

**GAMBARAN KOMORBID DAN EFEK SAMPING PASIEN
TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG
TAHUN 2022 - 2024**

(Skripsi)

Oleh

AFIA FARAH NABILA

2218011025



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**GAMBARAN KOMORBID DAN EFEK SAMPING PASIEN
TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT DI RSUD DR. H.
ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG
TAHUN 2022-2024**

Oleh

AFIA FARAH NABILA

Skripsi

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

Pada

**Jurusan Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

Judul Skripsi

: **GAMBARAN KOMORBID DAN EFEK
SAMPING PASIEN TUBERKULOSIS
RESISTAN OBAT DI RSUD DR. H. ABDUL
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN
2022-2024**

Nama Mahasiswa

: **Afia Farah Nabila**

No. Pokok Mahasiswa

: 2218011025

Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

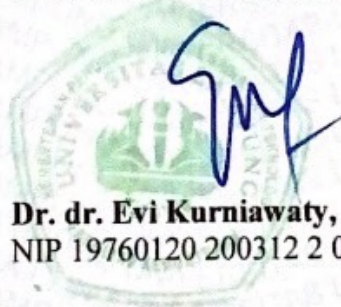
: Kedokteran




Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes
NIP 197609032005012001


dr. Chicy Widya Morfi, Sp.P
NIP 199003222024062001

2. Dekan Fakultas Kedokteran




Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP 19760120 200312 2 001

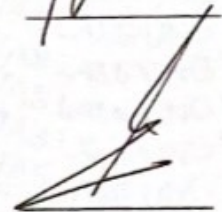
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

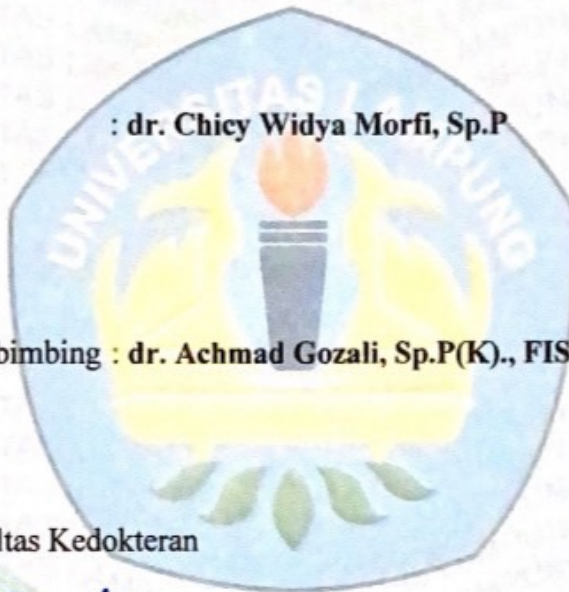
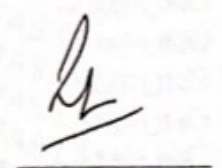
Ketua : **Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes**



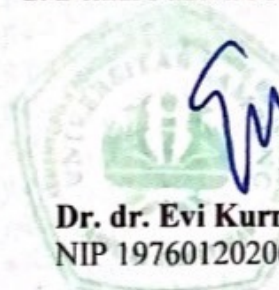
Sekretaris : **dr. Chicy Widya Morfi, Sp.P**



Penguji
Bukan Pembimbing : **dr. Achmad Gozali, Sp.P(K), FISIR**



2. Dekan Fakultas Kedokteran

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

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **23 Desember 2025**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Afia Farah Nabila

NPM : 2218011025

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Gambaran Komorbid Dan Efek Samping Pasien Tuberkulosis Resistan Obat Di RSUD Dr. H. Abdul Moeleok Provinsi Lampung Tahun 2022-2024

ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 23 Desember 2025

iswa,

CP97BANX201351708

Afia Farah Nabila

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Kota Metro pada tanggal 7 Juli 2004. Penulis merupakan anak ke-3 dari 3 bersaudara, buah hati dari pasangan Bapak Hasan dan Ibu Fatati. Penulis pernah bersekolah di SDN 1 Braja Harjosari pada tahun 2010, SMPN 1 Way Jepara pada tahun 2016, dan SMAN 1 Way Jepara pada tahun 2019, kemudian pada tahun 2022, penulis melanjutkan pendidikan sarjana di Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis aktif dalam organisasi LUNAR *Medical Research Community* sebagai staff pada kepengurusan 2024 dan sebagai asisten dosen histologi. Penulis juga aktif mengembangkan diri melalui berbagai kompetisi akademik selama masa studi di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Gambaran Komorbid dan Efek Samping Pasien Tuberkulosis Resistan Obat di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Tahun 2022-2024” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. Dr. dr. Tri Umiana Soleha, S.Ked., M.Kes selaku pembimbing pertama sekaligus orang tua kedua penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;
6. Dr. Chiccy Widya Morfi, Sp.P., selaku pembimbing kedua, yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan,

dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis;

7. Dr. Achmad Gozali, Sp.P(K), FISR., selaku pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
8. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah mendidik dan membantu penulis selama perkuliahan;
9. Kedua orang tua, Abi Hasan dan Umi Fatati, serta kedua kakak penulis, Hanna dan Zen yang selalu menjadi sumber kekuatan, kasih sayang, dan dukungan terbesar. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, nasihat yang menenangkan, serta semangat yang terus diberikan di setiap fase proses penyusunan skripsi ini. Segala pencapaian yang diraih penulis tidak terlepas dari pengorbanan, perhatian, dan cinta tulus keluarga;
10. Teman-teman Wibenta, Astrid, Jesika, Alfiya, dan Erwi. Keluarga sekos dari masa maba hingga hari ini, yang telah menjadi tempat pulang, tempat berbagi cerita, keluh kesah, tawa, hingga momen-momen kecil yang menguatkan. Terima kasih atas kebersamaan yang membuat perjalanan panjang ini terasa lebih ringan dan penuh warna;
11. Teman-teman Kokobob dan Bunga Mayang, Alvina, Artika, Ighra, Jedo, Khansa, Maureen, Nabilah, Nashwa, Rassya, Ruth, Shaneisha, Syukma, dan Thamara yang selalu mencairkan suasana dengan candaan hangat di ruang tutorial, mendukung dalam masa-masa penat, serta menciptakan lingkungan belajar yang menyenangkan. Terima kasih atas kebersamaan yang membuat setiap pertemuan terasa lebih hidup dan berkesan;
12. Teman-teman AI4, Ighra, Jedo, Rassya, Ruth, dan Shaneisha yang telah menjadi rekan diskusi, kelompok belajar, dan partner perjuangan. Terima kasih atas sesi belajar bersama, saling berbagi soal, materi, dan pemahaman, serta dukungan yang memudahkan penulis untuk tetap konsisten dan terus berkembang selama proses penyusunan skripsi;

13. Teman-teman penulis, Andini, Aulia, Euis, Audi, dan Catrin yang hingga kini masih terus menjaga hubungan baik, terima kasih atas persahabatan yang bertahan melewati waktu. Kehangatan, perhatian, serta saling menyemangati di tengah proses penyusunan skripsi ini memberikan kekuatan yang tidak ternilai. Dukungan kalian, meskipun sering kali dari jauh, menjadi pengingat bahwa penulis tidak berjalan sendiri dan selalu memiliki lingkaran pertemanan yang tulus dan setia sejak awal perjalanan pendidikan;
14. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahinya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
15. Terima kasih kepada segala pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah mendukung dan membantu dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga kepada diri saya sendiri yang selalu memilih berusaha dengan jujur dan tidak menyerah sesulit apapun proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, Desember 2025

Penulis

Afia Farah Nabila

ABSTRACT

PROFILE OF COMORBIDITIES AND SIDE EFFECTS IN DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS AT DR. H. ABDUL MOELOEK GENERAL HOSPITAL LAMPUNG PROVINCE 2022-2024

By

AFIA FARAH NABILA

Background: Drug-resistant tuberculosis (DR-TB) remains a major challenge due to prolonged treatment, high drug toxicity, and lower treatment success. Comorbidities and drug-related adverse events significantly influence treatment outcomes. This study aimed to describe comorbidities, clinical characteristics, treatment regimens, and outcomes of DR-TB patients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Methods: This descriptive observational study used secondary medical record data of DR-TB patients treated between January 2022 and December 2024. A total of 137 patients met the inclusion criteria and were descriptively analyzed according to demographic characteristics, DR-TB classification, comorbidities, treatment regimens, and final treatment outcomes.

Results: Most patients were male (60.58%) and in the adult age group (65.7%). RR-TB was the most common classification (65.7%), and long-term regimens were most frequently used (73%). The most common comorbidities were diabetes mellitus/metabolic disorders (43.2%) and COPD or other chronic lung diseases (36.7%). Common adverse events included gastrointestinal disorders (43.7%), anemia (16.2%), and electrolyte disturbances (11.3%). Cure and treatment completion accounted for 77.3% of outcomes, while treatment failure (9.5%) and mortality (8.8%) persisted.

Conclusion: DR-TB patients with comorbidities at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek were predominantly adult males with RR-TB receiving long-term treatment regimens. The presence of diverse comorbidities and adverse events highlights the importance of comprehensive management and close monitoring during DR-TB therapy.

Keywords: Drug-resistant tuberculosis, comorbidity, treatment regimen, treatment outcomes.

ABSTRAK

GAMBARAN KOMORBID DAN EFEK SAMPING PASIEN TUBERKULOSIS RESISTAN OBAT DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG TAHUN 2022-2024

Oleh

AFIA FARAH NABILA

Latar Belakang: Tuberkulosis resistan obat (TB RO) merupakan tantangan dalam pengendalian TB karena durasi terapi yang panjang, toksisitas obat yang tinggi, dan angka keberhasilan yang lebih rendah. Komorbiditas dan efek samping obat berperan penting dalam memengaruhi perjalanan dan hasil terapi. Penelitian ini bertujuan menggambarkan distribusi komorbid, karakteristik klinis, regimen pengobatan, dan hasil terapi pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional deskriptif berbasis data sekunder rekam medis pasien TB RO periode Januari 2022–Desember 2024. Sebanyak 137 pasien memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis secara deskriptif berdasarkan karakteristik demografis, klasifikasi TB RO, jenis komorbid, regimen terapi, dan hasil akhir pengobatan.

Hasil: Mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki (60,58%) dan kelompok usia dewasa (65,7%). TB RR merupakan klasifikasi terbanyak (65,7%). Regimen jangka panjang paling banyak digunakan (73%). Komorbid tersering adalah DM/gangguan metabolisme (43,2%) dan PPOK/penyakit paru lain (36,7%). Efek samping pengobatan paling banyak berupa gangguan gastrointestinal (43,7%), anemia (16,2%), serta gangguan elektrolit dan keseimbangan cairan (11,3%). Hasil akhir pengobatan menunjukkan kategori sembuh dan pengobatan lengkap mencapai 77,3%, meskipun kegagalan pengobatan (9,5%) dan kematian (8,8%) masih ditemukan.

Kesimpulan: Pasien TB RO dengan komorbid di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek didominasi oleh laki-laki usia dewasa dengan klasifikasi TB RR dan penggunaan regimen jangka panjang. Keberadaan komorbid dan efek samping yang beragam menegaskan pentingnya penatalaksanaan komprehensif dan pemantauan ketat selama terapi TB RO.

Kata Kunci: Tuberkulosis resistan obat, komorbid, paduan pengobatan, hasil akhir pengobatan.

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tuberkulosis	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Etiologi	7
2.1.4 Patogenesis	9
2.1.5 Gejala Klinis	10
2.1.6 Diagnosis	11
2.1.7 Prognosis	12
2.2 Tuberkulosis Resistan Obat	13
2.2.1 Definisi	13
2.2.2 Epidemiologi	13
2.2.3 Klasifikasi	14
2.2.4 Mekanisme Resistansi	15
2.2.5 Faktor Resiko	21
2.2.6 Diagnosis	22
2.2.7 Tata Laksana	24
2.2.8 Hasil Akhir Pengobatan	34
2.3 Komorbid	35
2.3.1 Definisi	35
2.3.2 Komorbiditas pada TB RO	36
2.4 Efek Samping	42

2.4.1 Definisi.....	42
2.4.2 Efek Samping pada TB RO	42
2.5 Kerangka Teori	47
BAB III METODE PENELITIAN	49
3.1 Desain Penelitian	49
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	49
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	49
3.3.1 Populasi Penelitian.....	49
3.3.2 Sampel Penelitian	50
3.4 Definisi Operasional	51
3.5 Bahan Penelitian	53
3.6 Prosedur dan Alur Penelitian	53
3.6.1 Prosedur Penelitian	53
3.6.2 Alur Penelitian	54
3.7 Manajemen Data	54
3.7.1 Pengumpulan Data.....	54
3.7.2 Pengolahan dan Analisis Data	54
3.8 Etika Penelitian	55
BAB IV	56
HASIL DAN PEMBAHASAN	56
4.1 Hasil Penelitian	56
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	56
4.1.2 Distribusi Komorbid Pasien TB RO	58
4.1.3 Distribusi Efek Samping Pasien TB RO.....	68
4.2 Pembahasan.....	80
4.2.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	80
4.2.2 Komorbid	84
4.2.3 Efek Samping.....	96
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	107
BAB V	109
5.1 Simpulan	109
5.2 Saran	110
LAMPIRAN	113
DAFTAR PUSTAKA	116

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Kelompok Obat TB RO	25
2. Paduan Pengobatan TB RO.....	25
3. Paduan Variasi Etionamid.....	29
4. Paduan Variasi Linezolid	29
5. Paduan Pengobatan Jangka Panjang	31
6. Definisi Operasional.....	51
7. Karakteristik Pasien TB RO.....	57
8. Karakteristik Komorbid DM dan Gangguan Metabolisme	59
9. Karakteristik Komorbid PPOK dan Penyakit Paru Lain.....	61
10. Karakteristik Komorbid Penyakit Kardiovaskular	62
11. Karakteristik Komorbid Lain-lain.....	64
12. Karakteristik Komorbid Penyakit Ginjal	65
13. Karakteristik Komorbid Malnutrisi.....	67
14. Karakteristik Komorbid HIV	68
15. Karakteristik Efek Samping Penyakit Gastrointestinal.....	70
16. Karakteristik Efek Samping Anemia	71
17. Karakteristik Efek Samping Gangguan Elektrolit dan <i>Fluid Balance</i>	73
18. Karakteristik Efek Samping Lain-lain	74
19. Karakteristik Efek Samping Penyakit Hepatobilier	76
20. Karakteristik Efek Samping Penyakit Ginjal	77
21. Karakteristik Efek Samping Gangguan Psikiatri	78
22. Karakteristik Efek Samping Penyakit Kardiovaskular	80

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Alur Diagnosis TB	22
2. Skema Paduan Jangka Pendek	32
3. Alur Pengobatan TB RO	33
4. Kerangka Teori.....	48
5. Alur Penelitian	54
6. Distribusi Komorbid Pasien TB RO	58
7. Distribusi Efek Samping Pasien TB RO	69

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Surat Keterangan Layak Etik
- Lampiran 2. Surat Izin Penelitian
- Lampiran 3. Sistem Informasi Tuberkulosis
- Lampiran 4. Dokumentasi Kegiatan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi TB secara umum terjadi di paru-paru meskipun sistem organ lain dapat terlibat, seperti ginjal, tulang, kulit, dan sistem saraf pusat. Penularan TB terjadi melalui inhalasi droplet infeksius yang tersebar di udara akibat batuk dari TB paru (Farrar *et al.*, 2023). TB masih menjadi masalah kesehatan masyarakat global karena penyebarannya yang cepat dan resistansi obat yang meningkat. TB pada tahun 2024 kembali menduduki peringkat pertama sebagai penyebab kematian akibat penyakit infeksi, dengan sekitar 1,25 juta kematian dan 8,2 juta kasus baru yang tercatat, ini merupakan angka tertinggi sejak pemantauan global TB yang dimulai pada tahun 1995. Angka kejadian TB mencapai 134 kasus per 100.000 penduduk, dengan mayoritas kasus terjadi di wilayah Asia Tenggara (45%), Afrika (24%), dan Pasifik Barat (17%) (WHO, 2024).

Indonesia menyumbang 10% dari total kasus TB global, dan merupakan peringkat kedua dari lima negara dengan beban TB tertinggi dengan total 56% dari total kasus global bersama dengan India (26%), Tiongkok (6,8%), Filipina (6,8%), dan Pakistan (6,3%) (WHO, 2024). Laporan Kemenkes RI menyatakan pada tahun 2024 terdapat 1,09 juta kasus TB atau 387 per 100.000 penduduk dengan total kematian akibat TB sebesar 125.000 (Kemenkes, 2024). Dinas Kesehatan Provinsi Lampung mengestimasikan bahwa pada tahun 2024, kasus TB di Provinsi Lampung berjumlah 31.202 kasus, dengan kasus terobati sebanyak 5.605 kasus (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2024).

Tuberkulosis resistan obat (TB RO) merupakan kondisi ketika bakteri *Mycobacterium tuberculosis* menjadi kebal terhadap satu atau lebih obat anti tuberkulosis (OAT). Tuberkulosis resistan obat dibagi menjadi beberapa jenis, TB resistan rifampisin (TB RR), TB monoresistan isoniazid (TB Hr), TB *Multidrug Resistant* (TB MDR), TB *Pre-Extensively Drug Resistant* (TB Pre-XDR), dan TB *Extensively Drug Resistant* (TB XDR) (Kemenkes, 2024). Permasalahan TB RO semakin kompleks akibat meningkatnya jumlah kasus yang teridentifikasi. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa hanya sebagian kecil dari pasien TB RO yang berhasil terdiagnosis dan memperoleh terapi yang sesuai. Badan WHO pada tahun 2024 menyatakan bahwa terdapat sekitar 400.000 kasus TB RO dari seluruh kasus TB yang tercatat secara global, namun hanya 175.923 orang (44%) yang terdiagnosis dan menerima pengobatan (WHO, 2024).

