

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tuberkulosis**

##### 1. Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang sebagian besar disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman tersebut biasanya masuk ke dalam tubuh manusia melalui udara yang dihirup ke dalam paru, kemudian kuman tersebut dapat menyebar dari paru ke bagian tubuh lain melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfa, melalui saluran pernafasan (*bronchus*) atau penyebaran langsung ke bagian tubuh lainnya (Notoatmodjo, 2014). Penularan TB paru terjadi secara langsung melalui udara dalam bentuk *droplet* (percikan ludah) sehingga mengganggu kesehatan masyarakat dan menimbulkan kesakitan (morbiditas) serta kematian (mortalitas) (Gunawan., 2017).

Bakteri penyebab penyakit tuberkulosis mampu hidup selama berbulan-bulan di tempat yang sejuk dan gelap, terutama di tempat yang lembab. Kuman ini dapat menimbulkan infeksi pada paru-paru sehingga disebut TB paru. Selain menginfeksi paru-paru, kuman TB bisa masuk ke pembuluh darah dan menyebar ke seluruh tubuh. Penyebaran ini menimbulkan penyakit TB di bagian tubuh lainnya, seperti tulang, sendi, selaput otak, kelenjar getah bening, dan lainnya. Penyakit TB di luar paru disebut TB *extrapulmoner* (Tim Program TB St. Carolus., 2017).

## 2. Cara Penularan

Menurut Tim Program TB St. Carolus (2017), Kuman tuberculosis menular melalui udara. Kuman tersebut ada dalam percikan dahak, yang disebut dengan *droplet nuclei* atau percik renik (percik halus). Ketika seorang penderita TB batuk atau bersin ia akan menyebarkan 3.000 kuman ke udara. Percikan dahak yang amat kecil melayang-layang di udara dan mampu menembus dan bersarang dalam paru-paru orang disekitarnya. Bagi orang yang memiliki kekebalan yang baik, kuman TB yang ada di tubuhnya tidak aktif, atau berada dalam keadaan tidur (*dormant*). Sehingga kondisinya orang tersebut mengidap infeksi TB laten atau tidak ditemukannya gejala apapun. Infeksi TB laten juga tidak menularkan kuman TB pada orang lain, namun jika daya tahan tubuhnya menurun kuman TB akan menjadi aktif.

Risiko terinfeksi berhubungan dengan lama dan kualitas paparan dengan sumber infeksi dan tidak berhubungan dengan faktor genetik dan faktor pejamu lainnya. Risiko tertinggi berkembangnya penyakit yaitu pada anak berusia di bawah 3 tahun, risiko rendah pada masa kanak-kanak, dan meningkat lagi pada masa remaja, dewasa muda, dan usia lanjut. Bakteri masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernapasan dan bisa menyebar ke bagian tubuh lain melalui peredaran darah, pembuluh limfe, atau langsung ke organ terdekatnya. Masa inkubasinya selama 3-6 bulan, setiap satu BTA positif akan menularkan kepada 10-15 orang lainnya, sehingga kemungkinan setiap kontak untuk tertular TBC adalah 17%. Hasil studi lainnya melaporkan bahwa kontak terdekat (misalnya keluarga

serumah) akan dua kali lebih berisiko dibandingkan kontak biasa (tidak serumah). Seorang penderita dengan BTA (+) yang derajat positifnya tinggi berpotensi menularkan penyakit ini. Sebaliknya, penderita dengan BTA (-) dianggap tidak menularkan (Widoyono, 2008).

### 3. Tanda dan Gejala

Menurut Notoatmodjo (2014), Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang umumnya menimbulkan tanda-tanda dan gejala yang sangat bervariasi pada masing-masing penderita, mulai dari tanpa gejala hingga gejala yang sangat akut dan hanya beberapa bulan setelah diketahui sehat hingga beberapa tahun sering tidak ada hubungan antara lama sakit maupun luasnya penyakit. Secara klinis manifestasi TBC dapat terjadi dalam beberapa fase, yaitu:

- a. Dimulai dengan fase asimtomatik dengan lesi yang hanya dapat dideteksi secara radiologic.
- b. Berkembangnya menjadi plisis yang jelas kemudian mengalami stagnasi atau regresi.
- c. Eksaserbasi memburuk
- d. Dapat berulang kemudian menjadi menahun.

Selain itu tanda-tanda dan gejala penderita TBC adalah diantaranya:

- a. Sistemik: malaise, anoreksia, berat badan menurun, keringat malam.  
Akut: demam tinggi, seperti flu, menggigil milier: demam akut, sesak nafas, dan sianosis (Notoatmodjo, 2014).

b. Respiratorik: batuk-batuk lebih dari dua minggu, riak yang mukoid, nyeri dada, batuk darah, dan gejala-gejala lain, yaitu bila ada tanda-tanda penyebaran ke organ-organ lain seperti pleura: nyeri pleuitik, sesak nafas ataupun gejala meningeal, yaitu nyeri kepala, kaku kuduk, dan lain-lain (Notoatmodjo, 2014).

#### 4. Diagnosis Tuberkulosis

Menurut Kemenkes RI (2016) diagnosis TB ditetapkan berdasarkan keluhan, hasil anamnesis, pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan penunjang lainnya.

##### a. Keluhan dan Hasil Anamnesis

Keluhan yang disampaikan pasien serta wawancara rinci berdasarkan keluhan pasien meliputi gejala respiratorik, sistemik dan gejala pada TB ekstra paru. Selain memperhatikan gejala, perlu dipertimbangkan juga pemeriksaan TB pada orang dengan faktor risiko, seperti orang yang memiliki kontak erat dengan pasien TB, tinggal di daerah yang padat penduduk, wilayah kumuh, daerah pengungsian, dan orang yang bekerja dengan bahan kimia yang berisiko menimbulkan paparan infeksi paru.

##### b. Pemeriksaan Laboratorium

###### 1) Pemeriksaan dahak mikroskopis langsung

Pemeriksaan dahak selain berfungsi untuk menegakkan diagnosis juga untuk menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis dilakukan

dengan mengumpulkan 2 contoh uji dahak yang dikumpulkan berupa dahak Sewaktu-Pagi (SP).

## 2) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) TB

Pemeriksaan tes cepat molekuler dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan sarana untuk penegakan diagnosis, namun tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan.

## 3) Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan media padat (*Lowenstein-Jensen*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb).

## c. Pemeriksaan Penunjang lainnya

1) Pemeriksaan foto toraks

2) Pemeriksaan histopatologi pada kasus yang dicurigai TB ekstra paru.

## d. Pemeriksaan Uji Kepekaan Obat

Uji kepekaan obat bertujuan untuk menentukan ada tidaknya resistensi *M.tb* terhadap OAT. Uji kepekaan obat tersebut harus dilakukan di laboratorium yang telah lulus uji pemantapan mutu/*Quality Assurance* (QA), dan mendapatkan sertifikat nasional maupun internasional.

## e. Pemeriksaan Serologis

Sampai saat ini belum direkomendasikan.

## 5. Definisi Kasus dan Klasifikasi Pasien TB

Definisi kasus TB terdiri dari dua, pasien TB yang terkontaminasi bakteriologis yaitu pasien TB yang terbukti positif pada hasil pemeriksaan

contoh uji biologinya (sputum dan jaringan) melalui pemeriksaan mikroskopis langsung, TCM TB, atau biakan. Dan pasien TB paru terdiagnosis klinis adalah pasien yang tidak memenuhi kriteria terdiagnosis secara bakteriologis tetapi didiagnosis sebagai pasien TB aktif oleh dokter, dan diputuskan untuk diberikan pengobatan TB (Kemenkes RI., 2016).

Menurut Kemenkes RI (2016), Pasien TB juga diklasifikasikan sebagai berikut:

a. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi penyakit:

1) Tuberkulosis Paru

TB yang berlokasi pada parenkim (jaringan) paru. Milier TB dianggap sebagai TB paru karena adanya lesi pada jaringan paru. Pasien TB dengan TB ekstra paru juga diklasifikasikan sebagai TB paru.

