

**HUBUNGAN USIA, STATUS GIZI, RIWAYAT PENGOBATAN, DAN  
RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN RESISTANSI OBAT  
ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI  
PUSKESMAS WILAYAH BANDAR LAMPUNG**

**(SKRIPSI)**

**Oleh**

**TAMADAR HILMI  
2018011063**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

**HUBUNGAN USIA, STATUS GIZI, RIWAYAT PENGOBATAN, DAN  
RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN RESISTANSI OBAT  
ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI  
PUSKESMAS WILAYAH BANDAR LAMPUNG**

**Oleh:  
TAMADAR HILMI  
2018011063**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2024**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN USIA, STATUS GIZI, RIWAYAT PENGOBATAN, DAN RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN RESISTANSI OBAT ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI PUSKESMAS WILAYAH BANDAR LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : **Tamadar Hilmi**

Nomor Pokok Mahasiswa : 2018011063

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran



1. Komisi Pembimbing

Pembimbing I

Pembimbing II

**Dr. dr. Ety Apriliana, S. Ked., M. Biomed.**

NIP. 197804292002122002

**Suryadi Islami, S. Si., M. Biomed**

NIP. 199212022022031007

2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**

NIP. 197601202003122001

**MENGESAHKAN**

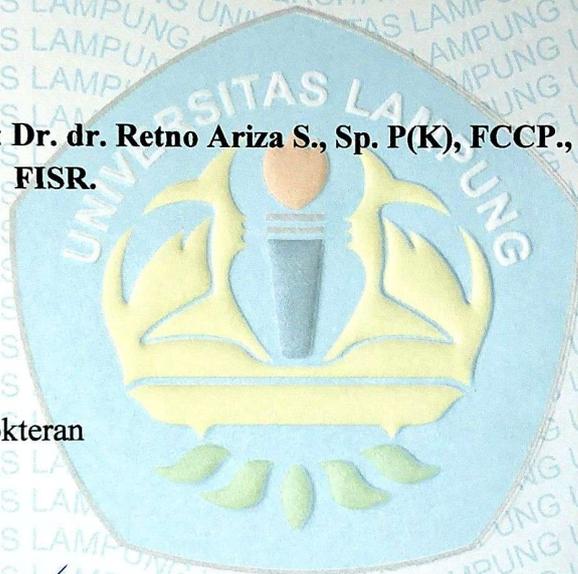
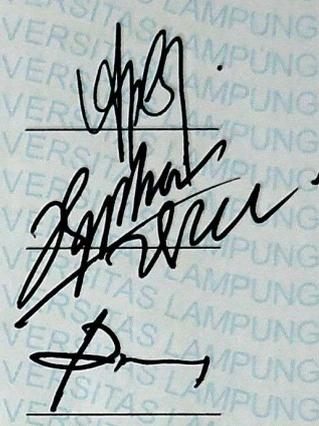
**1. Tim Penguji**

**Ketua : Dr. dr. Ety Apriliana, S. Ked., M. Biomed.**

**Sekretaris : Suryadi Islami, S. Si., M. Biomed.**

**Penguji**

**Bukan Pembimbing : Dr. dr. Retno Ariza S., Sp. P(K), FCCP.,  
FISR.**



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc.**  
**NIP. 197601202003122001**

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 19 Januari 2024**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN USIA, STATUS GIZI, RIWAYAT PENGOBATAN, DAN RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN RESISTANSI OBAT ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI PUSKESMAS WILAYAH BANDAR LAMPUNG”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 4 Februari 2024

Pembuat pernyataan,



Tamadar Hilmi

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Jakarta pada 28 Januari 2002 sebagai anak ketiga dari tiga bersaudara, Putri dari Bapak Agus Susila Nugraha dan Ibu Sri Listiyowati, A, Md. Pi., S.Pi.

Penulis menyelesaikan pendidikan di TK An-Nuur Jakarta pada tahun 2007, Sekolah Dasar (SD) di SDIT As-Sa'adah Kalisari, Jakarta pada tahun 2013, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SPMN 103 Jakarta pada tahun 2016, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMAN 39 Jakarta pada tahun 2019.

Penulis terdaftar sebagai Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sejak tahun 2020 melalui ujian tertulis Seleksi Besar Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif mengikuti kegiatan organisasi, baik di dalam maupun di luar kampus. Penulis pernah menjadi anggota *Center for Indonesian Medical Students' Activities (CIMSA)* FK Unila (2020-2021). Selain itu, penulis juga aktif pada organisasi mahasiswa di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yaitu PMPATD Pakis Rescue Team sebagai anggota (2021-2022) dan menjadi ketua divisi Satuan Tugas dan Logistik pada tahun 2022-2023. Selanjutnya, penulis juga tercatat sebagai anggota dari Divisi Pendidikan dan Pelatihan Badan Pengurus Wilayah PTBMMKI Wilayah 1 (2021-2022).

يَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَأْفْسَحُوا  
يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ <sup>ط</sup> وَإِذَا قِيلَ أَنْشُرُوا فَأَنْشُرُوا يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ  
ءَامَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ <sup>ج</sup> وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ

"... Alloh will raise those who have believed  
among you and those who were given  
knowledge, by degrees."

(Q.S. Al-Mujādalah, 58:11)

## SANWACANA

Segala puji serta syukur ke hadirat Allah Subhanahu Wata'ala, Tuhan semesta Alam yang telah melimpahkan nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis sampai pada titik ini dan dapat menyelesaikan skripsi ini tepat waktu dengan baik. Sholawat dan salam penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wa Sallam, manusia terbaik yang menjadi teladan sepanjang masa yang senantiasa menginspirasi penulis untuk terus belajar seumur hidup serta berusaha menjadi umat islam yang baik dan bermanfaat bagi sesama manusia.

Karya skripsi yang berjudul **“HUBUNGAN USIA, STATUS GIZI, RIWAYAT PENGOBATAN, DAN RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN RESISTANSI OBAT ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI PUSKESMAS WILAYAH BANDAR LAMPUNG”** ini merupakan syarat penulis untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama proses penulisan skripsi ini, penulis mendapatkan banyak bantuan, saran, bimbingan, dukungan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih yang mendalam kepada:

1. Allah SWT, atas izin-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked).
2. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung.
3. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
4. Dr. dr. Ety Apriliana, S. Ked., M. Biomed., selaku pembimbing I atas kesediaannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran,

memberikan ilmu, nasihat, kritik, saran, serta motivasi yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.

5. Suryadi Islami, S. Si., M. Biomed., selaku pembimbing II atas kesediaannya meluangkan waktu, membimbing dengan penuh kesabaran, memberikan ilmu, nasihat, kritik, saran, serta motivasi yang sangat bermanfaat selama proses penyelesaian skripsi ini.
6. Dr. dr. Retno Ariza S., Sp.P(K)., FCCP., FISR. selaku pembahas, yang bersedia menyediakan waktu dan sangat bersemangat untuk memberikan evaluasi, kritik, saran, dan nasihat yang sangat bermanfaat dalam penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Ricky Ramadhian, Sp. Rad., selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan bimbingan, motivasi, dan nasihat disetiap semester di Fakultas Kedokteran.
8. Seluruh dosen, staf pengajar, dan karyawan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas ilmu dan wawasan yang telah diberikan kepada penulis sebagai landasan bagi masa depan dan cita-cita.
9. Teruntuk Mamah & Ayahku tercinta, Sri Listiyowati, dan Agus Susila, Adek Tami ucapkan terima kasih yang tiada terhingga atas segala curahan cinta, kasih sayang, pengorbanan serta do'a restu, semenjak Adek dalam kandungan, terlahir, tumbuh kembang hingga saat ini. Tak lupa pula untuk kedua kakakku tercinta, Sri Bliqis P.S dan Salsabilah Khansa, yang terus mensupport Adek hingga kini. Selanjutnya kepada seluruh keluarga besar Mamah & Ayah, terima kasih atas kepercayaan, motivasi, dukungan yang tiada pernah henti hingga Adek Tami dapat sampai pada tahapan menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman seperjuangan yang selalu kebersamai, Nimas Shifa Azzahra, Elizabeth Mega Sinaga, Dinda Ananto Prameswari, Abrila Tamara Putri, Maria Devi, dan Melni Armadani. Terima kasih banyak sudah selalu membuat penulis tersenyum dan bahagia dengan candaan dan dukungannya.
11. Presidium PMPATD Pakis Rescue Team Tahun 2022/2023 dan Teman-teman Anggota SC15, SC16, dan SC17 yang sudah menemani dalam keadaan senang maupun sedih disetiap kegiatan PAKIS, terimakasih telah memberikan banyak pelajaran bagi penulis. SALAM LESTARI!!!

12. Sahabat terbaik, Muhammad Ihsan Fariqy, terima kasih banyak sudah menjadi support system terbaik untuk penulis terus maju menghadapi semua tantangan dan kesulitan.
13. Teman-teman angkatan 2020 “T20MBOSIT” terima kasih untuk pengalaman dan kebersamaan selama ini.
14. Teman-teman seperbimbingan skripsi, Clara Arta Uli Rahel dan Azizah Nur Rahmah, yang selalu saling mendukung dan kebersamai perjuangan penyusunan skripsi.

Bandar Lampung, 4 Februari 2024

Tamadar Hilmi

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF AGE, NUTRITIONAL STATUS, MEDICATION HISTORY, AND HISTORY OF DIABETES MELLITUS WITH ANTITUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE IN PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS AT THE BANDAR LAMPUNG REGIONAL HEALTH CENTER

By

TAMADAR HILMI

**Background:** Drug-resistant tuberculosis (TB-RO) is a form of tuberculosis caused by bacteria that do not respond to antituberculosis drug treatment. This study aims to determine the relationship between age, nutritional status, treatment history, and history of diabetes mellitus with antituberculosis drug resistance in pulmonary tuberculosis patients.

**Method:** Observational analytical research design, with a case control research design, namely observational analytical epidemiological research that examines the relationship between effects (antituberculosis drug resistance conditions) and risk factors (age, nutritional status, treatment history, and history of diabetes mellitus).

**Results:** Based on the results of bivariate analysis, there was a significant relationship between the variables of treatment history and history of diabetes mellitus on antituberculosis drug resistance with a result of  $p < 0.005$ , and there was no significant relationship between the variables of age and nutritional status on antituberculosis drug resistance with a  $p$  value  $> 0.005$ .

**Conclusion:** There is no significant relationship between the variables of age and nutritional status on antituberculosis drug resistance and there is a significant relationship between the variables of treatment history and history of diabetes mellitus on antituberculosis drug resistance at the Bandar Lampung Community Health Center.

**Keywords:** Age, Antituberculosis Drug resistance, history of diabetes mellitus, nutritional status, treatment history

## ABSTRAK

### HUBUNGAN USIA, STATUS GIZI, RIWAYAT PENGOBATAN, DAN RIWAYAT DIABETES MELITUS DENGAN RESISTANSI OBAT ANTITUBERKULOSIS PADA PASIEN TUBERKULOSIS PARU DI PUSKESMAS WILAYAH BANDAR LAMPUNG

Oleh

TAMADAR HILMI

**Latar belakang:** Tuberkulosis resistan obat (TB-RO) adalah suatu bentuk tuberkulosis yang diakibatkan oleh bakteri yang tidak merespons pengobatan obat antituberkulosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus dengan resistansi obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru

**Metode:** Desain penelitian analitik observasional, dengan desain penelitian *case control*, yaitu penelitian epidemiologis analitik observasional yang menelaah hubungan antara efek (kondisi resistansi obat antituberkulosis) dengan faktor risiko (usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus).

**Hasil:** Berdasarkan hasil analisis bivariat, terdapat hubungan bermakna antara variabel riwayat pengobatan dan riwayat diabetes melitus terhadap resistansi obat antituberkulosis dengan hasil  $p < 0.005$ , serta tidak terdapat hubungan bermakna antara variabel usia dan status gizi terhadap resistansi obat antituberkulosis dengan nilai  $p > 0.005$ .

**Simpulan:** Tidak terdapat hubungan bermakna pada variabel usia dan status gizi terhadap resistansi obat antituberkulosis dan terdapat hubungan bermakna pada variabel riwayat pengobatan dan riwayat diabetes melitus terhadap resistansi obat antituberkulosis di Puskesmas Bandar Lampung.

**Kata Kunci:** Resistansi OAT, riwayat pengobatan, riwayat diabetes melitus, status gizi, usia.

## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>4</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>4</b>
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
<b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>5</b>
1.4.1 Manfaat Teoritis .....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
<b>2.1 Tuberkulosis</b> .....	<b>7</b>
2.1.1 Definisi Tuberkulosis.....	7
2.1.2 Epidemiologi Tuberkulosis .....	7
2.1.3 Etiologi Tuberkulosis .....	12
2.1.4 Patogenesis Tuberkulosis .....	13
2.1.5 Patofisiologi Tuberkulosis.....	17
2.1.6 Sumber dan Cara Penularan Tuberkulosis .....	26
2.1.7 Klasifikasi Tuberkulosis .....	27
2.1.8 Diagnosis Tuberkulosis .....	30
2.1.9 Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM).....	33
2.1.10 Pengobatan Tuberkulosis.....	35
<b>2.2 Resistansi</b> .....	<b>36</b>
2.2.1 Definisi Resistansi Obat pada Pasien Tuberkulosis Paru .....	37
2.2.2 Faktor Risiko Resistansi Tuberkulosis .....	39
<b>2.3 Faktor yang mempengaruhi kesembuhan</b> .....	<b>41</b>
2.3.1 Faktor Eksternal.....	42
2.3.2 Faktor Internal .....	43
<b>2.4 Faktor Hubungan antara Resistansi Obat dengan Tingkat Kesembuhan Pasien Tuberkulosis</b> .....	<b>44</b>
<b>2.5 Kerangka Teori</b> .....	<b>46</b>
<b>2.6 Kerangka Konsep</b> .....	<b>47</b>

<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>48</b>
<b>3.1 Desain Penelitian .....</b>	<b>48</b>
<b>3.2 Lokasi dan Waktu .....</b>	<b>48</b>
<b>3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....</b>	<b>49</b>
3.3.1 Populasi .....	49
3.3.2 Sampel .....	49
3.3.3 Teknik Pengambilan dan Besar Sampel .....	51
<b>3.4 Sumber Data .....</b>	<b>52</b>
<b>3.5 Variabel Penelitian .....</b>	<b>53</b>
<b>3.6 Instrumen Penelitian .....</b>	<b>53</b>
<b>3.7 Definisi Operasional .....</b>	<b>53</b>
<b>3.8 Kerangka Kerja Penelitian .....</b>	<b>54</b>
<b>3.9 Prosedur Penelitian .....</b>	<b>55</b>
<b>3.10 Analisis Data .....</b>	<b>56</b>
3.10.1 Analisis Univariat .....	56
3.10.2 Analisis Bivariat .....	56
<b>3.11 Etika Penelitian .....</b>	<b>57</b>
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>58</b>
<b>4.1 Gambaran Umum Penelitian .....</b>	<b>58</b>
<b>4.2 Hasil Penelitian .....</b>	<b>58</b>
4.2.1 Analisis Univariat .....	58
4.2.2 Analisis Bivariat .....	61
<b>4.3 Pembahasan .....</b>	<b>63</b>
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>71</b>
<b>5.1 Simpulan .....</b>	<b>71</b>
<b>5.2 Saran .....</b>	<b>71</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>73</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>77</b>

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
1. Peta Persebaran Tuberkulosis di Dunia Tahun 2019 .....	10
2. Gambaran Mikroskopis Bakteri Mycobacterium tuberculosis dengan Pewarnaan Ziehl Neelsen .....	13
3. Patogenesis Tuberkulosis .....	17
4. Patofisiologi Tuberkulosis .....	25
5. Alur Diagnosis TB .....	33
6. Kerangka Teori Penelitian.....	46
7. Kerangka Konsep Penelitian .....	47
8. Kerangka Kerja Penelitian .....	54

**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
1. Beban Tuberkulosis Berdasarkan Negara Tahun 2021 .....	11
2. Dosis Rekomendasi OAT Lini Pertama untuk Dewasa .....	36
3. Definisi Variabel Operasional.....	53
4. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Status Tuberkulosis .....	59
5. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Jenis Kelamin .....	59
6. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Usia.....	59
7. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Status Gizi .....	60
8. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Riwayat Pengobatan OAT.....	60
9. Distribusi Frekuensi Berdasarkan Riwayat Diabetes Melitus.....	61
10. Hubungan Usia dengan Resistansi OAT.....	61
11. Hubungan Status Gizi dengan Resistansi OAT .....	62
12. Hubungan Riwayat Pengobatan dengan Resistansi OAT .....	62
13. Hubungan Riwayat Diabetes Melitus dengan Resistansi OAT.....	63

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
<b>Lampiran 1.</b> Lembar Informed Consent .....	78
<b>Lampiran 2.</b> Form TB 01 .....	81
<b>Lampiran 3.</b> Hasil Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler .....	82
<b>Lampiran 4.</b> Surat Persetujuan Etika Penelitian .....	83
<b>Lampiran 5.</b> Surat Keterangan Penelitian dari Dinas Penanaman Modal dan Pelayanan Terpadu Satu Pintu .....	84
<b>Lampiran 6.</b> Surat Izin Penelitian dari Dinas Kesehatan.....	85
<b>Lampiran 7.</b> Surat Izin Penelitian dari Puskesmas .....	86
<b>Lampiran 8.</b> Surat Izin Penelitian dari FK Unila untuk Kepala Dinas Penanaman Modal dan PTSP Kota Bandar Lampung.....	88
<b>Lampiran 9.</b> Surat Izin Penelitian dari FK Unila untuk Kepala Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung .....	89
<b>Lampiran 10.</b> Surat Izin Penelitian dari FK Unila untuk Puskesmas Rajabasa Indah.....	90
<b>Lampiran 11.</b> Surat Izin Penelitian dari FK Unila untuk Puskesmas Kedaton ..	91
<b>Lampiran 12.</b> Surat Izin Penelitian dari FK Unila untuk Puskesmas Gedong Air .....	92
<b>Lampiran 13.</b> Surat Izin Penelitian dari FK Unila untuk Puskesmas Panjang ...	93
<b>Lampiran 14.</b> Surat Izin Penelitian dari FK Unila untuk Puskesmas Kota Karang .....	94
<b>Lampiran 15.</b> Analisis Data.....	95
<b>Lampiran 16.</b> Dokumentasi .....	98

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tuberkulosis adalah penyakit multisistemik dengan berbagai presentasi dan manifestasi yang menjadi penyebab paling umum kematian terjadi terkait penyakit menular di seluruh dunia. Terlebih lagi, TB yang resistan terhadap obat menjadi semakin umum di seluruh dunia. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah sumber penyakit menular TB, yang dapat menyerang organ apa pun namun paling umum terjadi di paru (Tamtyas & Rini, 2020)

Karena Indonesia merupakan negara kedua dengan beban TB terbesar, keadaan di Indonesia saat ini mungkin dianggap krusial dalam hal TB. Berdasarkan statistik Laporan Tahunan Program Pengendalian TB tahun 2021, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memperkirakan akan terdapat 969.000 kasus baru TB di Indonesia pada tahun 2022. Dengan 969.000 kasus TB dilaporkan setiap tahunnya, maka akan terdapat 443.235 kasus (53,8%) kasus TB yang tercatat pada tahun 2021; 46,2% sisanya belum diberitahu atau tidak dilaporkan, tidak dapat dijangkau, atau tidak ditemukan. Diperkirakan terdapat 434.967 kasus tuberkulosis sensitif obat (TB SO) dan 8.268 kasus tuberkulosis resistan obat. (Kemenkes RI, 2022).