Beban TB RO di Indonesia merupakan salah satu yang tertinggi di dunia. Pada tahun 2024, diperkirakan terdapat 30.000 kasus TB RO di Indonesia. Penyakit TB RO menjadi ancaman serius karena lebih sulit diobati, memerlukan waktu pengobatan yang lebih lama, dan memiliki efek samping pengobatan yang lebih berat. Angka keberhasilan pengobatan TB RO di Indonesia pada tahun 2023 hanya mencapai 56% dan di Provinsi Lampung sebesar 59%, masih berada di bawah target global sebesar 60%, dan jauh dari target nasional yang ditetapkan sebesar 80%. Hal ini disebabkan oleh beberapa hal, yaitu pasien meninggal dunia, putus berobat, dan mengalami kegagalan pengobatan. Kegagalan pengobatan memerlukan perhatian khusus karena angkanya terus berfluktuasi dalam lima tahun terakhir (Kemenkes, 2024).

Efektivitas pengobatan TB RO sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti kepatuhan dalam menjalani pengobatan, jenis regimen terapi yang digunakan, efek samping pengobatan, serta kondisi kesehatan lain yang menyertai pasien (Kemenkes, 2020). Keberadaan komorbiditas pada pasien

TB RO, seperti HIV, malnutrisi, diabetes melitus, penyakit ginjal, penyakit kardiovaskular, dan gangguan kesehatan mental, semakin mempersulit tata laksana pengobatan karena meningkatkan kerentanan terhadap efek samping obat, membatasi pilihan regimen terapi, serta berkontribusi terhadap tingginya angka kegagalan pengobatan dan kematian (Starshinova *et al.*, 2022, 2023). Efek samping pengobatan TB RO, yang mencakup gangguan gastrointestinal, hepatotoksisitas, nefrotoksisitas, gangguan elektrolit, dan gangguan kardiovaskular, sering kali muncul bersamaan dengan kondisi komorbid dan menjadi faktor penting yang memengaruhi luaran pengobatan pasien TB RO (WHO, 2022).

Beberapa penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa komorbid dan efek samping memiliki pengaruh terhadap keberhasilan pengobatan TB RO. Khan *et al.* (2025) melakukan penelitian terhadap 150 pasien TB RO, didapatkan hasil bahwa keberadaan komorbid memperburuk prognosis, terlebih pada pasien TB RO dengan jumlah komorbid lebih dari satu (Khan *et al.*, 2025). Penelitian terhadap 307 pasien TB RO yang dilakukan oleh Starshinova *et al.* (2023) juga menyatakan bahwa keberadaan komorbid mempersulit pengobatan TB RO dan memberikan hasil akhir yang lebih buruk (Starshinova *et al.*, 2023). Efek samping pengobatan TB RO turut berperan penting dalam memengaruhi luaran terapi, karena tingginya frekuensi *adverse drug reactions* (ADR) pada pengobatan TB RO dapat menurunkan toleransi pasien, mengganggu kepatuhan, serta meningkatkan risiko kegagalan pengobatan dan kematian (Soebroto *et al.*, 2023). Sebuah studi kohort berskala besar yang melibatkan 550 pasien TB melaporkan bahwa ADR terjadi pada hampir 79% pasien, kejadian ADR dapat memperburuk toleransi dan luaran pengobatan, meskipun pada beberapa pasien juga dilaporkan berhubungan dengan luaran yang lebih baik akibat pemantauan klinis yang lebih ketat selama terapi (Anna *et al.*, 2023).

RSUD Dr. H. Abdul Moeloek sebagai rumah sakit rujukan utama di Provinsi Lampung menangani sejumlah besar kasus TB RO setiap

tahunnya. Data lokal yang secara khusus mengevaluasi gambaran komorbid dan efek samping pasien TB RO belum tersedia sehingga penulis tertarik untuk meneliti gambaran komorbid dan efek samping pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam pengambilan kebijakan terapi yang lebih efektif dan terarah.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan sebelumnya, dapat dirumuskan permasalahan penelitian ini adalah “Bagaimana gambaran komorbid dan efek samping pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 – 2024?”.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis gambaran komorbid dan efek samping pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 - 2024.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi pasien TB RO berdasarkan jenis kelamin dan usia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 - 2024.
2. Mengetahui distribusi frekuensi pasien TB RO berdasarkan klasifikasi resistansi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 - 2024.
3. Mengetahui distribusi frekuensi pasien TB RO berdasarkan paduan pengobatan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 - 2024.
4. Mengetahui distribusi frekuensi pasien TB RO berdasarkan hasil akhir pengobatan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 - 2024.

5. Mengetahui distribusi frekuensi komorbid pada pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 - 2024.
6. Mengetahui distribusi frekuensi efek samping pada pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2022 - 2024.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan wawasan peneliti mengenai gambaran komorbid dan efek samping pasien TB RO.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah ilmu pengetahuan bagi masyarakat mengenai gambaran komorbid dan efek samping pasien TB RO.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Hasil penelitian diharapkan dapat menyediakan data yang berbasis bukti (*evidence-based*) sebagai bahan evaluasi dan perbaikan kebijakan pengobatan TB RO di rumah sakit. Data ini juga dapat menjadi acuan bagi tim pengelola program tuberkulosis dalam merancang strategi manajemen pasien TB RO dengan komorbid atau efek samping tertentu guna meningkatkan tingkat keberhasilan terapi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis merupakan infeksi menular yang serius, disebabkan oleh kelompok bakteri dari *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC). Kompleks MTBC terdiri dari tujuh spesies yang dapat menimbulkan penyakit TB baik di manusia maupun hewan, yaitu *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* yang sering menginfeksi manusia di seluruh dunia, serta *Mycobacterium africanum* dan *Mycobacterium canettii* yang menginfeksi manusia di benua Afrika, sedangkan *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, dan *Mycobacterium pinnipedii* merupakan penyebab TB pada hewan. Penyakit TB paling sering menyerang paru-paru (TB paru) dan menyebar melalui udara, terutama saat penderita batuk atau bersin. TB juga dapat menginfeksi organ selain paru-paru, yang disebut TB ekstra paru (Grippi *et al.*, 2022).

2.1.2 Epidemiologi

Tuberkulosis masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang paling signifikan di dunia. Penyakit ini tidak hanya menyebar dengan cepat, tetapi juga semakin sulit dikendalikan karena meningkatnya kasus resistansi terhadap OAT. Laporan *Global Tuberculosis Report* oleh WHO menyatakan pada tahun 2023, TB kembali menjadi penyebab utama kematian akibat penyakit infeksi di dunia, mengalahkan HIV/AIDS dan penyakit infeksius lainnya. *World Health Organization* mencatat sekitar 1,25 juta kematian akibat TB dan sekitar 8,2 juta kasus baru yang dilaporkan secara global. Ini

merupakan angka tertinggi sejak pemantauan global TB dimulai pada tahun 1995. Tingkat insidensi TB global pada tahun 2024 tercatat sebesar 134 kasus per 100.000 penduduk. Distribusi geografis kasus TB menunjukkan bahwa beban tertinggi masih terkonsentrasi di wilayah Asia Tenggara (45%), diikuti oleh Afrika (24%), dan Pasifik Barat (17%) (WHO, 2024).

Indonesia menjadi salah satu kontributor terbesar terhadap beban TB global, menyumbang sekitar 10% dari total kasus TB dunia. Bersama dengan India (26%), Tiongkok (6,8%), Filipina (6,8%), dan Pakistan (6,3%), lima negara ini mencakup sekitar 56% dari seluruh kasus TB secara global (WHO, 2024). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) melaporkan bahwa pada tahun 2024 terdapat sekitar 1,09 juta kasus TB di Indonesia, dengan estimasi angka kejadian sebesar 387 per 100.000 penduduk. Jumlah kematian akibat TB di Indonesia mencapai sekitar 125.000 jiwa pada tahun yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa TB masih menjadi tantangan besar dalam sistem kesehatan nasional (Kemenkes, 2024). Dinas Kesehatan Provinsi Lampung memperkirakan bahwa pada tahun 2024 terdapat sebanyak 31.202 kasus TB di seluruh wilayah provinsi. Dari jumlah tersebut, hanya sekitar 5.605 kasus yang tercatat telah mendapatkan pengobatan, yang mencerminkan adanya kesenjangan antara kasus ditemukan dan kasus yang berhasil ditangani (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2024).

2.1.3 Etiologi

Tuberkulosis pada manusia umumnya disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*), pertama kali diidentifikasi secara ilmiah oleh Robert Koch pada tahun 1882. Bakteri *M.tb* merupakan basil ramping, sedikit melengkung, dengan ukuran rata-rata sekitar $3 \times 0,3 \mu$. Bakteri ini bersifat obligat aerob, tidak memiliki kapsul, tidak membentuk spora, serta tidak memiliki kemampuan untuk bergerak

(Grippi *et al.*, 2022). Dinding sel bakteri ini terdiri dari asam mikolat, peptidoglikan, dan berbagai asam lemak lain. Bakteri *M.tb* tidak dapat diwarnai dengan baik dengan metode pewarnaan Gram biasa dikarenakan tingginya kandungan lipid pada dinding selnya. Bakteri ini dapat terlihat dengan menggunakan pewarna arilmetana berbasis fenol (karbolfuschin) atau yang disebut pewarnaan Ziehl-Neelsen, dimana *M.tb* yang memiliki kandungan asam mikolat tinggi pada dinding selnya menyebabkan pewarna ini tetap bertahan meskipun telah dicuci dengan alkohol kuat. Hal ini menyebabkan *M.tb* digolongkan sebagai bakteri tahan asam (BTA) (Riedel *et al.*, 2019).

Kandungan lipid yang sangat tinggi tidak hanya bertanggung jawab atas sifat tahan asamnya, tetapi juga memberikan resistansi terhadap deterjen, antibiotik, serta pengenalan dan destruksi oleh sistem imun inang (Murray *et al.*, 2025). Komponen dinding sel seperti *wax D* berperan sebagai adjuvan yang meningkatkan imunogenisitas antigen, sementara *cord factor* (trehalosa 6,6-dimikolat) menjadi faktor virulensi penting karena berkontribusi terhadap persistensi intraseluler dengan menghambat fusi fagosom dan lisosom dalam makrofag. Karakteristik lain yang membedakan *M.tb* dari bakteri lain adalah kemampuan tumbuhnya yang lambat. Bakteri ini memiliki waktu generasi sekitar 12–18 jam dan membutuhkan inkubasi selama tiga hingga delapan minggu pada suhu 37°C untuk membentuk koloni yang dapat terlihat secara makroskopis di media kultur. Pertumbuhannya meningkat dalam suasana atmosfer yang mengandung 5–10% karbon dioksida dan membutuhkan media yang kaya lipid, seperti media Löwenstein–Jensen yang diperkaya dengan gliserol dan telur (Harriott *et al.*, 2019).

Bakteri *M.tb* juga menghasilkan berbagai protein penting yang dikenal sebagai tuberkuloprotein. Protein 65 kDa yang paling dikenal karena bersifat imunogenik serta campuran protein kecil (sekitar 10 kDa)

yang membentuk dasar tuberkulin (Harriott *et al.*, 2019). Protein 10kDa merupakan komponen utama dalam uji kulit tuberkulin (Mantoux *test*) yang digunakan untuk mendeteksi adanya paparan terhadap infeksi TB. Reaksi positif pada uji ini mencerminkan aktivasi respons imun seluler terhadap antigen spesifik dari *M.tb* (Murray *et al.*, 2025).

2.1.4 Patogenesis

Proses patogenesis TB bergantung pada empat faktor utama, yaitu tingkat penularan pasien TB, lingkungan, frekuensi dan durasi paparan, serta status imun individu yang terpapar. Proses ini dimulai ketika seseorang menghirup partikel udara yang mengandung *M.tb* yang dikeluarkan oleh penderita TB melalui batuk, bersin, ataupun ketika sedang berbicara. Partikel ini berukuran 1-5 *microns* yang disebut *droplet nuclei*, dimana partikel ini dapat bertahan beberapa jam di udara, tergantung kondisi lingkungan. *Droplet nuclei* ini berukuran sangat kecil sehingga dapat mencapai alveoli di dalam paru-paru, yang memicu respon imun bawaan tubuh bekerja melalui fagositosis basil tuberkel oleh makrofag alveolar (CDC, 2019). Makrofag yang gagal membunuh *M.tb* menyebabkan bakteri tersebut berkembang biak di dalam sel, keluar, dan kembali ditelan oleh makrofag lain, sehingga terbentuk siklus infeksi yang berulang. Limfosit kemudian akan bermigrasi ke area infeksi dan mengaktifkan respons imun adaptif guna menghambat replikasi bakteri lebih lanjut (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

Sistem imun tubuh dalam waktu 2 hingga 8 minggu akan merespons dengan membentuk granuloma, yaitu kumpulan sel imun yang mengelilingi *M.tb* untuk menghentikan perkembangbiakan dan penyebarannya. Infeksi pada tahap ini berada dalam kondisi laten, yang dikenal sebagai *Latent Tuberculosis Infection* (LTBI). Individu dengan LTBI tidak menunjukkan gejala klinis dan tidak menularkan penyakit, akan tetapi uji tuberkulin atau uji *Interferon-Gamma*

Release Assay (IGRA) akan memberikan hasil yang positif. Individu dengan LTBI dapat berkembang menjadi TB aktif apabila sistem imun tubuh melemah. Individu dengan sistem imun tubuh normal, kemungkinan reaktivasi LTBI menjadi TB aktif diperkirakan sebesar 10% sepanjang hidup, dan umumnya terjadi dalam dua tahun pertama pasca infeksi awal. Resiko ini dapat meningkat apabila terdapat kondisi-kondisi tertentu yang menurunkan fungsi sistem imun, seperti infeksi HIV, diabetes mellitus, gagal ginjal kronis, penggunaan obat-obatan immunosupresif seperti kortikosteroid, malnutrisi, riwayat pengobatan TB yang tidak adekuat, dan penyalahgunaan alkohol dan narkotika (CDC, 2019).

Sistem imun tubuh yang terganggu atau melemah dapat menyebabkan *M.tb* yang sebelumnya terkontrol dalam granuloma menjadi aktif kembali. Granuloma yang mengalami reaktivasi akan mengalami proses pencairan dan membentuk kavitas. Struktur jaringan granuloma kemudian rusak, menyebabkan pelepasan *M.tb* ke jaringan paru-paru sekitarnya. Bakteri *M.tb* dapat menyebar lebih luas ke seluruh paru-paru, masuk ke sirkulasi darah, dan mencapai organ-organ lain. Penyebaran ini juga meningkatkan risiko penularan TB kepada individu lain di sekitar penderita (Alsayed & Gunosewoyo, 2023).

2.1.5 Gejala Klinis

Gejala klinis TB bervariasi tergantung pada letak infeksi di dalam tubuh, namun secara umum, TB paru ditandai dengan batuk berdarah yang berlangsung selama dua minggu atau lebih. Batuk ini bisa disertai darah, nyeri dada, dan kesulitan bernapas. Pasien juga bisa mengalami gejala sistemik seperti rasa tidak enak badan (*malaise*), penurunan berat badan dan nafsu makan, demam yang berlangsung lama, menggigil, serta keringat malam yang muncul tanpa aktivitas fisik. Orang dengan gangguan imun seperti HIV, gejala batuk bisa

tidak khas dan tidak selalu berlangsung lama. Gejala TB ekstraparu bervariasi sesuai dengan organ yang terinfeksi. Limfadenitis TB ditandai dengan pembesaran kelenjar getah bening secara perlahan tanpa rasa nyeri, sedangkan TB meningitis menunjukkan tanda-tanda peradangan selaput otak, dan pada pleuritis TB biasanya muncul sesak napas serta nyeri dada di sisi paru yang terisi cairan (PDPI, 2021).

2.1.6 Diagnosis

Penegakan diagnosis TB didasarkan pada evaluasi melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan bakteriologis, serta berbagai pemeriksaan penunjang lainnya. Proses diagnosis diawali dengan pengkajian keluhan subjektif pasien melalui anamnesis, terutama berdasarkan gejala klinis yang khas pada TB. Penyakit TB paru pada tahap awal seringkali sulit diidentifikasi melalui pemeriksaan fisik. Lesi paru biasanya berada di lobus atas, terutama di area apeks dan segmen posterior, serta di apeks lobus bawah. Suara napas bronkial atau amforik, penurunan suara napas, serta ronki basah kasar atau halus dapat terdengar saat dilakukan auskultasi. Tanda-tanda retraksi paru, pergeseran diafragma, dan perpindahan mediastinum juga mungkin ditemukan (PDPI, 2021).

Metode utama yang digunakan dalam mendeteksi TB secara bakteriologis adalah Tes Cepat Molekuler (TCM). Pemeriksaan TCM memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi, serta dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis TB paru maupun TB ekstra paru. Metode ini berlaku untuk seluruh kelompok usia, termasuk pasien dengan status HIV positif (ODHIV), baik pada pasien yang baru terdiagnosis maupun yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya. Spesimen yang digunakan dalam TCM pada kasus dugaan TB paru adalah dahak, sedangkan pada dugaan TB ekstra paru, dapat digunakan spesimen non-dahak sesuai lokasi infeksi. Pengambilan spesimen dahak dilakukan sebanyak dua kali, baik

dengan metode sewaktu–sewaktu, sewaktu–pagi, maupun pagi–sewaktu, dengan selang waktu minimal satu jam antara pengambilan spesimen pertama dan kedua. Kriteria kualitas dahak yang digunakan harus memenuhi standar, yaitu memiliki volume 1–4 mL dengan konsistensi mukopurulen. Tenaga kesehatan diwajibkan merujuk pasien terduga TB atau spesimen dahaknya ke fasilitas kesehatan lain yang telah memiliki layanan TCM guna memastikan diagnosis yang tepat, apabila fasilitas pelayanan kesehatan belum memiliki alat TCM (Kemenkes, 2025).