2) Tuberkulosis Ekstraparu

TB yang terjadi pada organ selain paru, misalnya: pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kening, kulit, sendi, selaput otak dan tulang. Diagnosis TB ekstra paru dapat ditetapkan berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis. Diagnosis TB ekstra paru harus diupayakan secara bakteriologis dengan ditemukan *Mycobacterium tuberculosis*.

b. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya

1) Pasien baru TB

Adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT namun kurang dari 1 bulan ( $<$  dari 28 dosis).

2) Pasien yang pernah diobati TB

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

- a) Pasien kambuh: adalah pasien TB yang pernah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini didiagnosis TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis atau klinis (baik karena benar-benar kambuh atau karena reinfeksi).
- b) Pasien yang diobati kembali setelah gagal: adalah pasien TB yang pernah diobati dan dinyatakan gagal pada pengobatan terakhir.
- c) Pasien yang diobati kembali setelah putus berobat (*lost to follow-up*): adalah pasien yang pernah diobati dan dinyatakan *lost to follow up*. (Klasifikasi ini sebelumnya dikenal sebagai pengobatan pasien setelah putus berobat /default).
- d) Lain-lain: adalah pasien TB yang pernah diobati namun hasil akhir pengobatan sebelumnya tidak diketahui.

3) Pasien yang riwayat pengobatan sebelumnya tidak diketahui

Adalah pasien TB yang tidak masuk ke dalam kelompok pasien baru atau pasien yang pernah diobati.

c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat

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 (TB MDR): *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 TB MDR 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): *Mycobacterium tuberculosis* resistan terhadap Rifampisin dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi menggunakan metode genotip (tes cepat molekuler) atau metode fenotip (konvensional).

d. Klasifikasi pasien TB berdasarkan status HIV

- 1) Pasien TB dengan HIV positif (pasien ko-infeksi TB/HIV).
- 2) Pasien TB dengan HIV negatif
- 3) Pasien TB dengan status HIV tidak diketahui.

**B. Tuberkulosis Resistan Obat (TB-RO)**

1. Pengertian Tuberkulosis Resistan Obat (TB RO)

Resistensi kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) disebabkan oleh mutasi spontan pada kromosom. 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) (Kemenkes, 2020).

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 (Kemenkes, 2020).

## 2. Jenis Resistensi Terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Tuberkulosis Resistan (TB-RO) adalah pasien yang sudah terbukti berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan *M.tuberculosis* baik dengan TCM ataupun metode konvensional (Kemenkes, 2016). Menurut Kemenkes (2020) dalam Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia, Pengelompokan pasien berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat yaitu diantaranya:

- a. Monoresistensi: resistansi terhadap salah satu OAT lini pertama, misalnya resistansi terhadap Isoniazid (H)
- b. Poliresistensi: resistansi terhadap salah satu OAT lini pertama selain dari kombinasi obat isoniazid dan rifampisin (HR), misalnya resistansi isoniazid dan etambutol (HE), rifampisin etambutol (RE), isoniazid etambutol dan streptomisin (HES), atau rifampisin, etambutol dan streptomisin (RES).
- c. Multidrug resistance (TB MDR): resistansi terhadap isoniazid dan rifampisin (HR), dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resistansi HR, HRE, HRES
- d. Pre-XDR: TB MDR yang disertai resistansi terhadap salah satu obat golongan Fluorokuinolon.
- e. Extensively Drug Resistance (XDR): TB MDR disertai resistansi terhadap salah satu obat golongan Fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kaproemisin, kanamisin, dan amikasin)

- f. Resistan Rifampisin (TB RR): resisten 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.

### 3. Kriteria Terduga TB Resistan Obat

Menurut Kemenkes (2020) dalam Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia, pada dasarnya terduga TB RO adalah semua orang yang mempunyai gejala TB dengan satu atau lebih riwayat pengobatan atau kriteria berikut:

- a. Pasien TB gagal pengobatan dengan OAT kategori 2
- b. Pasien TB pengobatan OAT kategori 2 yang tidak konversi
- c. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB tidak standar atau menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua selama minimal 1 bulan
- d. Pasien TB gagal pengobatan dengan OAT kategori 1
- e. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi
- f. Pasien TB kasus kambuh setelah pengobatan OAT kategori 1 ataupun kategori 2
- g. Pasien TB yang kembali setelah putus berobat
- h. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB RO
- i. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak responsif secara klini maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis TB diawal tidak menggunakan TCM).

Pasien yang sudah terdiagnosis TB RO dan menjalani pengobatan juga dapat kembali menjadi terduga TB RO. Beberapa kriteria terduga TB RO yang telah mendapatkan pengobatan sebelumnya adalah sebagai berikut:

- a. Pasien TB RO yang gagal pengobatan
- b. Pasien TB RO kasus kambuh
- c. Pasien TB RO yang kembali setelah putus berobat

#### 4. Jenis Pemeriksaan Mikrobiologi untuk TB RO

Beberapa jenis pemeriksaan laboratorium mikrobiologi yang digunakan untuk penegakan diagnosis maupun pemantauan pengobatan TB RO:

##### a. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler

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*).

##### b. Pemeriksaan Mikropis

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.

##### c. 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).

d. Pemeriksaan Uji Kepekaan secara Fenotipik

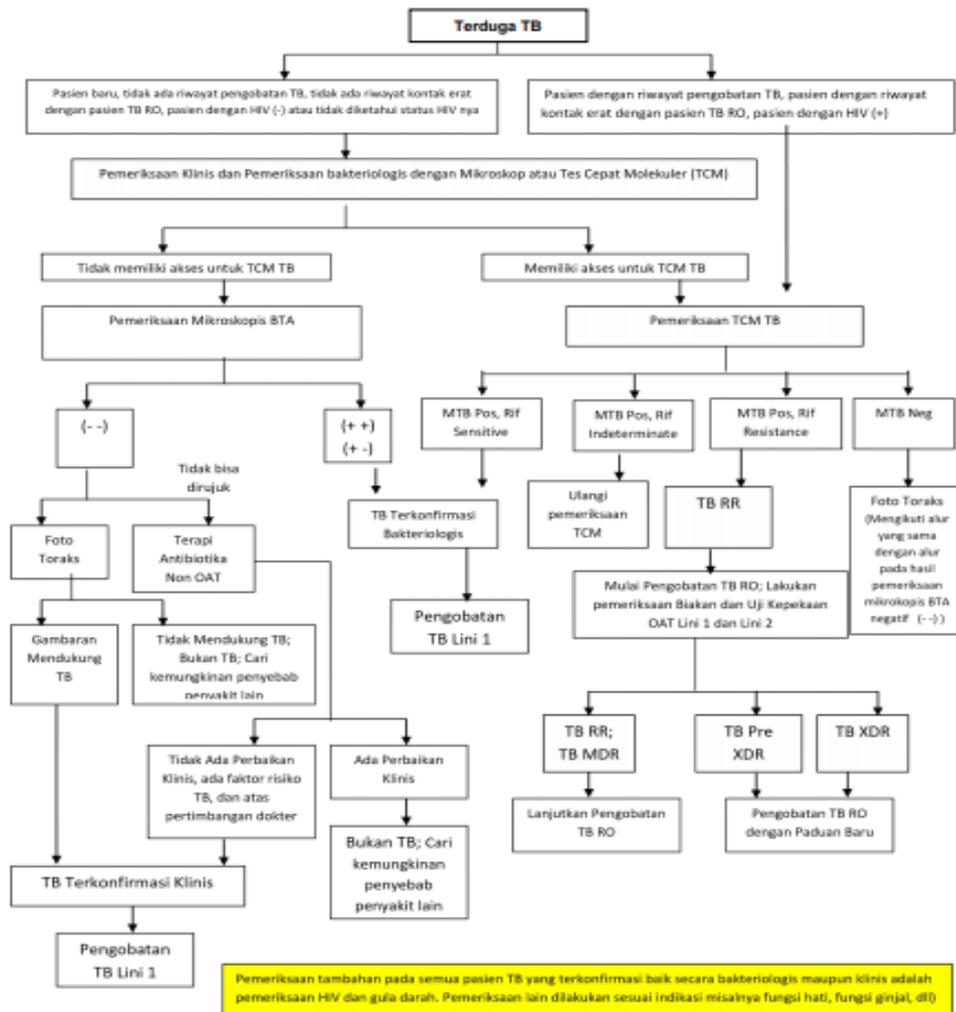
Uji kepekaan *M. tuberculosis* complex dilakukan untuk mengetahui adanya resistansi kuman *Mtb* terhadap OAT. Metode fenotipik menggunakan media padat (LJ) maupun cair (MGIT).