Penyakit Tuberkulosis memiliki angka *Case Detection Rate* (CDR) sebesar 41,49%, Provinsi Lampung termasuk provinsi dengan jumlah penemuan kasus tuberkulosis yang rendah menurut statistik Sistem Informasi Tuberkulosis (SITB) tahun 2021. Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor seperti kurang optimalnya pelaksanaan program tuberkulosis, penanganan

tuberkulosis di fasilitas kesehatan yang belum memadai, kolaborasi antar program dan sektor yang belum memadai, meningkatnya kasus Tuberkulosis Resistan Obat (TB-RO), dan berbagai permasalahan kesehatan lainnya yang berdampak pada risiko tuberkulosis. Data jumlah kasus TB yang ditemukan menunjukkan bahwa seluruh kasus di Provinsi Lampung tumbuh antara tahun 2017 dan 2019, dari 28% menjadi 54%, tetapi pada tahun 2020 terjadi penurunan menjadi 36%, dan pada tahun 2021–2022 terjadi peningkatan menjadi 53% (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2023).

Obat lini pertama yang paling efektif untuk pengobatan tuberkulosis, isoniazid dan rifampisin, tidak bekerja melawan bakteri penyebab tuberkulosis yang resistan terhadap obat (TB-RO). Obat lini kedua dapat digunakan untuk mengobati dan menyembuhkan penyakit TB-RO. Namun, pengobatan lini kedua hanya sedikit dan mencakup obat-obatan yang mahal dan beracun serta pengobatan yang berkepanjangan (hingga dua tahun). Pemberian obat lini kedua terkadang dapat menyebabkan resistansi obat yang lebih parah. Tuberkulosis yang diakibatkan bakteri yang sudah resistan terhadap obat antituberkulosis (OAT) lini kedua, dapat membuat pasien tidak memiliki opsi pengobatan lebih lanjut, artinya pasien sudah resistan terhadap seluruh obat antituberkulosis (WHO, 2019).

Mutasi genetik adalah sumber mikrobiologis resistansi obat antituberkulosis (OAT), sehingga obat menjadi tidak efektif melawan basil mutan sebagai akibat dari mutasi resistansi OAT yang terjadi secara spontan dan independen. Genetika jarang menyebabkan resistansi terhadap beberapa OAT. Sebaliknya, penggunaan obat yang buruk, penggunaan OAT sebelumnya, dan paparan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang resistan terhadap obat dalam konsentrasi tinggi adalah penyebab utama resistansi. Bakteri yang resistan terhadap obat berkembang biak dan menjadi lebih umum ketika pengobatan TB tidak memadai. Bagi pasien yang resistan terhadap pengobatan, pengobatan jangka pendek akan meningkatkan resistansi terhadap pengobatan atau membuat mereka lebih resistan terhadap

pengobatan. Cara lain munculnya kasus resistansi obat baru adalah melalui penularan mikroorganisme yang resistan terhadap obat dalam populasi (Nugrahaeni, 2015).

Variabel yang mempengaruhi resistansi pada pasien TB salah satunya adalah usia. Hal ini diperkuat dengan pengamatan bahwa penderita TB pada usia produktif lebih cenderung melupakan jadwal pengobatannya karena tingkat aktivitas yang tinggi sehingga meningkatkan peluang terjadinya resistansi (Bawonte et al., 2021).

Faktor risiko penyakit menular TB dipengaruhi oleh parameter status gizi. Orang dengan berat badan kurang akan lebih besar kemungkinannya terkena penyakit menular, sedangkan orang yang kelebihan berat badan lebih besar kemungkinannya terkena TB. Risiko terjadinya TB juga dipengaruhi oleh variabel lingkungan; khususnya, lingkungan yang gelap dan lembab sehingga kondusif bagi pertumbuhan bakteri tuberkulosis. Faktor terakhir, kepatuhan pasien terhadap pengobatan, mengacu pada cara pasien meminum obat anti tuberkulosis (OAT) dan cara mereka melakukannya sesuai dengan pedoman nasional untuk mengendalikan tuberkulosis, atau sesuai dengan resep dan edukasi yang diberikan oleh dokter selama pengobatan. Ini termasuk jenis, dosis, cara, waktu, dan jumlah hari pasien meminum obat (Siregar et al., 2018).

Riwayat pengobatan sebelumnya terkait dengan resistansi obat. Mutasi pada gen *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan resistansi terhadap OAT. Dosis terapeutik obat yang tidak memadai, terutama bila dikombinasikan dengan ketidakpatuhan saat mengonsumsi OAT, dapat menyebabkan mutasi ini (Aini & Rufia, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada tahun 2020, kemungkinan terjadinya MDR tuberkulosis pada responden yang tidak patuh berobat 6,5 kali lebih tinggi dibandingkan responden yang patuh berobat (Wahyuni & Cahyati, 2020).

Telah lama diketahui bahwa diabetes melitus dan TB saling berkaitan. Hal ini disebabkan oleh melemahnya sistem kekebalan tubuh akibat penyakit jangka panjang, penderita diabetes melitus lebih mungkin mengembangkan TB laten menjadi TB aktif. Penderita diabetes melitus mempunyai kemungkinan dua hingga tiga kali lebih besar terkena TB dibandingkan orang yang tidak mengidap penyakit tersebut. Peningkatan kadar glukosa darah ini akan mengganggu sistem kekebalan bawaan sehingga pasien TB dengan riwayat diabetes melitus akan lebih riskan mengalami resistansi OAT (Imam et al., 2023).

Kasus resistansi TB terbukti masih cukup banyak terjadi di Indonesia berdasarkan sejumlah penelitian sebelumnya mengenai variabel-variabel yang berdampak pada resistansi obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru. Oleh karena itu, pada Puskesmas di wilayah Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang), peneliti tertarik untuk mempelajari lebih lanjut mengenai hubungan antara umur, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus dengan resistansi pada penderita tuberkulosis paru.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian pada latar belakang didapatkan rumusan masalah “Apakah terdapat hubungan antara usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus dengan resistansi obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus dengan resistansi obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di Puskesmas yang ada di wilayah Bandar

Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang).

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui hubungan antara usia dengan resistansi obat tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di puskesmas yang ada di wilayah Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang).
2. Mengetahui hubungan antara status gizi dengan resistansi obat tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di puskesmas yang ada di Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang).
3. Mengetahui hubungan antara riwayat pengobatan dengan resistansi obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di puskesmas yang ada di Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang).
4. Mengetahui hubungan antara diabetes melitus dengan resistansi obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di puskesmas yang ada di Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang).

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

- 1 Dapat memberikan gambaran tentang pengaruh usia, status gizi, dan riwayat pengobatan terhadap resistansi obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru
- 2 Dapat memberikan gambaran tentang pengaruh usia, status gizi, dan riwayat pengobatan terhadap kesembuhan pasien tuberkulosis paru

- 3 Dapat memberikan gambaran tentang pengaruh resistansi obat terhadap kesembuhan pasien tuberkulosis paru

#### **1.4.2 Manfaat Praktis**

1. Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sarana belajar bagi peneliti mengenai tata penulisan yang baik, melatih keterampilan dalam pelaksanaan penelitian, dan memberikan pengalaman dalam menerapkan ilmu kedokteran selama preklinik.

2. Bagi Mahasiswa Jurusan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan bekal ilmu kepada mahasiswa jurusan kesehatan untuk ikut serta mengedukasi pasien tuberkulosis paru atau orang sekitarnya yang menderita tuberkulosis paru agar dapat mengkonsumsi obat sesuai dengan resep yang diberikan oleh dokternya.

3. Bagi Masyarakat dan Pembaca

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan ilmu pengetahuan baru mengenai resistansi obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru kepada masyarakat dan pembaca sehingga apabila mereka terinfeksi tuberkulosis paru ataupun orang sekitarnya yang menderita akan melakukan tindakan preventif, yaitu memperbaiki gaya hidup dan patuh mengonsumsi obat, agar pasien tuberkulosis tidak resistansi terhadap OAT dan dapat meningkatkan prevalensi kesembuhan pasien.

2. Bagi Pasien Tuberkulosis Paru

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan ilmu pengetahuan kepada pasien tuberkulosis paru sehingga mereka akan sadar dan paham bahwa ada faktor yang mempengaruhi resistansi dan juga kesembuhan pasien.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tuberkulosis**

##### **2.1.1 Definisi Tuberkulosis**

Kelompok bakteri *Mycobacterium*, khususnya *Mycobacterium tuberculosis*, merupakan agen infeksius penyebab TB (Kemenkes RI, 2020). Meskipun sebagian besar basil tuberkel menyerang paru-paru, bakteri ini juga dapat menyerang kulit, tulang, kelenjar getah bening, dan organ tubuh lainnya. Anak-anak berusia antara 0 dan 14 tahun juga dapat terkena tuberkulosis, tidak hanya pada dewasa. (Sulistyo et al., 2023).

##### **2.1.2 Epidemiologi Tuberkulosis**

Pada tahun 2019, TB menjadi penyebab utama kematian akibat satu agen infeksi di seluruh dunia dan menjadi penyebab utama terjadinya kematian pada orang yang hidup dengan infeksi HIV. Strategi Akhir TB Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menetapkan target ambisius untuk tahun 2020, termasuk penurunan angka kejadian TB sebesar 20% dan penurunan jumlah kematian akibat TB sebesar 35% dibandingkan tahun 2015, serta tidak adanya rumah tangga yang terkena TB yang menghadapi kerugian besar. (didefinisikan sebagai biaya yang melebihi 20% pendapatan rumah tangga tahunan. Selain itu, pada Pertemuan Tingkat Tinggi PBB tentang TB tahun 2018, semua negara anggota berkomitmen untuk menetapkan target tahun 2018–2022 yang mencakup penyediaan pengobatan TB kepada 40 juta orang dan

pengobatan pencegahan TB (TPT) kepada 30 juta orang. Orang, termasuk 6 juta orang yang hidup dengan infeksi HIV dan 24 juta kontak serumah dengan pasien yang terkonfirmasi TB (4 juta berusia <5 tahun dan 20 juta berusia  $\geq 5$  tahun). Data tahunan yang dilaporkan ke WHO oleh 215 negara dan wilayah, dilengkapi dengan 8 angka yang menilai prevalensi TB dan biaya pasien di beberapa negara, digunakan untuk memperkirakan kejadian TB, jumlah orang yang mengakses pengobatan kuratif dan pencegahan TB, dan persentase rumah tangga yang terkena TB. Menghadapi biaya bencana. Secara global, penyakit TB menyerang sekitar 10 juta orang pada tahun 2019, menunjukkan penurunan kejadian sebesar 2,3% dari tahun 2018 dan 9% sejak tahun 2015. Diperkirakan terjadi 1,4 juta kematian terkait TB, penurunan sebesar 7% dari tahun 2018 dan 14%. Sejak tahun 2015. Meskipun kemajuan telah dicapai, dunia belum berada pada jalur yang tepat untuk mencapai target kejadian dan kematian pada Strategi Akhir TB tahun 2020. Upaya untuk memperluas akses terhadap pengobatan kuratif dan preventif TB perlu ditingkatkan secara signifikan agar target UNHLM-TB tahun 2022 dapat dipenuhi (Fukunaga et al., 2021).

Data tuberkulosis (TB) dilaporkan setiap tahun ke WHO oleh 215 negara dan wilayah dan ditinjau serta divalidasi melalui kerja sama dengan entitas pelapor. Empat metode digunakan untuk memperkirakan kejadian TB: 1) Angka prevalensi TB; 2) pemberitahuan dari sistem surveilans suatu negara, disesuaikan dengan faktor standar untuk memperhitungkan underreporting, overdiagnosis, dan underdiagnosis; 3) Studi inventarisasi TB yang mengukur tingkat tidak dilaporkannya orang yang terdiagnosis TB dikombinasikan dengan model capture-recapture; dan 4) data notifikasi nasional yang dilengkapi dengan pendapat ahli mengenai kesenjangan deteksi kasus. Untuk orang HIV-negatif, perkiraan angka kematian akibat TB didasarkan pada data semua penyebab kematian dari pencatatan sipil dan statistik vital, survei kematian, atau produk dari kejadian TB dan angka fatalitas kasus/*Case*

*Fatality Rate* (CFR) (yaitu, proporsi orang yang terkena TB). Penderita TB yang meninggal karena penyakit tersebut). Di antara orang yang hidup dengan infeksi HIV, perkiraan kematian akibat TB dihitung berdasarkan hasil kali kejadian dan CFR. Jumlah orang yang menerima pengobatan kuratif dan pencegahan TB dilaporkan oleh masing-masing negara langsung ke WHO. Survei biaya pasien TB nasional digunakan untuk menilai proporsi rumah tangga yang terkena dampak TB yang menghadapi biaya bencana (Fukunaga et al., 2021).

Secara global, penyakit TB menyerang sekitar 10 juta orang pada tahun 2019 (130 per 100.000 penduduk), 815.000 (8,2%) di antaranya terinfeksi HIV. Secara keseluruhan, kejadian TB menurun 2,3% dari tahun 2018 dan 9% dari tahun 2015. Diperkirakan 1,4 juta orang meninggal karena TB pada tahun 2019, termasuk 208.000 orang yang hidup dengan infeksi HIV. Jumlah total kematian akibat TB menurun sebesar 7% dari tahun 2018 hingga 2019 dan sebesar 14% sejak tahun 2015 (Fukunaga et al., 2021).