2.1.7 Prognosis

Prognosis TB sangat bergantung pada berbagai faktor, termasuk status imun pasien, adanya komorbiditas seperti HIV/AIDS atau diabetes melitus, kepatuhan terhadap pengobatan, serta jenis dan resistansi *M.tb* terhadap OAT. Pasien TB sensitif obat (TB SO) umumnya memiliki prognosis yang baik apabila mendapatkan diagnosis dini dan menjalani pengobatan secara teratur sesuai pedoman yang berlaku. Tingkat kesembuhan TB paru tanpa komplikasi dapat mencapai lebih dari 85% bila pasien mengikuti regimen terapi yang adekuat (WHO, 2024). Prognosis menjadi lebih buruk pada kasus TB-RO, terutama *multidrug-resistant* TB (TB MDR) dan *extensively drug-resistant* TB (TB XDR). Tingkat keberhasilan pengobatan MDR-TB secara global dilaporkan hanya sekitar 60%, dengan angka yang lebih rendah untuk TB XDR (WHO, 2023). Faktor-faktor yang memperburuk prognosis TB RO antara lain keterlambatan diagnosis, ketidakteraturan minum obat, serta kondisi sosial ekonomi yang rendah yang dapat memengaruhi akses terhadap layanan kesehatan (Pontali *et al.*, 2019). Prognosis TB secara keseluruhan sangat tergantung pada deteksi dini, kepatuhan terhadap pengobatan, ketersediaan regimen terapi yang efektif, serta pengelolaan komorbiditas secara menyeluruh.

2.2 Tuberkulosis Resistan Obat

2.2.1 Definisi

Tuberkulosis resistan obat adalah TB yang terjadi ketika bakteri MTBC mengalami resistansi terhadap minimal satu jenis OAT. Resistansi dapat terjadi karena mutasi spontan pada kromosom bakteri. Pasien TB RO dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan riwayat pengobatannya. Pertama, resistansi pada pasien baru, yaitu individu yang belum pernah menerima terapi OAT sebelumnya atau hanya menjalani pengobatan kurang dari satu bulan, biasanya disebabkan oleh penularan langsung dari penderita TB RO. Kedua, resistansi pada pasien yang pernah menjalani pengobatan lebih dari satu bulan, termasuk mereka yang mengalami kegagalan terapi, kambuh, atau putus obat. Resistansi pada kelompok ini dapat muncul akibat kuman yang menjadi resistan selama pengobatan, atau melalui reinfeksi primer dari penderita TB RO (Kemenkes, 2024).

2.2.2 Epidemiologi

Permasalahan TB RO saat ini menjadi tantangan besar dalam upaya pengendalian TB global. Jumlah kasus TB RO yang meningkat setiap tahun menunjukkan bahwa penyakit ini semakin kompleks, baik dalam aspek diagnosis maupun pengobatannya. *Global Tuberculosis Report* dari WHO, pada tahun 2023 tercatat sekitar 400.000 kasus TB RO dari seluruh kasus TB yang dilaporkan secara global, namun hanya 175.923 pasien (44%) yang berhasil terdiagnosis dan menerima terapi yang sesuai. Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan yang besar antara estimasi kasus dan cakupan pengobatan TB RO secara global (WHO, 2024).

Indonesia merupakan salah satu negara dengan beban TB RO tertinggi di dunia. Laporan Kemenkes RI menyatakan pada tahun 2023 diperkirakan terdapat 24.637 kasus TB RO di Indonesia. Jumlah ini menempatkan Indonesia dalam kelompok negara prioritas tinggi

dalam pengendalian TB RO oleh WHO. Keberadaan TB RO sangat mengkhawatirkan karena penyakit ini lebih sulit diobati, memerlukan durasi pengobatan yang lebih panjang, dan memiliki risiko efek samping yang lebih berat dibandingkan TB SO. Tingkat keberhasilan pengobatan TB RO di Indonesia pada tahun 2023 hanya mencapai 56%, yang masih berada di bawah target global sebesar 60% dan jauh dari target nasional sebesar 80% (Kemenkes, 2024).

Tingkat keberhasilan pengobatan TB RO di Provinsi Lampung tercatat sebesar 59%. Angka tersebut menunjukkan bahwa meskipun terdapat upaya peningkatan kualitas layanan, keberhasilan terapi TB RO masih belum optimal. Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap rendahnya angka keberhasilan ini antara lain adalah kematian pasien selama masa pengobatan, putus berobat, serta kegagalan terapi. Kegagalan pengobatan pada TB RO menjadi perhatian serius karena dapat menyebabkan resistansi yang lebih luas dan memperbesar risiko penularan kepada orang lain. Data dari Kemenkes RI juga menunjukkan bahwa angka kegagalan pengobatan TB RO cenderung fluktuatif dalam lima tahun terakhir, mencerminkan perlunya evaluasi dan penguatan sistem layanan TB RO secara berkelanjutan, terutama dalam aspek penemuan kasus, pengawasan pengobatan, dan dukungan pasien (Kemenkes, 2024).

2.2.3 Klasifikasi

Terdapat beberapa jenis resistansi *M.tb* yang ada pada TB RO, yaitu:

a. Tuberkulosis Resistan Rifampisin (TB RR)

Tuberkulosis resistan rifampisin adalah TB yang disebabkan oleh *M.tb* dengan resistansi terhadap rifampisin. Bakteri *M.tb* mungkin masih sensitif atau sudah resistan terhadap isoniazid (Kemenkes, 2024).

b. Tuberkulosis Monoresistan Isoniazid (TB Hr)

Tuberkulosis monoresistan isoniazid adalah TB yang disebabkan oleh *M.tb* yang menunjukkan resistansi terhadap isoniazid (Kemenkes, 2024).

c. TB *Multidrug Resistant* (TB MDR)

Tuberkulosis *Multidrug Resistant* adalah TB yang disebabkan oleh *M.tb* yang menunjukkan resistansi terhadap dua obat utama secara bersamaan, yaitu rifampisin dan isoniazid (Kemenkes, 2024).

d. TB *Pre-Extensively Drug Resistant* (TB Pre-XDR)

Tuberkulosis *Pre-Extensively Drug Resistant* adalah TB MDR yang disertai resistansi terhadap setidaknya satu jenis obat golongan fluorokuinolon, seperti levofloksasin atau moksifloksasin (Kemenkes, 2024).

e. TB *Extensively Drug Resistant* (TB XDR)

Tuberkulosis *Extensively Drug Resistant* adalah TB Pre-XDR yang disertai dengan resistansi terhadap setidaknya satu jenis obat tambahan dari Grup A, yaitu bedaquiline atau linezolid (Kemenkes, 2024).

2.2.4 Mekanisme Resistansi

Resistansi pada TB RO muncul melalui dua jenis mekanisme utama, yaitu resistansi intrinsik (*innate resistance*) dan resistansi didapat (*acquired resistance*). Resistansi intrinsik merujuk pada kemampuan alami *M.tb* untuk menahan efek obat bahkan sebelum pernah terpapar antibiotik, sedangkan resistansi didapat berkembang akibat tekanan seleksi selama pengobatan yang tidak adekuat, menyebabkan mutasi genetik pada target spesifik obat (Datta *et al.*, 2024).

A. Mekanisme Resistansi Intrinsik (Innate Resistance)

Resistansi intrinsik pada *M.tb* ditentukan oleh karakteristik alami bakteri, termasuk struktur dinding selnya yang unik, metabolisme

yang lambat, dan kemampuan bertahan dalam lingkungan intraseluler yang ekstrem (Datta *et al.*, 2024).

A. Struktur dinding sel yang kuat dan tidak permeabel

Dinding sel *M.tb* terdiri dari lapisan lipid kompleks, termasuk asam mikolat, arabinogalaktan, dan peptidoglikan, yang membuatnya sulit ditembus oleh banyak jenis antibiotik. Lapisan ini menciptakan penghalang fisik yang kuat terhadap penetrasi obat, menjadikan bakteri secara alami lebih kebal dibandingkan bakteri lain. Komponen seperti *cord factor* dan *wax D* juga ikut berperan dalam meningkatkan virulensi serta menghambat fagositosis oleh sistem imun (Abraham *et al.*, 2020).

B. Pertumbuhan lambat dan dormansi

Waktu replikasi *M.tb* sangat lambat dibandingkan bakteri lain yaitu sekitar 15–20 jam. Antibiotik umumnya bekerja optimal saat bakteri aktif membelah, bakteri ini secara alami menjadi kurang sensitif terhadap obat-obatan seperti isoniazid dan rifampisin. Bakteri akan masuk ke dalam fase dorman dalam kondisi stres (hipoksia, asidosis, kurang nutrisi). Fase dorman akan membuat jalur metabolik melambat atau berhenti, yang menjadikan antibiotik tidak efektif karena targetnya tidak aktif. Keberadaan bakteri dalam granuloma padat atau makrofag juga menciptakan lingkungan mikronutrien terbatas dan stres oksidatif, yang mendorong bakteri memperlambat metabolismenya untuk bertahan (Abraham *et al.*, 2020).

C. Pompa efluks

Pompa efluks adalah sistem transpor aktif yang mengeluarkan obat dari dalam sel. Aktivitas pompa efluks seperti *efpA*, *tap*, dan *mmr* memungkinkan *M.tb* mempertahankan konsentrasi intraseluler obat tetap rendah. Banyak pompa efluks sudah aktif secara basal, menjadikannya bagian dari resistansi intrinsic, meskipun bisa diperkuat dengan tekanan selektif (Datta *et al.*, 2024).

D. Biofilm dan adaptasi intraseluler

Biofilm adalah komunitas sel bakteri yang terbungkus dalam matriks polisakarida dan protein, yang memberikan perlindungan tambahan terhadap antibiotik dan sistem imun. Bakteri *M.tb* diketahui mampu membentuk biofilm dalam kondisi tertentu, yang memperkuat resistansinya (Abraham *et al.*, 2020). Bakteri yang berada dalam makrofag dapat beradaptasi dengan menurunkan ekspresi antigenik, meningkatkan ekspresi enzim antioksidan, serta mengubah metabolisme energinya, sehingga menjadi tidak terdeteksi oleh sistem imun dan tidak efektif ditargetkan oleh antibiotik (Santana *et al.*, 2023).

E. Mutasi

Mutasi pada protein porin seperti *CpnT* yang memungkinkan masuknya nutrisi dan antibiotik. Mutasi atau hilangnya ekspresi porin ini seperti yang terjadi pada *M. bovis* dapat menyebabkan resistansi alami terhadap beberapa senyawa seperti oksida nitrat dan beta-laktam (Abraham *et al.*, 2020).

B. Mekanisme Resistansi Didapat (*Acquired Resistance*)

Resistansi didapat berkembang akibat paparan antibiotik yang tidak memadai, misalnya karena dosis yang tidak tepat, durasi terapi yang tidak cukup lama, atau kepatuhan pasien yang rendah. Hal ini menyebabkan seleksi terhadap strain dengan mutasi genetik spesifik, yang mengubah struktur target obat atau memengaruhi aktivasi obat (Datta *et al.*, 2024).

A. Mutasi genetik pada target obat

Bakteri *M.tb* tidak seperti bakteri lain yang sering menggunakan plasmid atau elemen genetik bergerak untuk resistansi. Resistansi obat pada *M.tb* lebih sering terjadi karena mutasi spontan di kromosom bakteri, terutama pada gen yang menjadi target obat atau gen yang mengkode enzim aktivator obat. Mutasi ini muncul akibat tekanan seleksi dari penggunaan obat yang tidak sesuai dosis, tidak lengkap, atau terapi yang gagal. Mutasi kromosom ini bersifat stabil dan diwariskan pada generasi berikutnya, sehingga memperkuat resistansi bakteri (Abraham *et al.*, 2020).

a. Rifampisin

Mutasi pada gen *rpoB* (terutama di RRDR: codon 516, 526, 531) menyebabkan perubahan struktur subunit β RNA polimerase, sehingga rifampisin tidak dapat berikatan dan menghambat transkripsi (Abraham *et al.*, 2020).

b. Isoniazid

Mutasi paling umum adalah pada *katG* (S315T), menyebabkan enzim *katG* gagal mengaktivasi isoniazid. Mutasi juga dapat terjadi pada gen *inhA* atau promotornya (-15C→T), yang menyebabkan overekspresi target isoniazid (Abraham *et al.*, 2020).

c. Pirazinamid (PZA)

Mutasi pada *pncA* menyebabkan hilangnya aktivitas enzim pirazinamidase sehingga PZA tidak bisa diubah menjadi bentuk aktif. Mutasi juga ditemukan pada *rpsA* dan *panD* (Abraham *et al.*, 2020).

d. Etambutol

Mutasi paling sering terjadi pada kodon 306 gen *embB*, yang menyebabkan perubahan enzim arabinosil transferase. Mutasi pada *embC*, *embA*, dan *ubiA* juga ditemukan (Abraham *et al.*, 2020).

e. Fluoroquinolone

Resistensi disebabkan oleh mutasi di daerah QRDR dari gen *gyrA* (kodon 90 dan 94) serta pada *gyrB*, yang mengubah struktur DNA girase, target utama fluoroquinolone (Abraham *et al.*, 2020).

f. Etionamid

Mutasi pada *ethA* (yang mengaktivasi etionamida) atau represor *ethR*, serta mutasi pada *inhA* dan promotornya, berkontribusi terhadap resistansi (Abraham *et al.*, 2020).

g. Kanamisin dan Amikasin

Mutasi pada *rrs* (16S rRNA) menyebabkan resistansi aminoglikosida. Mutasi pada *eis* juga dapat menyebabkan resistansi terhadap kanamisin dengan cara menginaktivasi obat melalui asetilasi (Abraham *et al.*, 2020).

h. Kapreomisin

Mutasi pada *tlyA*, gen yang bertanggung jawab untuk modifikasi metilasi rRNA, dapat menyebabkan resistansi terhadap kapreomisin dan viomisin (Abraham *et al.*, 2020).

B. Perubahan target obat

Mutasi genetik yang mengubah struktur target obat merupakan mekanisme utama resistansi didapat. Perubahan ini menurunkan afinitas obat terhadap targetnya tanpa menghilangkan fungsi esensial target bagi bakteri. Mutasi di gen *rpoB* (misalnya mutasi S531L) pada rifampisin menyebabkan RNA polimerase tidak lagi bisa diikat dengan baik oleh rifampisin, sehingga obat tidak efektif menghambat sintesis RNA. Mutasi pada gen *inhA* atau regulatornya pada isoniazid dapat mengubah enzim target asam mikolat, sehingga isoniazid tidak mampu menghambat sintesis dinding sel. Mutasi pada gen *embB* pada etambutol menyebabkan perubahan arabinosil transferase, mengurangi pengikatan obat. Mutasi gen *rpsL* dan *rrs* pada streptomisin menyebabkan perubahan pada subunit ribosom sehingga streptomisin tidak bisa mengganggu sintesis protein (Datta *et al.*, 2024).

C. Penghapusan aktivasi obat pendahulu (prodrug)

Beberapa OAT adalah prodrug yang harus diaktifkan oleh enzim bakteri agar bisa bekerja. Isoniazid diaktifkan oleh enzim katalase-peroksidase yang dikode oleh gen *katG*. Mutasi pada *katG*, terutama mutasi S315T, mengurangi aktivitas enzim ini sehingga isoniazid tidak aktif dan gagal membunuh bakteri. Pirazinamid juga merupakan prodrug yang memerlukan enzim pirozinamidase dari gen *pncA*. Mutasi di gen ini menyebabkan resistansi karena pirazinamid tidak aktif. Ethionamide juga memerlukan aktivasi enzimatik dan mutasi pada enzim aktivator menyebabkan resistansi.

Mutasi ini dapat terjadi pada gen struktural maupun pada daerah promotor yang mengatur ekspresi enzim, sehingga menyebabkan penurunan jumlah enzim pengaktif dan resistansi (Brammachary *et al.*, 2022).

D. Evolusi kompensasi

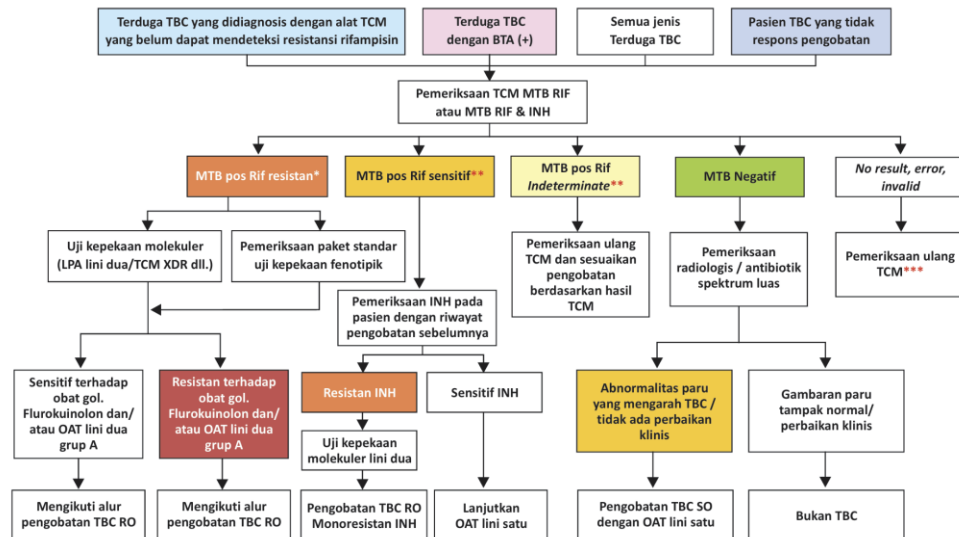
Mutasi yang menyebabkan resistansi berdampak pada kebugaran bakteri, yaitu kemampuan bertahan dan berkembang biak. Bakteri *M.tb* dapat mengembangkan mutasi kompensasi seperti pada *rpoA* dan *rpoC*, yang mengembalikan kebugaran yang hilang akibat mutasi pada *rpoB*. Hal ini memperkuat stabilitas resistansi dalam populasi. Mutasi lainnya seperti kompensasi pada *gyrB* yang mendukung mutasi resistansi di *gyrA*, serta mutasi tambahan yang bahkan dapat memulihkan sensitivitas terhadap antibiotik tertentu (Datta *et al.*, 2024).

2.2.5 Faktor Resiko

Faktor risiko terjadinya TB RO berkaitan erat dengan munculnya mutasi spontan pada kromosom *M.tb* yang menyebabkan resistansi terhadap OAT. Penggunaan obat yang tidak tepat dapat menimbulkan seleksi alam yang memungkinkan kuman resisten bertahan dan berkembang biak, meskipun jumlah kuman yang bermutasi secara alami pada individu yang belum pernah menerima OAT sangat kecil. Resistansi ini umumnya terjadi akibat pengobatan yang tidak memadai, baik dari sisi pelayanan medis, kepatuhan pasien, maupun sistem program TB. Kesalahan diagnosis, pemilihan regimen yang tidak sesuai, serta kurangnya edukasi kepada pasien dari sisi petugas kesehatan menjadi penyebab penting. Ketidakpatuhan terhadap jadwal minum obat, menghentikan terapi lebih awal, atau gangguan penyerapan obat di sisi pasien turut berkontribusi. Kelemahan dalam

program, seperti kurangnya pasokan obat atau mutu obat yang rendah, juga memperbesar risiko terbentuknya resistansi (Kemenkes, 2024).