e. Pemeriksaan LPA Lini Dua

LPA merupakan salah satu uji kepekaan dengan metode genotipik. LPA lini pertama dapat mendeteksi resistansi terhadap obat rifampisin (rpoB), isoniazid (inhA dan katG) dan ethionamide/ prothionamide (inhA), sedangkan LPA lini kedua untuk mendeteksi resistansi pada obat golongan flurokuinolon (gyrA dan gyrB) dan obat injeksi TB lini kedua (eis dan rrs).

5. Alur Diagnosis TB RO

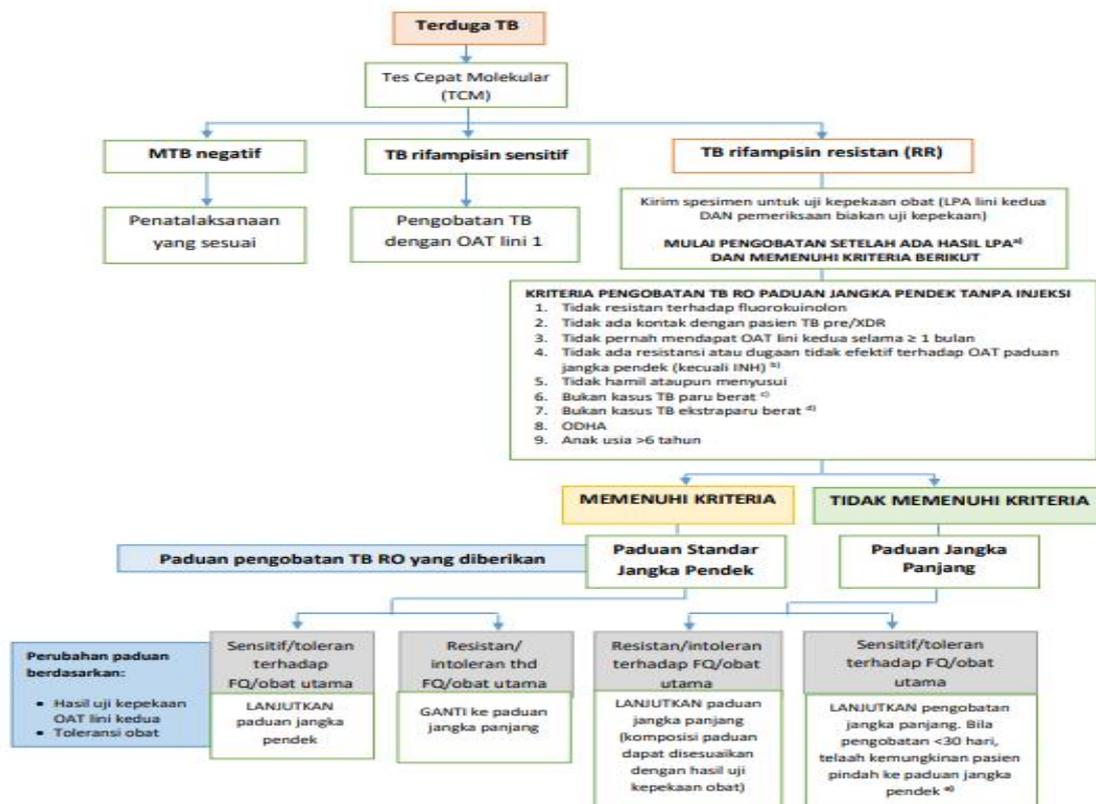
Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan nomor 67 tahun 2016, Diagnosis TB resistan obat dipastikan berdasarkan uji kepekaan *M. tuberculosis* kompleks, baik menggunakan metode fenotipik maupun genotipik. Penegakan diagnosis TB dilakukan menggunakan TCM maupun mikroskopis sesuai Gambar 2.1 berikut.



**Gambar 2.1 Alur Diagnosis Tuberkulosis Resistan Obat (TB RO) (Kemenkes RI, 2016).**

## 6. Pengobatan TB RO

Menurut Kemenkes RI (2020) panduan pengobatan pasien TB resistan obat didasarkan pada berbagai kriteria dan kondisi pasien. Berikut ini alur panduan pengobatan pasien TB RO berdasarkan kriteria yang sudah ditetapkan oleh Program TB Nasional.



**Gambar 2.2 Alur Pengobatan TB RO (Kemenkes RI, 2020)**

a. Pengobatan TB RO dengan Paduan Jangka Pendek

Pada tahun 2019, WHO telah mengeluarkan rekomendasi terkait penggunaan panduan pengobatan TB resistan obat tanpa injeksi, obat injeksi kanamisin atau kapreomisin digantikan dengan obat bedaquiline (Kemenkes RI, 2020).

Kriteria penetapan pasien untuk panduan pengobatan TB RO jangka pendek (Kemenkes RI, 2020) adalah:

- 1) Tidak ada bukti resistan terhadap fluoroquinolon
- 2) Tidak ada kontak dengan pasien TB pre/XDR
- 3) Tidak pernah mendapat OAT lini kedua selama  $\geq 1$  bulan

- 4) Tidak ada resistansi atau dugaan tidak efektifnya terhadap OAT pada panduan jangka pendek (kecuali resistan terhadap INH dengan mutasi inhA atau katG)
- 5) Tidak sedang hamil ataupun menyusui
- 6) Bukan kasus TB paru berat
- 7) Bukan kasus TB ekstraparu berat
- 8) Pasien TB RO (paru ataupun ekstraparu) dengan HIV
- 9) Anak usia lebih dari 6 tahun

Panduan obat yang diberikan pada pengobatan standar jangka pendek.

4-6BDQ<sub>(6bulan)</sub> – Lfx – Cfz – H<sup>dt</sup> – Z – E – Eto / 5 Lfx – Cfz – Z – E

Tabel 2.1 Dosis OAT berdasarkan berat badan untuk panduan pengobatan TB RO jangka pendek.

Nama Obat	Dosis Obat Harian	Kemasan	Kelompok berat badan ( $\geq 15$ tahun)				
			30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-75 kg	> 70 kg
Bedaquiline	1.	100 mg tab	4 tablet 2 minggu pertama, 2 tablet Senin/Rabu/Jumat selama 22 minggu berikutnya				
Levofloksasin	2.	250 mg tab	3	3	4	4	4
		500 mg tab	1,5	1,5	2	2	2
Moksifloksasin	Dosis standar	400 mg tab	1	1	1,5	1,5	1,5
	Dosis tinggi	400 mg tab	1 atau 1,5	1,5	1,5 atau 2	2	2
Clofazimine	3.	50 mg cap	2	2	2	2	2
		100 mg cap	1	1	1	1	1
Ethambutol	15-25	400 mg	2	2	3	3	

	mg/kg	tab					
Pirazinamide	20-30 mg/kg	400 mg tab	2	2	3	3	3
		500 mg tab	2	3	3	3	4
Ethionamid	15-2- mg/kg	250 mg tab	2	2	3	3	4
INH	10-15 mg/kg (dosis tinggi)	300 mg tab	1,5	1,5	2	2	2

Sumber: Kemenkes RI (2020)

Sebelum memulai pengobatan pasien TB RO perlu menjalani berbagai pemeriksaan awal untuk mengetahui kondisi awal pasien. Selama pengobatan pasien juga wajib menjalani berbagai pemeriksaan rutin untuk mengetahui kemajuan pengobatan dan memantau efek samping obat yang dapat terjadi. Pemeriksaan pemantauan yang dilakukan di fasyankes TB RO setiap bulan, meliputi pemeriksaan fisik, pemeriksaan mikrobiologi, dan pemeriksaan penunjang (laboratorium, radiologis, EKG) (Kemenkes RI, 2020).