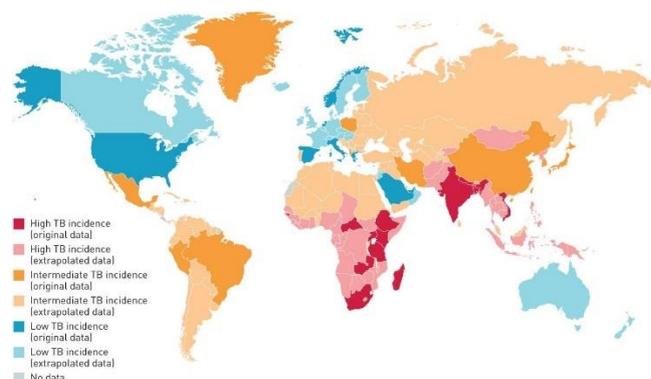
Tuberkulosis (TB) telah menjadi masalah kesehatan global yang menyebabkan sepertiga masyarakat dunia terkena tuberkulosis laten, 9 juta penderita tuberkulosis aktif, 1,2 juta penderita (TB-HIV, setengah juta penderita TB-MDR, 27 ribu penderita TB-XDR (*Extensively Drug Resistance Tuberculosis*) dan 2 juta kematian pertahun akibat tuberkulosis. Lebih dari 90% penyakit tuberkulosis terdapat di wilayah Afrika, Asia Tenggara, dan Eropa Timur (Kemenkes RI, 2022)

Pada tahun 2018, insidensi tuberkulosis di Indonesia adalah 845.000 kasus (316/100.000 penduduk) sehingga Indonesia masuk daftar 30 negara dengan beban tuberkulosis tertinggi secara global. Penelitian lain menunjukkan persentase MDR-TB yang jauh lebih besar pada pasien dengan riwayat pengobatan, yaitu mencapai 76,5%. Kesimpulannya, data menunjukkan rendahnya keberhasilan terapi

pasien tuberkulosis dengan riwayat pengobatan sebelumnya di Indonesia, terutama MDR-RR/TB dan XDR-TB (Kemenkes RI, 2022)

Berdasarkan data, diperkirakan terdapat 10.6 juta orang di seluruh dunia menderita sakit tuberkulosis, di antaranya terdapat 1.4 juta orang mengalami kematian akibat tuberkulosis dan 187.000 kematian akibat tuberkulosis dengan HIV positif. Secara geografis, Asia Tenggara menyumbang kasus dengan persentase 45.6%, Afrika (23.3%), dan Pasifik Barat (17.8%). Terdapat 10 negara yang menyumbang dua sepertiga dari total kasus tuberkulosis, yaitu India (27,9%), Indonesia (9,2%), China (7,4%), Philippines (7,0%), Pakistan (5,8%), Nigeria (4,4%), Bangladesh (3,6%), Democratic Republic of the Congo (2,9%), South Africa (2,9%) dan Myanmar (1,8%) (Kemenkes RI, 2022)

Peta dunia berdasarkan kejadian tuberkulosis (TB). Angka kejadian tuberkulosis aktif yang tinggi, sedang, dan rendah di berbagai negara ditunjukkan, sesuai dengan rata-rata prevalensi infeksi tuberkulosis laten *latent tuberculosis infection* (LTBI) masing-masing sebesar 28–36%, 19–20%, dan 3–5%. Warna yang lebih gelap menunjukkan wilayah dengan data prevalensi LTBI asli, sedangkan warna yang lebih terang menunjukkan negara yang menggunakan estimasi tertimbang interval kejadian tuberkulosis di negara tersebut. Peta persebaran tuberkulosis di dunia dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1.** Peta Persebaran Tuberkulosis di Dunia Tahun 2019  
Sumber: (Cohen et al., 2019)

Situasi Indonesia saat ini dapat dikatakan gawat tuberkulosis karena menjadi negara nomor dua dengan beban tuberkulosis terbanyak. Berdasarkan statistik Laporan Tahunan Program Pengendalian Tuberkulosis 2021, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia memperkirakan akan terdapat 969.000 kasus baru tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2022. Dengan 969.000 kasus TB yang dilaporkan setiap tahunnya, maka akan terdapat 443.235 kasus ( 53,8%) kasus tuberkulosis yang tercatat pada tahun 2021, 46,2% sisanya belum diberitahu atau tidak dilaporkan, tidak dapat dijangkau, atau tidak ditemukan. Diproyeksikan terdapat 434.967 kasus tuberkulosis sensitif obat (TB SO) dan 8.268 kasus tuberkulosis resistan obat. Berbagai sumber memberikan informasi kasus tuberkulosis, antara lain Sistem Informasi Tuberkulosis (SITB) yang mencakup 8.268 kasus RO dan 434.258 kasus SO. Tabel 1 menunjukkan prevalensi TB di Indonesia dan 10 negara teratas lainnya (Kemenkes RI, 2022).

**Tabel 1.** Beban Tuberkulosis Berdasarkan Negara Tahun 2021

Beban TB			Beban TB RO			Beban TB HIV		
No	Region	Estimasi	No	Region	Estimasi	No	Region	Estimasi
1	India	2.950.000	1	India	119.000	1	South Africa	163.000
2	<b>Indonesia</b>	<b>969.000</b>	2	Russian Federation	38.000	2	India	54.000
3	China	780.000	3	Pakistan	36.000	3	Kenya	32.000
4	Philipines	741.000	4	China	33.000	4	Mozambique	29.000
5	Pakistan	611.000	5	<b>Indonesia</b>	<b>28.000</b>	5	Uganda	29.000
6	Nigeria	467.000	6	South Africa	21.000	6	Nigeria	28.000
7	Bangladesh	375.000	7	Philipines	21.000	7	Democratic Republic of The Congo	24.000
8	Democratic Republic of The Congo	305.000	8	Nigeria	15.000	8	United Republic of Tanzania	24.000
9	South Africa	304.000	9	Ukraine	11.000	9	<b>Indonesia</b>	<b>22.000</b>
10	Myanmar	194.000	10	Myanmar	9.700	10	Zambia	20.000
30 Hight TB Burden Country		9.498.000			409.000			628.300

Sumber:(Kemenkes RI, 2022).

### 2.1.3 Etiologi Tuberkulosis

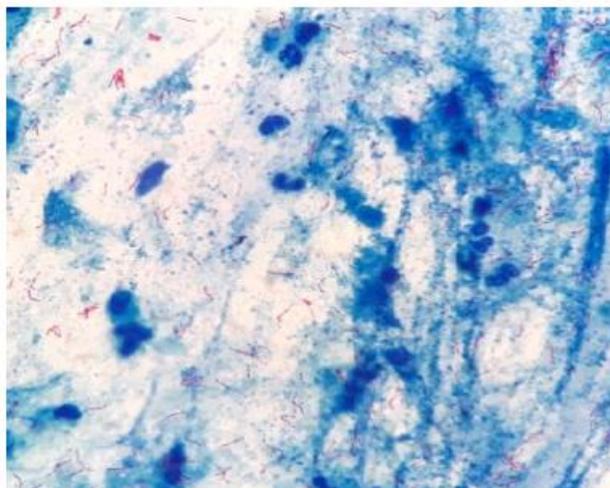
Tuberkulosis dapat terjadi karena infeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium* terdiri atas banyak spesies, diantaranya *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium leprae*, dan sebagainya. MOTT (Mycobacterium Other Than Tuberculosis) adalah sebutan untuk kelompok mikobakteri yang selain *Mycobacterium tuberculosis*, dapat menyebabkan infeksi pada sistem pernafasan. Bakteri ini dapat menghambat identifikasi dan pengobatan TB (CDC, 2023).

Sifat bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah sebagai berikut:

- a. Bentuk batang dengan panjang 1-10 mikron dan lebar 0,2—0,6 mikron;
- b. Bakteri tahan asam;
- c. Membutuhkan media Lowenstein Jensen dan Ogawa untuk berkembang biak;
- d. Bakteri tahan terhadap kondisi suhu 4<sup>0</sup> C—70<sup>0</sup> C;
- e. Bakteri pada dahak akan mati dalam waktu seminggu pada suhu 30—37<sup>0</sup> C;
- f. Bakteri memiliki sifat dorman atau mati dalam jangka waktu tertentu.

Permenkes Nomor 67 (Kemenkes RI, 2016).

Pasien dengan hasil pemeriksaan BTA positif menunjukkan hasil pewarnaan Ziehl Neelsen sampel sputum sebagaimana ditunjukkan pada gambar 2



**Gambar 2.** Gambaran Mikroskopis Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan Pewarnaan Ziehl Neelsen dengan perbesaran 1000x  
Sumber: (Widyhasih et al., 2019)

#### 2.1.4 Patogenesis Tuberkulosis

Tuberkulosis ditularkan melalui tetesan aerosol yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* oleh pasien TB aktif ketika mereka batuk, bersin, atau berbicara. Setelah inang baru menghirup bakteri TB, bakteri tersebut berpindah melalui saluran pernapasan dan mencapai paru. Pada titik ini, sistem imun bawaan pejamu berperan untuk memadamkan infeksi, dimana basil tuberkel diinternalisasi oleh makrofag alveolar. Ketika makrofag gagal menghambat atau menghancurkan basil, bakteri berkembang biak dalam lingkungan intraselulernya, dilepaskan, kemudian difagositosis oleh makrofag alveolar lainnya dan siklus berlanjut. Limfosit kemudian direkrut ke lokasi infeksi, memulai respon imun yang dimediasi sel, di mana tumpukan sel imun tiba, mencoba untuk menyerap bakteri dan membatasi pengandaan lebih lanjut. Pada tahap ini, pejamu tetap tidak menunjukkan gejala, dan bakteri TB mungkin tereliminasi seluruhnya atau memasuki masa laten di dalam granuloma. Akan tetapi, jika terjadi gangguan imunitas, penyakit ini akan segera berkembang menjadi TB aktif dengan gejala klinis (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

Granuloma adalah ciri utama TB paru, yang merupakan kumpulan makrofag amorf dan sel kekebalan lainnya yang bertujuan membatasi penyebaran bakteri. Pada individu imunokompeten, meskipun granuloma tidak mampu menghilangkan patogen, granuloma menahan basil dan menghentikan perkembangan penyakit aktif. Akan tetapi, bakteri tersebut masih bertahan, menghindari kematian dengan menghalangi fusi fagolisosom dan menumbangkan respon imun inang. Proses ini menciptakan tempat yang cocok bagi *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat bertahan selama beberapa dekade, mengecoh sistem kekebalan tubuh dan bertahan dalam keadaan tidak bereplikasi atau bereplikasi secara perlahan. Dalam kasus ini, pasien masih dalam keadaan tidak menular dan tidak menunjukkan gejala (terinfeksi laten). Salah satu tantangan yang dihadapi terapi TB saat ini adalah menargetkan patogen yang kuat di dalam granuloma (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

Ketika granuloma matang, makrofag berdiferensiasi menjadi makrofag berbusa dan berbagai *morfo tipe* lainnya. Bagian tengah granuloma dapat mengalami nekrosis akibat lisis nekrotik sel imun inang yang membentuk apa yang disebut kaseum (granuloma kaseosa). Akumulasi puing-puing nekrotik lunak yang terletak di inti granuloma ini menyerupai keju sehingga diberi nama caseum. Makrofag berbusa, yang ditandai dengan akumulasi tetesan lipid, didistribusikan di sekitar fokus nekrotik granuloma. Disregulasi metabolisme lipid inang yang diinduksi *Mycobacterium tuberculosis*, melalui gangguan keseimbangan antara masuk dan keluarnya partikel lipid dari serum dan sekuestrasinya akan mempengaruhi perkembangan penyakit. Gangguan metabolisme lipid ini mendorong pembentukan sel busa, sehingga mendukung persistensi bakteri dan akhirnya mengakibatkan akumulasi kaseum di granuloma. Selain itu, asam mikolat (MA), yang merupakan komponen lipid utama dari dinding sel kuat *Mycobacterium tuberculosis* untuk pertumbuhan dan

kelangsungan hidup mikobakteri, berkontribusi pada diferensiasi makrofag menjadi sel busa. Lesi kaseosa yang dihasilkan berfungsi sebagai reservoir, membungkus dan melindungi basil tuberkel, menjaga dormansi bakteri. Akan tetapi, pada tahap akhir penyakit, inti kaseosa melunak dan terjadi kavitas, yang menyebabkan resusitasi bakteri, dan pasien mengembangkan TB aktif, yang berpuncak pada penularan basil menular ke inang baru. Transformasi yang mengancam jiwa ini sangat bergantung pada efektivitas respon imun inang dalam membatasi replikasi bakteri (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

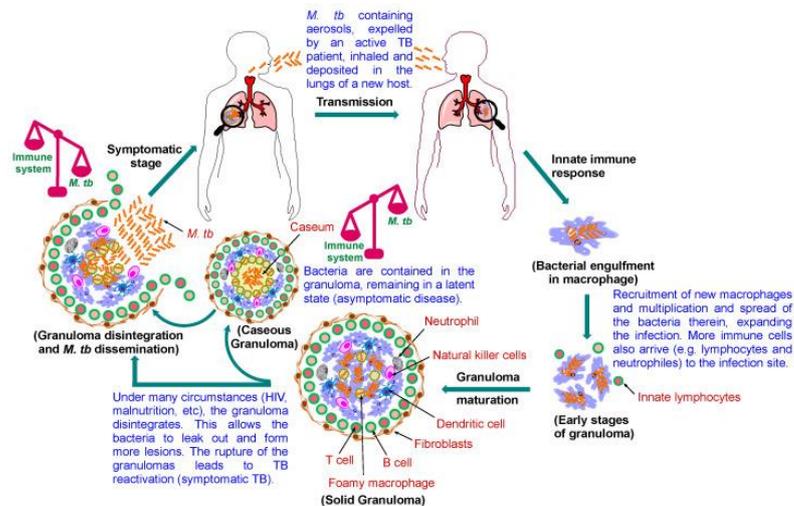
Meskipun penyebab utama pengaktifan kembali TB disebabkan oleh koinfeksi HIV, kondisi lain juga dapat mengubah infeksi yang tidak aktif menjadi infeksi aktif. Faktor pemicu tersebut antara lain malnutrisi, obat penekan kekebalan tubuh, kemoterapi, diabetes melitus yang tidak terkontrol, sepsis, kecanduan obat atau alkohol, gagal ginjal kronis, merokok dan keganasan. Ketika sistem kekebalan tubuh inang mengalami gangguan, basil yang tidak aktif awalnya tertutup dalam granuloma akan aktif kembali dan bereplikasi, disertai dengan pencairan dan kavitas granuloma. Dengan demikian, struktur granuloma menyusut dan bakteri menular dilepaskan mengakibatkan pembentukan lesi kavitas, hal ini menandakan kerusakan paru yang dapat diamati pada pasien TB. Selain itu, bahan kaseosa berfungsi sebagai sumber nutrisi subur yang mendorong pertumbuhan patogen menjadi beban yang sangat berat. Akhirnya, bakteri tersebut menyebar ke seluruh paru dan menemukan jalannya menuju kapiler darah, membuka jalan tidak hanya untuk penularan ke orang lain, tetapi juga penyebaran ke organ lain. Pada tahap ini, penyakit menjadi sangat menular dan bergejala (TB aktif). Ada tiga tipe utama granuloma, yaitu granuloma padat, nekrotik, dan kaseosa, yang telah diidentifikasi, granuloma tersebut membentuk sebuah kontinum dan tidak boleh diperlakukan sebagai entitas yang terpisah. Granuloma

padat terbentuk pada tahap awal penyakit dan menyebabkan kerusakan jaringan. Oleh karena itu, secara histologis hal ini berkorelasi dengan patologi dan penahanan *Mycobacterium tuberculosis*. Biasanya ditutupi oleh dinding fibrotik, tidak memiliki nekrosis sentral dan terdiri dari berbagai sel imun, yang merupakan mediator utama dalam mengendalikan infeksi, terutama limfosit T. Beban *Mycobacterium tuberculosis* rendah pada granuloma padat sehingga prevalensinya tinggi pada *latent tuberculosis infection* (LTBI). Ketika penyakit berkembang, bagian tengah granuloma padat mulai mengalami nekrosis (granuloma nekrotik), membuka jalan bagi kebangkitan kembali bakteri yang tidak aktif di kemudian hari ketika pusat nekrotik menjadi lebih besar dan mencair (granuloma kaseosa) Deskripsi mendalam mengenai granuloma dari TB laten hingga aktif telah dibahas di tempat lain (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

Pada saat terjadi infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, kelenjar hilus menjadi hipertrofi karena respons inflamasi yang berkelanjutan dan pembengkakan sehingga dapat menyebabkan ruptur bronkus. Selain itu, nekrosis pada kelenjar dan selubung yang meradang dapat merusak atau mengikis dinding bronkus dan menyebabkan pembentukan tuberkulosis atau fistula intratrakeal. Potongan nekrosis dapat menyebabkan obstruksi bronkus lengkap dan dapat menyebabkan pneumonia dan atelektasis. Ini sering disebut sebagai lesi segmental terintegrasi yang hancur (Jabir et al., 2018).

Respons imun tiap manusia berbeda, apabila imunitas yang diperantarai sel tidak terbentuk selama masa inkubasi, penyebaran limfatik dan hematogen dapat terjadi. Pada penyebaran limfopoiesis, bakteri menyebar ke kelenjar getah bening lokal dengan pembentukan kompleks primer, atau selanjutnya menyebar ke

limfatik hematogen. Penyebaran secara hematogen berarti bakteri masuk aliran darah kemudian menyebar ke seluruh tubuh pasien yang terinfeksi (Jabir et al., 2018). Alur patogenesis tuberkulosis dapat dilihat pada gambar 3 di bawah ini



**Gambar 3.** Patogenesis Tuberkulosis  
Sumber:(Alsayed & Gunosewoyo, 2023)

### 2.1.5 Patofisiologi Tuberkulosis

Patofisiologi tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* ini dimulai dan berakhir dengan penularan bakteri menular. Kaskade penularan tuberkulosis dipecah menjadi beberapa tahap dan kriteria. Kriteria pertama dalam penularannya adalah harus ada sumber bakterinya. Sumber tersebut harus menghasilkan partikel menular, yaitu pasien yang menderita tuberkulosis primer atau aktif. *Mycobacterium tuberculosis* kemudian menginfeksi orang sehat melalui selaput lendir, lapisan kulit yang rusak, sistem pencernaan, dan saluran pernapasan. Sebagaimana dinyatakan, sumber bakteri dari orang dengan tuberkulosis aktif pada paru atau laring yang mampu melakukan aerosolisasi *Mycobacterium tuberculosis*. Sumbernya menghasilkan aerosolisasi melalui tindakan ekspirasi yang kuat seperti batuk, bersin, berteriak, atau bernyanyi. *Mycobacterium tuberculosis* kemudian mampu bertahan hidup di udara. Beberapa tetesan yang berukuran lebih kecil dari 5 µm dan mengandung 1-3 basil bakteri dapat

mencapai kantung alveolar saat terhirup. Namun, ukuran partikel infeksius bervariasi dari 0,65 hingga  $> 7 \mu\text{m}$ . Setelah mencapai kantung alveolar, bakteri menetap di sana (Maison, 2022).

Setelah *Mycobacterium tuberculosis* menetap di kantung alveolar, basil akan bertemu dengan makrofag alveolar yang juga dikenal sebagai sel debu bersama dengan monosit dan sel dendritik. Makrofag alveolar adalah tipe sel dominan pada tuberkulosis dan dianggap memiliki aktivitas bakterisida yang terbatas karena beroperasi dalam surfaktan. Selanjutnya *Mycobacterium tuberculosis* akan berikatan dengan sel debu melalui reseptor manosa, reseptor pemulung, reseptor komplemen (CR1, CR3, CR4), reseptor Fc, dan reseptor protein surfaktan (SPR). Reseptor manosa adalah reseptor pengenalan patogen yang bertanggung jawab untuk mengatur peradangan, presentasi antigen, diferensiasi makrofag, dan peradangan. Reseptor manosa adalah reseptor makrofag turunan monosit manusia yang paling melimpah (Maison, 2022).