2.2.6 Diagnosis



Gambar 1. Alur Diagnosis TB

Sumber : Kemenkes, 2024

Diagnosis TB RO memerlukan serangkaian pemeriksaan laboratorium mikrobiologi yang mencakup metode molekuler, mikroskopis, kultur, serta uji kepekaan baik secara fenotipik maupun genotipik. Salah satu pemeriksaan utama yang digunakan saat ini adalah Tes Cepat Molekuler (TCM), yang mampu mendeteksi DNA *M.tb* secara semi-kuantitatif dari spesimen dahak maupun non-dahak. Pemeriksaan TCM menjadi alat diagnosis awal yang cepat dan akurat untuk mendeteksi TB serta resistansi terhadap rifampisin dan isoniazid. Pemeriksaan ini telah ditetapkan oleh Kemenkes RI sebagai metode utama diagnosis TB dan TB RO. Perkembangan teknologi TCM terus berlanjut, dengan hadirnya kartrid Xpert MTBC/RIF Ultra yang lebih sensitif dan cepat dibandingkan versi sebelumnya. Kartrid Xpert MTBC/XDR bekerja lebih baik dimana memungkinkan deteksi resistansi terhadap isoniazid, fluoroquinolon, obat suntik lini kedua,

dan ethionamide secara bersamaan. Kehadiran teknologi ini memperluas akses pemeriksaan resistansi lini dua dan monoresistan INH tanpa memerlukan laboratorium molekuler berstandar tinggi, sehingga dapat dilakukan di fasilitas kesehatan yang telah memiliki mesin TCM 10 color (Kemenkes, 2024).

Diagnosis TB RO juga didukung oleh pemeriksaan mikroskopis dengan metode Ziehl-Neelsen untuk mendeteksi BTA. Pemeriksaan ini dilakukan sebelum pengobatan dimulai untuk pasien dengan hasil TCM yang menunjukkan resistansi terhadap rifampisin, dan juga digunakan dalam pemantauan terapi. Hasilnya dikategorikan sebagai negatif atau positif dengan gradasi tertentu. Pemeriksaan biakan juga digunakan untuk menumbuhkan dan mengidentifikasi *M. tb* menggunakan media padat (Lowenstein-Jensen) maupun media cair (MGIT). Media cair memiliki keunggulan dalam kecepatan deteksi (1–2 minggu), sedangkan media padat membutuhkan waktu lebih lama (3–8 minggu), namun lebih ekonomis. Pemeriksaan biakan ini digunakan untuk mendukung pemantauan pengobatan pasien TB RO (Kemenkes, 2024).

Uji kepekaan fenotipik merupakan metode penting lainnya yang digunakan untuk menentukan pola resistansi terhadap OAT, terutama untuk obat-obat baru seperti bedaquiline, linezolid, delamanid, clofazimine, dan pretomanid yang belum dapat diuji melalui metode molekuler. Metode yang digunakan adalah MGIT berbasis media cair, yang mampu memberikan hasil dalam 4–8 minggu tergantung karakteristik pertumbuhan bakteri. Pemeriksaan *Line Probe Assay* (LPA) juga digunakan untuk mendiagnosis TB RO. Pemeriksaan LPA merupakan metode genotipik yang terbagi menjadi LPA lini satu dan dua. Pemeriksaan LPA lini satu digunakan untuk mendeteksi resistansi rifampisin, isoniazid, dan ethionamide/prothionamide, serta berguna dalam mengidentifikasi kasus monoresistan INH.

Pemeriksaan LPA lini dua mendeteksi resistansi terhadap fluoroquinolon dan obat suntik lini kedua. Frekuensi pelaksanaan dan proses logistik menjadikan hasil tersedia dalam waktu sekitar tujuh hari kerja, meskipun waktu pemeriksaannya cepat (sekitar 48 jam) (Kemenkes, 2024).

Teknologi *targeted next-generation sequencing* (tNGS) sebagai inovasi terkini mulai diperkenalkan sebagai metode yang mampu mendeteksi resistansi obat secara komprehensif. Teknologi tNGS memungkinkan identifikasi mutasi genetik spesifik yang berhubungan dengan resistansi terhadap berbagai obat, termasuk yang baru dan repurposed drugs, dengan cakupan genetik yang lebih luas dibanding metode lainnya. *World Health Organization* telah merekomendasikan tNGS untuk pasien TB yang terkonfirmasi secara bakteriologis, baik dengan resistansi rifampisin maupun non-rifampisin. Implementasinya masih terbatas karena kebutuhan infrastruktur tinggi, biaya besar, serta variasi akurasi antar merek yang belum seragam. Pemeriksaan ini belum diterapkan secara rutin dalam Program Nasional Penanggulangan TB di Indonesia (Kemenkes, 2024).

2.2.7 Tata Laksana

Tata laksana TB RO di Indonesia diatur oleh Kemenkes RI. Seluruh pasien TB RO perlu menjalani pemeriksaan awal, pemantauan selama pengobatan hingga selesai, serta evaluasi pascapengobatan, dan pengobatan harus dimulai secara rawat jalan dalam waktu maksimal 7 hari sejak diagnosis TB RR ditegakkan, meskipun hasil uji kepekaan molekuler lini dua (LPA atau TCM XDR) belum tersedia. Pengelompokan obat TB RO di Indonesia saat ini dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Kelompok Obat TB RO

Grup A	Levofloksasin / Moxifloksasin	Lfx / MFx
	Bedaquiline	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grup B	Clofazimine	Cfz
	Sikloserin	Cs
	Terizidone	Trd
Grup C	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamid	Z
	Imipenem–silastatin	Ipm-Cln
	Meropenem	Mpm
	Amikasin	Amk
	Streptomisin	S
	Etionamid	Eto
	Protionamid	Pto
	<i>p-aminosalicylic acid</i>	PAS

Sumber: Kemenkes, 2024

Paduan pengobatan TB RO di Indonesia saat ini dibagi menjadi 3 yang dapat dilihat pada Tabel 2. *World Health Organization* merekomendasikan paduan ini pada akhir tahun 2022 dan baru ditetapkan oleh Kemenkes RI pada akhir 2023, paduan pengobatan yang sebelumnya berlaku yaitu paduan jangka pendek dan paduan jangka panjang, dimana paduan jangka panjang tetap digunakan pada paduan terbaru (Kemenkes, 2024).

Tabel 2. Paduan Pengobatan TB RO

Paduan Pengobatan	TB RR/MDR	TB Pre-XDR	TB XDR
BPaL/M	Bisa (BPaL)	Bisa (BPaL)	Tidak
9 bulan	Bisa	Tidak	Tidak
Jangka Panjang	Bisa*/Tidak	Bisa*/Tidak	Bisa
Faktor lain yang diperhatikan	- Intoleransi obat atau efek samping		

-
- Riwayat pengobatan sebelumnya, paparan OAT, pertimbangan efektivitas obat, kontak erat dengan pasien TB RO
 - Pilihan pasien
-

Sumber : Kemenkes, 2025

A. Paduan pengobatan 6 bulan

a. Paduan BPaLM

Paduan ini terdiri dari Bedaquiline/Bdq, Pretomanid/Pa, Linezolid/Lzd, dan Moksifloksasin/Mfx dengan durasi pengobatan 26 minggu, apabila tidak terjadi konversi bakteriologis hingga akhir pengobatan pasien dinyatakan gagal pengobatan dan akan diberikan pengobatan TB RO jangka panjang. Hasil uji kepekaan terhadap obat golongan fluorokuinolon digunakan sebagai dasar untuk menentukan pemakaian moksifloksasin, apabila hasil menunjukkan adanya resistansi terhadap fluorokuinolon (pre-XDR), maka terapi dilanjutkan tanpa moksifloksasin menggunakan paduan BPaL, sedangkan jika ditemukan resistansi terhadap bedaquiline, linezolid, atau pretomanid, pasien dinyatakan gagal pengobatan dan akan diberikan paduan pengobatan TB RO jangka panjang. Kriteria pasien yang dapat diberikan paduan ini yaitu:

- 1) Pasien TB RR atau MDR yang berusia di atas 14 tahun, tanpa memandang status HIV, dan menderita TB paru terkonfirmasi atau TB ekstraparu, kecuali yang mengenai sistem saraf pusat, tulang dan sendi (osteoartikular), serta bentuk diseminata/milier;
- 2) Pasien belum pernah mendapatkan pengobatan dengan Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, atau Delamanid lebih dari satu bulan. Jika pernah lebih dari satu bulan, paduan BPaLM tetap dapat diberikan apabila terbukti tidak terdapat resistansi terhadap obat-obatan tersebut;

- 3) Paduan BPaLM tidak diberikan kepada ibu hamil dan menyusui karena keterbatasan bukti dari studi terkait keamanan penggunaannya pada kelompok tersebut (Kemenkes, 2024).

b. Paduan BPaL

Paduan ini terdiri dari bedaquiline, pretomanid, dan linezolid dengan durasi terapi 26 minggu apabila terjadi konversi bakteriologis di bulan 1-4 pengobatan, dan 39 minggu apabila terjadi konversi bakteriologis di bulan 5-6 pengobatan. Pasien akan dinyatakan gagal pengobatan apabila sampai akhir pengobatan (bulan 9) tidak terjadi konversi, lalu diganti dengan paduan jangka panjang. Kriteria pasien yang dapat diberikan paduan ini yaitu:

- 1) Pasien TB RR/MDR yang telah terkonfirmasi mengalami resistansi terhadap fluorokuinolon (pre-XDR), berusia di atas 14 tahun tanpa memperhatikan status HIV, dan mengalami TB paru atau TB ekstraparu, kecuali jika mengenai sistem saraf pusat, tulang dan sendi (osteoartikular), atau bentuk diseminata/milier;
- 2) Pasien tidak memiliki resistansi terhadap komponen obat BPaL, serta belum pernah menggunakan bedaquiline, pretomanid, linezolid, atau delamanid lebih dari satu bulan. Pasien yang memiliki riwayat penggunaan obat-obatan tersebut lebih dari satu bulan, maka paduan tetap dapat diberikan apabila tersedia bukti tidak adanya resistansi terhadap obat-obatan tersebut;
- 3) Paduan BPaL tidak dianjurkan untuk ibu hamil dan menyusui karena masih terbatasnya data dari studi

mengenai keamanan penggunaannya pada kelompok ini (Kemenkes, 2024).

B. Paduan pengobatan 9 bulan

Paduan ini dapat diberikan jika paduan BPaL/M tidak dapat digunakan dan pasien memenuhi syarat pengobatan 9 bulan. Paduan ini berlaku bagi pasien TB RR/MDR dengan resistansi rifampisin yang sudah dikonfirmasi dan tidak ada resistansi terhadap fluorokuinolon maupun obat lain dalam paduan. Pasien juga tidak boleh memiliki riwayat penggunaan obat seperti bedaquiline, clofazimin, etionamid, atau linezolid lebih dari 1 bulan, kecuali ada bukti tidak resistan. Paduan ini tidak dianjurkan untuk kasus TB paru dengan lesi luas, TB ekstra paru berat, atau kombinasi mutasi gen *inhA* dan *katG* (Kemenkes, 2024).

Pengobatan sebaiknya dimulai ketika hasil uji kepekaan fluorokuinolon keluar, namun pengobatan tetap dimulai maksimal hari ke-7 berdasarkan hasil anamnesis dan riwayat pengobatan TB sebelumnya. Lama pengobatan paduan ini yaitu 9–11 bulan, terdiri dari fase awal minimal 4 bulan dan lanjutan 5 bulan. Fase awal dapat diperpanjang sampai bulan 5-6 apabila konversi BTA belum terjadi di bulan ke-4,. Konversi yang tidak terjadi sampai bulan ke-6, maka pengobatan dihentikan dan pasien dinyatakan gagal pengobatan, kemudian dialihkan ke paduan jangka panjang (Kemenkes, 2024).

a. Paduan variasi etionamid

Paduan ini digunakan pada pasien yang memiliki kadar hemoglobin, neutrofil, atau trombosit rendah, serta pada pasien dengan neuropati perifer atau gangguan penglihatan sejak awal pengobatan. Paduan ini terdiri dari 7 jenis obat

pada tahap awal dan 4 jenis pada tahap lanjutan (Kemenkes, 2024).

Tabel 3. Paduan Variasi Etionamid

Tahap	Jenis Obat	Durasi Pemberian
Awal (4-6 bulan)	Bedaquiline	6 bulan
	Levofloksasin	4-6 bulan
	Clofazimin	4-6 bulan
	INH dosis tinggi	4-6 bulan
	Pirazinamid	4-6 bulan
	Etambutol	4-6 bulan
	Etionamid	4-6 bulan
Lanjutan (5 bulan)	Levofloksasin	5 bulan
	Clofazimin	5 bulan
	Pirazinamid	5 bulan
	Etambutol	5 bulan

Sumber: Kemenkes, 2024

b. Paduan variasi linezolid

Paduan ini digunakan pada pasien dengan kadar hemoglobin >8 g/dL, neutrofil $>0,75 \times 10^9/L$, dan trombosit $>150 \times 10^9/L$, serta tidak ditemukan gejala neuropati perifer maupun gangguan saraf optik pada pemeriksaan awal. Paduan ini terdiri dari 7 jenis obat pada tahap awal dan 4 jenis pada tahap lanjutan (Kemenkes, 2024).

Tabel 4. Paduan Variasi Linezolid

Tahap	Jenis Obat	Durasi Pemberian
Awal (4-6 bulan)	Bedaquiline	6 bulan
	Levofloksasin	4-6 bulan
	Clofazimin	4-6 bulan
	INH dosis tinggi	4-6 bulan
	Pirazinamid	4-6 bulan
	Etambutol	4-6 bulan

	Linezolid	2 bulan
Lanjutan (5 bulan)	Levofloksasin	5 bulan
	Clofazimin	5 bulan
	Pirazinamid	5 bulan
	Etambutol	5 bulan

Sumber: Kemenkes, 2024

C. Paduan jangka panjang (18-20 bulan)

Paduan jangka panjang diberikan kepada pasien TB RO yang tidak dapat menjalani paduan BPaL/M maupun 9 bulan. Paduan jangka panjang berbeda dari kedua paduan tersebut, paduan ini bersifat individual dan dapat disesuaikan dengan kondisi klinis pasien untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan pengobatan. Penyusunan paduan jangka panjang didasarkan pada riwayat pengobatan, hasil uji kepekaan, dan kondisi klinis pasien. Kriteria pasien yang dapat diberikan paduan ini:

- Pasien TB ekstra paru berat;
- Pasien dengan resistansi atau intoleransi terhadap obat dalam paduan BPaL/M atau 9 bulan;
- Pasien dengan kegagalan pengobatan sebelumnya;
- Pasien yang sedang hamil, anak-anak <14 tahun, atau kondisi medis tertentu yang tidak memungkinkan penggunaan paduan lain;
- Pasien yang memiliki IMT <17, peningkatan enzim hati, anemia berat, trombositopenia, atau neuropati berat (Kemenkes, 2024).

Pengobatan dimulai dengan minimal 5 obat yang efektif, terdiri dari kombinasi obat Grup A, B, dan jika perlu Grup C. Paduan tanpa injeksi tidak memiliki fase awal dan lanjutan, sedangkan paduan dengan injeksi memiliki fase awal selama 6 bulan. Durasi pengobatan berkisar 18–20 bulan, atau minimal 16 bulan setelah konversi biakan. Durasi pengobatan menjadi 18

bulan apabila konversi bakteriologis terjadi pada bulan 1-2. Durasi pengobatan menjadi 19 bulan jika terjadi konversi pada bulan 3, apabila terjadi pada bulan 4-6 maka durasi pengobatan 20 bulan. Pasien dianggap gagal pengobatan dan harus memulai ulang pengobatan sesuai hasil uji kepekaan terbaru, jika konversi bakteriologis belum terjadi setelah bulan ke-6 (Kemenkes, 2024).

Tabel 5. Paduan Pengobatan Jangka Panjang

Grup A	Levofloksasin (Lfx) atau
Pilih semua (tiga obat)	Moksifloksasin (Mfx)
	Bedaquiline (Bdq)
	Linezolid (Lzd)
Grup B	Clofazimine (Cfz)
Pilih semua (dua) obat	Sikloserin (Cs)
Grup C	Etambutol (E)
Apabila jumlah obat dari grup A	Delamanid (Dlm)
+ B belum mencukupi 5 jenis	Pazinamid (Z)
obat, maka tambahkan 1 atau	Amikasin (Am) atau Streptomisin
lebih obat dari grup C untuk	(S)
melengkapi paduan pengobatan	Etionamid (Eto) atau Protionamid
	(Pto)
	P-asam aminosalisilat (PAS)

Sumber: Kemenkes, 2024

Adapun paduan jangka pendek yang digunakan pada tahun 2019 hingga akhir 2023 di Indonesia (Kemenkes, 2020, 2024).

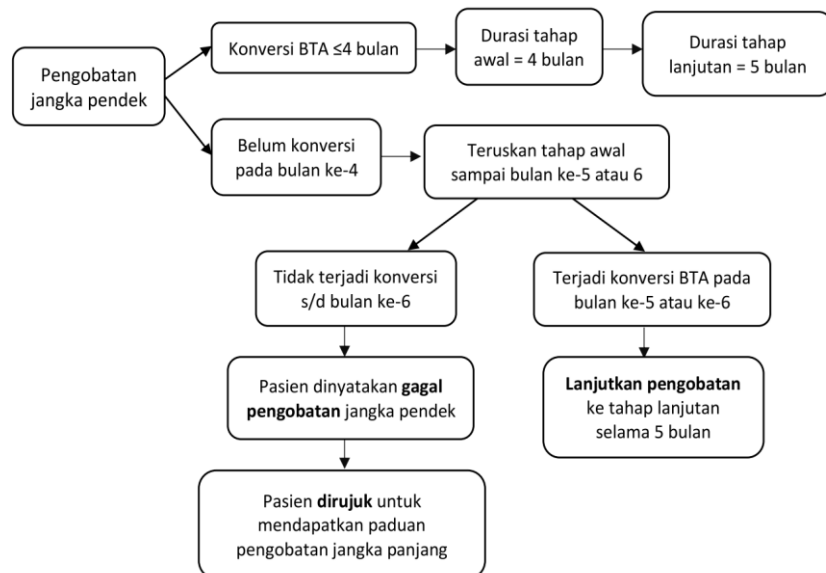
A. Paduan jangka pendek

Paduan pengobatan TB resistan obat (TB RO) jangka pendek dapat diberikan kepada pasien TB RR/MDR yang memenuhi persyaratan sebagai berikut:

- a. Tidak ditemukan resistansi terhadap obat golongan fluorokuinolon.