#### b. Pengobatan TB RO dengan Panduan Jangka Panjang

Pengobatan TB RO panduan jangka panjang (18-24 bulan) diberikan untuk pasien yang tidak bisa mendapatkan panduan pengobatan dengan jangka pendek. Panduan pengobatan jangka panjang dapat dimodifikasi sesuai dengan kondisi pasien (*individualized*) sehingga panduan pengobatan jangka panjang ini juga sering disebut panduan individual, untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan dari panduan ini dalam mengobati pasien TB RO (Kemenkes RI, 2020).

Kriteria penetapan pasien untuk panduan pengobatan TB RO jangka panjang (Kemenkes RI, 2020) adalah:

- 1) Pasien TB RR/MDR dengan resistansi terhadap fluorokuinolon (TB pre-XDR)
- 2) Pasien TB XDR
- 3) Pasien yang gagal pengobatan jangka pendek sebelumnya
- 4) Pasien TB RO yang pernah mendapatkan OAT lini kedua selama  $\geq 1$  bulan
- 5) Pasien TB RR/MDR yang terbukti atau diduga resistan terhadap Bedaquiline, Clofazimine atau Linezolid
- 6) Pasien TB MDR dengan hasil LPA terdapat mutasi pada *inhA* dan *katG*
- 7) Pasien TB RR/MDR paru dengan lesi luas, kavitas di kedua lapang paru-paru
- 8) 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
- 9) Pasien TB RO dengan kondisi klinis tertentu, misalnya alergi berat/intoleran terhadap obat-obatan pada panduan jangka pendek
- 10) Ibu hamil atau ibu menyusui

Tabel 2.2 Langkah penyusunan panduan pengobatan TB RO jangka panjang

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

Sumber: Kemenkes RI (2020)

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
--

## 7. Pengobatan TB RO dalam Keadaan Khusus

### a. Pengobatan TB RO pada Ibu Hamil

Menurut Kemenkes RI (2020) pasien TB RO yang sedang hamil direkomendasikan untuk segera memulai pengobatan segera setelah didiagnosis TB RO ditegakkan, terutama pada pasien yang ko-infeksi HIV. Pada pasien TB RO dengan HIV negatif, pengobatan TB RO dapat ditunda sampai trimester kedua bila kondisi pasien stabil (atau penyakit TB tidak berat) untuk menghindari terjadinya efek teratogenik pada

trimester pertama kehamilan. Beberapa prinsip pengobatan TB RO pada ibu hamil adalah:

- 1) Wanita hamil tidak bisa menggunakan panduan pengobatan TB RO jangka pendek
- 2) Obati dengan minimal 4 jenis OAT lini kedua oral yang diperkirakan efektif
- 3) Obat pilihan untuk pengobatan TB RO pada kehamilan ialah bedaquiline dan delamanid (kategori B), serta fluorokuinolon, sikloserin, dan PAS (kategori C).
- 4) Hindari pemberian Etionamid atau Protionamid karena dapat meningkatkan mual dan muntah pada kehamilan.
- 5) Hindari penggunaan obat injeksi aminoglikosida karena bersifat ototoksik
- 6) Untuk pasien TB RO dengan kehamilan, dianjurkan untuk dilakukan rawat bersama dengan dokter spesialis obstetrik-ginekologi
- 7) Bayi yang lahir dari ibu yang sedang menjalani pengobatan TB RO perlu ditata laksana bersama dengan dokter spesialis anak

b. Pengobatan TB RO pada Ibu Menyusui

Menurut Kemenkes RI (2020) Pasien TB RO yang sedang menyusui tidak dapat diobati dengan paduan pengobatan TB RO jangka pendek. Hampir semua OAT lini kedua dapat diberikan kepada ibu menyusui kecuali bedaquiline dan clofazimine karena obat tersebut terakumulasi pada jaringan lemak payudara dan diekskresikan dalam air susu ibu

(ASI). Untuk clofazimine, mengingat terdapat data bahwa clofazimine diekskresikan dalam ASI dan dapat menyebabkan perubahan warna pada kulit bayi, maka kepada pasien yang mendapat Cfz disarankan untuk tidak menyusui selama pengobatan dengan Cfz. Perubahan warna kulit pernah dilaporkan terjadi pada bayi yang mendapatkan ASI dari ibu yang mengkonsumsi clofazimine. Untuk mencegah penularan penyakit dari ibu ke bayi, pasien TB RO yang sedang menyusui wajib memakai masker bedah sampai mengalami konversi biakan.

c. Pengobatan TB RO pada Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit komorbid yang dapat mempengaruhi pasien TB, baik perjalanan penyakit maupun hasil akhir pengobatannya. Diabetes merupakan faktor risiko TB, penyulit terapi TB, dan merupakan faktor prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien TB tanpa DM. Diabetes harus dikelola secara ketat selama pemberian OAT lini kedua. Pemberian obat antidiabetik (OAD) oral bukan merupakan kontraindikasi selama pasien mendapat OAT lini kedua, akan tetapi pasien DM lebih disarankan untuk menggunakan insulin. Interaksi OAD dan OAT (etionamid/protionamid) akan menyebabkan kadar gula darah sulit dikendalikan. Pada pasien TB RO dengan DM, dianjurkan untuk melakukan rawat bersama dengan dokter spesialis penyakit dalam. Target pengendalian gula darah pada pasien TB RO DM adalah dengan pemeriksaan HbA1C (<7) (Kemenkes RI, 2020).

Diabetes melitus mencetuskan efek samping obat antituberkulosis yang lebih berat, terutama pasien DM yang sudah mengalami komplikasi kronik. Komplikasi kronik diabetes terdiri atas komplikasi makroangiopati dan mikroangiopati. Mikroangiopati terdiri dari retinopati, nefropati dan neuropati. Pada setiap pasien TB RO dengan DM harus dilakukan penilaian awal terhadap status komplikasi diabetesnya (apakah ada neuropati, nefropati, maupun retinopati DM), karena hal ini akan mempengaruhi pemilihan obat dan pemantauan selama pengobatan (Kemenkes RI, 2020).

d. Pengobatan TB RO pada HIV

Pasien dengan HIV merupakan kelompok paling rentan untuk terinfeksi TB, termasuk TB resistan obat, dan sangat berisiko untuk berkembang menjadi TB aktif dengan angka kematian yang tinggi, sehingga penemuan kasus perlu dilakukan sedini mungkin dan menginisiasi pengobatan TB RO secepatnya. Pasien TB RO dengan HIV dianjurkan untuk ditata laksana bersama dengan dokter spesialis penyakit dalam (Kemenkes RI, 2020).

8. Hasil Akhir Pengobatan TB RO

Menurut Kemenkes RI (2020) hasil akhir pengobatan pasien TB resistan obat dibedakan berdasarkan panduan pengobatan yang diberikan. Namun, pada dasarnya kedua panduan memiliki definisi yang sama untuk hasil akhir.