Setelah *Mycobacterium tuberculosis* berikatan dengan reseptor manosa, reseptor manosa merekrut Grb2, yang mengaktifkan jalur Rac/Pak/Cdc-42 dari serapan *M. tuberculosis*. Jalur Rac/Pak/Cdc-42 terkait dengan serapan *Mycobacterium tuberculosis* dan merekrut domain Src homology 2 (SH2) yang mengandung protein tirosin fosfatase 1 (SHP-1). Protein tirosin fosfatase 1 (SHP-1) membatasi aktivitas fosfatidilinositol 3-fosfat (PI3P), suatu fosfolipid penyelundup dan dengan demikian membatasi fusi fagosom dan lisosom. Fosfatidilinositol 3-fosfat (PI3P) juga dihilangkan dari fagosom oleh lipid fosfatase yang disekresikan, asam sekretori fosfatase (SapM), yang diproduksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Selain itu, PI3P adalah molekul *docking* yang berinteraksi dengan protein pada lisosom. Oleh karena itu, PI3P adalah lipid pengatur yang penting dalam penggabungan fagosom dan lisosom yang dihilangkan dalam fagosom

yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* hidup. Dengan demikian, kaskade Rac/Pak/Cdc-42/SHP-1/PI3P ini mendorong pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* di dalam makrofag alveolar itu sendiri (Maison, 2022).

Selain itu, basil memiliki rangkaian lipid dinding sel yang sangat beragam yang membantu penghindaran makrofag. Lipid ini termasuk lipoarabinomannan (LAM), fosfatidylinositol mannoside (PIM), sulfated glikolipid (SL), trehalose dimycolate (TDM), dan dimycocerosate phthiocerol (DIM). LAM dan PIM meningkatkan virulensi *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan SL dan TDM menghambat fusi lisosom dengan fagosom. DIM mencegah pengasaman dan meningkatkan permeabilitas fagosom (Maison, 2022).

Setelah difagositosis ke dalam makrofag, basil juga akan mengaktifkan reseptor seperti tol (TLR) dan melepaskan mikolil-arabinogalaktan-peptidoglikan (MAGP), asam deoksiribonukleat (DNA), dan asam ribonukleat (RNA) ke dalam sitosol. Tindakan ini dicapai melalui target antigen yang disekresikan awal, sistem sekresi 6 kDa (ESAT-6) 1 (ESX-1)/sistem sekresi Tipe VII yang mengganggu membran fagosom. TLR host akan mengaktifkan jalur pensinyalan respon primer diferensiasi myeloid 88 (MyD88) dan menstimulasi faktor nuklir penambah rantai cahaya kappa dari sel B teraktivasi (NF- $\kappa$ B) dan sitokin. MAGP akan dideteksi oleh domain oligomerisasi pengikat nukleotida 2 (NOD2)/domain rekrutmen caspase 15 (CARD15), yang pada gilirannya juga akan merangsang NF- $\kappa$ B dan sitokin seperti faktor nekrosis tumor (TNF), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin (IL)-6, dan interferon Tipe I (IFN). Materi DNA bakteri yang memasuki sitosol akan mengaktifkan jalur stimulator gen interferon (STING) melalui siklik guanosin monofosfat (GMP)-adenosin monofosfat (AMP) sintase (cGAS) dan protein yang dapat diaktifkan IFN 204 (IFI204), semakin meningkatkan aktivasi jalur ekspresi sitokin NF- $\kappa$ B dan interferon

regulatori faktor 3 (IRF3). Selain itu, DNA akan teraktivasi pada melanoma 2 (AIM2), menyebabkan aktivasi inflamasi dan pematangan IL-1 $\beta$  dan IL-18. Setelah berada di sitosol, RNA bakteri akan mengaktifkan gen yang dapat diinduksi asam lemak retinoat 1 (RIG-1)/protein terkait diferensiasi melanoma 5 (MDA5)/pensinyalan antiviral mitokondria (MAVS), NOD2, dan protein kinase R (PKR), menyebabkan aktivasi IRF3 dan NF- $\kappa$ B. Selanjutnya, RNA bakteri akan mengaktifkan inflamasi melalui pengikatan nukleotida dan domain oligomerisasi (NOD)-like receptor family (NLR) domain pirin yang mengandung 3 (NLRP3), juga menyebabkan pematangan IL-1 $\beta$  dan IL-18. Sitokin dan NF- $\kappa$ B, pada gilirannya, akan merekrut sel imun dan memulai respons imun terhadap penyerang *Mycobacterium tuberculosis*. Dengan demikian, RNA bakteri, DNA, dan MAGP semuanya bertanggung jawab untuk memulai respon imun patofisiologis (Maison, 2022).

Lebih lanjut, basil dalam fagosom mencegah asosiasi vakuolar proton adenosin trifosfat sintase (ATPase), protein membran terkait resistansi alami 1 (NRAMP1), dan sintase oksida nitrat yang dapat diinduksi (NOS) dengan fagosom. Pencegahan ini memungkinkan vesikel menghindari penurunan pH dan mempertahankan basil, memungkinkan terjadinya replikasi. Selain itu, untuk lebih memperkuat pencegahan fusi fagosom dan lisosom, bakteri merekrut coronin, protein inang yang mengaktifkan fosfatase kalsineurin yang menghambat fusi (Maison, 2022).

*Mycobacterium tuberculosis* juga menginduksi makrofag untuk mengekspresikan dan mensekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) ke dalam ruang ekstraseluler. Berbagai isoform VEGF merupakan komponen penting dalam beberapa proses granuloma yang terkait dengan patogenesis mikobakterium. Proses ini termasuk angiogenesis, akumulasi monosit, rekrutmen makrofag, dan

peradangan. Sebagaimana dinyatakan, VEGF bertanggung jawab atas perekrutan pembuluh darah dan permeabilitas pembuluh darah melalui proses fisiologis yang dikenal sebagai angiogenesis. Tujuan angiogenesis pada granuloma tuberkulosis pada akhirnya tidak sepenuhnya jelas. Namun, terdapat alasan imunologis dan patologis. Secara imunologis, pembuluh darah pada akhirnya akan berfungsi sebagai cara yang tepat bagi sel-sel kekebalan untuk mencapai granuloma dan berusaha melawan infeksi. Secara patologis, pembuluh darah tersebut nantinya akan berfungsi sebagai jalan raya bagi bakteri untuk mencapai sirkulasi sistemik dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Terlepas dari tujuan angiogenesis, pembuluh darahnya kacau, memiliki membran basal yang tidak lengkap, dan hiperpermeabel. Selain angiogenesis, Reseptor VEGF (VEGFR) telah dikaitkan dengan limfangiogenesis dan sel T spesifik mikobakteri. Peran VEGF selanjutnya adalah sebagai kemokin makrofag yang berkontribusi terhadap perkembangan tuberkulosis melalui rekrutmen monosit dan makrofag secara non-angiogenik. Perekrutan ini meningkatkan infeksi bakteri dengan menyediakan sel inang baru dan berkontribusi terhadap sinyal kematian sel terkait dengan repopulasi granuloma. Peradangan adalah ciri ketiga dari kontribusi VEGF terhadap infeksi mikobakteri dan pembentukan granuloma. Peradangan ini berlebihan untuk perlindungan dan berkontribusi terhadap gejala dan patologi paru penyakit ini. Penghambatan VEGF telah terbukti mengurangi peradangan granulomatosa dan pengobatan bersama dengan kortikosteroid mengurangi angka kematian pasien tuberkulosis sebesar 17%. Secara keseluruhan, proses angiogenesis, rekrutmen makrofag, dan inflamasi menjadikan VEGF salah satu kontributor terpenting terhadap patofisiologi tuberkulosis (Maison, 2022).

Secara patofisiologis, Langkah-langkah yang disebutkan di atas mewakili pembentukan bakteri, permulaan bakteremia, dan respons inflamasi bawaan. Kemokin yang diproduksi oleh sel debu akan

merekruit sel pembunuh alami, sel gamma delta ( $\gamma\delta$ )-T, neutrofil, dan monosit.

*Mycobacterium tuberculosis* bereplikasi secara intraseluler di dalam makrofag setelah mencegah fusi fagosom dan lisosom. *Mycobacterium tuberculosis* mempunyai bentuk pembelahan sel yang sangat unik yang dikenal dengan pembelahan sel asimetris. Pembelahan sel asimetris berarti basil tumbuh secara istimewa dari satu kutub sehingga menghasilkan sel anak yang tumbuh cepat dan sel anak yang tumbuh lambat. Sel anak yang tumbuh lambat berbeda dalam banyak hal dari sel anak yang tumbuh cepat dan harus membentuk kutub pertumbuhan *de novo*. Perbedaan ini paling mencolok karena perbedaan antara sel anak mempengaruhi laju pertumbuhan dan resistansi antibiotik, hal inilah yang menjadi kemungkinan alasan sifat produktif dan persisten bakteri pada manusia. Selama bagian infeksi laten ini, makrofag, dan *Mycobacterium tuberculosis*, baik bersama-sama atau sendiri-sendiri, akan bermigrasi dari ruang alveolar ke parenkim paru. Ketika berada di parenkim atau interstitium paru, sistem imun akan mulai membentuk granuloma di sekitar bakteri penyerang, dalam hal ini disebut juga tuberkuloma. Saat granuloma terbentuk dengan rekrutmen monosit dan sel kekebalan secara bersamaan, bakteri memasuki fase pertumbuhan logaritmik dan harus dibendung. Secara patologis, translokasi anatomi ke parenkim paru berhubungan dengan peradangan paru. Sebagaimana dinyatakan, basil bereplikasi secara intraseluler, dan perluasan ini pada akhirnya akan menyebabkan penghancuran makrofag melalui apoptosis, piroptosis, nekroptosis, ferroptosis, dan penghancuran terkait perangkap ekstraseluler. Apoptosis adalah mekanisme pertahanan awal melawan bakteri yang menyerang dan terhadap strain yang sangat mematikan menghambat proses apoptosis. Akan tetapi, secara keseluruhan, apoptosis dan piroptosis membatasi pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan nekroptosis dan ferroptosis

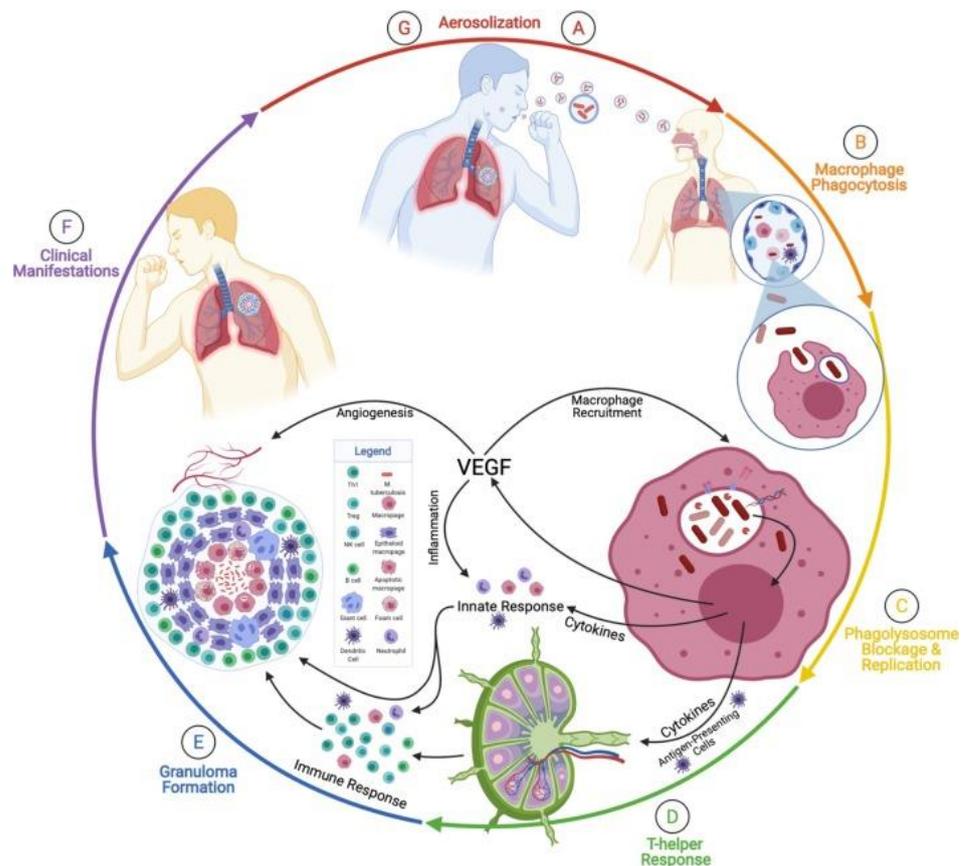
bermanfaat bagi kelangsungan hidup dan keberhasilan bakteri (Maison, 2022).

Sel dendritik dan monosit dari awal cerita akan bermigrasi ke kelenjar getah bening lokal dan regional untuk mengaktifkan sel T melalui protein kelas II kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) dan IL-12. Respons kelompok diferensiasi 4 (CD4+) ini terjadi setelah tiga minggu pertama infeksi, di mana *Mycobacterium tuberculosis* akan memperbanyak populasinya dan berpotensi menyebar ke organ lain. Respons sel T CD4+ adalah alasan mengapa pasien HIV lebih rentan terhadap ketidakmampuan mengendalikan infeksi tuberkulosis, karena pasien HIV mengalami penurunan jumlah sel T CD4+. Sel T yang spesifik antigen ini akan memulai respons Th 1, dimulai sekitar tiga minggu setelah infeksi. Sel Th1 memediasi respon imun yang dimediasi sel. Respons ini melibatkan pengaktifan endotelium, proliferasi populasi sel T efektor, dan yang paling relevan dengan granuloma, menggunakan interferon gamma (IFN $\gamma$ ) dan *ligan cluster of differential* 40 (CD40) untuk mengaktifkan makrofag. Sel pembunuh alami yang direkrut ke dalam lesi juga akan melepaskan IFN $\gamma$ . Imunitas yang dimediasi sel memiliki tiga efek utama., yaitu reaksi hipersensitivitas tipe IV – secara patofisiologi, reaksi ini menyebabkan uji Mendel-Mantoux positif dengan ekstrak tuberkulin gliserol turunan protein murni. Efek utama kedua adalah pelepasan IFN $\gamma$  yang merupakan aktivasi lebih lanjut makrofag dengan sifat bakterisida yang ditingkatkan sehingga dapat melawan penyerang dengan lebih baik. Efek ketiga adalah berkembangnya granuloma, akibat sejumlah besar makrofag yang direkrut ke lesi awal. Sel Th2 memainkan peran yang lebih kecil dalam tuberkulosis, dan bertanggung jawab untuk meningkatkan kekebalan humoral melalui sekresi IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13 (Maison, 2022).

Granuloma adalah penjara bakteri yang bertujuan untuk memenjarakan bakteri di dalam dinding sel kekebalan. Hasil IFN $\gamma$  dari respons Th1 akan memungkinkan pematangan fagolisosom di makrofag, menyebabkan makrofag memproduksi oksida nitrat melalui sintase oksida nitrat, dan menginduksi autofagi. Makrofag yang diaktifkan, yang sekarang tidak mampu menghilangkan patogen, akan melepaskan TNF alpha (TNF $\alpha$ ). Selanjutnya, TNF $\alpha$  menginduksi diferensiasi monosit menjadi sel histiosit epiteloid yang membentuk granuloma kaseosa yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*. Beberapa sel histiosit epiteloid ini bergabung membentuk sel raksasa. Kemudian TNF $\alpha$  melanjutkan rantai umpan balik dengan merekrut lebih banyak monosit untuk menggantikan monosit yang baru berdiferensiasi. Granuloma itu sendiri terbentuk dari makrofag dan limfosit yang mengelilingi dan mengandung *Mycobacterium tuberculosis*. Sel-sel yang terlibat dalam granuloma termasuk Th1, sel T regulator (Treg), sel pembunuh alami/*natural killer* (NK), sel B, sel raksasa, sel dendritik, neutrofil, makrofag, sel busa, dan makrofag epiteloid. Lingkungan hipoksia dalam granuloma untuk sementara membatasi pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis*, tetapi juga dapat mendorong angiogenesis ke dalam tuberkuloma. Sayangnya, di dalam granuloma, Kumpulan nekrotik berfungsi sebagai sumber nutrisi dan pelindung bagi patogen ini. Selain itu, pembuluh darah pada akhirnya memperkuat pasokan nutrisi ke bakteri (Maison, 2022).

Pada dasarnya, penyakit tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang menular. Risiko penularan akan meningkat ketika penderita tuberkulosis paru mengeluarkan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* ke udara bersamaan dengan batuk atau bersin tanpa mempraktikkan etika batuk. Sekitar 5-10% orang yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (masa inkubasi) akan berkembang menjadi tuberkulosis aktif selama hidup mereka. Namun, peluang terjadinya tuberkulosis meningkat pada orang dengan HIV, malnutrisi, diabetes, perokok dan

peminum alkohol (WHO, 2018). Untuk lebih jelas bagaimana alur patofisiologis tuberkulosis, dapat dilihat pada gambar 4 di bawah ini



**Gambar 4.** Patofisiologi Tuberkulosis  
Sumber: (Maison, 2022)

*Mycobacterium tuberculosis* tidak memiliki faktor-faktor virulensi seperti toksin, kapsul, atau *fimbriae* seperti pada bakteri lain. Akan tetapi, beberapa struktur dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* berkontribusi penting terhadap virulensi bakteri tuberkulosis, seperti mengganggu efek toksik ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang diproduksi selama proses fagositosis makrofag. *Reactive Oxygen Species* (ROS) adalah kompleks antigen yang berfungsi untuk melindungi bakteri tuberkulosis dari sistem imun serta memfasilitasi pembentukan tuberkel sehingga waktu regenerasi yang lambat menyebabkan sistem imun tidak menyadari keberadaan bakteri ini dan tubuh gagal mengeliminasi bakteri tuberkulosis dari tubuh (Jabir et al., 2018).