- b. Tidak memiliki riwayat kontak dengan pasien TB pre-XDR atau XDR.
- c. Belum pernah menjalani pengobatan menggunakan OAT lini kedua selama satu bulan atau lebih.
- d. Tidak terdapat resistansi atau kecurigaan ketidakefektifan terhadap OAT yang digunakan dalam paduan jangka pendek, kecuali pada kasus resistansi INH dengan mutasi *inhA* atau *katG*.
- e. Tidak dalam kondisi hamil atau menyusui.
- f. Tidak termasuk dalam kategori TB paru berat.
- g. Tidak termasuk kasus TB ekstraparu berat.
- h. Pasien TB RO, baik paru maupun ekstraparu, dengan koinfeksi HIV.
- i. Berusia lebih dari 6 tahun.

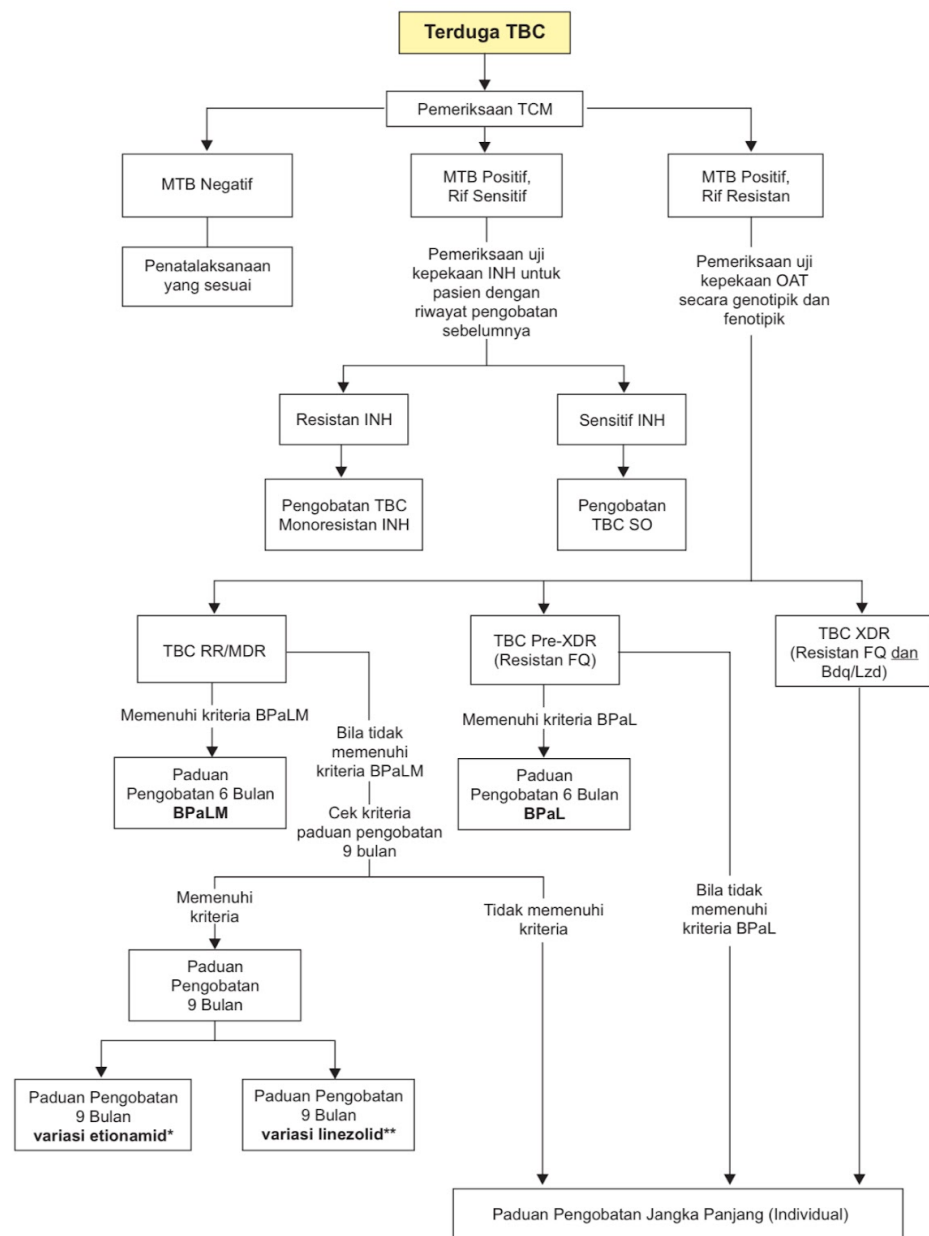
Pemberian paduan jangka pendek secara ringkas dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Skema Paduan Jangka Pendek

Sumber: Kemenkes, 2020

Berikut merupakan alur pengobatan TB RO yang ditetapkan oleh Kemenkes RI:



Gambar 3. Alur Pengobatan TB RO

Sumber : Kemenkes, 2024

2.2.8 Hasil Akhir Pengobatan

Hasil akhir pengobatan TB berdasarkan paduan WHO 2022, tidak dibedakan lagi antara hasil pengobatan TB SO dan TB RO. Hasil akhir pengobatan dikelompokkan menjadi enam hasil akhir yaitu sembuh, gagal, pengobatan lengkap, meninggal, putus berobat, dan *loss to follow up*.

A. Sembuh

Pasien dikatakan sembuh apabila pasien TB paru yang terkonfirmasi secara bakteriologis pada awal pengobatan menyelesaikan terapi sesuai durasi yang telah ditetapkan dan memenuhi kriteria dibawah ini:

- a. Respon bakteriologis yang adekuat dimana terjadi konversi bakteriologis tanpa adanya reversi. Konversi bakteriologis terjadi apabila pada pasien TB yang terkonfirmasi bakteriologis terdapat minimal dua biakan berturut-turut yang diambil dalam waktu berbeda yang berjarak setidaknya 7 hari yang memiliki hasil negatif;
- b. Tidak ada bukti kegagalan pengobatan (Kemenkes, 2024).

B. Gagal

Pasien dikatakan gagal dalam pengobatan apabila pasien memerlukan penghentian atau perubahan regimen pengobatan secara permanen ke paduan pengobatan baru. Hal ini dapat terjadi apabila:

- a. Tidak adanya perbaikan klinis;
- b. Terdapat bukti resistansi terhadap obat-obatan yang digunakan dalam regimen awal;
- c. Efek samping obat yang berat;
- d. Tidak tercapainya respon bakteriologis atau masih ditemukannya hasil biakan positif hingga bulan ke-6 pengobatan;

- e. Pasien yang menggunakan paduan BPaL/M, perubahan regimen dipertimbangkan jika pasien tidak mengonsumsi obat selama lebih dari dua minggu berturut-turut atau lebih dari empat minggu secara kumulatif (Kemenkes, 2024).

C. Pengobatan Lengkap

Pasien digolongkan ke dalam pengobatan lengkap apabila pasien telah menyelesaikan pengobatan sesuai dengan ketentuan, namun tidak dapat diklasifikasikan sebagai sembuh maupun gagal pengobatan (Kemenkes, 2024).

D. Meninggal

Pasien dikatakan meninggal apabila wafat selama pengobatan, tanpa memandang penyebab kematiannya (Kemenkes, 2024).

E. Putus berobat

Pasien dikatakan putus berobat apabila pasien tidak melanjutkan pengobatan selama setidaknya dua bulan secara berturut-turut (Kemenkes, 2024).

F. *Loss to follow up*

Pasien digolongkan ke dalam *loss to follow up* apabila pasien tidak memiliki data hasil pengobatan pada saat akhir periode pelaporan kohort, termasuk pasien yang telah dipindahkan ke fasilitas kesehatan lain maupun pasien dengan status hasil pengobatan yang tidak diketahui oleh fasilitas yang merujuk (Kemenkes, 2024).

2.3 Komorbid

2.3.1 Definisi

Komorbid adalah penyakit penyerta yang dialami seseorang saat sedang menderita suatu penyakit utama, sehingga orang tersebut

memiliki lebih dari satu penyakit dalam waktu yang bersamaan (Harrison *et al.*, 2021).

2.3.2 Komorbiditas pada TB RO

Komorbiditas pada TB RO dapat mempersulit pengobatan karena meningkatkan resiko efek samping obat, membatasi pilihan regimen pengobatan, dan berkontribusi terhadap terjadinya resistansi obat (Starshinova *et al.*, 2023). Efek samping obat yang sering muncul pada pasien TB RO dengan komorbid seperti gangguan fungsi hati dan gangguan saluran cerna. Pasien TB RO dengan komorbid juga memiliki durasi pengobatan yang lebih panjang dan meningkatkan resiko mortalitas dibandingkan pasien TB RO tanpa komorbid. Pasien TB RO dapat memiliki beberapa komorbiditas seperti malnutrisi, DM, PPOK, penyakit kardiovaskular, dan penyakit ginjal (WHO, 2022). Komorbid pada penelitian ini akan dikelompokkan menjadi tujuh komorbid yaitu DM dan gangguan metabolisme, PPOK dan penyakit paru lain, HIV, malnutrisi, penyakit kardiovaskular, penyakit ginjal, serta lain-lain.

A. DM dan gangguan metabolisme

DM adalah penyakit metabolik kronik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Pasien TB RO dengan komorbid DM memiliki risiko lebih besar untuk mengalami kegagalan pengobatan TB RO. (Bisht *et al.*, 2023). Hiperglikemia kronik pada DM secara patofisiologis dapat menurunkan imunitas seluler, terutama fungsi makrofag dan limfosit T, yang berperan penting dalam pertahanan terhadap infeksi TB. Penderita DM cenderung mengalami infeksi TB yang lebih parah dan membutuhkan waktu penyembuhan lebih lama akibat hal tersebut (Xu *et al.*, 2023). Kadar glukosa darah yang tidak terkontrol juga dapat mengganggu farmakokinetik dan farmakodinamik OAT, sehingga mengurangi efektivitas pengobatan (Cai *et al.*, 2024). Interaksi antara OAT dan obat

antidiabetik (OAD) menjadi tantangan tersendiri. Beberapa OAT seperti etionamid dan protionamid dapat mempersulit pengendalian gula darah. Bedaquiline dan delamanid memiliki jalur metabolisme yang tumpang tindih dengan OAD dan insulin analog, serta berisiko memperpanjang interval QT bila digunakan bersamaan dengan obat seperti sulfonilurea dan glinid (Kemenkes, 2024).

Gangguan metabolisme, seperti kelainan metabolisme protein, kalsium, maupun bilirubin, dapat berperan penting dalam perjalanan TB RO. Gangguan metabolisme protein, misalnya hipoalbuminemia, dapat menurunkan daya tahan tubuh serta memengaruhi distribusi dan ikatan obat anti-tuberkulosis dalam plasma, sehingga mengurangi efektivitas terapi (Schneider *et al.*, 2019). Gangguan metabolisme kalsium sering terjadi akibat infeksi kronis dan inflamasi berkepanjangan, dimana hipokalsemia dapat mengganggu fungsi sel imun, khususnya aktivasi limfosit T yang penting dalam kontrol infeksi *M.tb* (Li *et al.*, 2020). Gangguan metabolisme bilirubin umumnya berhubungan dengan penyakit hepatobilier atau efek samping obat anti-tuberkulosis yang bersifat hepatotoksik, sehingga akumulasi bilirubin dapat memperburuk fungsi hati dan membatasi penggunaan regimen terapi (Yew & Leung, 2018).

B. PPOK dan penyakit paru lain

Penyakit paru merupakan kelainan yang memengaruhi struktur atau fungsi paru, sehingga menyebabkan gangguan ventilasi, pertukaran gas, atau sirkulasi pulmonal, seperti PPOK, pneumonia, asma, serta fibrosis paru (Jameson *et al.*, 2022). Penyakit paru yang seringkali menyertai TB adalah PPOK yang ditandai dengan gejala pernapasan persisten dan keterbatasan aliran udara yang disebabkan oleh kelainan saluran napas atau

paparan signifikan terhadap partikel berbahaya. Inflamasi kronis pada PPOK menyebabkan aktivasi makrofag alveolar yang persisten, stres oksidatif, serta gangguan fungsi fagositosis dan presentasi antigen, sehingga menurunkan kemampuan makrofag dalam mengeliminasi *M.tb*. Kondisi ini menyebabkan bakteri lebih mudah bertahan dan berkembang di paru. Kerusakan struktural paru pada PPOK seperti destruksi alveolus, penebalan dinding bronkiolus, hipersekresi mukus, dan gangguan mekanisme mukosilier. Perubahan ini menciptakan lingkungan paru yang lebih rentan terhadap kolonisasi dan infeksi patogen, termasuk *M.tb* (Gai *et al.*, 2024). Keberadaan PPOK memperburuk perjalanan penyakit TB melalui penurunan cadangan respirasi, peningkatan derajat hipoksia, dan inflamasi sistemik yang berkelanjutan. Inflamasi saluran napas yang menetap serta *airway remodeling* pasca-TB meningkatkan kerentanan terhadap eksaserbasi PPOK dan risiko rawat inap yang beresiko memperburuk prognosis pasien TB RO dengan PPOK (Kim *et al.*, 2024).

C. HIV

Human immunodeficiency virus (HIV) merupakan virus yang melemahkan sistem imun manusia. Virus ini menargetkan sel T CD4+ yang merupakan sel penting dalam pertahanan tubuh. Ketidakmampuan tubuh dalam membentuk respons imun yang efektif terhadap infeksi memungkinkan virus untuk berkembang, kondisi ini dikenal sebagai infeksi HIV. Infeksi ini dapat berkembang ke tahap lanjut yang disebut *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) apabila tidak ditangani. Penderita akan mengalami penurunan imunitas secara signifikan dan menjadi sangat rentan terhadap infeksi oportunistik (Schenkel & Gupta, 2021).

Infeksi HIV merupakan salah satu komorbiditas yang paling berpengaruh terhadap keberhasilan pengobatan TB RO. Individu dengan HIV memiliki sistem imun yang terganggu sehingga lebih rentan terinfeksi *M.tb*, termasuk strain yang resistan terhadap obat. Sejumlah studi dan tinjauan sistematis menunjukkan adanya peningkatan risiko terhadap TB RO di kalangan pasien HIV-positif dibandingkan dengan yang HIV-negatif (Sultana *et al.*, 2021). Infeksi HIV secara fisiologis menurunkan jumlah sel CD4 dan melemahkan fungsi makrofag dalam menahan pertumbuhan basil TB, yang menyebabkan progresi infeksi TB laten menjadi TB aktif lebih cepat. Terapi antiretroviral (ARV) dapat menurunkan risiko TB secara signifikan, tetapi risiko TB tetap lebih tinggi pada pasien HIV dibandingkan populasi umum, bahkan setelah ARV dimulai (Hamada *et al.*, 2021).

HIV tidak hanya meningkatkan risiko terkena TB RO, tetapi juga menurunkan respons terhadap pengobatan karena gangguan sistem imun dan risiko infeksi oportunistik lainnya. Meta-analisis menunjukkan bahwa pasien HIV-positif dengan TB RO memiliki tingkat keberhasilan pengobatan yang lebih rendah, yaitu sekitar 55%, dibandingkan 68% pada pasien HIV negatif (Habimana *et al.*, 2021). Tata laksana TB RO pada pasien dengan HIV perlu mempertimbangkan risiko efek samping obat yang lebih tinggi, interaksi antar obat, dan kemungkinan ketidakberhasilan terapi. Terapi kombinasi ARV berbasis dolutegravir bersama 2NRTI direkomendasikan terutama jika pasien menjalani pengobatan dengan bedaquiline. Interaksi obat perlu diperhatikan secara seksama, seperti interaksi bedaquiline dengan efavirenz yang dapat menurunkan efektivitas pengobatan hingga 50%, atau peningkatan risiko efek samping bila diberikan bersama ritonavir. Obat-obatan seperti tenofovir, zidovudine, dan nevirapine

memiliki keterbatasan penggunaan pada pasien TB RO karena potensi toksisitas atau komplikasi hematologis (Kemenkes, 2024).

D. Malnutrisi

Malnutrisi merupakan kondisi ketidakseimbangan asupan gizi yang berdampak negatif pada komposisi tubuh dan fungsi imun (Allen & Saunders, 2023). Keberadaan komorbid seperti malnutrisi dapat memengaruhi imunitas, menurunkan penyerapan obat, serta meningkatkan toksisitas obat sehingga mengurangi efektivitas terapi OAT (Engoru *et al.*, 2024). Malnutrisi menurunkan fungsi fagosit, presentasi antigen, dan produksi sitokin penting seperti IFN- γ dan IL-12, yang sangat penting dalam imunitas terhadap *M.tb*. Defisiensi mikronutrien seperti vitamin A, D, E, serta mineral seperti seng, besi, dan selenium juga sering dijumpai pada pasien TB dan berkontribusi pada rendahnya efektivitas imun dan vaksinasi BCG. Malnutrisi juga mengubah farmakokinetik dan farmakodinamik OAT menyebabkan variasi penyerapan, distribusi, serta metabolisme obat, yang berdampak pada efektivitas terapi (Ockenga *et al.*, 2023).

E. Penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan kelompok penyakit yang melibatkan jantung dan pembuluh darah, termasuk hipertensi, penyakit jantung iskemik, gagal jantung, dan penyakit serebrovaskular (Netala *et al.*, 2024). Keberadaan PKV sebagai komorbid pada pasien TB berkontribusi terhadap perjalanan penyakit yang lebih berat dan luaran klinis yang kurang menguntungkan dibandingkan pasien TB tanpa komorbid kardiovaskular (Basham *et al.*, 2020). Pasien dengan PKV umumnya memiliki cadangan kardiopulmoner yang terbatas akibat penurunan curah jantung dan perfusi jaringan, sehingga kemampuan tubuh untuk mentoleransi beban infeksi sistemik seperti TB menjadi berkurang (Marcu *et al.*, 2023). Kondisi ini

menyebabkan hipoksia jaringan yang lebih mudah terjadi, khususnya pada paru, yang dapat memperburuk kerusakan parenkim paru dan menghambat resolusi lesi TB selama terapi (Adefuye *et al.*, 2022).

Penyakit kardiovaskular kronik ditandai oleh inflamasi sistemik tingkat rendah yang persisten, yang berpotensi mengganggu regulasi respons imun terhadap *M.tb* (Djharuddin *et al.*, 2023). Inflamasi kronik tersebut menyebabkan disfungsi sel imun bawaan dan adaptif, termasuk gangguan aktivasi makrofag dan limfosit T yang berperan penting dalam kontrol infeksi TB, sehingga risiko progresivitas penyakit dan keterlambatan konversi sputum menjadi lebih tinggi (Basham *et al.*, 2020; Marcu *et al.*, 2023). Komorbid PKV juga memengaruhi perjalanan TB melalui interaksi dengan faktor metabolik dan vaskular, seperti disfungsi endotel dan aterosklerosis, yang dapat memperburuk distribusi oksigen dan nutrisi ke jaringan paru yang terinfeksi (Adefuye *et al.*, 2022). Disfungsi endotel ini dapat memperparah kerusakan mikrovaskular paru, sehingga menghambat penetrasi obat anti-tuberkulosis ke lokasi infeksi dan berpotensi menurunkan efektivitas terapi (Djharuddin *et al.*, 2023)

F. Penyakit ginjal

Penyakit ginjal merupakan kondisi adanya kelainan struktur maupun fungsi ginjal yang memengaruhi kemampuan ginjal dalam menjaga homeostasis tubuh, seperti penyakit ginjal kronis (PGK) maupun gagal ginjal (Yu *et al.*, 2019). Keberadaan PGK berkaitan dengan rendahnya angka keberhasilan pengobatan TB (Hernandez *et al.*, 2023). Kondisi PGK merupakan kondisi penurunan fungsi ginjal secara bertahap yang dapat berlanjut hingga mencapai *end-stage kidney disease* (ESKD) atau gagal ginjal. Keberadaan PGK meningkatkan risiko infeksi TB karena

gangguan fungsi imun, terutama akibat uremia, malnutrisi, dan disfungsi imun seluler, yang menyebabkan tubuh kurang mampu melawan infeksi dari *M.tb* (Evans *et al.*, 2022). Keberadaan PGK menambah tantangan klinis karena beberapa OAT diekskresikan melalui ginjal dan bersifat nefrotoksik, seperti aminoglikosida (Kemenkes, 2024).

G. Lain-lain

Kelompok lain-lain merupakan penyakit diluar kelompok yang sudah dijelaskan sebelumnya.

2.4 Efek Samping

2.4.1 Definisi

Efek samping adalah reaksi yang tidak diinginkan yang timbul selama penggunaan obat pada dosis terapi normal, sebagai konsekuensi dari sifat farmakologis obat tersebut (Brunton *et al.*, 2023).

2.4.2 Efek Samping pada TB RO

Pengobatan TB RO merupakan tantangan klinis yang besar karena memerlukan waktu pengobatan yang lama, penggunaan regimen yang kompleks, serta toksisitas obat yang tinggi, sehingga meningkatkan resiko terjadinya reaksi obat yang merugikan (*adverse drug reactions*). Efek samping yang dapat muncul selama pengobatan TB RO meliputi keluhan gastrointestinal, disfungsi hati, artralgia dan artritis, perubahan pigmentasi kulit, neuropati perifer, asidosis laktat, kejang, gangguan penglihatan, gejala kardiovaskular, gangguan psikiatri seperti depresi, hipotiroidisme, gangguan pendengaran, gangguan vestibular, gangguan tidur, tendinopati, serta kelainan hematologis (Arliny *et al.*, 2025). Efek samping pada penelitian ini dibagi menjadi beberapa kategori yaitu penyakit gastrointestinal, penyakit hepatobilier, gangguan psikiatri, gangguan elektrolit dan *fluid balance*, penyakit ginjal, anemia, penyakit kardiovaskular, serta lain-lain.

A. Penyakit gastrointestinal

Penyakit gastrointestinal adalah kelompok penyakit yang menyerang saluran pencernaan, mulai dari esofagus, lambung, usus halus, serta usus besar (Gupta *et al.*, 2025). Kondisi ini dapat mencakup gangguan fungsional (misalnya dispepsia, irritable bowel syndrome) maupun organik (seperti ulkus peptikum, sirosis, dan kanker gastrointestinal) (Jablonska & Mrowiec, 2023). Pasien TB RO sering mengalami masalah gastrointestinal sebagai efek samping OAT (misalnya sikloserin, etionamid, atau PAS) yang dapat menimbulkan mual, muntah, dan diare (Arliny *et al.*, 2025). Kondisi saluran pencernaan yang terganggu dapat menyebabkan perubahan fisiologis yang signifikan dalam absorpsi obat yang diberikan secara oral, termasuk variabilitas dalam transit usus, pH, permeabilitas mukosa, dan komposisi mikrobiota (Dahan, 2021).

B. Penyakit hepatobilier

Penyakit hepatobilier adalah kelompok penyakit yang mengenai hati (hepar), kandung empedu, serta saluran empedu yang berperan dalam metabolisme, detoksifikasi, dan ekskresi empedu (Wang, 2025). Obat-obat yang digunakan dalam regimen jangka panjang dan BPAL/M seperti pirazinamid, isoniazid, ethionamide, prothionamide, fluoroquinolon (levofloxacin/moxifloxacin), linezolid, bedaquiline, dan para-aminosalisilat dapat menyebabkan gangguan hepatobilier karena banyak di antaranya dimetabolisme di hati dan memiliki potensi DILI, yaitu kerusakan hepatosit yang memicu peningkatan enzim hati dan gangguan fungsi metabolisme hepatobilier (Kemenkes, 2024). Sebuah studi retrospektif dari database pelaporan efek samping obat menunjukkan bahwa regimen BPAL memang berkaitan dengan

kejadian DILI, meskipun risikonya sedikit lebih rendah dibandingkan dengan regimen standar, menegaskan bahwa hepatotoksisitas tetap merupakan efek samping penting dari terapi TB RO yang harus dimonitor secara ketat (He *et al.*, 2024).

Obat-obat seperti pirazinamid dan isoniazid diketahui menghasilkan metabolit toksik selama proses biotransformasi di hati yang dapat menyebabkan stres oksidatif, gangguan mitokondria, dan reaksi idiosinkratik yang memperburuk kerusakan jaringan hepatobilier. Studi DILI pada pasien TB menyatakan DILI merupakan efek samping utama dari banyak obat anti-TB yang memerlukan evaluasi fungsi hati secara berkala. Mekanisme hepatotoksisitas ini umumnya melibatkan metabolisme obat di hati yang menghasilkan metabolit reaktif atau gangguan metabolisme sel hepatik yang memicu respons inflamasi lokal dan sistemik, yang pada akhirnya mengganggu proses detoksifikasi, metabolisme, dan ekskresi empedu (Zhang *et al.*, 2025).

C. Gangguan psikiatri

Gangguan psikiatri merupakan efek samping yang cukup banyak ditemukan pada pasien TB RO. Studi oleh Laxmeshwar *et al.* (2022) menunjukkan bahwa sekitar satu dari tiga pasien memiliki komorbid ini, separuhnya baru terdiagnosis atau memunculkan gejala saat pengobatan sedang berlangsung. Spektrum gangguan psikiatri yang dialami pasien TB RO cukup luas. Gangguan depresi merupakan kondisi yang paling dominan, diikuti gangguan kecemasan dan psikosis. Faktor stigma, durasi pengobatan yang panjang, serta efek samping obat dapat memperburuk kondisi psikologis pasien (Laxmeshwar *et al.*, 2022). Gangguan depresi berkaitan erat dengan rendahnya kepatuhan terhadap pengobatan, meningkatnya risiko putus

berobat, serta hasil pengobatan yang lebih buruk (Duko *et al.*, 2020)

D. Gangguan elektrolit dan fluid balance

Elektrolit merupakan mineral esensial yang memiliki peran penting dalam berbagai proses fisiologis, seperti penghantaran impuls saraf, kontraksi otot, hingga menjaga keseimbangan cairan tubuh. Beberapa obat seperti aminoglikosida (contohnya amikasin) maupun linezolid diketahui dapat mengganggu kadar elektrolit, khususnya menyebabkan hipokalemia dan hipomagnesemia. Faktor tambahan seperti muntah, diare, demam, dehidrasi, serta asupan gizi yang buruk semakin memperparah deplesi cairan dan elektrolit (Yadav, 2024). Studi kohort di India terhadap 250 pasien TB, ditemukan prevalensi gangguan elektrolit yang cukup tinggi seperti hiponatremia, hipokarbonemia, hipokalemia, hipokalsemia, dan hipokloremia (Dash *et al.*, 2025).

E. Penyakit ginjal

Penyakit ginjal merupakan kondisi adanya kelainan struktur maupun fungsi ginjal yang memengaruhi kemampuan ginjal dalam menjaga homeostasis tubuh, seperti penyakit ginjal kronis (PGK) maupun gagal ginjal (Yu *et al.*, 2019). Penyakit ginjal sebagai efek samping pada pasien dengan TB RO sering terjadi karena beberapa OAT TB RO, khususnya aminoglikosida seperti amikasin dan streptomisin, memiliki potensi nefrotoksik yang signifikan, sehingga dapat merusak sel tubulus ginjal secara langsung saat diekskresikan melalui ginjal. Aminoglikosida yang banyak digunakan dalam pengobatan TB RO dapat terakumulasi di epitel tubulus proksimal setelah filtrasi glomerulus, menyebabkan stres oksidatif dan nekrosis sel tubular yang

memicu peningkatan kadar kreatinin serum serta gangguan fungsi filtrasi ginjal (Sabur *et al.*, 2021).

F. Anemia

Anemia adalah kondisi yang ditandai dengan kadar hemoglobin di bawah normal dan tidak cukup untuk memenuhi kebutuhan fisiologis seseorang (Chaparro & Suchdev, 2019). Anemia seringkali menyertai pasien TB paru dan dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti kehilangan darah akibat hemoptisis, akibat penyakit kronis, malnutrisi, dan penurunan produksi eritrosit. Anemia berhubungan dengan keterlambatan konversi sputum, progresivitas penyakit yang lebih berat, dan kematian (Soebroto *et al.*, 2023). Bhargava pada tahun 2020 dalam penelitiannya di India melaporkan bahwa anemia ditemukan pada sekitar 75% pasien TB dan dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas hingga 5% akibat TB (Bhargava & Bhargava, 2020).

G. Penyakit kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan kelompok penyakit yang melibatkan jantung dan pembuluh darah, termasuk hipertensi, penyakit jantung iskemik, gagal jantung, dan penyakit serebrovaskular (Netala *et al.*, 2024). TB merupakan penyakit infeksi sistemik kronik yang dapat memicu timbulnya penyakit kardiovaskular melalui inflamasi persisten, disfungsi endotel, dan aktivasi koagulasi, sehingga kini diakui sebagai faktor risiko non-tradisional penyakit kardiovaskular (Basham *et al.*, 2020). Respons inflamasi berkepanjangan pada TB, ditandai oleh peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, berperan dalam percepatan aterosklerosis dan gangguan fungsi vaskular yang meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik dan kejadian serebrovaskular (Djharuddin *et al.*, 2023).

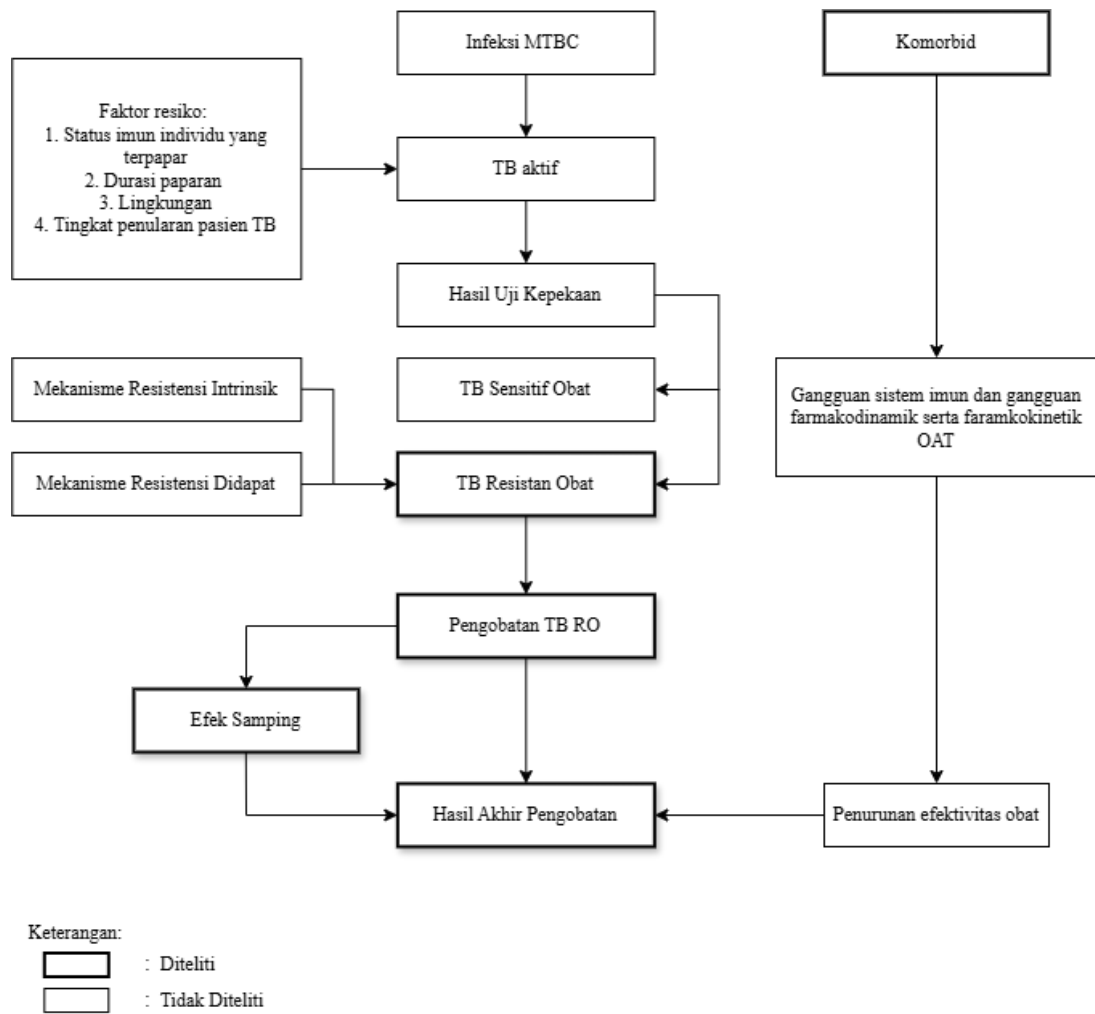
Pengobatan TB RO turut berkontribusi terhadap risiko kardiovaskular melalui efek samping obat yang memengaruhi sistem konduksi jantung (Kemenkes, 2024). Bedaquiline, moxifloxacin, levofloxacin, dan clofazimine diketahui dapat memperpanjang interval QT melalui gangguan repolarisasi ventrikel, sehingga meningkatkan risiko aritmia ventrikel serius, terutama bila digunakan secara kombinasi atau pada pasien dengan gangguan elektrolit (Koele *et al.*, 2025). Kombinasi antara efek inflamasi TB dan toksisitas kardiovaskular OAT menjelaskan meningkatnya risiko kejadian kardiovaskular mayor baik selama fase aktif penyakit maupun setelah pengobatan selesai, sehingga menegaskan pentingnya pemantauan kardiak dalam tata laksana TB RO (WHO, 2025).

H. Lain-lain

Kelompok lain-lain merupakan penyakit diluar kelompok yang sudah dijelaskan sebelumnya.

2.5 Kerangka Teori

Berdasarkan penjelasan di atas dan penelitian-penelitian yang telah ada sebelumnya maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut.



Gambar 4. Kerangka Teori

Sumber: Kemenkes, 2024; Khan *et al.*, 2025; Murray *et al.*, 2025

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional deskriptif dengan pendekatan *cross-sectional*, dengan mengambil data sekunder yaitu data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Maret - Desember 2025.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis TB RO dengan komorbid atau efek samping di ruang rawat inap RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada 1 Januari 2022 hingga 31 Desember 2024 sebanyak 141 orang.

A. Kriteria Inklusi

- a. Pasien yang telah selesai menjalani pengobatan dan tercatat dalam rekam medis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada 1 Januari 2022 hingga 31 Desember 2024.
- b. Adanya data rekam medis pasien TB RO, meliputi nomor rekam medis, nama pasien, jenis kelamin pasien, usia

pasien, diagnosa penyakit TB RO, pilihan regimen pengobatan, komorbid, serta hasil akhir pengobatan.

B. Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang berusia kurang dari 18 tahun.
- b. Pasien dengan komorbid kehamilan.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel adalah bagian dari jumlah dan karakteristik yang ada dalam populasi (Sugiyono, 2023). Metode pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah *total sampling*. Metode *total sampling* adalah metode yang menggunakan seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (Sugiyono, 2023).

Besar minimal sampel pada penelitian ini dihitung menggunakan rumus Slovin, dengan total populasi sebanyak 141 orang.

