan untuk pasien:

- a. TB pre-XDR
- b. TB XDR
- c. MDR dengan intoleransi terhadap salah satu atau lebih obat
5. lini kedua yang digunakan pada paduan jangka pendek
- d. Gagal pengobatan jangka pendek
- e. Kembali setelah putus berobat
- f. TB MDR kambuh.

**Table 2.3 Pengelompokan obat TB-RR/MDR 2018.**<sup>19</sup>

<b>KELOMPOK</b>	<b>JENIS OBAT</b>	
<b>Kelompok A</b>	Levofloxacin atau	Lfz
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
<b>Kelompok B</b>	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine atau	Cs
	Terizidone	Trd
<b>Kelompok C</b>	Ethambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pyrazinamide	Z
	Imipenem-cilastatin atau	Ipm-Cln
	Meropenem	Mpm
	Amikacin	Am
	Atau Streptomycin	(S)
	Ethionamide	atau Eto/Pto
	Prothimonamide	
	p-aminosalicylic acid	PAS

Rekomendasi untuk paduan individual untuk MDR-TB

a. Pada pasien MDR / RR-TB yang memakai Paduan Individual (ITR) :

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

2) Paduan pengobatan terdiri dari tiga obat dalam Grup A dan dua obat dari Grup B

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

3) Jika paduan tidak dapat dibentuk dengan obat dari Grup A dan B saja, obat dari Grup C ditambahkan untuk melengkapi paduan pengobatan.

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

- 4) Kanamycin dan capreomycin tidak dimasukkan dalam paduan pengobatan Pasien MDR / RR-TB yang memakai ITR
- 5) Levofloxacin atau moxifloxacin harus dimasukkan dalam pengobatan pasien MDR / RR-TB pada paduan pengobatan jangka panjang (rekomendasi kuat)
- 6) Bedaquiline harus dimasukkan dalam paduan pengobatan TB-MDR jangka panjang untuk pasien berusia 18 tahun atau lebih (rekomendasi kuat).
- 7) Bedaquiline juga dapat dimasukkan dalam paduan pengobatan TB-MDR jangka panjang untuk pasien berusia 6-17 tahun.
- 8) Linezolid harus dimasukkan dalam pengobatan pasien MDR / RR-TB pada paduan pengobatan TB-MDR jangka panjang (rekomendasi kuat).
- 9) Clofazimine dan cycloserine dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien MDR / RR-TB yang menggunakan paduan TB RO jangka panjang.
- 10) Etambutol dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien MDR / RR-TB dengan paduan TB RO jangka panjang.
- 11) Delamanid dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien MDR / RR-TB berusia 3 tahun atau lebih dengan rejimen yang lebih lama.
- 12) Pyrazinamide dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien MDR / RR-TB dengan rejimen yang lebih lama.
- 13) Amikacin dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien MDR / RR-TB berusia 18 tahun atau lebih dengan paduan pengobatan jangka panjang jika terbukti masih susceptible/sensitif dan terdapat SPO yang memadai untuk monitoring ESO.
- 14) Jika amikasin tidak tersedia, streptomisin dapat menggantikan amikasin dalam kondisi yang sama
- 15) Ethionamide atau prothionamide hanya dapat dimasukkan dalam pengobatan pasien TB-MDR / RR yang memakai paduan pengobatan TB-MDR jangka panjang jika bedaquiline, linezolid, clofazimine atau delamanid tidak digunakan atau jika tidak ada pilihan untuk membuat rejimen yang lebih baik.

#### b. Durasi Pengobatan

Durasi pengobatan paduan individual tanpa injeksi

- 1) Tidak ada tahap awal

2) Lama pengobatan setelah konversi 15 bulan

3) Total lama pengobatan 18 – 20 bulan

c. Pemberian paduan individual berdasarkan kelompok pasien.

1. TB MDR maupun TB pre-/XDR

Paduan pengobatan jangka panjang akan lebih efektif bila disusun berdasarkan hasil uji kepekaan obat. Untuk obat-obat yang belum dapat dilakukan uji kepekaan (seperti Bdq, Lzd, Cfz) keputusan pemberian obat dapat didasarkan pada riwayat pengobatan pasien dan data surveilans.