Respons sistem imun adaptif yang berperan adalah IFN- $\gamma$  atau IL-2, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  yang dihasilkan oleh sel T CD4+ and CD8+. Respons imun adaptif berawal dari kelenjar limfatik, Dimana sel dendritik terinfeksi mengalir setelah dari jaringan paru. Pada ekstraselular, *Mycobacterium tuberculosis* berusaha beradaptasi melalui berbagai mekanisme, seperti mengurangi metabolisme, mempertebal dinding sel, mengurangi luas permukaan, meningkatkan komunikasi sel efektif dengan lingkungan eksternal. Sedangkan pada intraselular, ketika difagositosis oleh makrofag, *Mycobacterium tuberculosis* beradaptasi dengan menghambat proses fusi fagosom dan lisosom sehingga *Mycobacterium tuberculosis* gagal dicerna. Faktor yang berperan dalam reaktivasinya adalah kekuatan sistem imun pasien dan tingkat virulensi *Mycobacterium tuberculosis* (Jabir et al., 2018).

Infeksi akan terkontrol atau berlanjut bergantung pada enzim proteolitik dan sitokin yang diproduksi makrofag untuk melawan *Mycobacterium tuberculosis*. Sitokin akan merangsang sekresi limfosit T dan makrofag lalu mereka mempresentasikan antigen *Mycobacterium tuberculosis* pada sel T. Proses imun ini akan berlangsung selama 2—12 minggu sejak terinfeksi. *Mycobacterium tuberculosis* tetap bertumbuh hingga jumlahnya cukup untuk menghindari respons imun selular (Jabir et al., 2018).

#### **2.1.6 Sumber dan Cara Penularan Tuberkulosis**

Sumber infeksi penyakit tuberkulosis berasal dari sputum penderita tuberkulosis yang mengandung bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Saat pasien terinfeksi tuberkulosis melakukan batuk atau bersin di udara bebas, penderita akan menyebarkan bakteri di udara dalam bentuk tetesan lendir (*respiratory droplet*). Infeksi terjadi ketika udara yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* dari *droplet* pasien TB kemudian terhirup oleh orang yang tidak terinfeksi. Menurut Peraturan

Menteri Kesehatan RI Nomor 67 Tahun 2016 tentang Penatalaksanaan Tuberkulosis, batuk dapat menghasilkan 3000 tetesan lendir yang mengandung hingga 3500 *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan bersin dapat menghasilkan 4500 hingga 1 juta *Mycobacterium tuberculosis* (Kemenkes RI, 2016).

*Mycobacterium tuberculosis* adalah mikroorganisme penyebab tuberkulosis paru. Kategori bakteri basil tahan asam (BTA) mencakup bakteri khusus ini. Pasien dengan tes BTA positif merupakan sumber utama penularan tuberkulosis paru. Penderita tuberkulosis paru dapat melepaskan *droplet nuklei* ke udara saat batuk atau bersin. Rata-rata batuk bisa mengeluarkan sekitar 3000 percikan dahak. Karena dahak terciprat dalam jangka waktu lama, bakteri penyebab TB paru bisa menyebar ke dalam. Percikan dapat dikurangi melalui ventilasi, dan bakteri dapat dibunuh oleh sinar matahari. Percikan api di lingkungan basah dan gelap mungkin bertahan selama berjam-jam (Aja et al., 2022).

### 2.1.7 Klasifikasi Tuberkulosis

Pengkategorian TB dapat dijelaskan sebagai berikut, berdasarkan Pedoman Nasional Pengendalian TB tahun 2014 (Depkes RI, 2016), diuraikan sebagai berikut:

a. Klasifikasi tuberkulosis berdasarkan lokasi anatomi penyakit

1) Tuberkulosis paru

Salah satu jenis TB yang menyerang parenkim (jaringan) paru disebut TB paru. Lesi akibat bakteri tersebut terjadi pada jaringan paru, maka tuberkulosis paru merupakan nama lain dari TB milier. Individu yang terdiagnosis TB ekstra paru dan paru dikategorikan sebagai penderita tuberkulosis paru.

2) Tuberkulosis ekstraparu

Bakteri penyebab TB menyerang organ selain paru-paru, seperti pleura, sistem saluran kemih, kelenjar getah bening, kulit, perut,

lapisan otak, dan persendian ini disebut sebagai tuberkulosis ekstraparu. (Kemenkes RI, 2020)

b. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya.

Berdasarkan riwayat pengobatan, diagnosis TB dengan konfirmasi bakteriologis atau klinis dapat dikategorikan sebagai berikut:

1) Pasien baru tuberkulosis

Pasien terkonfirmasi TB tetapi belum pernah mengonsumsi obat antituberkulosis (OAT) atau sudah pernah mengonsumsi kurang dari 1 bulan (< 28 dosis bila memakai obat program).

2) Pasien pernah diobati Obat Antituberkulosis (OAT).

Pasien telah mengonsumsi OAT minimal satu bulan (lebih dari 28 hari). Setelah itu, pasien diklasifikasi ulang berdasarkan hasil terapi antituberkulosis sebagai berikut:

a) Pasien kambuh, yaitu meskipun pasien dinyatakan sembuh pada akhir terapi setelah menerima OAT, pemeriksaan *check up* rutin menunjukkan bahwa pasien kembali terkonfirmasi TB (baik akibat infeksi ulang atau reaktivasi;

b) Pasien diobati kembali, yaitu pasien TB pernah diobati tetapi dinyatakan gagal pengobatan ketika masa pengobatan sudah sampai akhir dan lengkap. Hal ini disebabkan masih ditemukannya bakteri tuberkulosis pada tubuh;

c) Pasien diobati kembali setelah putus berobat (*loss to follow-up*), yaitu pasien telah meminum obat OAT minimal 1 bulan atau lebih dan tidak meneruskannya selama lebih dari 2 bulan berturut-turut;

3) Kasus lain-lain adalah pasien sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan hasil akhir pengobatannya tidak diketahui dan tidak didokumentasikan;

4) Pasien dengan riwayat kesehatan dan riwayat pengobatan tidak diketahui.

(Kemenkes RI, 2020)

- c. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan uji kepekaan obat
- 1) *Monoresistance Tuberculosis* (TB MR), yaitu resistan terhadap salah satu OAT lini pertama, misalnya resistansi terhadap isoniazid;
  - 2) *Poly resistance*, didefinisikan sebagai kondisi resistan terhadap lebih dari satu OAT lini pertama selain Rifampisin dan Isoniazid secara bersamaan. Contohnya resistan streptomisin, rifampisin etambutol, isoniazid etambutol, dan isoniazid dan etambutol.
  - 3) *Multi Drug Resistance Tuberculosis* (TB MDR), khususnya kondisi resistan yang umum terjadi adalah resistan terhadap Isoniazid dan Rifampisin secara bersamaan.
  - 4) *Extensively Drug Resistance Tuberculosis* (TB XDR), yaitu dengan kondisi TB MDR ditambah resistan terhadap minimal salah satu dari OAT lini kedua jenis suntikan, seperti kanamisin, amikasin, dan kapreomisin dan/atau salah satu OAT golongan fluorokuinolon.
  - 5) *Resistance Rifampisin Tuberculosis* (TB RR), yaitu kondisi tidak adanya resistan terhadap OAT lain dan/atau hanya resistan terhadap Rifampisin.
- (Kemenkes RI, 2020)
- d. Klasifikasi pasien tuberkulosis berdasarkan status HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)
- 1) Pasien koinfeksi TB/HIV, disebut juga pasien TB HIV positif adalah pasien tuberkulosis dengan:
    - a) Temuan HIV positif sebelumnya atau saat ini sedang mengonsumsi obat antiretroviral;
    - b) Saat terkonfirmasi diagnosis TB, hasil tes HIV positif.
  - 2) Pasien TB dengan HIV negative adalah pasien tuberkulosis dengan:
    - a) Hasil tes HIV sebelumnya negatif.
    - b) Saat terdiagnosis TB, hasil tes HIV negatif.
- Pasien tersebut harus direklasifikasi menjadi pasien TB/HIV

positif apabila hasil tes HIV pada pemeriksaan selanjutnya positif.

- 3) Pasien terdiagnosis tuberkulosis yang mengetahui status HIV, yaitu pasien tuberkulosis tidak memiliki bukti pendukung hasil tes HIV untuk menguatkan diagnosis nya.

Kategorisasi pasien harus direvisi berdasarkan temuan tes HIV terbaru jika hasil pasien diketahui pada pemeriksaan berikutnya (Kemenkes RI, 2020).

### 2.1.8 Diagnosis Tuberkulosis

Pemeriksaan bakteriologis harus dilakukan pada semua orang yang diduga menderita TB untuk memastikan penyakitnya. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020), pemeriksaan bakteriologis meliputi analisis apusan dari sediaan biologis (dahak atau spesimen lainnya), identifikasi *Mycobacterium tuberculosis* melalui pemeriksaan kultur dan teknik diagnostik cepat yang telah disetujui oleh WHO (Kemenkes RI, 2020).

Kasus TB paru BTA (basil tahan asam) positif dikonfirmasi berdasarkan temuan pemeriksaan BTA positif dari setidaknya satu spesimen di lokasi laboratorium yang tunduk pada pemantauan sistem pemantauan mutu eksternal. Kasus TB positif BTA didefinisikan sebagai memiliki setidaknya dua spesimen dengan BTA positif di wilayah yang kualitasnya tidak diawasi oleh laboratorium. Untuk populasi pasien berikut, WHO menyarankan pengujian kultur dan kerentanan terbatas terhadap isoniazid dan rifampisin sebagai berikut:

- a. Setiap pasien yang sebelumnya pernah menjalani terapi OAT. Hal ini disebabkan oleh TB RO banyak ditemukan pada pasien dengan riwayat gagal pengobatan sebelumnya.
- b. Setiap pasien dengan HIV yang juga terdiagnosis TB. Khususnya mereka yang tinggal di daerah dengan prevalensi TB RO yang tinggi.

- c. Orang yang terpapar oleh pasien TB yang resistan terhadap obat saat mereka terdiagnosis TB aktif.
- d. Setiap pasien baru di wilayah kasus tuberkulosis resistan obat primer melebihi 3%.
- e. Pasien baru atau setelah fase intensif, sputum BTA tetap positif. Pemeriksaan dahak BTA idelanya dilakukan pada bulan berikutnya. (Nuriyanto, 2018)

Terdapat dua cara untuk melakukan tes sensitivitas dan pemeriksaan kultur:

- a. Teknik tradisional untuk menguji kerentanan obat Dua macam media padat Lowenstein Jensen/LJ atau Ogawa dan media cair MGIT (tabung indikator pertumbuhan *Mycobacterium*) dapat digunakan untuk memeriksa kultur *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* dapat dikultur pada media cair hanya dalam waktu dua minggu, tetapi kultur media padat memerlukan waktu antara 28 dan 42 hari (Nuriyanto, 2018).
- b. Teknik Cepat Evaluasi Sensitivitas Obat (*Quick Molecular Diagnostic Test*). Teknik pemeriksaan tercepat yang ada di Indonesia saat ini adalah analisis molekuler untuk mendeteksi DNA *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* dapat diidentifikasi dan dibedakan dari *Mycobacteria Non-Tuberculosis* (NTM) menggunakan teknik molekuler. Selain itu, kerusakan genetik yang mempengaruhi cara kerja obat antituberkulosis lini pertama dan kedua dapat ditemukan dengan menggunakan teknik molekuler. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyarankan penggunaan Xpert MTB/RIF untuk mengidentifikasi resistansi rifampisin. Disarankan untuk menggunakan tes pemeriksaan lini kedua (SL-LPA), yang dapat mengidentifikasi resistansi obat terhadap obat antituberkulosis suntik dan obat antituberkulosis fluoroquinolone. Saat ini, teknik pengurutan dapat digunakan untuk penyelidikan molekuler guna mengidentifikasi lebih banyak gen

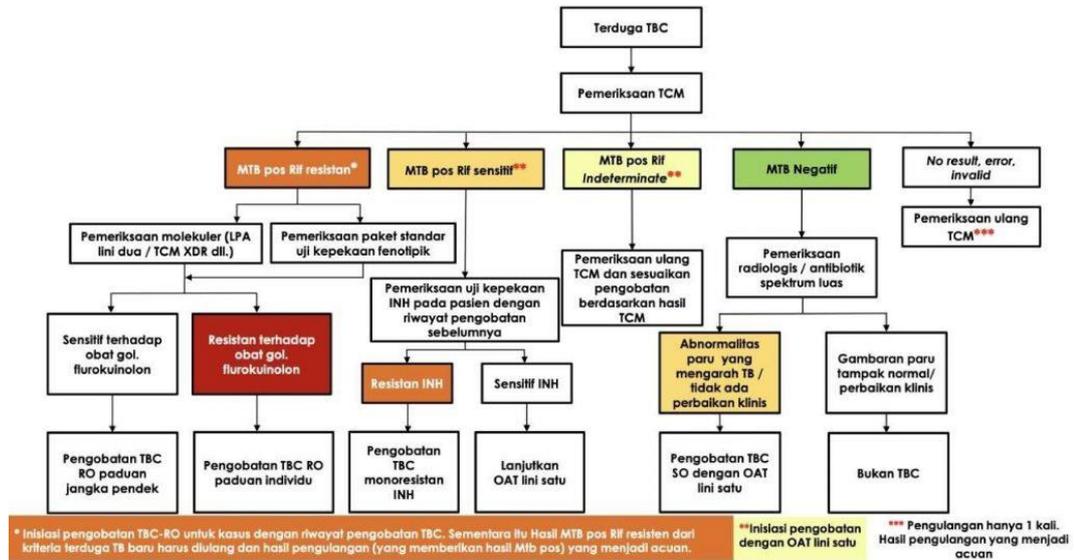
pengkode resistansi OAT. Akan tetapi, pendekatan-pendekatan ini tidak dapat diterapkan secara rutin karena biayanya yang tinggi dan pengetahuan khusus dalam analisisnya. Pemeriksaan TCM langsung dan pemeriksaan jalur molekuler (LPA) pada spesimen dahak direkomendasikan oleh WHO (Nuriyanto, 2018).

Hasil pemeriksaan TCM akan keluar dalam waktu sekitar 2 (dua) jam. Pemeriksaan TCM dapat mengidentifikasi gen pengkode resistansi rifampisin (*rpoB*) dan *Mycobacterium tuberculosis* pada dahak. Standar emas (*gold standard*) untuk konfirmasi temuan uji sensitivitas OAT masih merupakan teknik tradisional. Penggunaan TCM tidak dapat menggantikan teknik kultur tradisional dan pengujian sensitivitas, yang diperlukan untuk menentukan resistansi OAT selain rifampisin dan untuk menegaskan diagnosis pasti *Mycobacterium tuberculosis*, khususnya pada pasien dengan pemeriksaan mikroskopis BTA negatif. Induksi dahak atau teknik invasif seperti torakoskopi atau bronkoskopi dapat digunakan ketika pengeluaran dahak secara spontan tidak berhasil (Nuriyanto, 2018)

c. Selain pemeriksaan di atas, pemeriksaan HIV dan kadar gula darah merupakan pemeriksaan tambahan yang dapat dilakukan pada semua pasien TB dengan bukti bakteriologis atau diagnosis klinis. Pemeriksaan lain, seperti fungsi ginjal dan hati juga dapat dilakukan sesuai indikasi (Nuriyanto, 2018).

Berdasarkan Surat Edaran Direktur Jenderal (HK.02.02/III.I/936/2021) tentang modifikasi proses pengobatan dan diagnostik anti tuberkulosis di Indonesia. Maksud dari surat ini adalah memberikan pelayanan kesehatan optimal di Tingkat provinsi, kabupaten, dan kota, rumah sakit dan puskesmas yang menyelenggarakan pelayanan tuberkulosis resistan obat (TB-RO), fasilitas pelayanan kesehatan lainnya, tenaga kesehatan, dan pemangku kepentingan lainnya dalam pengelolaan dan

diagnosis pasien tuberkulosis dengan referensi. Gambar 5 di bawah mengilustrasikan bagaimana pasien TB didiagnosis dan ditangani.



**Gambar 5.** Alur Diagnosis TB  
Sumber: (Kemenkes RI, 2021)

### 2.1.9 Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan TCM dengan *Xpert MTB/RIF* merupakan teknik deteksi molekuler TB berdasarkan *nested real-time PCR*. Primer PCR yang digunakan mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks, sedangkan *probe* dirancang untuk membedakan sekuen *wild type* dan mutasi pada daerah inti yang berhubungan dengan resistansi terhadap rifampisin (Naim & Dewi, 2018).