## a. Hasil Akhir Pengobatan TB RO untuk Panduan Jangka Pendek

Tabel 2.3 Hasil akhir pengobatan TB RO untuk panduan jangka pendek

Hasil akhir pengobatan	Definisi
Putus berobat	Pasien tidak menelan obat atau berhenti berobat selama 2 bulan berturut-turut atau lebih.
Meninggal	Pasien meninggal oleh sebab apapun dalam masa pengobatan.
Gagal	Pasien dinyatakan gagal jika panduan pengobatan yang diberikan perlu dihentikan dan diubah secara permanen dengan alasan salah satu atau lebih sebagai berikut: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tidak ada respon perbaikan klinis dan/atau bakteriologis</li> <li>2. Adanya bukti tambahan resistansi obat yang ada dalam panduan yang saat ini diberikan berdasarkan hasil uji kepekaan obat.</li> </ol>
Sembuh	Pasien dikatakan sembuh bila memenuhi ketiga hal berikut : <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pemeriksaan biakan 3 kali berturut-turut dengan jarak minimal 30 hari hasilnya negatif pada tahap lanjutan</li> <li>2. Pemeriksaan BTA pada akhir pengobatan hasilnya negatif</li> </ol>
Pengobatan lengkap	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien menyelesaikan pengobatan sesuai durasi pengobatan yang ditetapkan</li> <li>2. Tidak ada bukti untuk dinyatakan sembuh atau gagal</li> </ol>
Tidak dievaluasi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien pindah berobat tapi hasil akhir pengobatan tidak diketahui atau tidak dilaporkan</li> <li>2. Pasien tidak ada hasil pengobatan sampai periode pelaporan</li> </ol>

Sumber: Kemenkes RI (2020).

## b. Hasil Akhir Pengobatan TB RO untuk Panduan Jangka Panjang

Tabel 2.4 Hasil akhir pengobatan TB RO untuk panduan jangka panjang

Hasil akhir pengobatan	Definisi
Putus berobat	Pasien tidak menelan obat atau berhenti berobat selama 2 bulan berturut-turut atau lebih.
Meninggal	Pasien meninggal oleh sebab apapun dalam masa pengobatan.
Gagal	Pasien dinyatakan gagal jika paduan pengobatan yang diberikan perlu dihentikan dan diubah secara permanen dengan alasan salah satu atau lebih sebagai berikut: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tidak ada respon perbaikan klinis dan/atau bakteriologis.</li> <li>2. Adanya bukti tambahan resistansi obat yang ada dalam panduan yang saat ini diberikan berdasarkan hasil uji kepekaan obat.</li> </ol>
Sembuh	Pasien dikatakan sembuh bila memenuhi ketiga hal berikut: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien menyelesaikan pengobatan sesuai durasi pengobatan yang ditetapkan dan memenuhi kriteria untuk dinyatakan sembuh</li> <li>2. Pemeriksaan biakan 3 kali berturut-turut dengan jarak minimal 30 hari hasilnya negatif pada tahap lanjutan.</li> </ol>
Pengobatan lengkap	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien menyelesaikan pengobatan sesuai durasi pengobatan yang ditentukan</li> <li>2. Tidak ada bukti untuk dinyatakan sembuh atau gagal</li> </ol>
Tidak dievaluasi	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pasien pindah berobat tapi hasil akhir pengobatan tidak diketahui atau tidak dialorkan kembali</li> <li>2. Pasien tidak ada hasil pengobatan sampai periode pelaporan</li> </ol>

Sumber: Kemenkes (2020).

## C. Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Tuberkulosis Resistan Obat

### 1. Faktor *Agent*

*Agent* atau penyebab penyakit merupakan unsur organisme hidup, atau kuman infeksi yang dapat menyebabkan terjadinya suatu penyakit. Tuberkulosis Resistan obat disebabkan *M.tuberculosis* yang resistan primer atau sekunder (Agustin, 2018).

### 2. Faktor *Host*

*Host* atau penjamu adalah manusia atau makhluk hidup. Faktor yang berkaitan dengan *host* atau manusia sangat kompleks dalam terjadinya penyakit dan tergantung pada karakteristik yang dimiliki oleh individu itu sendiri (Irwan, 2017). Bagian dari faktor ini sangat penting dalam proses terjadinya penyakit ataupun dalam pengendaliannya, karena penjamu sangat bervariasi keadaannya bila dilihat dari aspek sosial ekonomi budaya, keturunan, lokasi geografis, dan lainnya (Purnama, 2018) faktor penjamu (*host*) yang dapat menyebabkan TB RO adalah:

#### a. Usia

Usia merupakan parameter yang penting yang menjelaskan fakta secara epidemiologi. Usia menjelaskan hanya pada beberapa penyakit tertentu saja, oleh karena itu setiap masalah kesehatan, kesakitan atau kematian sangat berhubungan erat dengan usia. Penyakit TB pada umumnya yang terpapar adalah kelompok usia dewasa karena pada usia tersebut peka (*susceptibility*) terhadap penyakit TB (Friedman, 1994 dalam Nizar, 2017). Di Indonesia penderita tuberkulosis 75% berasal dari

golongan tenaga kerja atau kelompok usia (15-60 tahun) (Soeparman dkk, 1991).

Usia merupakan faktor pendorong untuk terjadinya perubahan perilaku yang dilakikan dengan kematangan fisik dan psikis dari penderita TB RO (Putri, 2018). Pada usia produktif manusia cenderung memiliki mobilitas yang tinggi sehingga kemungkinan untuk terpapar kuman TB akan lebih besar, selain itu setelah pubertas tubuh lebih mampu mencegah penyebaran penyakit melalui darah, akan tetapi kemampuan untuk mencegah penyakit di dalam paru-paru berkurang jauh (Kondoy, 2014). Selain itu, pada usia produktif juga angka ketidakteraturan berobat tinggi disebabkan karena lupa dan kepasrahan dari mereka terhadap sakit yang diderita, sehingga akibat dari ketidakteraturan ini yang menjadi pemicu terjadinya resistan obat pada tuberkulosis (Putri, 2018).

#### b. Jenis Kelamin

Secara epidemiologi beberapa penyakit terdapat perbedaan dalam jenis kelamin, beberapa epidemiolog mengemukakan karena ada pengaruh hormon dan faktor reproduksi. Pada penyakit tuberkulosis, jenis kelamin laki-laki lebih dominan dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan. Hal ini karena beberapa faktor yang mempengaruhi seperti sosial ekonomi, lingkungan serta gaya hidup antara laki-laki dan perempuan. Laki-laki mempunyai kebiasaan minum alkohol dan merokok dibandingkan dengan perempuan (Nizar, 2017).

Jenis kelamin penting dalam penentuan kesehatan. jenis kelamin menghasilkan perbedaan risiko kerentanan terhadap kesehatan yang buruk, perbedaan perilaku kesehatan pada laki-laki dan perempuan. Penyakit tuberkulosis didominasi oleh laki-laki. Tuberkulosis sudah menyerang 30% penduduk dunia, penularan terbanyak didapatkan pada laki-laki sebanyak 5,9 juta (59%), sedangkan pada perempuan menempati urutan kedua sebanyak 3,5 juta (34%), diikuti oleh anak-anak sebanyak 1 juta (10%) (WHO, 2016 dalam Pamungkas dkk, 2018).

Menurut Putri (2018) jenis kelamin laki-laki dan perempuan terdapat perbedaan dalam prevalensinya, jumlah penderita berjenis kelamin laki-laki lebih banyak terkena TB RO dibandingkan dengan perempuan. Hal ini dapat terjadi karena jenis kelamin laki-laki lebih banyak yang merokok dan alkohol dibandingkan perempuan, merokok dan alkohol yang dapat menurunkan imunitas tubuh seseorang (Dotulong, 2015).

#### c. Status gizi

Status gizi adalah status kesehatan yang dihasilkan oleh keseimbangan antara kebutuhan dan masukan nutrien. Penilaian status gizi merupakan hasil pengukuran berdasarkan pada data ukuran tubuh/antropometri, riwayat diet dan proses biokimia. Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan cara yang sederhana untuk memantau status gizi orang dewasa, khususnya berkaitan dengan berat badan (normal, kekurangan atau kelebihan). Berat badan yang kurang dapat meningkatkan risiko terhadap

terjadinya penyakit infeksi, sedangkan berat badan yang lebih akan meningkatkan risiko terhadap penyakit degeneratif (Agustin, 2018).