2. TB RR

Pasien TB RR tanpa resistansi INH dapat dioabati dengan paduan jangka panjang atau paduan jangka pendek. Meskipun INH dosis tinggi tidak lagi masuk dalam kelompok obat TB RO yang direkomendasikan, INH masih dapat diberikan bila terbukti sensitif.

3. TB RO pada anak

Bdq direkomendasikan untuk anak >6 tahun, sementara Dlm untuk anak >3 tahun. Dosis Dlm untuk anak 3-5 tahun ialah 25 mg, sehingga diperlukan pembelahan tablet. Pemberian Dlm yang dibelah ataupun digerus dapat menyebabkan perubahan bioavailabilitas obat dan dosis yang tidak sesuai. Pemberian obat injeksi dapat menyebabkan gangguan pendengaran yang berdampak pada kemampuan bicara dan belajar. Audiometri rutin perlu dilakukan pada anak yang mendapatkan obat injeksi. Hasil studi menunjukkan pemberian INH dosis tinggi berhubungan dengan keberhasilan pengobatan pada anak dengan TB MDR.

4. TB RO ekstra paru dan meningitis

Paduan pengobatan jangka panjang dapat diberikan pada pasien TB RO ekstra paru dan TB RO meningitis, dimana penyesuaian dosis mungkin diperlukan bergantung lokasi penyakit. Pengobatan TB RO meningitis terbaik ialah sesuai dengan hasil uji kepekaan dan kemampuan obat menembus *blood-brain barrier* (BBB). Obat yang dapat berpenetrasi baik ke system saraf pusat ialah Levofloxacin, Moxifloxacin, Etionamide/Protionamide, Sikloserin/Terizidone, Linezolid dan Imipenem-Silastatin. INH dosis tinggi dan Pirazinamid juga dapat mencapai kadar

terapeutik dalam cairan serebrospinal dan dapat digunakan bila masih sensitif. PAS dan Etambutol tidak dapat menembus BB dan tidak dihitung sebagai obat meningitis untuk TB meningitis. Amikasin dan Streptomisin hanya dapat masuk ke otak bila terdapat peradangan meningeal. Data terkait kemampuan penetrasi Bdq, Dlm, dan Clofazimine ke otak masih terbatas.