Terdapat instrumen GeneXpert yang digunakan untuk melakukan pemeriksaan TCM. Ini adalah perangkat otomatis yang menggabungkan identifikasi urutan target, amplifikasi asam nukleat, dan pemurnian spesimen. Komputer, perangkat lunak, dan alat GeneXpert membentuk sistem. Setiap pengujian dilakukan untuk mengurangi kontaminasi silang dan menggunakan kartrid sekali pakai. Selain itu, kontrol pemrosesan sampel (SPC) dan kontrol pemeriksaan

probe (PCC) adalah fitur kartrid *Xpert* MTB/RIF. Kontrol pemeriksaan probe memastikan proses rehidrasi reagen, pengisian tabung PCR dalam kartrid, integritas probe, dan stabilitas pewarna. Kontrol pemrosesan sampel berfungsi sebagai kontrol proses yang memadai untuk bakteri target dan untuk memantau keberadaan inhibitor reaksi PCR. Dengan memperkuat wilayah tertentu gen *rpoB* dari MTB kompleks menggunakan lima probe suar molekuler (probe A–E) untuk mengidentifikasi mutasi gen di area gen *rpoB*, pemeriksaan *Xpert* MTB/RID dapat mendeteksi MTB kompleks dan resistansi rifampisin secara bersamaan. Pewarna fluorofor yang berbeda digunakan untuk mengidentifikasi setiap suar molekuler. Untuk penelitian saat ini, jalur siklus valid maksimum (Ct) untuk probe A, B, dan V adalah 39 siklus, dan untuk probe D dan E adalah 36 siklus. Hasil pemeriksaan TCM dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

- a. *MTB DETECTED, Rif Resistance DETECTED*
  - DNA *M. tuberculosis* terdeteksi
  - Mutasi gen *rpoB* terdeteksi, kemungkinan besar resistan terhadap rifampisin
- b. *MTB DETECTED, Rif Resistance NOT DETECTED*
  - DNA *M. tuberculosis* terdeteksi
  - Mutasi gen *rpoB* tidak terdeteksi, kemungkinan besar resistansi terhadap rifampisin
- c. *MTB DETECTED, Rif Resistance Indeterminate*
  - DNA *M. tuberculosis* terdeteksi
  - Mutasi gen *rpoB* / resistansi rifampisin tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi
- d. *MTB Not Detected*
  - DNA *M. tuberculosis* tidak terdeteksi

(Naim & Dewi, 2018)

### 2.1.10 Pengobatan Tuberkulosis

#### a. Tujuan Pengobatan Tuberkulosis

1. Pasien sembuh, kualitas hidup dan produktivitas pasien terjaga
2. Mencegah kematian akibat tuberkulosis aktif atau efek lanjutan
3. Menghentikan penyebaran dan kekambuhan TB
5. Mencegah Perkembangan dan penularan resisten obat

(Meliasari, 2021)

#### b. Prinsip Pengobatan Tuberkulosis

Elemen terpenting dalam terapi TB adalah penggunaan obat antituberkulosis (OAT). Salah satu cara paling efektif untuk menghentikan bakteri penyebab TB menyebar lebih jauh adalah dengan mengobati penyakit tersebut. Kriteria berikut harus dipenuhi untuk mendapatkan perawatan yang memadai:

1. Pencegahan resistensi OAT dapat dilakukan pengobatan dalam bentuk panduan OAT yang tepat, mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi OAT
2. Dosis obat yang diberikan tepat
3. Konsumsi OAT oleh pasien dapat dipastikan oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) bahwa benar-benar menelan obat dan dihabiskan
4. Durasi pengobatan harus dalam jangka waktu yang tepat, dibagi menjadi fase intensif/awal dan fase lanjutan

(Meliasari, 2021)

#### c. Tahapan Pengobatan

Tahapan pengobatan tuberkulosis terdiri dari 2 tahap, yaitu:

##### 1. Tahap Awal

Pengobatan diberikan Setiap hari kepada pasien. Tujuan dari rencana pengobatan adalah untuk membatasi dampak

beberapa bakteri yang mungkin resistan terhadap terapi dan berhasil menurunkan jumlah bakteri secara keseluruhan dalam tubuh pasien. Setiap pasien baru harus menjalani terapi putaran pertama selama dua bulan. Setelah dua minggu pertama terapi, daya penularan seringkali menurun secara signifikan dengan perawatan yang konsisten dan tidak ada masalah (Aini & Rufia, 2019).

## 2. Tahap Lanjutan

Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa-sisa bakteri yang masih ada dalam tubuh, khususnya bakteri persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan. Tahap lanjut berlangsung selama empat bulan. Obat sebaiknya digunakan setiap hari selama stadium lanjut (Aini & Rufia, 2019).

### e. Obat Antituberkulosis

Tabel 2 di bawah ini mencantumkan rekomendasi dosis pengobatan antituberkulosis oral (OAT) lini pertama untuk orang dewasa, berdasarkan pedoman Kementerian Kesehatan dalam Pedoman Nasional Pelayanan Medis Penatalaksanaan Tuberkulosis

**Tabel 2.** Dosis Rekomendasi OAT Lini Pertama untuk Dewasa

	Dosis Rekomendasi Harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4—6)	300	10 (8—12)	900
Rifampisin	10 (8—12)	600	10 (8—12)	600
Pirazinamid	25 (20—30)	-	35 (30—40)	-
Etambutol	15 (15—20)	-	30 (25—35)	-
Streptomisin	15 (12—18)	-	15 (12—18)	-

Sumber: (Ningsih et al, 2022)

## 2.2 Resistansi

Resistansi obat terhadap TB merupakan masalah kesehatan global dan juga mempengaruhi Indonesia. Data Laporan Tuberkulosis Global WHO tahun

2019 menempatkan Indonesia pada peringkat lima. Tuberkulosis Resistan Obat (TB-RO) adalah jenis tuberkulosis yang paling sedikit resistan terhadap rifampisin atau isoniazid (INH). Di Indonesia, tuberkulosis MDR segera didiagnosis melalui pemeriksaan TCM GeneXpert MTB/RIF. Jika hasil tesnya positif, penyakit tersebut diklasifikasikan sebagai tuberkulosis yang resistan terhadap rifampisin. Meskipun demikian, Tadesse M dkk. dan Stagg HR dkk. menunjukkan bahwa resistansi INH terdapat pada hampir 90% kasus resistansi rifampisin (Stagg et al., 2017) .

Jika terdapat mutasi gen *Mycobacterium tuberculosis* katG Ser315Thr, hal ini dapat menyebabkan resistansi tingkat tinggi terhadap isoniazid (INH) dengan konsentrasi hambat minimum (Minimum Inhibition Concentration/MIC)  $\geq 2$   $\mu\text{g/ml}$ , sehingga pemberian INH dosis reguler tidak berguna. Artinya, adanya mutasi tersebut akan mempengaruhi pemilihan obat antituberkulosis dalam pengobatan TB MDR. WHO menyarankan pemberian INH dengan dosis 15-20 mg/kg agar pengobatan mutasi ini berhasil karena sebagian besar gen katG Ser315Thr menunjukkan konsentrasi hambat minimum (MIC) kurang dari 15 mg/L. INH tidak dapat diberikan kembali jika mutasi ini diikuti oleh mutasi lain di kemudian hari, karena hal ini dapat mengakibatkan resistansi yang sangat tinggi sehingga memerlukan pertimbangan alternatif OAT (Siregar et al., 2018; WHO, 2016).

### **2.2.1 Definisi Resistansi Obat pada Pasien Tuberkulosis Paru**

Tuberkulosis resistan obat merupakan perkembangan dari tuberkulosis biasa kemudian pada akhirnya sesuai dengan kondisi perkembangan menjadi kebal akan obat tertentu dan beberapa jenis obat lainnya. Tuberkulosis resistan obat berarti bakteri penyebab tuberkulosis kebal terhadap obat yang dapat membunuh bakteri tersebut, sehingga prinsip pengobatan tuberkulosis resistan obat adalah menggunakan antibiotik yang diharapkan masih mampu membunuh bakteri tuberkulosis dalam jangka waktu 9—24 bulan bergantung pada obat jenis apa saja yang

digunakan oleh pasien. Fokus utamanya adalah kebal terhadap obat bakteriosid, seperti Rifampisin dan isoniazid (Aini & Rufia, 2019).

a. Resistansi Primer

Resistansi primer adalah resistansi yang diperoleh akibat tertular *Mycobacterium tuberculosis* yang telah resistan sebelumnya.

b. Resistansi Sekunder

Resistan sekunder atau didapat bukan terjadi karena telah resistan sebelumnya, melainkan dimediasi oleh transfer horizontal oleh materi genetik yang bersifat *mobile*, yaitu terjadi mutasi spontan pada *Mycobacterium tuberculosis*. Resistansi didapat ini adalah resistansi yang berkembang selama terapi tuberkulosis, bisa karena pasien tidak mengonsumsi terapi dengan benar, obat yang diberikan kepada pasien tidak adekuat, atau keadaan lain termasuk potensi obat yang buruk, interaksi farmakologis yang mengakibatkan konsentrasi obat dalam darah rendah, malabsorpsi, terapi berkepanjangan, pemantauan pengobatan yang tidak memadai, dan penghentian pengobatan.

Temuan penelitian menunjukkan bahwa di antara pasien tuberkulosis yang resistan terhadap berbagai obat (TB MDR), tuberkulosis yang resistan terhadap rifampisin (TB RR) menyumbang 25 kasus (62,5%) yang resistan terhadap obat, sedangkan 15 kasus (37,5%) dari TB MDR merupakan pasien yang resistan terhadap berbagai obat. Selain itu, tidak terdapat kasus tuberkulosis resistan obat mono, poli, atau ekstensif (TB XDR) (0%) (Aini & Rufia, 2019). Studi lain mengamati bahwa resistansi OAT pada pasien TB MDR adalah resistansi rifampisin dan isoniazid (TB MDR) pada 9 orang (50%) berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Anggia (2016) di RS Arifin Achmad Provinsi Riau (Aini & Rufia, 2019).

## 2.2.2 Faktor Risiko Resistansi Tuberkulosis

### 1. Riwayat pengobatan sebelumnya

Riwayat pengobatan sebelumnya sangat berkaitan dengan resistansi obat. Mutasi pada gen *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan resistansi terhadap OAT. Dosis terapeutik obat yang tidak memadai, terutama bila dikombinasikan dengan ketidakpatuhan saat mengonsumsi OAT, dapat menyebabkan mutasi OAT terjadi (Aini & Rufia, 2019). Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada tahun 2020, kemungkinan terjadinya MDR tuberkulosis pada responden yang tidak patuh berobat 6,5 kali lebih tinggi dibandingkan responden yang patuh berobat (Wahyuni & Cahyati, 2020).

### 2. Hasil pengobatan sebelumnya

Kegagalan pengobatan sebelumnya merupakan prediktor TB-RO yang paling kuat dibandingkan dengan riwayat putus obat atau kekambuhan pada pasien TB-RO. Hubungan antara kegagalan pengobatan sebelumnya dengan TB-RO dapat ditinjau dari pemantauan pengobatan yang tidak memadai, pengobatan yang tidak memadai, atau pemberian obat yang tidak teratur, dan risiko toleransi yang diperoleh selama pengobatan akan meningkat. Penelitian lain menunjukkan peningkatan risiko TB-RO dengan penghentian pengobatan daripada kekambuhan (Wahyuni & Cahyati, 2020).

### 3. Diabetes Melitus

Salah satu kondisi yang terbukti meningkatkan risiko tiga kali lipat tseorang pasien TB menderita TB-RO, empat kali lipat risiko kekambuhan, tiga kali lipat risiko kegagalan pengobatan, dan tiga kali lipat risiko pengobatan adalah pasien TB dengan diabetes melitus. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes melitus meningkatkan risiko TB-RO, sementara yang lain tidak menunjukkan peningkatan risiko (Nurdin, 2020).

Masalah absorpsi OAT terjadi pada pasien TB dengan diabetes melitus (DM), sehingga menyebabkan penurunan efektivitas OAT dan akhirnya berkembang menjadi resistansi OAT. Hal ini akan menjadi tantangan bagi pasien DM dengan infeksi TB untuk mengatur kadar gula darahnya. Dibandingkan non-DM, DM meningkatkan risiko TB-RO sebesar 1,5 hingga 7,8 kali lipat. Pada pasien TB dengan kondisi penyakit ganda (TB-DM), kekebalan tubuh melemah sehingga menyebabkan peningkatan kasus TB RO. Diperkirakan bahwa pada pasien DM, terjadi penurunan jumlah limfosit T dan defisiensi aktivitas fagositik dan bakterisidal neutrofil. Hal tersebut akan mengurangi kepekaan inang terhadap infeksi mikobakterium. Oleh karena itu, pasien TB dengan komorbid DM harus mendapatkan pengobatan yang tepat, evaluasi pengobatan, pengawasan efek samping OAT, dan pengontrolan gula darah (Manggawa & Dewi, 2022).

#### 4. *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*

Infeksi HIV dipahami mempengaruhi kemampuan tubuh untuk mengendalikan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Orang yang terinfeksi HIV memiliki kemungkinan 2,2 hingga 5,5 kali lebih besar dalam mengembangkan tuberkulosis dengan orang yang noninfeksi terhadap HIV. Pada tuberkulosis laten, *Mycobacterium tuberculosis* bertahan dari granuloma dan menghindari ekskresi oleh sistem kekebalan. Gangguan struktur dan fungsi granuloma menyebabkan reaktivasi dari tuberkulosis laten menjadi tuberkulosis aktif. Virus HIV bereplikasi pada sel T dan makrofag yang diaktifkan. Sel T CD4 dan makrofag merupakan komponen utama pembentukan granuloma dan merupakan tempat yang ideal untuk meningkatkan replikasi virus HIV. Jumlah CD4 dalam granuloma menurun, kemampuan makrofag untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis* intraseluler, dan keseimbangan antara fungsi granuloma dan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* hilang (Bruchfeld et al., 2015).

Sementara beberapa penelitian menunjukkan hasil yang bertentangan antara hubungan antara HIV dan risiko TB-RO, meta-analisis menunjukkan hubungan antara HIV dan risiko TB-RO. Hal ini mungkin terkait dengan risiko tinggi pasien terinfeksi HIV terpajan dengan pasien TB-MDR karena perawatan yang sering dan kondisi seperti terkekang. Mekanisme biologis lain yang mungkin adalah perkembangan malabsorpsi obat, terutama rifampisin dan etambutol, pada pasien HIV, meningkatkan risiko toleransi. Dalam penelitian lain, HIV hanya dikaitkan dengan risiko TB-MDR primer, tetapi tidak dengan risiko TB-MDR sekunder (Mulu et al., 2015).

#### 5. Indeks Massa Tubuh (IMT) rendah

Indeks Massa Tubuh (IMT) yang rendah merupakan faktor risiko tuberkulosis, terutama di negara-negara miskin. IMT yang rendah melemahkan sistem kekebalan dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi tuberkulosis. Studi menunjukkan bahwa prevalensi IMT rendah pada pasien TB-RO sangat tinggi, dan manajemen nutrisi merupakan faktor penting dalam mendukung keberhasilan pengobatan pada pasien TB-RO (Kumar et al., 2023).

#### 6. Usia

Usia yang lebih muda (di bawah 25 tahun) dikaitkan dengan peningkatan risiko terkena tuberkulosis. Studi lain menunjukkan bahwa pasien di bawah usia 35 tahun menderita tuberkulosis. Risiko TB-RO. Variabilitas ini mungkin mencerminkan faktor sosial ekonomi lokal yang terkait dengan paparan tuberkulosis dan kemungkinan menderita tuberkulosis (Caraux-Paz et al., 2021).

### **2.3 Faktor yang mempengaruhi kesembuhan**

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kesembuhan penderita tuberkulosis paru dibagi menjadi dua, yaitu faktor eksternal dan faktor internal. Faktor eksternal merupakan faktor yang berasal dari luar diri manusia (lingkungan,

sosial, budaya, status ekonomi, dll), sedangkan faktor interbal merupakan faktor yang berasal dari diri manusia itu sendiri (fisik, psikis, dll).

### **2.3.1 Faktor Eksternal**

#### **1. Keberadaan PMO dan Kategori PMO**

Pengawas Menelan Obat (PMO) diperlukan untuk menjamin konsistensi pengobatan, yang selanjutnya akan berdampak pada pemulihan. Tenaga kesehatan profesional yang memenuhi syarat akan dijadikan PMO karena mereka mempunyai pengalaman dalam menangani penderita TB. Akan tetapi, karena jumlah profesional medis yang ada sangat sedikit, disarankan agar PMO adalah orang yang paling dekat dengan pasien, dapat dipercaya, dihormati, dan siap membantu mereka secara sukarela dalam pemulihan (Mahendrani et al., 2020).

#### **2. Jarak ke Puskesmas**

Salah satu hal yang menghalangi pasien untuk menyelesaikan terapi atau memantau perkembangannya seperti meminum obat dan memeriksakan dahaknya kembali adalah jarak ke fasilitas kesehatan (puskesmas). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kemungkinan pasien untuk sembuh semakin besar jika semakin dekat mereka dengan fasilitas kesehatan (Mahendrani et al., 2020).

#### **3. Status Puskesmas**

Fasilitas puskesmas memiliki peranan penting dalam perkembangan kesehatan seorang penderita (Mahendrani et al., 2020).

#### **4. Pendidikan Petugas**

Hasil pengobatan pasien dipengaruhi oleh latar belakang pendidikan petugas, yang juga mempengaruhi cara penanganan pasien. Menurut banyak penelitian, pasien yang dirawat oleh petugas kesehatan dengan pendidikan yang tinggi dan benar akan memiliki kemungkinan sembuh dua kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang dirawat oleh bidan atau petugas yang tidak berpendidikan baik (Mahendrani et al., 2020).

### 2.3.2 Faktor Internal

#### 1. Usia

Kekebalan atau ketahanan fisik seseorang menentukan seberapa rentan mereka terhadap penyakit. Orang dewasa memiliki sistem kekebalan tubuh yang lebih kuat dibandingkan orang lanjut usia. Efek samping pengobatan sering terjadi pada orang lanjut usia, yang membuat mereka tidak mau mengonsumsi obat meskipun obat tersebut penting untuk penyembuhannya. Dosis yang digunakan dan usia pasien dapat mempengaruhi kemungkinan efek samping streptomisin, seperti kerusakan pada saraf kedelapan yang berhubungan dengan keseimbangan dan pendengaran (Nugrahaeni, 2015).