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

Keterangan:

n : Jumlah sampel

N : Jumlah populasi

e : Tingkat kesalahan sampel (5% atau 0,05) (Sugiyono, 2023)

Didapatkan hasil perhitungan:

$$n = \frac{N}{1 + N(e)^2}$$

$$n = \frac{141}{1 + 141 (0,05)^2}$$

$$n = \frac{141}{1 + 0,3525}$$

$$n = \frac{141}{1,3525}$$

$$n = 104,25 \approx 104$$

Berdasarkan perhitungan diatas, didapatkan jumlah sampel minimal yaitu sebanyak 104 sampel.

3.4 Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Jenis Kelamin	Jenis kelamin adalah karakteristik biologis yang membedakan individu menjadi laki-laki atau perempuan, ditentukan berdasarkan data yang tercatat dalam rekam medis pasien.	Data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022 - 2024.	1. Laki-Laki 2. Perempuan	Nominal
Usia	Usia adalah lama waktu hidup pasien sejak lahir hingga saat dilakukan penelitian, yang dinyatakan dalam satuan tahun berdasarkan data pada rekam medis. Kelompok usia dewasa adalah pasien yang berusia 18-60 tahun, sedangkan kelompok usia lansia yaitu pasien yang berusia >60 tahun.	Data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022 - 2024.	1. Dewasa 2. Lansia	Nominal
Klasifikasi TB RO	Klasifikasi TB RO adalah klasifikasi pasien tuberkulosis berdasarkan pola resistansi terhadap OAT yang terdeteksi melalui pemeriksaan TCM atau uji kepekaan obat (<i>Drug Susceptibility Test/DST</i>).	Data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022 - 2024.	1. TB RR 2. TB Hr 3. TB MDR 4. TB Pre-XDR 5. TB XDR	Nominal

Pilihan paduan pengobatan	Pilihan paduan pengobatan adalah regimen atau kombinasi OAT yang diberikan kepada pasien TB RO sesuai pedoman nasional program pengendalian TB, ditentukan berdasarkan hasil uji kepekaan obat, riwayat pengobatan sebelumnya, dan kondisi klinis pasien yang tercatat dalam rekam medis.	Data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022 - 2024.	1. BPaL/M 2. 9 Bulan 3. Jangka Panjang	Nominal
Hasil Akhir Pengobatan	Hasil akhir pengobatan TB RO adalah status akhir terapi yang tercantum dalam rekam medis, digunakan untuk menilai keberhasilan pengobatan. Kategori hasil akhir terdiri dari enam jenis, yaitu sembuh, gagal, pengobatan lengkap, meninggal, putus berobat dan <i>loss to follow up</i> , yang masing-masing ditetapkan berdasarkan kelengkapan data bakteriologis, kepatuhan pasien, respons klinis, serta kelanjutan atau penghentian terapi selama masa pengobatan.	Data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022 - 2024.	1. Sembuh 2. Gagal 3. Pengobatan lengkap 4. Meninggal 5. Putus berobat 6. <i>Loss to follow up</i>	Nominal
Komorbid	Komorbid adalah kondisi penyakit lain yang secara medis terdiagnosis dan diderita oleh pasien TB RO, yang tercatat dalam rekam medis pasien sebelum menjalani pengobatan TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Komorbid yang dimaksud meliputi penyakit DM dan gangguan metabolisme, PPOK dan penyakit paru lain, HIV, malnutrisi, penyakit kardivaskular, penyakit ginjal, serta penyakit lain yang telah ditetapkan oleh fasilitas kesehatan.	Data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2022 - 2024.	1. DM dan gangguan metabolisme 2. PPOK dan penyakit paru lain 3. HIV 4. Penyakit kardiovaskular 5. Penyakit ginjal 6. Malnutrisi 7. Lain lain	Nominal
Efek Samping	Efek samping adalah kondisi penyakit lain yang secara medis terdiagnosis dan diderita oleh pasien TB RO, yang tercatat dalam rekam medis pasien setelah menjalani pengobatan TB RO di RSUD Dr. H. Abdul	Data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung	1. Anemia 2. Gangguan psikiatri 3. Penyakit gastrointestinal	Nominal

Moeloek. Efek samping yang dimaksud meliputi anemia, gangguan psikiatri, penyakit gastrointestinal, penyakit hepatobilier, gangguan elektrolit dan fluid balance, serta penyakit lain yang telah ditetapkan oleh fasilitas kesehatan.	tahun 2022 - 2024.	4. Penyakit hepatobilier 5. Gangguan elektrolit dan fluid balance 6. Penyakit kardiovaskular 7. Penyakit ginjal 8. Lain-lain
---	--------------------	--

3.5 Bahan Penelitian

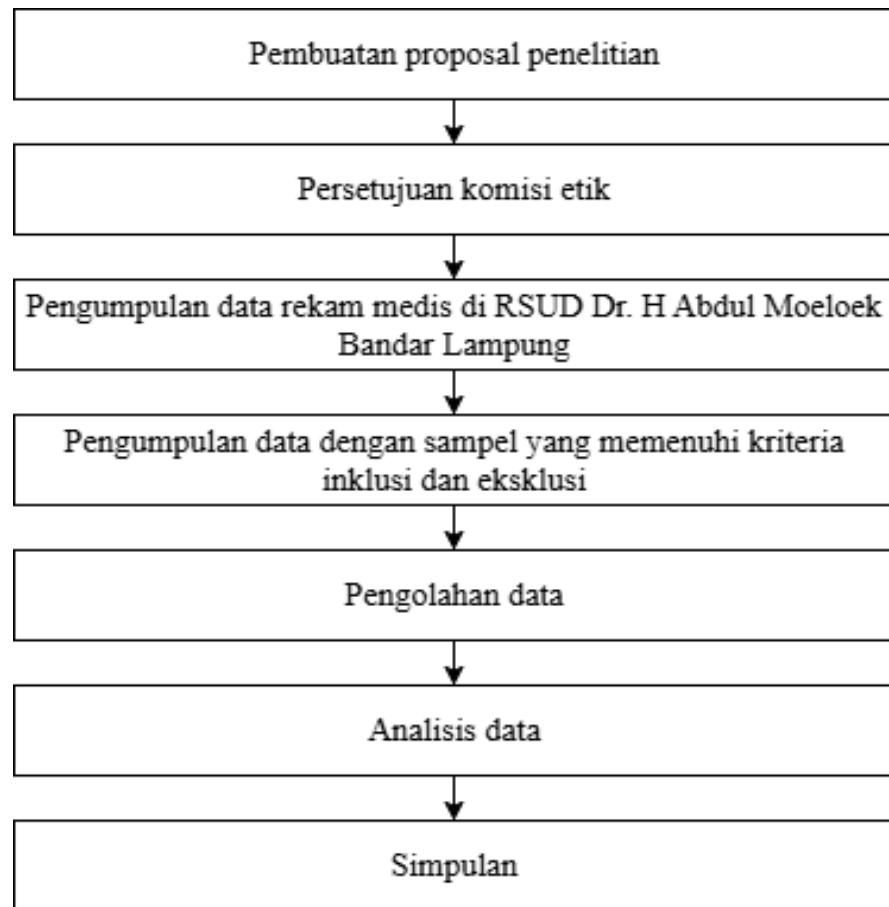
Penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien. Rekapitulasi data rekam medis termasuk hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemberian terapi, dan status hasil pengobatan.

3.6 Prosedur dan Alur Penelitian

3.6.1 Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan cara mengumpulkan data rekam medis pasien TB RO di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode 1 Januari 2022 hingga 31 Desember 2024. Pengolahan dan analisis data akan dilakukan setelah data terkumpul.

3.6.2 Alur Penelitian



Gambar 5. Alur Penelitian

3.7 Manajemen Data

3.7.1 Pengumpulan Data

Pengumpulan data akan dilakukan setelah mendapatkan perizinan dari pihak RSUD Dr. H. Abdul Moeleok Bandar Lampung. Kemudian, akan dimulai pencatatan data dari rekam medis yang dibutuhkan untuk penelitian menggunakan tabel pengisian data.

3.7.2 Pengolahan dan Analisis Data

Pengolahan data akan dilakukan setelah pencatatan data dari rekam medis yang dibutuhkan ke dalam tabel untuk dikelompokkan berdasarkan variabel penelitian dengan menggunakan bantuan *software* analisis data. Data akan dianalisis statistik deskriptif secara

univariat berupa gambaran distribusi frekuensi yang disajikan dalam bentuk presentase tabel dan grafik yang dideskripsikan dalam bentuk narasi.

3.8 Etika Penelitian

Penelitian ini telah diajukan etika penelitiannya ke Komisi Etik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan telah mendapatkan surat keterangan layak etik (*ethical exemption*) dengan nomor 617/KEPK-RSUDAM/X/2025. Penelitian ini juga telah mendapatkan izin penelitian pengambilan data di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan nomor surat 000.9.2/0967/VII.01/X/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan di atas, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Karakteristik pasien TB RO dengan komorbid didominasi oleh pasien laki-laki dan kelompok usia 41–60 tahun, menunjukkan bahwa kelompok usia produktif-paruh baya menjadi populasi paling rentan terhadap TB RO dengan penyakit penyerta.
2. Klasifikasi TB RO terbanyak adalah TB RR, diikuti TB MDR dan TB Pre-XDR. Tidak ditemukan kasus TB Hr maupun TB XDR pada periode penelitian.
3. Paduan pengobatan terbanyak adalah paduan jangka panjang, sedangkan paduan lain seperti jangka pendek, BPaL/M, dan 9 bulan memiliki proporsi yang lebih kecil.
4. Hasil akhir pengobatan didominasi oleh sembuh, disusul pengobatan lengkap. Hasil akhir gagal, meninggal, putus berobat, dan loss to follow up memiliki proporsi yang lebih kecil.
5. Distribusi komorbid utama pada pasien TB RO menunjukkan tiga kelompok terbesar DM dan gangguan metabolisme, PPOK dan penyakit paru lain, serta kelompok lain-lain sehingga tampak bahwa gangguan metabolik dan gangguan fungsi paru memiliki peran signifikan dalam profil pasien TB RO.

6. Distribusi efek samping didominasi kuat oleh penyakit gastrointestinal, diikuti anemia, serta gangguan elektrolit dan *fluid balance*. Sebagian besar pasien dengan efek samping masih dapat mencapai keberhasilan pengobatan, beberapa jenis efek samping tertentu memiliki angka kegagalan dan kematian yang lebih tinggi, sehingga menjadi tantangan klinis dalam tatalaksana TB RO.

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini maka saran yang dapat diberikan peneliti adalah sebagai berikut:

1. Bagi rumah sakit atau fasilitas kesehatan, perlu dilakukan peningkatan skrining komorbid secara komprehensif pada seluruh pasien TB RO. Pendampingan pengobatan dan monitoring efek samping perlu diperkuat karena sebagian besar pasien masih menggunakan paduan jangka panjang yang memiliki risiko intoleransi obat. Upaya *follow-up* aktif juga penting untuk meminimalkan angka putus berobat dan *loss to follow up*, meskipun angkanya relatif rendah pada penelitian ini.
2. Bagi tenaga kesehatan, edukasi intensif kepada pasien dan keluarga mengenai pentingnya kepatuhan minum obat serta pengendalian komorbid perlu terus ditingkatkan. Perhatian terhadap potensi interaksi obat juga menjadi hal penting, terutama pada pasien dengan DM, penyakit ginjal, dan PPOK, mengingat regimen TB RO memiliki risiko efek samping yang kompleks.
3. Bagi penelitian selanjutnya, diperlukan studi lanjutan dengan desain analitik untuk mengevaluasi hubungan kausal antara jenis komorbid atau efek samping tertentu dan luaran pengobatan TB RO. Penelitian mendatang juga disarankan memasukkan variabel tambahan seperti status nutrisi, riwayat merokok, kepatuhan terapi, beban bakteriologis, serta lama pengobatan agar diperoleh gambaran yang lebih komprehensif.
4. Bagi pasien dan masyarakat, kesadaran untuk melakukan pemeriksaan kesehatan secara berkala perlu ditingkatkan, terutama bagi individu

dengan faktor risiko seperti DM, penyakit paru kronik, atau riwayat kontak erat dengan pasien TB. Pemahaman bahwa keberhasilan pengobatan TB RO sangat dipengaruhi oleh kepatuhan harus terus ditanamkan, sehingga dukungan keluarga dan lingkungan menjadi bagian penting dalam keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abaynew, Y., Ali, A., Taye, G., Shenkut, M. 2023. Prevalence and types of anemia among people with tuberculosis in Africa : a systematic review and meta - analysis. *Scientific Reports*. 13(5385):1–10.
- Abraham, A. O., Nasiru, A. U., Abdulazeez, A. K., Seun, O. O., Ogonna, D. W. 2020. Mechanism of drug resistance in mycobacterium tuberculosis. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 7(5):378–83.
- Adefuye, M. A., Manjunatha, N., Ganduri, V., Rajasekaran, K., Adefuye, B. O. 2022. Tuberculosis and Cardiovascular Complications : An Overview. *Cureus*. 14(8):1–9.
- Al-rifai, R. H., Pearson, F., Critchley, J. A., Abu-raddad, L. J. 2017. Association between diabetes mellitus and active tuberculosis : A systematic review and meta-analysis. 1–26.
- Allen, B., Saunders, J. 2023. Malnutrition and undernutrition: causes, consequences, assessment and management. *Medicine*. 51(7):461–68.
- Alsayed, S. S. R., Gunosewoyo, H. 2023. Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 24(6):1–23.
- Anna, M. S., Arau, M., Schmaltz, C. A. S., Id, B. B. A., Id, V. C. R., Medicina, C. De, et al. 2023. Impact of adverse drug reactions on the outcomes of tuberculosis treatment. *PloS one*. 18(2):1–14.
- Araújo-Pereira, M., Nogueira, B. M. F., Carvalho, A. C. C., Marinho, F., Anna, S., Figueiredo, M. C., et al. 2023. Anemia and anti-tuberculosis treatment outcome in persons with pulmonary tuberculosis_ A multi-center prospective cohort study. *Journal of Infection and Public Health*. 16(6):974–80.
- Arifin, S., Setyaningrum, R., Rahman, F. 2017. Development indicators tb pulmonary disease healing wetland in the city banjarmasin (study of swallowing drug assistance program supervisor at family core dots). 8(1):15–23.
- Arliny, Y., Muarif, M. F., Mahdani, W., Yanifitri, D. B. 2025. Anti-TB Drug Side-Effects on the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis (DR-TB) in dr .

- Zainoel Abidin Hospital Banda Aceh. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 45(1):21–9.
- Ausi, Y., Santoso, P., Sunjaya, D. K., Barliana, M. I. 2021. Between Curing and Torturing : Burden of Adverse Reaction in Drug-Resistant Tuberculosis Therapy. *Patient Preference and Adherence*. 15(1):2597–607.
- Baluku, J. B., Nabwana, M., Nalunjogi, J., Muttamba, W., Mubangizi, I., Nakiyingi, L., et al. 2022. Cardiovascular risk factors among people with drug-resistant tuberculosis in Uganda. *BMC Cardiovascular Disorders*. 22(464):1–10.
- Basham, A. C., Smith, S. J., Romanowski, K., Johnston, J. C. 2020. Cardiovascular morbidity and mortality among persons diagnosed with tuberculosis : A systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 15(7):1–19.
- Bhargava, A., Bhargava, M. 2020. Tuberculosis deaths are predictable and preventable: Comprehensive assessment and clinical care is the key. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 19(10):1–7.
- Bisht, M. K., Dahiya, P., Ghosh, S., Mukhopadhyay, S. 2023. The cause–effect relation of tuberculosis on incidence of diabetes mellitus. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 13(June):1–15.
- Brammachary, U., Ramachandra, V., Palavesam, S., Kapalamurthy, V. R. C., Muralidhar, A., Muthaiah, M. 2022. Mechanisms and Action of Drug Resistance on *Mycobacterium tuberculosis*. In *New Insights in Antibiotic Resistance and Pneumococcal Vaccines* (hal. 1–13). Intech Open.
- Brunton, L., Hilal-Dandan, R., Knolmann, B. 2023. *Goodman & Gilman’s : The Pharmacological Basis of Therapeutics* (14th ed.). New York: Mc-Graw Hill.
- Cai, X., Xu, X., He, G., Jiang, X., & Wu, L. 2024. Drug resistance in drug-resistant tuberculosis patients with and without diabetes mellitus: a comparative analysis. *BMC Infectious Diseases*. 24(1):1–11.
- Carr, B. Z., Briganti, E. M., Musemburi, J., Jenkin, G. A., Denholm, J. T. 2022. Effect of chronic kidney disease on all - cause mortality in tuberculosis disease : an Australian cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 1–8.
- CDC. 2019. *Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis*. Atlanta: Centers for Diseases Control and Prevention.
- Chaparro, C. M., Suchdev, P. S. 2019. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 176(3):139–148.
- Chen, J., Jiang, Y., Li, Z., Zhang, M., Liu, L., Li, A., et al. 2024. Predictive machine learning models for anticipating loss to follow-up in tuberculosis patients throughout anti-TB treatment journey. *Scientific Reports*. 14(24):1–9.

- Chung, C., Shin, J. E., Jeon, D., Kang, H., Yim, J.-J., Jo, K.-W., et al. 2022. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis with chronic kidney/liver disease. *European Respiratory Journal*. 60(2):220–4.
- Critchley, J. A., Limb, E. S., Khakharia, A., Carey, I. M., Auld, S. C., Wilde, S. De, et al. 2025. Tuberculosis and Increased Incidence of Cardiovascular Disease : Cohort Study Using United States and United Kingdom Health Records. *Clinical Infectious Diseases*. 80(2):271–9.
- Dahan, A. 2021. Regional Intestinal Drug Absorption : Biopharmaceutics and Drug Formulation. *pharmaceutics*. 13(272):1–5.
- Dash, O. P., Sahu, G., Swain, A., Dash, I. 2025. Electrolyte Imbalances in Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients and Reversibility with Treatment. *Medical Research Archives*. 13(7):1–10.
- Datta, D., Jamwal, S., Jyoti, N., Patnaik, S., Kumar, D. 2024. Actionable mechanisms of drug tolerance and resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEBS Journal*. 291(1):4433–52.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2024. Kasus Penyakit Menurut Kabupaten/Kota dan Jenis Penyakit di Provinsi Lampung 2024. Bandar Lampung.
- Diriba, G., Alemu, A., Yenew, B., Tola, H. H., Gamtesa, D. F., Mollalign, H., et al. 2023. Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 132(1):50–63.
- Djharuddin, I., Amir, M., Qanitha, A. 2023. Exploring the link between cardiovascular risk factors and manifestations in latent tuberculosis infection : a comprehensive literature review. *The Egyptian Heart Journal*. 75(43):1–9.
- Dodani, S. K., Babar, Z. U., Mohammad, K. G., Ali, S. 2025. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in chronic kidney disease stage 4 & 5 from a high TB burden country. *PloS one*. 20(4):1–11.
- Duko, B., Bedaso, A., Ayano, G. 2020. The prevalence of depression among patients with tuberculosis : a systematic review and meta - analysis. *Annals of General Psychiatry*. 19(30):1–11.
- Edwards, B. D., Hons, H. M., Sabur, N. F., Brode, S. K. 2023. Hepatotoxicity and tuberculosis treatment outcomes in chronic liver disease. *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada*. 10(31):1–11.
- Engoru, S., Bajunirwe, F., Izudi, J. 2024. Malnutrition and unsuccessful tuberculosis treatment among people with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda: A retrospective analysis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 37(August 2024):1–9.