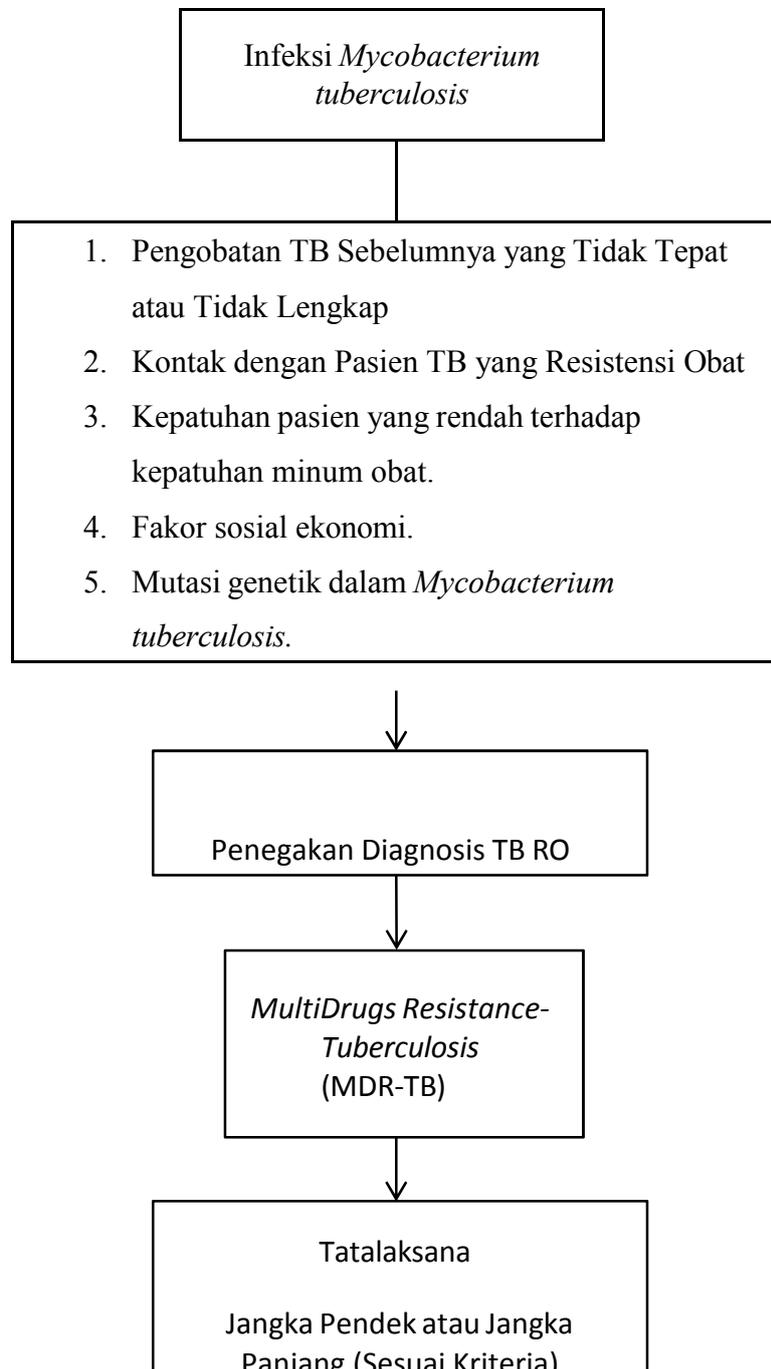
5. TB RO dengan kehamilan

Obat yang dikontraindikasikan pada kehamilan ialah Amikasin, Streptomisin, serta Eto/Pto. Data keamanan Bdq dan Dlm pada kehamilan dan menyusui masih terbatas. Pada kehamilan direkomendasikan untuk menyusun paduan pengobatan individual dengan obat yang sudah diketahui data keamanannya.