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang berhubungan dengan kemiskinan, kekurangan nutrisi dan penurunan imunitas tubuh. Hubungan antara TB dan gizi buruk telah lama diketahui, TB menyebabkan kurang gizi buruk dan kurang gizi melemahkan kekebalan, sehingga meningkatkan kemungkinan bahwa TB latent akan berkembang menjadi penyakit aktif (Agustin, 2018). IMT yang rendah dan kurangnya berat badan yang memadai dengan pengobatan TB dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dan kekambuhan TB dan dapat menjadi indikasi keparahan TB (WHO, 2013 dalam Agustin, 2018).

. Status gizi mempengaruhi kesembuhan pengobatan TB, di mana kasus gagal, putus berobat dan kambuh ini disebabkan oleh kurangnya asupan nutrisi seimbang yang dikonsumsi pasien TB. Kurangnya asupan nutrisi ini mempengaruhi kemampuan tubuh dalam proses penyembuhan penyakit TB sehingga proses penyembuhan terhambat dan memudahkan kembali terinfeksi oleh kuman TB (Sari, 2019). Nutrisi yang baik adalah hal penting pada semua taha infeksi. Malnutrisi tampaknya meningkatkan risiko tuberkulosis, orang dengan IMT yang rendah jauh lebih berisiko dibandingkan dengan yang memiliki IMT tinggi. Selain itu, diantara pasien yang kekurangan berat badan pada saat didiagnosis, mereka yang meningkatkan 5% selama pengobatan 2 bulan pertama pengobatan secara signifikan lebih sedikit kambuh dibandingkan pasien yang mendapatkan

berat badan kurang dari 5%. Kekurangan berat badan adalah faktor risiko untuk kambuh (Nancy, 2009 dalam Agustin, 2018).

d. Diabetes Melitus

Diabetes melitus meningkatkan risiko penyakit TB aktif. Bukti biologi mendukung teori bahwa diabetes melemahkan secara langsung respon imun intrinsic dan adaptif sehingga mempercepat proliferasi TB (Martens dkk, 2007 dalam Irianti dkk, 2016). Penurunan produksi IFN $\gamma$  dan sitokin lain mengurangi imunitas sel T dan kemotaksis di neutrophil pasien diabetes. Hal ini dianggap berperan penting dalam peningkatan kecenderungan pasien diabetes untuk mengalami TB aktif. Reaksi sebaliknya juga TB dapat menginduksi intoleransi glukosa dan perburukan kontrol glikemik pada pasien diabetes (Romieu dan Trenga, 2001 dalam Irianti dkk, 2016).

Diabetes melitus merupakan salah satu faktor risiko tersering pada TB paru. Pasien dengan diabetes memiliki risiko relatif gabungan kegagalan dan kematian. Diabetes juga berhubungan dengan peningkatan risiko *relaps*. Pasien TB-DM infeksiya lebih berat, muatan *mycobacterial* lebih banyak, tingkat kegagalan pengobatan yang lebih tinggi serta waktu konversi yang lebih lama. Pasien dengan diabetes melitus cenderung lebih banyak yang ,enjadi TB resistan obat dibandingkan dengan pasien TB yang tidak diabetes melitus (Agustin, 2018).

Penyebab infeksi TB pada penderita diabetes melitus sering terjadi akibat adanya gangguan-gangguan fungsi sel-sel imun dan mekanisme

pertahanan tubuh. Pasien yang memiliki penyakit TB paru beserta DM haru mengkonsumsi masing-masing obat sesuai penyakitnya. Berbagai efek samping dari obat yang dikonsumsi lemahnya efek samping. Lemahnya efek samping dari obat DM dapat meningkatkan kemungkinan munculnya komplikasi pada pasien sedangkan lemahnya obat TB dapat memicu resistansi terhadap obat tersebut (Aziz, 2019).

Diabetes melitus merupakan penyakit komorbid yang dapat mempengaruhi pasien TB, baik perjalanan penyakit maupun hasil akhir pengobatannya. Diabetes melitus merupakan faktor risiko TB, penyulit terapi TB dan merupakan faktor prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien TB tanpa DM. Diabetes merupakan komorbid yang sering dijumpai pada pasien TB RO (Kemenkes RI, 2020).

Menurut penelitian Gomes (2014) menyebutkan terdapat hubungan antara diabetes melitus dengan kejadian TB RO. Pasien dengan riwayat diabetes melitus berisiko 3,54 kali untuk mengalami TB RO, jika dibandingkan dengan pasien non diabetes melitus.

e. HIV

Ko-infeksi HIV merupakan faktor risiko *immunosuppressive* (penurunan respon imun) yang paling paten terhadap perkembangan penyakit TB aktif (Corbett dkk, 2003 dalam Irianti dkk, 2016). Ko-infeksi HIV meningkatkan kesempatan aktivasi infeksi laten TB dan kemajuan TB yang mengikuti infeksi primer atau infeksi kembali TB. Studi pada negara-negara dengan prevalensi TB tinggi juga menunjukkan

bahwa variasi waktu dan tempat dari kejadian TB sangat berhubungan dengan prevalensi infeksi HIV. Infeksi HIV dapat meningkatkan risiko aktivasi kembali TB dan penyebarluasan *Mycobacterium tuberculosis* sehingga TB ekstra paru dapat terjadi (Narasimhan dkk, 2013 dalam Irianti dkk, 2016).

Pasien dengan HIV positif merupakan kelompok paling rentan untuk terinfeksi TB, termasuk TB resistan obat, dan sangat berisiko untuk berkembang menjadi TB aktif dengan angka kematian yang tinggi. Tuberkulosis dapat terjadi kapanpun pada saat perjalanan infeksi HIV, risiko berkembangnya TB juga akan meningkat seiring dengan memburuknya sistem kekebalan tubuh (Kemenkes RI, 2020).

f. Riwayat Pengobatan TB sebelumnya

Resistensi terhadap obat anti-TB dapat terjadi karena pasien yang tidak menyelesaikan pengobatannya sesuai saran yang dianjurkan (Irianti., 2016). Pasien dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya (kasus gagal, kasus kambuh, putus berobat, atau pasien yang pernah melakukan pengobatan TB sebelumnya) merupakan faktor risiko yang paling kuat untuk TB resistan obat (Annisatuzzakiyah., 2021).

Menurut Widyastuti (2017) risiko resistansi pasien OAT lebih besar pada pasien dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya daripada pasien yang belum mendapatkan pengobatan. Peningkatan kasus TB RO akan terjadi pada kelompok pasien TB dengan TB kronik, TB gagal

pengobatan sebelumnya, TB kambuh dan TB dengan riwayat *drop out/loss to follow up*.

Pengobatan TB sebelumnya merupakan faktor risiko untuk TB yang resistan terhadap obat. Meskipun TB yang resistan obat dapat ditularkan antar individu, namun sebagian besar kasus TB dengan resistan obat muncul setelah pengobatan yang tidak adekuat sehingga memungkinkan strain yang resistan terhadap obat menjadi dominan (Gomes, 2014). Menurut penelitian Feng (2018) dengan pasien TB RO di China, risiko terjadinya TB RO adalah lebih tinggi pada pasien dengan pengobatan berulang atau terdapat riwayat pengobatan sebelumnya. Pasien yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya berisiko 3,28 kali untuk menjadi TB RO.

g. Riwayat merokok

Merokok menjadi faktor risiko infeksi dan penyakit TB serta tambahan risiko kematian pada seseorang dengan TB aktif (Narasimhan dkk, 2013 dalam Irianti dkk, 2016). Rokok memiliki peran penting terhadap terjadinya penyakit tuberkulosis paru, ukuran partikel rokok serta bahan kimia yang ada memiliki peran dalam timbulnya inflamasi jalan nafas (Ernawati, 2017 dalam Ibrahim, 2019).