- Evans, M., Lewis, R. D., Morgan, A. R., Whyte, M. B., Hanif, W., Bain, S. C., et al. 2022. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Advances in Therapy*. 39(1):33–43.
- Farrar, J., Hotez, P. J., Junghanss, T., Kang, G., Lallo, D., White, N. J., et al. 2023. *Manson's Tropical Diseases 24th Edition* (24 ed.). Elsevier.
- Feng, H., & Chen, D. 2021. Impact of Non-Alcoholic Simple Fatty Liver Disease on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Infection and Drug Resistance*. 14(2):3667–71.
- Fulop, T., Larbi, A., Dupuis, G., Page, A. Le, Frost, E. H. 2018. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin : Friends or Foes ? *Frontiers in immunology*. 8(1960):1–13.
- Gai, X., Allwood, B., Sun, Y. 2024. Advances in the awareness of tuberculosis-associated chronic obstructive pulmonary disease. *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*. 2(4):250–6.
- Grippi, M. A., Antin-Ozerkis, D. E., Cruz, C. S. Dela, Kotloff, R. M., Kotton, C. N., Pack, A. I. 2022. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders* (6th ed.). New York: Mc-Graw Hill.
- Gudegowda, K. S., Jagadish, D. M. H., Sobagaiah, R. T. 2024. Impact of diabetes mellitus on tuberculosis treatment outcomes : a cohort study in Bengaluru , India. 11(2):764–8.
- Gupta, S., Sharma, R., Singh, P., Rai, S. N. 2025. Introduction to gastrointestinal disorders. In *Phytochemicals and Gut Health* (hal. 1–12). Academic Press.
- Gygli, S. M., Borrell, S., Trauner, A., Gagneux, S. 2017. Antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis* : mechanistic and evolutionary perspectives. 14(March):354–73.
- Habimana, D. S., Semuto Ngabonziza, J. C., Migambi, P., Mucyo-Habimana, Y., Mutembayire, G., Byukusenge, F., et al. 2021. Predictors of rifampicin-resistant tuberculosis mortality among hiv-coinfected patients in Rwanda. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 105(1):47–53.
- Hamada, Y., Getahun, H., Tadesse, B. T., Ford, N. 2021. HIV-associated tuberculosis. *International Journal of STD and AIDS*. 32(9):780–90.
- Harries, A. D., Kumar, A. M. V, Satyanarayana, S., Lin, Y., Zachariah, R., Kapur, A. 2015. Diabetes mellitus and tuberculosis : programmatic management issues. 19(March):879–86.
- Harriott, M. M., Swanson-Mungerson, M., Ragheb, S., Jackson, M. P. 2019. *Medical Microbiology and Immunology Q&A*. Teningen: Thieme.

- Harrison, C., Fortin, M., van den Akker, M., Mair, F., Calderon-Larranaga, A., Boland, F., et al. 2021. Comorbidity versus multimorbidity: Why it matters. *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. 11(26):335-41.
- He, Q., Li, Y., Liu, S., Xue, H., Xiang, X., Wang, T., et al. 2024. Drug-induced liver injury associated with pretomanid, bedaquiline, and linezolid: Insights from FAERS database analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 91(3):799–807.
- Hernandez, G. N., Seffah, K., Zaman, M. A., Awais, N., Satnarine, T., Haq, A., et al. 2023. Unraveling the Secrets Behind the Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcome in Chronic Renal Failure Patients Requiring Hemodialysis: A Systematic Review. *Cureus*. 15(3):1–14.
- Hosu, M. C., Faye, L. M., Apalata, T. 2024. Comorbidities and Treatment Outcomes in Patients Diagnosed with Drug-Resistant Tuberculosis in Rural Eastern Cape Province, South Africa. *Diseases*. 12(11):1-15.
- Irfan, I. F. 2022. Faktor-faktor yang berhubungan resisten obat di rumah sakit labuang baji makassar tahun 2021.
- Jabłńska, B., Mrowiec, S. 2023. Gastrointestinal Disease : New Diagnostic and Therapeutic Approaches. *biomedicines*. 11(1420):1–4.
- Jameson, J., Fauci, A., Kasper, D. 2022. *Harrison's Principles of Internal Medicine* (21th ed.). New York: Mc-Graw Hill.
- Kaur, J., Gupta, G., Chane, R., Singh, M. K. 2021. Evaluation of serum electrolyte status among newly diagnosed cases of pulmonary tuberculosis: an observational study. 4(5):219–22.
- Kemenkes. 2020. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran : Tata Laksana Tuberkulosis*. Jakarta: K.
- Kemenkes. 2020. *Petunjuk teknis penatalaksanaan tuberkulosis resisten obat di indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Kemenkes. 2023. *Buku Pegangan Operasional Pengobatan Tuberkulosis Resistensi Obat dengan Paduan BPdL/M*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Kemenkes. 2023. *Petunjuk Teknis Pengobatan Tuberkulosis Monoresistensi INH di Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Kemenkes. 2024. *Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2023*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Kemenkes. 2024. *Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistensi Obat di Indonesia*. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.

- Kemenkes. 2025. Buku Panduan Tenaga Medis dan Tenaga Kesehatan Tuberkulosis. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Keutzer, L., Mockeliunas, L., Sturkenboom, M. G. G., Bolhuis, M. S., Akkerman, O. W., Simonsson, U. S. H. 2023. Derivation and Clinical Utility of Safety Targets for Linezolid-Related Adverse Events in Drug-Resistant Tuberculosis Treatment.
- Khan, F. U., Khan, A., Khan, F. U., Hayat, K. 2022. Assessment of Adverse Drug Events, Their Risk Factors, and Management Among Patients Treated for Multidrug-Resistant TB: A Prospective Cohort Study From Pakistan. 13(May):1–10.
- Khan, Z., Habib, G., Hussain, J., Ullah, Q. 2025. Comorbidities in Patients Diagnosed with Multiple Drug- Resistant Tuberculosis MDR-TB. The Research of Medical Science Review. 3(7):530–5.
- Kim, T., Choi, H., Kim, S. H., Yang, B., Han, K., Jung, J. H., et al. 2024. Increased Risk of Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Related Hospitalizations in Tuberculosis Survivors: A Population-Based Matched Cohort Study. Journal of Korean Medical Science. 39(11):1–15.
- Kingrani, B., Ali, I., Ali, H. 2025. Cardiovascular Mortality among Tuberculosis Patients. Research square. 1(1):0–31.
- Koele, S. E., Stoycheva, K., Mtweve, C., Manyama, C., Mpagama, S., Mhimbira, F., et al. 2025. Cardiac safety of bedaquiline , delamanid and moxifloxacin co-administered with or without varying doses of sutezolid or delpazolid for the treatment of drug-susceptible TB. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 80(8):2305–13.
- Lakoh, S., Vamboi, P. L., Ouédraogo, A. R., Adekanmbi, O., Deen, G. F., Russell, J. B. W., et al. 2023. High prevalence of TB multimorbidity among adults of a tertiary hospital in Sierra Leone : a cross - sectional study. BMC Research Notes. 16(337):4–11.
- Laxmeshwar, C., Das, M., Mathur, T., Israni, T., Jha, S., Iyer, A., et al. 2022. Psychiatric comorbidities among patients with complex drug-resistant tuberculosis in. 24(77):1–12.
- Luczynski, P., Holmes, T., Romanowski, K., Arbiv, O. A., Cook, V. J., Clark, E. G., et al. 2023. Risk of Tuberculosis Disease in People With Chronic Kidney Disease Without Kidney Failure : A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 77(8):1194–200.
- Luo, Z., Tian, M., Yang, G., Tan, Q., Chen, Y., Li, G., et al. 2022. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. June1–30.
- Lv, X., Ji, X., Xiong, L., Chen, Y., Wang, H. 2025. Journal of Global Antimicrobial

- Resistance Global prevalence of tuberculosis and drug-resistant forms : A 30-year analysis from 1990 to 2019. 4(4):411–19.
- Ma, J., Guo, Y. 2022. Prevalence and prognostic significance of malnutrition risk in patients with pulmonary tuberculosis : A hospital-based cohort study. *Frontiers in Public Health*. 10(12):1–9.
- Maranchick, N. F., Peloquin, C. A. 2024. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases Role of therapeutic drug monitoring in the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 36(April):14-24.
- Marcu, D. T. M., Adam, C. A., Mitu, F., Cumpat, C., Onofrei, V. A., Zabara, M. L., et al. 2023. Cardiovascular Involvement in Tuberculosis : From Pathophysiology to Diagnosis and Complications — A Narrative Review.
- Mukherjee, A., Kaeley, N., Dhar, M., Kumar, S., Bhushan, B. 2019. Prevalence , characteristics , and predictors of tuberculosis associated anemia.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A. 2025. *Medical Microbiology* (10th ed.). Amsterdam: Elsevier.
- Netala, V., Teertam, S. K., Li, H., Zhang, Z. 2024. A Comprehensive Review of Cardiovascular Disease Management: Cardiac Biomarkers, Imaging Modalities, Pharmacotherapy, Surgical Interventions, and Herbal Remedies. *Cells*. 13(1471):1–69.
- Nowiński, A., Wesołowski, S., Korzeniewska-Koseła, M. 2023. The impact of comorbidities on tuberculosis treatment outcomes in Poland: a national cohort study. *Frontiers in Public Health*. 11(September):1–12.
- Ockenga, J., Fuhse, K., Chatterjee, S., Malykh, R., Rippin, H., Pirlich, M., et al. 2023. Tuberculosis and malnutrition: The European perspective. *Clinical Nutrition*. 42(4):486–92.
- Pamungkas, P., Rahardjo, S. S., Murti, B. 2016. Evaluation of Multi-Drug Resistant Tuberculosis Predictor Index in Surakarta , Central Java. 263–76.
- PDPI. 2021. *Tuberkulosis : Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Petros, Z., Tamirat, A., Assefa, W. 2025. Antitubercular drug induced liver injury among tuberculosis patients in central Ethiopia. *Scientific reports*. 15(1):1–8.
- Putranto, M., Wongkar, M. C. P. 2018. Profil Pasien Tuberkulosis Paru dengan Penyakit Ginjal Kronik yang Dirawat di RSUP Prof . Dr . R . D . Kandou Manado. *Jurnal e_CliniC*. 6(2):100–4.
- Ramadhan, M. D., Wulandari, L. 2023. Profile of Pulmonary Tuberculosis Patients in Dr . Soetomo General Academic Hospital. 29(0672):272–6.

- Riedel, S., Hobden, J. A., Miller, S., Morse, S. A., Mietzner, T. A., Detrick, B., et al. 2019. Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology (28th ed.). New York: Mc-Graw Hill.
- Sabur, N. F., Brar, M. S., Wu, L., Brode, S. K. 2021. Low-dose amikacin in the treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB). BMC Infectious Diseases. 21(254):1–8.
- Santana, C. C., Silva, C. S., Silva, P. R. D., Mota, S. T. M., Barbosa, T., Duarte, T. A. 2023. Mycobacterium Tuberculosis Drug Resistance Mechanisms. Research and Reviews of Infectious Diseases. 6(1):177–85.
- Schenkel, K., Gupta, R. 2021. Molecular probes and detection of sexually transmitted infections. In Methods in Microbiology (hal. 111–133). Academic Press.
- Sharma, M. V. 2025. Tuberculosis and Comorbidities : An Overview. PULMON. 27(1):63–65.
- Sinha, P., Davis, J., Saag, L., Wanke, C., Salgame, P., Mesick, J., et al. 2019. Undernutrition and Tuberculosis : Public Health Implications. The Journal of infectious diseases. 219(1):1356–63.
- Siraj, E. M., Demass, T. B., Lakew, A. M., Amogne, L. Y. 2025. Impact of malnutrition and associated factors on rifampicin / multi - drug - resistant tuberculosis treatment outcomes among patients treated in alert and St . Peter ' s Specialized Hospitals , Addis Ababa , Ethiopia : a retrospective follow - up study. BMC Research Notes. .
- Sitorus, R. J., Murinata, J., Antara, N. Y., Sangalang, R. V., Panjaitan, M. N. 2024. Epidemiological aspects of hiv-tb co-infection in people with hiv/aids (plwha): a hospital-based study. The Indonesian Journal of Public Health. 19(3):419–29.
- Soebroto, L., Reviono, R., Sutanto, Y. S., Raharjo, F., Aphridasari, J. 2023. Delayed Treatment and Adverse Effects of Drug Resistance Tuberculosis Impact on Outcome, Survival and Quality of Life. Jurnal Respirologi Indonesia. 43(1):1–8.
- Song, H., Tian, J., Song, H. 2024. Tracking multidrug resistant tuberculosis : a - year analysis of global , regional , and national trends. 8(4):10-8.
- Sossen, B., Kubjane, M., Meintjes, G. 2025. Tuberculosis and HIV coinfection : Progress and challenges towards reducing incidence and mortality. International Journal of Infectious Diseases. 15(51):100–9.
- Starshinova, A., Dovgalyk, I., Belyaeva, E., Glushkova, A., Osipov, N., Kudlay, D. 2022. Efficacy of Tuberculosis Treatment in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis with the Use of Bedaquiline: The Experience of the Russian Federation. Antibiotics. 11(11):1–13.

- Starshinova, A., Nazarenko, M., Belyaeva, E., Chuzhov, A., Osipov, N., Kudlay, D. 2023. Assessment of Comorbidity in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis. *Pathogens*. 12(12):1–13.
- Sugiyono. 2023. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Sultana, Z. Z., Hoque, F. U., Beyene, J., Akhlak-Ul-Islam, M., Khan, M. H. R., Ahmed, S., et al. 2021. HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 21(1):1–13.
- Suriyana¹, I. W. D., Sjattar, E. L., Irwan, A. M. 2018. Gambaran Putus Berobat dari Sudut Pandang Penderita dan Pengawas Minum Obat di Kota Madya Parepare. *STIKES Pemkab Jombang*. 4(2):93–100.
- Tan, E., Qin, Y., Yang, J., Li, X., Liu, T., Yang, G., et al. 2025. Global burden of MDR-TB and XDR-TB : trends , inequities , and future implications for public health planning.
- Tang, X. Z., Ma, Y., Ma, Y., Chen, Q., Zou, L. P., Fu, X. Y., et al. 2025. Epidemiology of tuberculosis and HIV coinfection among inpatients in chengdu, china, 2018-2022. *BMC Infectious Diseases*. 25(10):1-13.
- Wang, J. H. 2025. Advances in Pathogenesis and Therapeutics of Hepatobiliary Diseases II. 12–14.
- Wang, R., Jin, L., Cui, H., Zhang, J., Zhang, X., Oyang, K., et al. 2024. Comorbidities , drug-resistance and length of hospital stay among tuberculosis inpatients in Northeastern China : a retrospective observational study from 2013 to 2021. 1–11.
- WHO. 2022. Framework for collaborative action on tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2024. 2024 Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2025. Module 4: treatment and care. In WHO operational handbook on tuberculosis (hal. 1–396). Geneva: World Health Organization.
- Workneh, M. H., Bjune, G. A., Yimer, S. A. 2017. Prevalence and associated factors of tuberculosis and diabetes mellitus comorbidity : A systematic review. 1–25.
- Xu, G., Hu, X., Lian, Y., Li, X. 2023. Diabetes mellitus affects the treatment outcomes of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 23(1):1–13.
- Xu, X., Zhu, H., Cai, L., Zhu, X., Wang, H., Liu, L., et al. 2022. Malnutrition is Associated with an Increased Risk of Death in Hospitalized Patients with Active Pulmonary Tuberculosis : A Propensity Score Matched Retrospective

- Cohort Study. *Infection and Drug Resistance*. 15(October):6155–6164.
- Yadav, S. 2024. Electrolyte disruption in drug-resistant tuberculosis: Managing risks for improved treatment outcomes. *IP Indian Journal of Immunology and Respiratory Medicine*. 9(2):49–50.
- Ye, Z., Li, L., Wang, L., Gong, W., Yang, L., Zhuang, L., et al. 2024. Impact of diabetes mellitus on tuberculosis prevention , diagnosis , and treatment from an immunologic perspective. September 2023.
- Yu, A., Chertow, G., Luyckx, V., Marsden, P., Skorecki, K., & Taal, M. 2019. *Brenner & Rector's The Kidney* (11th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Zavala, M. J., Becker, G. L., Blount, R. J. 2024. Interrelationships between Tuberculosis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 29(2):104–11.
- Zhang, S., Dong, N., Wang, L., Lu, Y., Chen, X. 2025. Clinical Features of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury and Risk Factors for Severe Cases : A Retrospective Study in China. *Infection and Drug Resistance*. 18(April):2065–78.
- Zou, L., Kang, W., Guo, C., Du, J., Chen, Q., Shi, Z., et al. 2024. Treatment Outcomes and Associated Influencing Factors Among Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis : A Multicenter , Retrospective , Cohort Study in China. *Infection and Drug Resistance*. 17(August):3737–49.
- Zou, L., Li, Z., Pan, Q., Ma, J., Tang, P., Kang, W., et al. 2025. Prevalence of comorbidities and their impact on prognosis among patients with rifampicin-resistant tuberculosis : a multicenter retrospective cohort study in China. *Scientific reports*. 15(3):1–11.