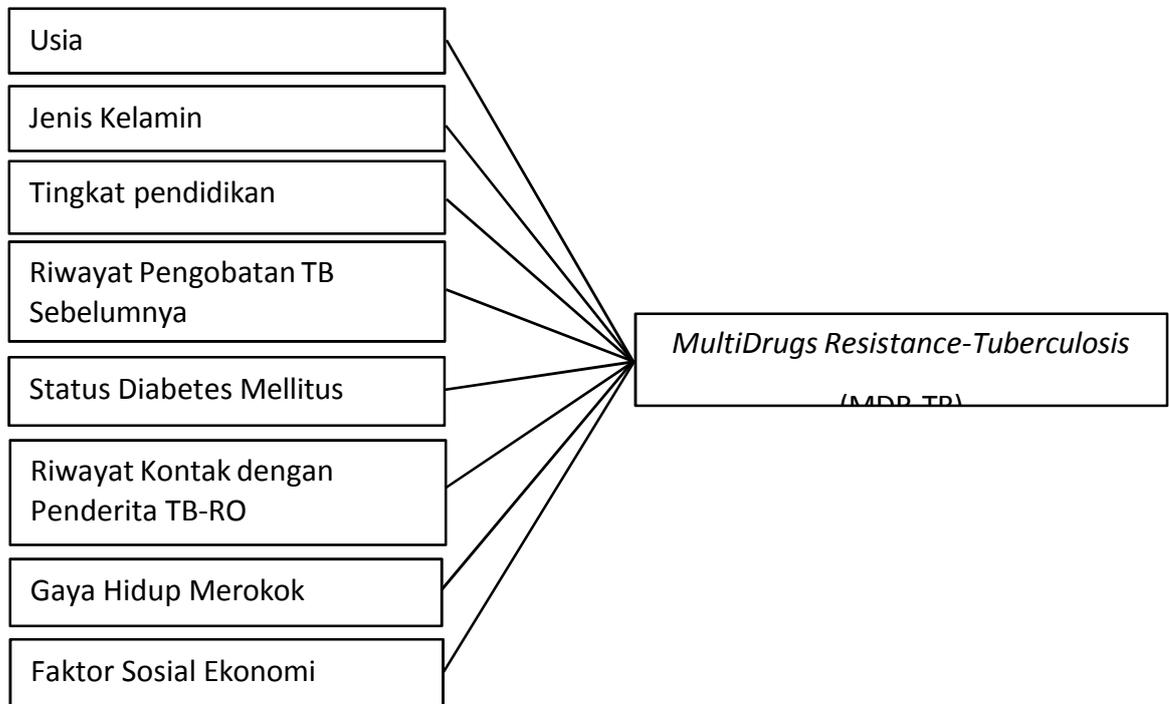
6. TB RO dengan HIV

Interaksi obat yang perlu dihindari pada pasien HIV ialah Bdq dan Efavirenz.<sup>19</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian yang akan dilakukan oleh peneliti yaitu penelitian deskriptif observasional dengan desain *cross sectional* dengan tujuan untuk mengetahui gambaran faktor-faktor risiko pada kejadian tuberkulosis dengan *MultiDrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. Pirngadi Medan yang berada di Jl. Prof. H. M. Yamin No.47, Perintis, Kec. Medan Tim., Kota Medan, Sumatera Utara.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Desember 2023 - Januari tahun 2024.

#### **3.3 Populasi Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi Target**

Populasi target pada penelitian ini adalah semua pasien yang menderita MDR-TB

##### **3.3.2 Populasi Terjangkau**

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien yang telah terdiagnosis MDR-TB yang datang berobat ke rumah sakit Dr. Pirngadi Medan pada bulan Desember 2023-Januari 2024.

#### **3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel**

##### **3.4.1 Sampel Penelitian**

Sampel dari penelitian ini adalah anggota dari populasi terjangkau penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi

### **3.4.2 Cara Pemilihan Sampel**

Pemilihan sampel dalam penelitian ini dilakukan dengan Teknik Total Sampling pada pasien yang sudah terdiagnosis MDR-TB sampai tahun 2023 di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

### **3.5 Estimasi Besar Sampel**

Estimasi besar sampel dalam penelitian ini menggunakan teknik total sampling yaitu, semua pasien yang menderita MDR-TB dari Desember 2023-Januari 2024 di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