Paparan rokok secara terus menerus secara aktif maupun pasif, mengandung senyawa berbahaya bagi saluran pernafasan dapat merusak *clearance* normal sekresi pada permukaan trakeobronkial mukosa sehingga memungkinkan organisme penyebab TB dapat melewati tingkat

pertama dari pertahanan agen, yang mencegah basil menapai alveoli, asap juga mengganggu fungsi makrofag alveolar paru yang tidak hanya target seluler infeksi *Mycobacterium tuberculosis* tetapi juga merupakan suatu mekanisme pertahanan awal yang penting terhadap bakteri (Agustin, 2018).

Pembersih oleh sekresi mukosa yang dilemahkan, pengurangan kemampuan fagositik dari makrofag alveolus dan penurunan respon imun dan atau CD4 + limfopenia akibat kandungan nikotin dalam rokok menjadi alasan peningkatan kerentanan tuberkulosis paru akibat rokok (Arcavi dan Benowitz, 2004 dalam Irianti dkk, 2016).

Menurut penelitian Sriwahyuni (2021) merokok merupakan salah satu faktor risiko yang menyebabkan kejadian TB RO. Orang yang merokok lebih berisiko 1,18 kali menderita TB RO. Seseorang dapat dikatakan perokok aktif apabila merokok setiap hari sedikitnya enam bulan selama ia hidup.

#### h. Riwayat Alkohol

Alkohol merupakan faktor risiko yang kuat terhadap penyakit TB, terjadinya peningkatan risiko TB aktif pada orang yang mengkonsumsi alkohol lebih dari 40 g per harinya. Perubahan sistem imun, khususnya perubahan molekul pemberi tanda (*signaling*) yang bertanggung jawab produksi sitokin menjadi penyebab peningkatan risiko TB (Szabo, 1997 dalam Irianti dkk, 2016).

Alkohol dapat menimbulkan efek toksik baik langsung ataupun tidak langsung melalui defisiensi makronutrien dan mikronutrien akibat dari mengkonsumsi alkohol yang menyebabkan melemahnya sistem imun. Pengkonsumsian alkohol secara kronik dapat menyebabkan penurunan fungsi pada limfosit T dan B. Gangguan lain pada sistem imun juga ditemukan akibat pajanan kronik alkohol, salah satunya gangguan makrofag, ini menyebabkan proses destruksi dari *M.tuberculosis* menjadi terhambat, kondisi ini menyebabkan aktivasi kuman TB meningkat (Muchtar, 2018).

i. Riwayat Efek Samping Obat

Semua OAT yang dipakai dalam pengobatan pasien TB memiliki risiko untuk muncul efek samping ringan, sedang, maupun berat. Efek samping obat merupakan salah satu penyebab rendahnya kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat (Kemenkes, 2015). Ketidakpatuhan berobat pada pasien TB dapat menyebabkan gagal pengobatan dan menjadi penyebab meningkatnya pasien TB yang resistan (Sriwahyuni, 2021).

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 364/MENKES/SK/V/2009. Efek samping OAT terbagi menjadi dua, yaitu efek samping ringan dengan efek samping berat yang tercantum dalam tabel sebagai berikut:

## 1) Efek samping ringan OAT

Tabel 2.5 Efek samping ringan OAT

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	Semua OAT diminum malam sebelum tidur
Nyeri sendi	Pirasinamid	Beri Aspirin
Kesemutan s/d rasa terbakar di kaki	INH	Beri vitamin B6 (piridoxin) 100mg per hari
Warna kemerahan pada air seni (urine)	Rifampisin	Tidak perlu diberi apa-apa, tapi perlu penjelasan kepada pasien

Sumber: Kemenkes, 2009.

## 2) Efek samping berat OAT

Tabel 2.6 Efek samping berat OAT

Efek Samping	Penyebab	Penatalaksanaan
Gatal dan kemerahan kulit	Semua jenis OAT	Berikan anti-histamin dan meneruskan OAT. Jika yang terjadi muncul kemerahan kulit, hentikan OAT hingga kemerahan hilang.
Tuli	Streptomisin	Streptomisin dihentikan
Gangguan keseimbangan	Streptomisin	Streptomisin dihentikan, digantikan oleh Etambutol
Ikterus tanpa penyebab lain	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT sampai ikterus menghilang
Bingung dan muntah-muntah (permulaan ikterus karena obat)	Hampir semua OAT	Hentikan semua OAT, dan segera lakukan tes fungsi hati
Gangguan penglihatan	Etambutol	Hentikan etambutol
Purpura dan renjatan (syok)	Rifampisin	Hentikan rifampisin

Sumber : Kemenkes, 2009

## j. Ketidakteraturan Minum Obat

Faktor yang menyebabkan terjadinya TB RO salah satunya yaitu ada pada diri pasien, yaitu karena menghentikan pengobatan secara sepihak

sebelum waktunya atau pasien yang tidak teratur minum obat. Keteraturan minum obat adalah tindakan pasien untuk meminum obat secara teratur untuk kesembuhan terutama untuk memutuskan penularan (Kemenkes, 2020).

Ketidakteraturan minum obat merupakan salah satu faktor risiko yang terbukti berpengaruh pada kejadian resistan TB. Seseorang yang mengkonsumsi obat TB secara tidak teratur akan mempunyai risiko 2,3 kali lebih besar untuk menderita TB RO dibandingkan dengan yang mengkonsumsi obat secara teratur. Ketidakteraturan minum obat pada pasien dapat terjadi karena timbulnya rasa malas pada pasien, lupa minum obat dan adanya rasa bosan harus minum banyak obat yang dilakukan setiap hari dengan jangka waktu yang cukup lama selama beberapa bulan. Waktu pengobatan TB yang lama bisa saja dijadikan beban oleh pasien sehingga keteraturan minum obat pun akan ikut terabaikan (Mashidayanti, 2020).

### 3. Lingkungan (*Environment*)

Lingkungan adalah faktor luar dari individu atau penjamu, baik benda hidup, benda mati, nyata atau abstrak, seperti suasana yang terbentuk akibat interaksi semua elemen tersebut. Lingkungan ke dalam tiga komponen yaitu, lingkungan fisik, lingkungan biologis serta lingkungan sosial (Irwan, 2017). Faktor lingkungan yang menyebabkan tuberkulosis resistan obat adalah:

a. Kontak dengan Pasien TB RO

Kontak dekat dengan pasien yaitu meliputi kontak di dalam rumah tangga dan dengan petugas pelayanan kesehatan. Orang yang memiliki anggota keluarganya TB memiliki risiko lebih tinggi untuk tertular. *Laten Tuberculosis Infetion* (LTBI) ditemukan pada orang-orang yang kontak dekat (Narasimhan dkk, 2013 dalam Irianti, 2016).

Tuberkulosis Resistan (TB RO) merupakan suatu fenomena buatan manusia sebagai akibat dari pengobatan TB yang tidak adekuat dan menyebabkan kegagalan pengobatan. Kegagalan pada pengobatan ini bukan hanya merugikan pada pasien saja, melainkan juga meningkatnya penularan pada masyarakat (Soepandi, 2010). Menurut penelitian Ricks dkk dalam Widyastuti (2017) pasien yang memiliki anggota keluarga dengan TB MDR mempunyai risiko yang signifikan untuk terjadinya TB MDR, dan bukti penularan dari TB MDR dalam rumah tangga dan di komunitas tidak mengherankan karena hampir dua pertiga dari pasien yang dirawat karena TB tidak menyadari bagaimana cara penyebaran TB sehingga tidak mungkin bahwa pasien atau keluarga mereka menyadari langkah-langkah yang bisa mencegah penyebaran TB.

b. Keterjangkauan Akses

Akses geografis diukur dengan jarak, lamanya perjalanan, biaya perjalanan, jenis transportasi, dan atau hambatan fisik yang menghalangi seseorang untuk memperoleh layanan kesehatan (Widyastuti, 2017). Jarak tempat tinggal yang jauh dengan jarak fasilitas pelayanan kesehatan

berhubungan dengan biaya yang dikeluarkan untuk biaya dan waktu yang digunakan, hal ini akan mempengaruhi ketidakteraturan pasien dalam berobat (Darmawan, 2002 dalam Putri, 2018).

Semakin jauh jarak rumah pasien ke tempat pelayanan kesehatan dan sulitnya transportasi memiliki hubungan terhadap keteraturan berobat, pasien TB dengan jarak lebih dari 5 km berisiko 3,1 kali untuk drop out dibandingkan dengan jarak kurang dari 5 km dari rumah pasien menuju tempat pelayanan kesehatan (Ulfah dkk, 2018).

#### c. Peran Petugas Kesehatan

Peran petugas kesehatan adalah suatu kegiatan yang diharapkan dari seseorang petugas kesehatan yang memberikan pelayanan kesehatan kepada masyarakat untuk meningkatkan derajat kesehatan masyarakat. Perannya dalam kesehatan sangat dibutuhkan, untuk itu petugas kesehatan harus mampu memberikan kondisi yang dapat mempengaruhi perilaku positif pasien terhadap kesehatannya sebagai komunikator, sebagai motivasi, asilitator dan konselor (Kasman., 2018).

Faktor risiko resistansi OAT dapat disebabkan oleh pemberi jasa atau petugas kesehatan. Faktor pemberi jasa atau petugas kesehatan dapat terjadi karena diagnosis yang tidak tepat, pengobatan tidak menggunakan panduan yang tepat, dosis atau jumlah obat dan jangka waktu pengobatan yang tidak adekuat, serta penyuluhan kepada pasien yang tidak adekuat (Kemenkes RI., 2020).

Selain itu, petugas kesehatan harus turut serta memantau OAT yang dikonsumsi oleh pasien secara teratur. Seperti halnya perawat yang mempunyai peran penting dalam merawat pasien TB RO maupun non RO beserta keluarganya seperti memberikan penyuluhan kepada pasien dan keluarganya, serta mengkaji terhadap reaksi obat (Putri., 2018). Hubungan antara petugas kesehatan dengan pasien TB sangatlah berpengaruh terhadap keberhasilan suatu pengobatan. Peran petugas yang baik memberikan 9,33 kali peluang pasien TB untuk patuh dalam mengkonsumsi obat dan sembuh, jika dibandingkan dengan petugas kesehatan yang kurang berperan (Ulfah., 2018).

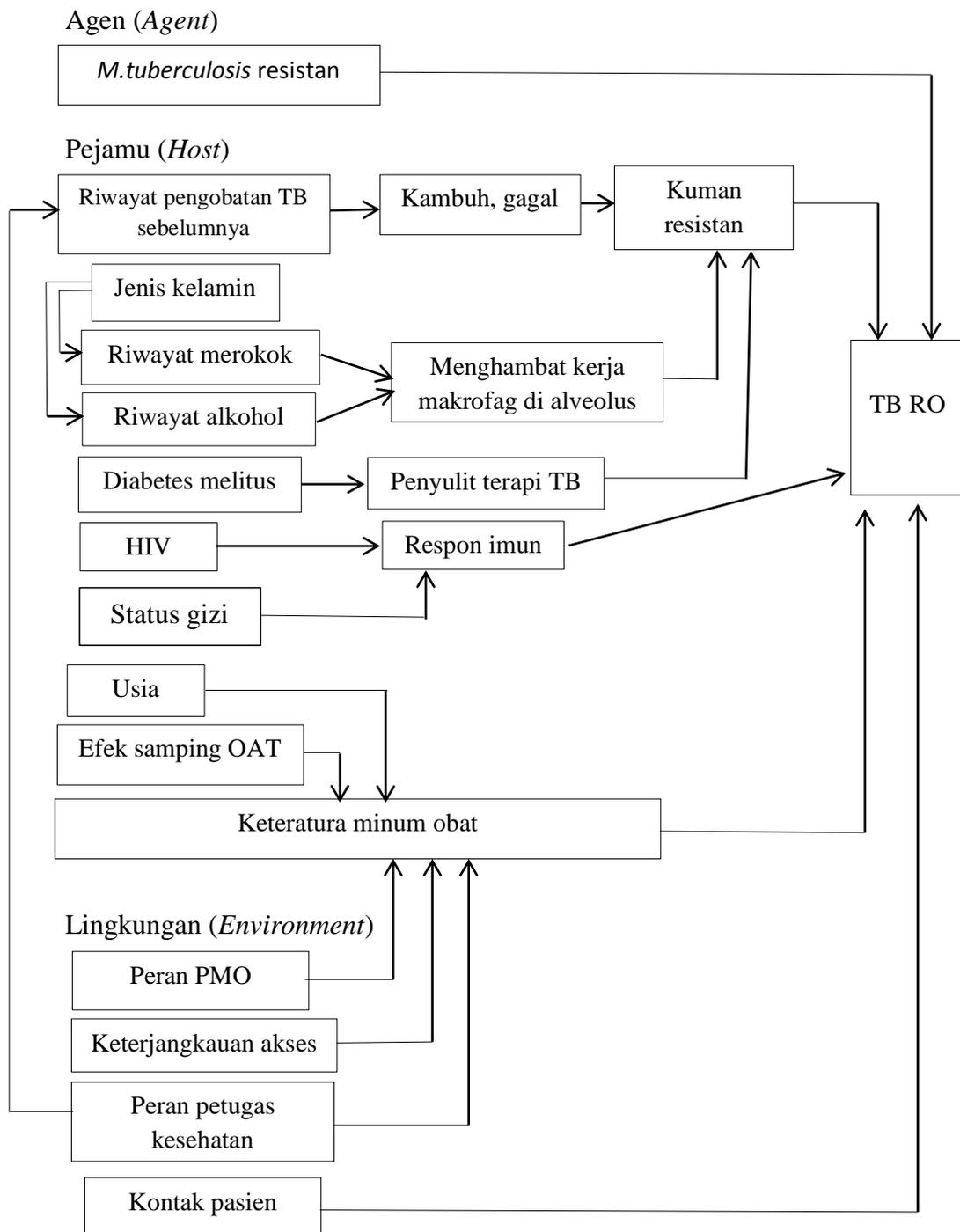
d. Peran Pengawas Minum Obat (PMO)

Salah satu komponen DOTS adalah pengobatan panduan OAT jangka pendek dengan pengawasan langsung. Pengawas Menelan Obat (PMO) adalah salah satu faktor keberhasilan program DOTS dan keberhasilan terapi karena mempengaruhi kepatuhan minum obat sehingga pasien rajin dan termotivasi untuk meminum obat. Seorang PMO harus dikenal, dipercaya dan disetujui, baik oleh petugas kesehatan maupun pasien, selain itu PMO harus disegani dan dihormati oleh pasien, seseorang yang tinggal dengan pasien, bersedia membantu pasien dengan sukarela serta bersedia dilatih atau mendapatkan penyuluhan (Putri., 2018).

Menurut Sari dan Tri (2020) peran Pengawas Minum Obat (PMO) meningkatkan kepatuhan pasien dalam menelan obat. PMO menjadi

salah satu rantai dalam manajemen eliminasi tuberkulosis dimana dengan meningkatnya kepatuhan juga dapat meningkatkan kesembuhan penderita. Pasien tuberkulosis dengan PMO yang kurang berperan lebih berisiko untuk putus berobat.

### D. Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

Modifikasi teori Gordon dalam Irwan (2017), Kemenkes (2020), Putri (2018), Nizar (2017), Agustin (2018), Irianti (2016).