#### 2. Jenis Kelamin

Mayoritas perempuan yang mengidap tuberkulosis terjadi ketika mereka berada pada masa paling subur, meskipun di negara-negara berkembang, jumlah pasien laki-laki diperkirakan sama dengan jumlah pasien perempuan. Hal ini sesuai dengan temuan penelitian yang menunjukkan persentase pasien laki-laki dan perempuan adalah sama, masing-masing sebesar 49,1% dan 50,9%. Menurut WHO, TB membunuh lebih banyak perempuan dibandingkan penyakit kehamilan, persalinan, dan pascapersalinan. Di sisi lain, karena laki-laki lebih kecil kemungkinannya untuk tidak mengetahui pilihan pengobatan dibandingkan perempuan, laki-laki yang menderita tuberkulosis paru sering kali sembuh lebih cepat (Nugrahaeni, 2015).

#### 3. Tipe Penderita

Mengobati kembali pasien dengan TB paru kategori 2 dapat menyebabkan mikroorganisme menjadi resistan terhadap obat antituberkulosis (OAT). Karena terapi akan memakan waktu lebih lama dibandingkan pasien yang mendapatkan OAT kategori 1 (pasien baru), hal ini tentunya akan berdampak pada kesembuhan pasien TB paru (Triandari & Rahayu, 2018).

#### 4. Keteraturan Berobat

Tujuan pengobatan TB paru adalah agar pasien dianggap sembuh. Ada dua fase pengobatan: stadium lanjut dan stadium intens. Diperkirakan dalam dua bulan pertama terapi, pasien TB paru BTA positif akan menjadi BTA negatif. Untuk menghindari terulangnya kembali, fase tindak lanjut sangat penting untuk mencegah kekambuhan (Gloria et al., 2019).

#### 5. Kepatuhan Memeriksa Dahak Ulang

Hasil pengobatan pasien dewasa dilacak dengan memeriksa ulang dahaknya di bawah mikroskop secara rutin. Hal ini bertujuan untuk mengevaluasi efektivitas terapi, dahak diperiksa ulang satu bulan sebelum dan sesudah pengobatan selesai (Gloria et al., 2019).

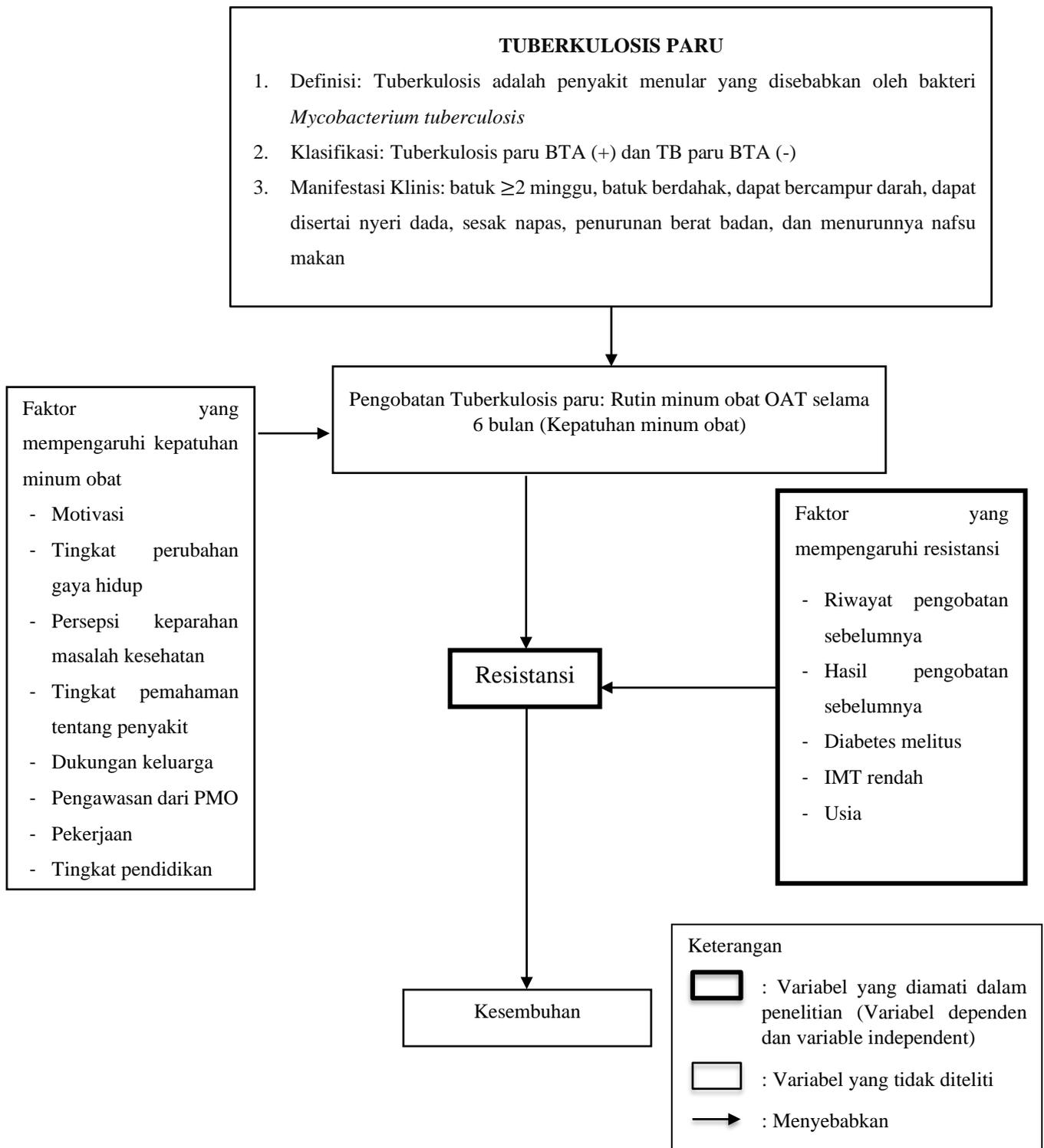
### **2.4 Faktor Hubungan antara Resistansi Obat dengan Tingkat Kesembuhan Pasien Tuberkulosis**

Usia, tingkat pendidikan, kepatuhan pasien, kondisi lingkungan, dan status gizi merupakan beberapa faktor yang mempengaruhi prognosis pasien tuberkulosis sepanjang masa pemulihannya. Sistem metabolisme tubuh, termasuk penyerapan obat, berkorelasi dengan usia. Tubuh seseorang memecah obat lebih lambat seiring bertambahnya usia. Salah satu variabel ekstrinsik yang mempengaruhi kesehatan manusia adalah pendidikan. Individu yang berpendidikan tinggi sering kali mengambil pendekatan yang lebih preventif dalam pengelolaan penyakit. Orang kurus lebih besar kemungkinannya untuk sakit, sedangkan orang yang mempunyai indeks massa tubuh lebih tinggi dari normal lebih besar kemungkinannya terkena TB. Hal ini disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* tumbuh subur di lingkungan yang redup dan lembap, beberapa faktor lingkungan, seperti kelembapan di daerah tropis, juga dapat meningkatkan peluang seseorang tertular TB. Elemen terpenting yang mempengaruhi prognosis pasien TB adalah kepatuhan. Menurut rekomendasi nasional pengendalian TB, kepatuhan diartikan sebagai perilaku pasien selama meminum obat sesuai dengan jenis, dosis, cara, waktu, dan lama penggunaan obat. Karena

kurangnya penelitian mengenai topik ini, maka diperlukan penyelidikan lebih lanjut (Mulu et al., 2015).

Penderita TB yang meminum obat secara rutin mempunyai kemungkinan mengalami kegagalan pengobatan sebesar 3,76 kali lebih kecil dibandingkan pasien yang meminum obat secara sporadis. Seorang pasien TB tidak mempunyai kemungkinan tertular jika mereka meminum obat sesuai resep selama dua minggu. Sebab, kuman tuberkulosis sudah berhasil diberantas. Manfaat penelitian ini adalah menunjukkan bahwa pasien TB paru hasil *swab* positif lebih cepat sembuh dan kecil kemungkinannya untuk terkena TB yang resistan terhadap obat. Penggunaan obat-obatan secara teratur oleh pasien TB dapat mengurangi keparahan penyakit yang terkait dengan penyakit tersebut dan mempersingkat masa rawat inap di rumah sakit bila diperlukan, sehingga akan meningkatkan produktivitas pasien (Mulu et al., 2015).

## 2.5 Kerangka Teori

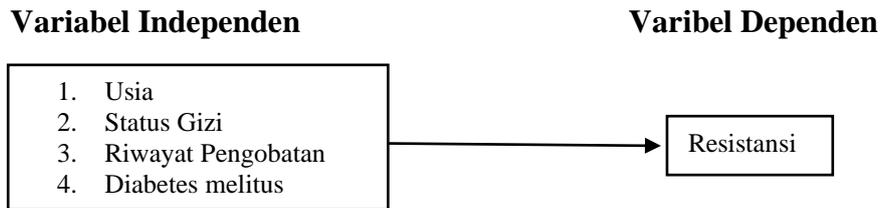


**Gambar 6.** Kerangka Teori Penelitian

Sumber:(Kemenkes RI, 2016, 2020; Imam et al, 2023; Liu et al., 2017)

## 2.6 Kerangka Konsep

Kerangka Konsep penelitian ini adalah sebagai berikut:



**Gambar 7.** Kerangka Konsep Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah maka hipotesis penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. H1: terdapat hubungan antara usia dengan kondisi resistansi obat antituberkulosis.  
 Ho: tidak terdapat hubungan antara usia dengan kondisi resistansi obat antituberkulosis.
2. H1: terdapat hubungan antara sstatus gizi dengan kondisi resistansi obat antituberkulosis.  
 Ho: tidak terdapat hubungan antara sstatus gizi dengan kondisi resistansi obat antituberkulosis.
3. H1: terdapat hubungan antara riwayat pengobatan dengan kondisi resistansi obat OAT antituberkulosis.  
 Ho: tidak terdapat hubungan antara riwayat pengobatan dengan kondisi resistansi obat antituberkulosis.
4. H1: terdapat hubungan antara diabetes melitus dengan kondisi resistansi obat antituberkulosis.  
 Ho: tidak terdapat hubungan antara diabetes melitus dengan kondisi resistansi obat antituberkulosis.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Penelitian yang dilakukan merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *case control*. Jenis penelitian epidemiologis analitik observasional ini menginvestigasi hubungan antara efek, dalam hal ini kondisi resistansi obat antituberkulosis, dengan faktor risiko seperti usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus. Proses penelitian ini dimulai dengan mengidentifikasi pasien yang mengalami efek resistansi obat antituberkulosis sebagai kelompok kasus, sementara kelompok kontrol terdiri dari individu yang tidak menunjukkan efek resistansi obat antituberkulosis. Kemudian, secara retrospektif, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap efek tersebut ditelusuri pada kedua kelompok untuk selanjutnya dibandingkan.

#### **3.2 Lokasi dan Waktu**

Penelitian ini telah dilaksanakan di beberapa puskesmas yang ada di Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskemas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang) pada bulan Oktober—Desember 2023. Pemilihan lokasi puskesmas ini berdasarkan ada atau tidaknya tes cepat molekuler untuk pemeriksaan pasien tuberkulosis.

### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi**

Populasi pada penelitian adalah subjek yang akan diteliti. Oleh karena penelitian ini menggunakan desain penelitian *case control*, maka populasi penelitian dibagi menjadi dua kategori, yaitu populasi kasus dan populasi kontrol.

##### **3.3.1.1 Populasi Kasus**

Populasi kasus dalam penelitian ini adalah seluruh pasien tuberkulosis paru yang terdiagnosis resistansi obat antituberkulosis pada pemeriksaan tes cepat molekuler di Puskesmas yang ada di Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang) pada periode Januari 2021—Desember 2023.

##### **3.3.1.2 Populasi Kontrol**

Populasi kontrol dalam penelitian ini adalah seluruh pasien tuberkulosis paru yang terdiagnosis positif tuberkulosis tetapi tidak terdiagnosis resistansi obat antituberkulosis pada pemeriksaan tes cepat molekuler di Puskesmas yang ada di Bandar Lampung (Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang) pada periode Januari 2021—Desember 2023.

#### **3.3.2 Sampel**

Sampel merujuk pada sebagian dari keseluruhan jumlah dan karakteristik yang dimiliki oleh populasi yang menjadi fokus penelitian. Proses sampel merupakan tahap penyeleksian sejumlah bagian dari populasi yang dianggap dapat mewakili ciri-ciri umum populasi tersebut. Dalam konteks penelitian ini, sampel yang digunakan terdiri dari sebagian pasien tuberkulosis paru yang mendapatkan perawatan di

Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, dan Puskesmas Kota Karang. Pengelompokan sampel penelitian dilakukan dalam dua kategori utama, yaitu sampel kasus dan sampel kontrol.

#### 3.3.2.1 **Sampel Kasus**

Sampel kasus penelitian ini adalah pasien tuberkulosis usia produktif yang menurut rekam medis terdiagnosis resistansi obat antituberkulosis pada periode Januari 2021 – Desember 2023 dengan melihat kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi:

1. Pasien tuberkulosis paru di Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang
2. Data rekam medis periode Januari 2021- Desember 2023
3. Hasil TCM: *MTB detected, Resistance detected*

Kriteria eksklusi:

1. Pasien meninggal dunia
2. Rekam medis tidak lengkap

#### 3.3.2.2 **Sampel Kontrol**

Sampel kontrol penelitian ini adalah pasien TB usia produktif yang menurut rekam medis terdiagnosis TB pada periode Januari 2021 – Desember 2023 dengan melihat kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi:

1. Pasien tuberkulosis paru di Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang
2. Data rekam medis periode Januari 2021- Desember 2023
3. Hasil TCM: *MTB detected, Resistance Not detected*

Kriteria eksklusi:

1. Penderita meninggal dunia
2. Rekam medis tidak lengkap

### 3.3.3 Teknik Pengambilan dan Besar Sampel

Penetapan ukuran sampel untuk kelompok kasus dan kelompok kontrol mengacu pada rumus yang diajukan oleh Lemeshow (1997). Besaran sampel dihitung berdasarkan nilai odds ratio (OR) dari penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Imam et al. (2023). Penelitian ini menerapkan perbandingan 1:1 antara sampel kasus dan sampel kontrol. Untuk menetapkan ukuran sampel minimal yang representatif dalam populasi, rumus berikut digunakan.

$$n1 = \frac{(z\alpha\sqrt{2PQ} + z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2})^2}{(P1 - P2)^2}$$

Keterangan:

$$Q1 = (1 - P1) = 1 - 0,3125 = 0,6875$$

$$Q2 = (1 - P2) = 1 - 0,0625 = 0,9375$$

$$P = \frac{1}{2} (P1 + P2)$$

$$P2 = \text{Proporsi paparan pada kelompok kontrol} = \frac{b}{(b+d)}$$

ditetapkan dari kepustakaan penelitian sebelumnya = 0,0625

$$P1 = \text{Proporsi paparan pada kelompok kasus} = \frac{a}{(a+c)} = 0,3125$$

$$P = \text{Proporsi Total} = \frac{1}{2} (P1 + P2) = 0,1875$$

$$n1 = \text{Jumlah sampel minimal kelompok kasus}$$

$$n2 = \text{Jumlah sampel minimal kelompok kontrol}$$

$$Z\alpha = \text{nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan Tingkat kemaknaan (untuk } \alpha = 0.05 \text{ adalah } 1,96).$$

$$Z\beta = \text{nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan kuasa (power) sebesar } 20\% \text{ yaitu } 0,84$$

$$Q = 1 - P = 1 - 0,1875 = 0,8125$$

$$OR = \text{Odds Ratio} = 7 \text{ (diperoleh dari penelitian sebelumnya)}$$

(Imam et al., 2023)

Perhitungan sampel minimal:

$$n1 = n2 = \frac{(z\alpha\sqrt{2PQ} + z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2})^2}{(P1 - P2)^2}$$

$$n1 = n2 = \frac{(1,96\sqrt{2(0,1875)(0,8125)} + 0,84\sqrt{(0,3125)(0,6875) + (0,0625)(0,9375)2})^2}{(0,3125 - 0,0625)^2}$$

$$n1 = n2 = \frac{(1,96(0,5519) + 0,84(0,5229))^2}{(0,3125 - 0,0625)^2}$$

$$n1 = \frac{(1,52096)^2}{(0,25)^2}$$

$$n1 = n2 = \frac{2,3133}{0,0625}$$

$$n1 = n2 = 37,01$$

$$n1 = n2 = 37 \text{ sampel}$$

Jadi, total sampel kasus dan sampel kontrol yang dibutuhkan minimal sebanyak 74 sampel.

Metode pengambilan sampel yang diterapkan adalah *total sampling*. *Total sampling* merujuk pada metode penentuan sampel yang melibatkan pengambilan seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan. Pemilihan teknik *total sampling* ini didasarkan pada kesesuaian dengan penelitian kuantitatif atau penelitian yang tidak melibatkan generalisasi (Sugiyono, 2016).

### 3.4 Sumber Data

Penelitian ini memanfaatkan data sekunder sebagai sumber informasi. Data sekunder merujuk pada informasi yang diperoleh oleh peneliti secara tidak langsung melalui pihak ketiga dan subjek penelitian. Dalam penelitian ini, data sekunder diperoleh dari catatan medis pasien tuberkulosis di area pelayanan kesehatan Puskesmas Panjang, Puskemas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, dan Puskesmas Kota Karang.