### **3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

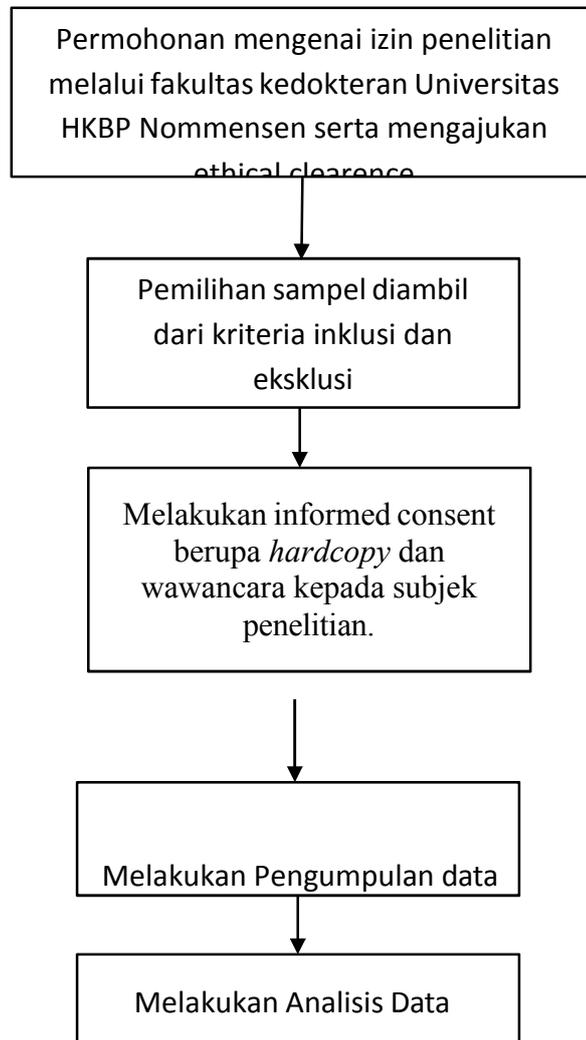
#### **3.6.1 Kriteria Inklusi**

Pasien yang terdiagnosis MDR-TB dan datang berobat di RSUD Dr. Pirngadi Medan.

#### **3.6.2 Kriteria Eksklusi**

- Pasien <18 tahun
- Pasien MDR-TB yang sudah meninggal
- Pasien yang tidak bersedia diwawancarai dalam hal apapun.

### 3.7 Aluar Penelitian



### 3.8 Identifikasi Variabel

Variabel Dependen

- 1) Kejadian MDR-TB di RSUD Dr. Pirngadi Medan

Variabel Independen

- 1) Profil demografi pasien MDR-TB
- 2) Tingkat Pendidikan
- 3) Riwayat pengobatan TB sebelumnya
- 4) Status Diabetes Mellitus
- 5) Riwayat kontak dengan pasien TB-RO
- 6) Gaya Hidup Konsumsi Rokok
- 7) Sosial Ekonomi Penderita MDR-TB

### 3.9 Definisi Operasional

**Tabel 3.1 Definisi Operasional**

No	Variable	Defenisi Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil ukur
1	Usia	Usia pasien penderita MDR-TB	Rekam medik	Interval	Remaja (18-25 tahun) Dewasa (26-45 tahun) Lansia (46- 65 tahun) Manula (>65 tahun)
2	Jenis Kelamin	Jenis kelamin pasien MDR-TB	Rekam medik	Nominal	Laki-laki Perempuan
3	Tingkat Pendidikan	Pendidikan adalah proses formal atau informal di mana individu	Kuesioner	Nominal	SD SMP SMA/SMK Diploma/Sarjana

---

memperoleh pengetahuan, keterampilan, nilai, dan pemahaman yang dapat membentuk perkembangan intelektual, sosial, dan pribadinya.

---

<b>4</b>	Riwayat Pengobatan TB Sebelumnya.	Variabel ini menunjukkan apakah pasien memiliki riwayat pengobatan TB sebelum terkonfirmasi MDR-TB	Rekam Medik	Ordinal	Pasien Baru Pasien Kambuh Pasien kembali setelah putus berobat.
<b>5</b>	Diabetes Mellitus	Diabetes dapat melemahkan kekebalan tubuh, meningkatkan risiko infeksi tuberkulosis (TB), dan mempengaruhi respons terhadap pengobatan TB, meningkatkan risiko resistensi terhadap obat TB.	Rekam Medik	Ordinal	Status Diabetes Mellitus : Positif Negatif

---

6	Riwayat Kontak dengan Penderita MDR-TB	Variabel ini menunjukkan apakah pasien memiliki riwayat kontak dengan penderita MDR-TB atau tidak.	Wawancara	Ordinal	Kontak dengan penderita MDR-TB Ada Tidak Ada
7	Faktor Gaya Hidup Konsumsi Rokok	Kebiasaan merokok dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan risiko TB.	Wawancara	Ordinal	Merokok: Ya Tidak
8	Sosial Ekonomi	Kemampuan responden dalam menjawab pertanyaan mengenai pengaruh sosio ekonomi.	kuisisioner dengan total 10 soal pertanyaan	Ordinal	Baik (total skor $\geq$ nilai median skor) Buruk (total skor $<$ nilai median skor)

### **3.10 Analisis Data**

---

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi frekuensi variabel yang akan diteliti dan akan diolah untuk mengetahui Gambaran Faktor Faktor Risiko pada Kejadian Tuberkulosis dengan Multi Drug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di RSUD Dr. Pirngadi Medan.