### 3.5 Variabel Penelitian

Variabel yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut

a. Variabel bebas (independen)

Usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus pasien tuberkulosis paru.

b. Variabel terikat (dependen)

Resistansi OAT

### 3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian adalah alat atau fasilitas yang digunakan oleh peneliti dalam mengumpulkan data agar penelitiannya lebih mudah dan hasilnya lebih baik. Instrument pada penelitian ini menggunakan rekam medis (form TB 01) dan dokumentasi. Oleh karena itu, sumber data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder berupa rekam medis karena data yang diperoleh melalui pihak lain tidak langsung dari subjek penelitian.

### 3.7 Definisi Operasional

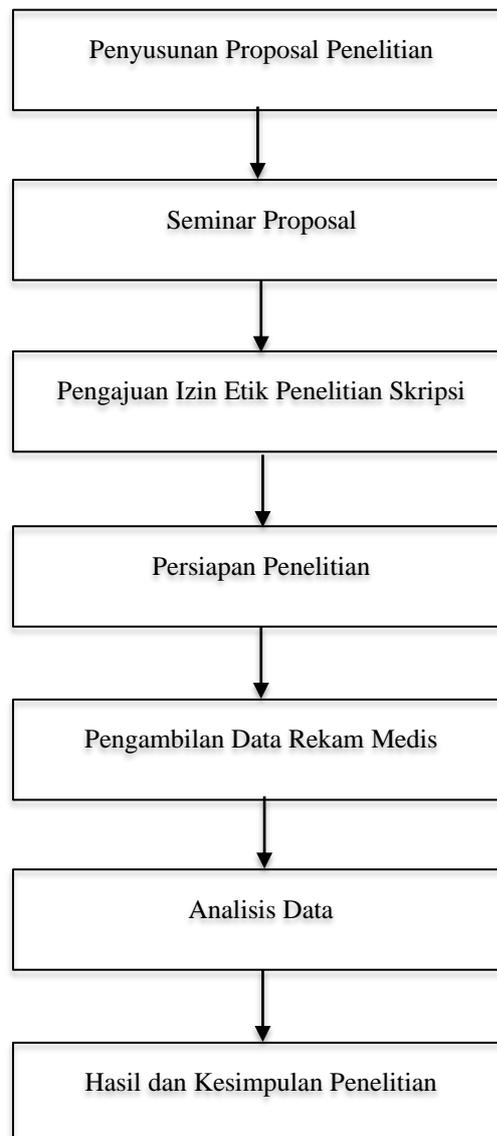
**Tabel 3.** Definisi Variabel Operasional

Variabel	Definisi	Cara Ukur	Skala Ukur
Usia	Umur responden saat melakukan pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)	Pengisian biodata	Ordinal 1. $\geq 18 - 65$ tahun (usia produktif) 2. $>65$ tahun (usia tidak produktif) (Kemenkes RI, 2017 & WHO, 2013)
Status Gizi	Gambaran keadaan tubuh responden berdasarkan indikator IMT	Pengukuran IMT	Nominal 1. Underweight 2. Normal 3. Overweight 4. Obesitas I 5. Obesitas II (Depkes RI, 2015)
Riwayat Pengobatan Tuberkulosis	Pernah atau tidak responden mendapatkan pengobatan Tuberkulosis atau OAT sebelumnya	Form TB 01	Nominal 1. Ada Riwayat 2. Tidak Ada Riwayat (Imam et al., 2023)
Riwayat Diabetes Melitus	Jumlah kadar glukosa darah sewaktu (GDS) atau gula darah puasa (GDP)	Form TB 01	Nominal 1. Ada Riwayat DM 2. Tidak Ada Riwayat DM

	responden melebihi batas normal			(Imam et al., 2023)
Resistensi Tuberkulosis paru	Hasil <i>TCM</i> menunjukkan hasil resistan terhadap OAT	Tes Molekuler Form TB 01	Cepat pada	Nominal 1. <i>MTB Detected, Rifampicin Resistance Detected</i> 2. <i>MTB Detected, Rifampicin Resistance Not Detected</i> 3. <i>MTB Detected, Rifampicin Resistance Indeterminate</i>

(Kemenkes RI, 2017)

### 3.8 Kerangka Kerja Penelitian



**Gambar 8.** Kerangka Kerja Penelitian

### 3.9 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian dilakukan dalam mempersiapkan penelitian dan mengambil data penelitian, untuk lebih jelasnya prosedur penelitian ini dilakukan sebagai berikut:

1. Sebelum pengambilan sampel, peneliti terlebih dahulu mengajukan keterangan *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
2. Identifikasi kandidat sampel penelitian oleh peneliti, yaitu para pasien tuberkulosis paru yang berobat di Puskesmas Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang. Setiap kandidat sampel yang memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi dimasukkan kedalam sampel penelitian dengan menggunakan teknik *purposive sampling*
3. Data penelitian diperoleh melalui informasi sekunder dari hasil pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) yang dilakukan pada rekam medis pasien. Pemeriksaan TCM menggunakan metode deteksi molekuler berbasis *nested real-time PCR (Polymerase Chain Reaction)* dengan Xpert MTB/RIF. Xpert MTB/RIF merupakan satu-satunya metode pemeriksaan molekuler yang mencakup seluruh tahapan reaksi yang diperlukan, termasuk penggunaan seluruh reagen, dalam satu katrid. Pemeriksaan ini memiliki kemampuan untuk secara kualitatif mendeteksi DNA *Mycobacterium tuberculosis* kompleks dari spesimen langsung, baik yang berasal dari dahak maupun non-dahak. Selain mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* kompleks, pemeriksaan Xpert MTB/RIF juga mampu mengidentifikasi mutasi pada gen *rpoB* yang dapat menyebabkan resistansi terhadap rifampisin. (Kemenkes RI, 2017).
4. Pengolahan data statistik dilakukan dengan perangkat lunak SPSS Analisis Data.

### 3.10 Analisis Data

#### 3.10.1 Analisis Univariat

Dalam analisis univariat akan menjelaskan persentase dari masing-masing karakteristik variabel penelitian yang dimiliki responden yaitu usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat diabetes melitus.

Perhitungan persentase dengan rumus:

$$P = \frac{\sum f}{N} \times 100\%$$

Keterangan:

P: Presentase

$\sum f$ : Frekuensi tiap kategori

N: Total sampel penelitian

#### 3.10.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan terhadap dua variabel yang diduga memiliki hubungan atau saling berkorelasi (Notoatmodjo, 2012). Dalam penelitian ini, analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan usia terhadap resistansi OAT pada pasien tuberkulosis paru, hubungan status gizi terhadap resistansi OAT pada pasien tuberkulosis paru, hubungan riwayat pengobatan terhadap resistansi OAT pada pasien tuberkulosis paru, dan hubungan riwayat diabetes melitus terhadap resistansi OAT pada pasien tuberkulosis paru.

Data penelitian yang telah dikumpulkan dianalisis secara deskriptif untuk mengetahui sebaran demografi subjek penelitian. Kemudian dilakukan analisis inferensial dengan uji *chi square* pada program SPSS 24 untuk mengetahui kemaknaan hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat secara satu persatu dengan menggunakan tingkat kepercayaan 95% dengan nilai total bermakna ( $p < 0,05$ ). Jika nilai  $p < \alpha$  ( $\alpha = 0,05$ ) maka  $H_1$  diterima yang artinya ada pengaruh usia, status gizi, riwayat pengobatan, dan riwayat

diabetes melitus terhadap resistansi OAT pada pasien tuberkulosis paru. Adapun uji alternatifnya menggunakan uji *Fisher*.

### **3.11 Etika Penelitian**

Data untuk penelitian ini diperoleh dari rekam medis pasien di Puskesmas Puskesmas Panjang, Puskemas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang. Penelitian ini telah melalui proses evaluasi etika dan mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 159/UN26.18/PP.05.02.00/2024

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan pada pasien TB Paru di Puskesmas Panjang, Puskesmas Kedaton, Puskesmas Rajabasa Indah, Puskesmas Gedong Air, Puskesmas Kota Karang pada periode Januari 2021—Desember 2023, didapatkan simpulan sebagai berikut:

1. Tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dengan resistansi obat antituberkulosis
2. Tidak terdapat hubungan bermakna antara status gizi dengan resistansi obat antituberkulosis
3. Terdapat hubungan bermakna antara riwayat pengobatan dengan resistansi obat antituberkulosis
4. Terdapat hubungan bermakna antara riwayat diabetes melitus dengan resistansi obat antituberkulosis

#### **5.2 Saran**

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti adalah sebagai berikut:

1. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat menggunakan variabel lain yang berkaitan dengan resistansi obat antituberkulosis
2. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat memperluas lokasi penelitian di puskesmas yang sudah memiliki pemeriksaan Tes Cepat Molekuler
3. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat menggunakan data primer berupa wawancara agar informasi yang didapatkan mengenai Riwayat pengobatan lebih mendetail.

4. Penanggung jawab kasus TB di puskesmas dapat menulis rekam medis pasien lebih jelas dan lengkap agar peneliti selanjutnya dapat menggunakan data yang lebih lengkap.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aini, Z. M., & Rufia, N. M. 2019. Karakteristik Penderita Tuberculosis Multidrug Resistant (TB MDR) di Sulawesi Tenggara Tahun 2014-2017. *MEDULA*, 6(2).
- Adisty, N. 2019. Status Riwayat Pengobatan Dan Faktor-Faktor Lain Pada Kejadian Putus Berobat Pasien Multiple Drug Resistant Tuberculosis (Mdr Tb) Universitas Jember.
- Airliny Y. 2015. Tuberkulosis dan Diabetes Mellitus Implikasi Klinis Dua Epidemik. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 15(1): 36-43.
- Aja, N., Ramli, R., & Rahman, H. 2022. Penularan Tuberkulosis Paru dalam Anggota Keluarga di Wilayah Kerja Puskesmas Siko Kota Ternate. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 18(1), 78.
- Alsayed, S. S. R., & Gunosewoyo, H. 2023. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5202.
- Atmaja RW, nugraha J. 2016. Perbedaan Antara Jumlah Sel T Subset Gamma-Delta di Darah Tepi pada Penderita Tuberkulosis dan Orang dengan Latent Tuberculosis Infection. Surabaya: UNAIR.
- Badawi A, Sayegh S, Sallam M *et al.* 2014. The Global Relationship Between The Prevalence of Diabetes Mellitus and Incidence of Tuberculosis.
- Bawonte, T. G., Mambo, C. D., & Masengi, A. S. R. 2021. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Tuberculosis Multidrug Resistance (TB MDR). *Jurnal E-Biomedik*, 9(1).
- Bruchfeld, J., Correia-Neves, M., & Källenius, G. 2015. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 5(7), a017871.
- Caraux-Paz, P., Diamantis, S., de Wazières, B., & Gallien, S. 2021. Tuberculosis in the Elderly. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24), 5888.
- CDC. 2023. Tuberculosis. In *Yellow Book 2024*.
- Cohen, A., Mathiasen, V. D., Schön, T., & Wejse, C. 2019. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 54(3), 1900655.
- Damayanti L, Wahyudi W, Ginanjar S. 2022. Status Pengobatan Berhubungan dengan kejadian Tuberkulosis Resistan Obat pada Usia Produktif. *Profesional Health Journal*, 3(2):138—148,

- Depkes RI. 2016. Pedoman Pengendalian Tuberkulosis 2014. Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung. 2022. Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung Tahun 2021.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2023. Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2022.
- Fukunaga, R., Glaziou, P., Harris, J. B., Date, A., Floyd, K., & Kasaeva, T. 2021. Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Meeting Global Targets — Worldwide, 2019. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70(12), 427–430.
- Gloria, C. V., Rasyid, Z., W, S. V., Kursani, E., & Umayyah, B. 2019. Determinan Kepatuhan Minum Obat Pasien Tuberkulosis Paru. *Jurnal Kesmas Asclepius*, 1(2), 176–185.
- Imam, F. R. S., Umboh, J. M. L., & Tuda, J. S. B. 2023. Faktor-faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR) di Kota Ternate, Maluku Utara. *E-CliniC*, 11(3), 260–268.
- Jabir, R. A., Rukmana, A., Saleh, I., & Kurniawati, T. 2018. The Existence of Mycobacterium tuberculosis in Microenvironment of Bone. In *Mycobacterium - Research and Development*. InTech.
- Kayser, F., Bienz, K., Eckert, J., & Zinkernagel, R. 2015. MEDICAL MICROBIOLOGY.
- Kemenkes RI. 2016. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. 2017. Lab Petunjuk-Teknis-Pemeriksaan-Tb-Dengan-Tcm-2017.
- Kemenkes RI. 2020. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis.
- Kemenkes RI. 2021. Surat-Edaran-Perubahan-Alur-Diagnosis-dan-Pengobatan-TB-di-Indonesia-936.
- Kemenkes RI. 2022. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis 2021. Kementerian Kesehatan RI.
- Kumar, N. P., Nancy, A. P., Moideen, K., Menon, P. A., Banurekha, V. V., Nair, D., Nott, S., & Babu, S. 2023. Low body mass index is associated with diminished plasma cytokines and chemokines in both active and latent tuberculosis. *Frontiers in Nutrition*, 10.
- Liu, Q., Li, W., Xue, M., Chen, Y., Du, X., Wang, C., Han, L., Tang, Y., Feng, Y., Tao, C., & He, J.-Q. 2017. Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1090.

- Mahendrani, C., Subkhan, M., Nurida, A., Prahasanti, K., & Levani, Y. 2020. Analisis Faktor yang Berpengaruh Terhadap Konversi Sputum Basil Tahan Asam pada Penderita TUBerkulosis. *Al-Iqra Medical Journal*, 3(1), 1–9.
- Manggasa D & Suharto D. 2022. Riwayat Pengobatan dan Komorbid Diabetes Melitus Berhubungan dengan Kejadian Tuberkulosis Resisten Obat. Poltekita: *Jurnal Ilmu Kesehatan*. 15(4):403—408.
- Maison, D. P. 2022. Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*, 27, 100300.
- Meliasari. 2021. Terapi Tuberkulosis. *Jurnal Medika Hutama*, 3(1): 1571—1575.
- Mulu, W., Mekkonen, D., Yimer, M., Admassu, A., & Abera, B. 2015. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State. *African Health Sciences*, 15(2), 368.
- Naim & Dewi. 2018. Performa Tes Cepat Molekuler dalam Diagnosa Tuberkulosis di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar. *Jurnal Media Analisis Kesehatan*, 9(2): 113 – 120.
- Ningsih A, Adam M. Ramadhan, & Dewi Rahmawati. 2022. Kajian Literatur Pengobatan Tuberkulosis Paru dan Efek Samping Obat Antituberkulosis di Indonesia. *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* 231—239.
- Nugrahaeni, D. K. 2015. Analisis Penyebab Resistansi Obat Anti Tuberkulosis. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 11(1), 8.
- Nuriyanto AR. 2018. Manifestasi Klinis, Penunjang Diagnosis, dan Tatalaksana Tuberkulosis. *Jurnal Kedokteran Naggroe Medika*. 1(2)
- Pakaya R. 2021. Spatial Distribution of Smear Positive Pulmonary Volume 4 –No. 1 – April 2021.
- Rosdiana D. 2017. Tuberkulosis Paru Resisten Obat dengan Komorbiditas Diabetes Melitus. *Jurnal Kesehatan Melayu*. 1(1): 45.
- Siregar, M. I. T., Tarigan, A. P., & Bangun, D. 2018 Hubungan Kepatuhan Pasien Tuberkulosis Paru Mengonsumsi Isoniazid Selama Pengobatan Obat Anti Tuberkulosis dengan Mutasi Gen katG Ser315thr (G944c) Mycobacterium Tuberculosis. *Buletin Farmatera*, 3(3), 129–146.
- Sturisna M & Elsi R. 2022. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan TB MDR. *SEHATRAKYAT (Jurnal Kesehatan Masyarakat)*, 1(4), 370—376.

- Stagg, H. R., Lipman, M. C., McHugh, T. D., & Jenkins, H. E. 2017. Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 21(2), 129–139.
- Sugiyono. 2016. Metode Penelitian Kuantitatif Kualitatif Dan R&D. Alfabeta.
- Sulistyo, Sagala, R. D., Asmoro, D. A., Rahma, S. N., Alisjahbana, B., & Koesoemadinata, R. C. 2023. *Laporan Tahunan Program TB Nasional Tahun 2022*.
- Tamtyas, F. I., & Rini, C. S. 2020. The Detection of TB Lungs with Microscopic and the Rapid Molecular Test Methods. *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science/Technology)*, 3(1), 1–4.
- Triandari, D., & Rahayu, S. R. 2018. Kejadian Tuberkulosis Multi Drug Resistant di RSUP dr. Kariadi. *HIGEIA (Journal of Public Health Research and Development)*, 2(2), 194–204.
- Wahyuni, T. & C. W. H., & Cahyati, W. H. 2020. Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). *Higeia Journal Of Public Health Research And Devlopment*, 4(3), 636–648.
- Wahyuni T. Faktor-faktor yang Berhu-bungan dengan Kejadian Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (Studi Case Control di Puskesmas Kota Semarang). UNNES Repository. Universitas Negeri Semarang.
- Widhyasih et al. 2019. Detection of *mycobacterium tuberculosis* by Microscopic Technique of Sputum AFB and ICT (Coctail Antigen) TB. *Medical Laboratory Technology Journal*.
- WHO. 2016. Who Treatment Guideline For Drug-Resistant Tuberculosis, 2016 Update.
- World Health Organization. 2017. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- WHO. 2018. Global tuberculosis report 2018. World Health Organization.
- WHO. 2019. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment.