

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 1.1 Landasan Teori

##### 1.1.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang terutama menyerang paru-paru. Namun, TB adalah penyakit multi-sistemik dengan manifestasi klinis yang beragam. Sistem organ yang paling sering terkena termasuk sistem pernapasan, sistem gastrointestinal (GI), sistem limforetikular, kulit, sistem saraf pusat, sistem muskuloskeletal, sistem reproduksi, dan hati.<sup>(10, 11)</sup>

Dalam beberapa dekade terakhir, telah ada upaya global bersama untuk memberantas TB. Upaya-upaya ini telah membuahkan hasil yang positif terutama sejak tahun 2000 ketika Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO) memperkirakan bahwa angka kejadian tuberkulosis global telah turun 1,5% setiap tahun. Selain itu, angka kematian akibat tuberkulosis terus menurun secara signifikan. WHO juga melaporkan penurunan angka kematian TB global sebesar 22% dari tahun 2000 hingga 2015.<sup>(10,11)</sup>

*M. tuberculosis* merupakan bakteri basil tahan asam yang menyebabkan penyakit tuberkulosis. Pengelompokan organisme ini cukup kompleks, terdapat beberapa Mikobakteria lain seperti *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, dan *Mycobacterium microti*. *M. tuberculosis* memiliki keunikan apabila dibandingkan dengan bakteri lain seperti adanya kandungan lipid pada dinding sel termasuk *mycolic acid*, *cord factor*, dan *Wax-D*. Kandungan lipid yang tinggi pada dinding sel ini diduga berperan terhadap kemampuan resistensi terhadap beberapa antibiotik, kesulitan pewarnaan dengan pewarnaan Gram, serta kemampuan

untuk bertahan hidup dalam kondisi ekstrim seperti keasaman atau alkalinitas yang tinggi dengan situasi oksigen yang rendah.<sup>(10, 11)</sup>

Faktor risiko utama yang berperan terhadap terjadinya penularan TB antara lain faktor sosial ekonomi, immunosupresi, dan pekerjaan. Pada faktor sosial dan ekonomi, populasi yang cenderung memiliki tingkat kesejahteraan rendah (kemiskinan) dan mengalami kondisi malnutrisi dapat meningkatkan risiko terjadinya paparan TB. Pada individu dengan kondisi immunosupresi seperti pada penyintas *Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)*.<sup>(10, 11)</sup>

Perjalanan penyakit tuberkulosis ini dapat terjadi akibat dari terinhalasinya droplet yang sudah terinfeksi aerosol, sehingga dapat menginfeksi paru. Infeksi *M. tuberculosis* ini bersifat *multi-system disease* yang artinya dapat menginfeksi sistem organ lainnya selain sistem pernapasan.<sup>(10)</sup>

Kemampuan tubuh dalam membatasi atau mengeliminasi kuman ini ditentukan oleh status imunitas tubuh dari masing-masing individu, faktor genetik, dan tergantung pada status infeksi yang terjadi pada individu terkait adalah infeksi primer atau sekunder. Selain itu, *M. tuberculosis* memiliki beberapa faktor virulensi yang membuat makrofag pada alveolar sulit untuk mengeliminasi pada individu yang terinfeksi. Faktor virulensi ini termasuk kandungan *mycolic acid* yang tinggi pada kapsul bakteri, yang membuat proses fagositosis pada alveolar semakin sulit terjadi. Selanjutnya, apabila proses fagositosis tidak dapat terjadi, bagian lain dari dinding sel *M. tuberculosis* yang disebut sebagai *cord factor* akan melukai makrofag alveolar secara langsung. Beberapa studi menunjukkan bahwa bakteri *M. tuberculosis* dapat secara efektif mencegah terjadinya fagolisosom, dan eliminasi dari *M. tuberculosis* itu sendiri.<sup>(10)</sup>

Kontak awal atau kontak yang terjadi pertama kali antara inang dan *Mycobacterium* ini yang menimbulkan manifestasi disebut sebagai *primary tuberculosis* atau TB primer. TB ini biasanya terlokalisasi pada bagian tengah paru, yang disebut sebagai *Ghon focus of primary TB*. Pada kebanyakan individu yang terinfeksi, *Ghon focus* memasuki keadaan latensi atau pengendapan, sehingga dapat disebut juga sebagai TB Laten.<sup>(10)</sup>

TB Laten mampu mengalami reaktivasi paska kondisi immunosupresi pada individu yang terpajan. Sebagian kecil dari populasi terpajan dengan kondisi ini dapat berkembang menjadi TB Aktif setelah pajanan yang pertama. Beberapa kasus mengarah ke TB primer yang bersifat progresif yang biasa timbul pada anak, individu yang mengalami malnutrisi, individu dengan kondisi immunosupresi, dan individu yang mengkonsumsi steroid jangka panjang.<sup>(10)</sup>

Pada sebagian individu dengan perkembangan tuberkulosis setelah periode latensi yang cukup lama (biasanya beberapa tahun setelah infeksi primer) disebut sebagai *secondary tuberculosis* atau TB Sekunder yang biasanya dapat timbul akibat reaktivasi dari infeksi laten TB. TB sekunder ini menimbulkan lesi di bagian apeks paru. Lesi yang timbul pada TB sekunder ini terlihat mirip baik pada kasus dengan reaktivasi ataupun reinfeksi. Hal tersebut lah yang dapat membedakan dengan progresivitas dari TB primer yang cenderung menimbulkan gambaran kavitasi pada area paru tengah dengan lesi jaringan yang tidak banyak.<sup>(10)</sup>

Penegakan diagnosis TB ditetapkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium serta penunjang lainnya. Diagnosis berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) tuberkulosis. Keluhan utama TB yang timbul adalah batuk (bisa batuk berdahak, tidak berdahak atau batuk darah) yang timbul selama lebih dari 2 minggu. Keluhan lain yang dapat timbul adalah

demam, mengalami penurunan nafsu makan, mengalami penurunan berat badan, lemah, letih, dan sering berkeringat pada malam hari.<sup>(11)</sup>

Riwayat medis yang dapat meningkatkan risiko infeksi TB adalah infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), diabetes mellitus (DM), keganasan, dan penggunaan obat-obatan yang mensupresi sistem imun. Faktor risiko infeksi lainnya adalah kontak dengan penderita TB aktif, tinggal di lingkungan padat penduduk, tunawisma, dan malnutrisi.<sup>(11)</sup>

Secara umum, pada pemeriksaan fisik ditemukan penurunan indeks massa tubuh (IMT), serta kelainan pada paru yang tergantung dari luas kelainan struktur paru. Pada pemeriksaan fisik paru ditemukan suara napas yang melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma atau mediastinum. Kelainan umumnya terletak pada daerah lobus superior terutama di area apeks dan segmen posterior, serta area apeks lobus inferior.<sup>(11)</sup>

Untuk penegakkan diagnosis diperlukan beberapa pemeriksaan penunjang diantaranya:<sup>(11)</sup>

#### 1. Pemeriksaan bakteriologis

Spesimen yang dapat digunakan

##### a. Sputum

- Minimal 2 kali pemeriksaan, salah satunya di pagi hari
- Pasien yang sulit memproduksi sputum, pertimbangkan induksi sputum dengan inhalasi salin hipertonic 3%. Bila tidak tersedia dapat menggunakan normal salin.
- Pasien dengan penurunan kesadaran, spesimen dapat diperoleh dengan *suction*<sup>(11)</sup>

b. Cairan

- *Bronchial Alveolar Lavage* (BAL) yang diambil menggunakan bronkoskopi
- Bilasan lambung yang diperoleh dari NGT<sup>(12)</sup>

Cara pemeriksaan bakteriologi:

a. Tes Cepat Molekuler (TCM)

Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/rifampin (MTB/RIF) Hasil menunjukkan konfirmasi *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten atau sensitif (*susceptible*) rifampicin. Hasil TCM dapat berupa:<sup>(11)</sup>

- MTB Positif, Rifampisin sensitif
- MTB Positif, Rifampisin *indeterminate*
- MTB Positif, Rifampisin resisten
- MTB Negatif<sup>(12)</sup>

b. Mikroskopis

- Pemeriksaan mikroskopik untuk melihat bakteri tahan asam (BTA) menggunakan pewarnaan *Ziehl Neelsen*.<sup>(11)</sup>

c. Kultur

- Kultur dan uji kepekaan obat anti tuberkulosis (OAT) pada medium padat *Lowenstein Jensen* atau pada medium cair MGIT.<sup>(11)</sup>

## 2. Pemeriksaan laboratorium darah:

### a. *Interferon-gamma release assay* (IGRA)

- Terdapat 2 jenis IGRA: Quantiferon dan T SPOT. Hanya mendiagnosis TB laten, tidak direkomendasi untuk menegakkan TB aktif. Hasil IGRA negatif tidak menyingkrikan TB laten maupun TB aktif.<sup>(11)</sup>

## 3. Pemeriksaan Radiologi

### a. Foto toraks

Foto toraks digunakan untuk membantu diagnosis, mengevaluasi perbaikan atau progresivitas penyakit setelah terapi serta mendeteksi adanya komplikasi. Proyeksi foto toraks yang rutin digunakan adalah *postero-anterior* (PA), sedangkan pemeriksaan tambahan lain yang dapat dilakukan antara proyeksi *top lordotik* apabila dicurigai adanya lesi di apeks paru yang tertutupi oleh tulang iga dan klavikula serta foto lateraf.<sup>(11)</sup>

Gambaran foto toraks TB dapat berupa infiltrat, adenopati hitis, atelektasis, kavitas, scar dan kalsifikasi, nodul miliar, namun dapat menunjukkan gambaran normal utamanya pada pasien HIV tingkat lanjut.<sup>(11)</sup>

### b. *Ct Scan* Toraks

*Ct Scan* Toraks dapat dipertimbangkan untuk mendeteksi TB pada pasien dengan foto toraks meragukan, menentukan aktivitas penyakit, mendeteksi komplikasi, menentukan lokasi kelainan yang tepat untuk perencanaan terapi pembedahan.<sup>(11)</sup>

#### 4. *Tuberculin skin test (TST)*

- a. Memicu reaksi hipersensitivitas tipe lambat terhadap PPD
- b. Ukur indurasi setelah 48-72 jam
- c. Reaksi TST dengan indurasi  $\geq 5$  mm dianggap positif pada:<sup>(11)</sup>

- Pasien yang terinfeksi HIV
- Individu yang mengalami kontak terus menerus dengan pasien terdiagnosis penyakit TB yang infeksius
- Pasien dengan penampakan fibrotik pada radiografi toraks yang konsisten dengan riwayat TB sebelumnya
- Pasien yang mendapatkan transplantasi organ atau pasien immunosupresif (termasuk pasien yang mendapatkan pengobatan prednison dengan dosis  $\geq 15$  mg/hari selama 1 bulan atau lebih, atau dalam pengobatan antagonis TNF- $\alpha$ )

- d. Reaksi TST dengan indurasi  $\geq 10$  mm dianggap positif pada:<sup>(11)</sup>

- Pemandatang baru dari area dengan prevalensi TB tinggi
- Pengguna narkoba jenis injeksi
- Residen atau pegawai yang bekerja pada tempat berisiko tinggi (seperti tempat rehabilitasi, rumah sakit dan fasilitas kesehatan lain, tempat penampungan, rumah perawatan, dan fasilitas kesehatan untuk penderita HIV/AIDS)

- Pegawai laboratorium mikobakteriologi
  - Orang-orang dengan risiko tinggi menjadi TB aktif/ penyakit TB
  - Anak-anak dibawah umur 5 tahun
  - Bayi, anak-anak, dan remaja yang terpapar orang dewasa dengan risiko tinggi penyakit TB
- e. Reaksi TST dengan indurasi  $\geq 15$  mm dianggap positif pada:<sup>(11)</sup>
- Individu yang tidak memiliki risiko TB

Diagnosis dapat ditegakkan bila memenuhi kriteria:<sup>(11)</sup>

1. Ditemukan gejala klinis:

- a. Batuk 2 minggu atau lebih
- b. Gejala respirasi lain seperti sesak, nyeri dada, batuk darah dan atau disertai gejala sistemik seperti menurunnya nafsu makan, penurunan berat badan, demam, keringat malam, lemah.<sup>(11)</sup>

2. Radiologis yang sesuai gambaran TB

Semua pasien terduga TB harus dilakukan pemeriksaan bakteriologis, untuk mengkonfirmasi diagnosis, dari salah satu modalitas berikut.<sup>(11)</sup>

- a. Apusan sputum bakteri tahan asam (BTA)
- b. Tes cepat molekuler (TCM), M.Tb/RIF
- c. Kultur M. Tb dan uji kepekaan obat<sup>(11)</sup>

Apabila hasil pemeriksaan bakteriologis negatif, maka penegakan diagnosis TB dapat dilakukan berdasarkan data klinis dan radiologis.<sup>(11)</sup>

Penatalaksanaan TB harus memenuhi beberapa prinsip, diantaranya diberikan paduan OAT yang mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi, diberikan dalam dosis yang tepat, ditelan secara teratur dan diawasi secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) sampai selesai pengobatan, dan diberikan dalam jangka waktu yang cukup serta terbagi dalam tahap awal untuk menjamin konversi serta tahap lanjutan untuk mencegah kekambuhan.<sup>(10,11)</sup>

Lama pemberian regimen OAT minimal selama 6 bulan yang terbagi menjadi fase intensif dan fase lanjutan. Pada fase intensif dengan kasus baru (kategori 1) diberikan RHZE selama 2 bulan, lalu pada kasus dengan riwayat pengobatan (kategori 2) diberikan RHZES selama 2 bulan dilanjutkan RHZE selama 1 bulan dengan catatan kategori 2 diberikan apabila pasien tersebut tidak mengalami resistensi obat. Pada fase lanjutan, kasus baru (kategori 1) diberikan RH selama 4 bulan, dan pada kasus dengan riwayat pengobatan (kategori 2) diberikan RHE selama 5 bulan.<sup>(10,11)</sup>

### 1.1.2 TB-RO

Tuberkulosis Resistensi Obat (TB-RO) merupakan kondisi di mana pasien tuberkulosis mengalami resistensi terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT). Kejadian TB-RO merupakan suatu fenomena yang merupakan dampak dari pengobatan TB yang tidak adekuat maupun penularan dari pasien TB-RO lain.<sup>(11)</sup>

Sebanyak 75% kasus TB-RO disebabkan karena infeksi patogen dari TB-RO itu sendiri yang dikategorikan sebagai TB-RO Primer. Sedangkan 25% sisanya didapat atau terjadi akibat kegagalan pada saat pasien sedang melaksanakan pengobatan tuberkulosis. Banyaknya kasus gagal pengobatan TB di Indonesia akan mampu memicu terjadinya TB-RO yang akan berdampak

pada standar efikasi panduan pengobatan tuberkulosis itu sendiri. Penyebab umum terjadinya kejadian TB-RO akibat dari kurangnya kepatuhan pasien dalam pengobatan (tidak datang berobat) sehingga mengalami *drop-out* utamanya pada fase pengobatan intensif. Hal tersebut dikategorikan ke dalam permasalahan *loss-to-follow-up* (LFU) yang kerap terjadi.<sup>(4,5)</sup>

Pada tahun 2015, tercatat sekitar 10.4 juta kasus TB baru, yang di mana 480,000 diantaranya terkonfirmasi sebagai MDR-TB dan 100,000 diantaranya memiliki kondisi resistensi terhadap rifampisin yang disebut sebagai kondisi *rifampicin-resistant TB* (RR-TB). Kondisi tersebut mengharuskan penatalaksanaan pada pasien menggunakan pengobatan lini kedua.<sup>(12)</sup>

Berdasarkan kategori resistensi terhadap OAT, kondisi resistensi ini dibagi menjadi 6 kategori resistensi terhadap OAT, yaitu:<sup>(15)</sup>

1. *Monoresistance*

Resisten terhadap salah satu OAT. Seperti resisten terhadap isoniazid (H).

2. *Polyresistance*

Resisten terhadap lebih dari satu OAT selain kombinasi isoniazid (H) dan rifampisin (R). Seperti resisten isoniazid dan etambutol (HE), rifampisin etambutol (RE), isoniazid etambutol dan streptomisin (HES), rifampisin etambutol dan streptomisin (RES).

3. *Multi-drug resistance* (MDR)

Resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, seperti resisten HR, HRE, HRES.

4. *Pre-extensive drug resistance (pre-XDR)*

MDR-TB yang disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon atau salah satu dari OAT injeksi lini kedua seperti kapreomisin, kanamisin dan amikasin.

5. *Extensive drug resistance (XDR)*

MDR-TB disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua seperti kapreomisin, kanamisin dan amikasin.

6. *Rifampicin resistance tuberculosis (RR-TB)*

Resisten terhadap rifampisin (monoresisten, poliresisten, MDR-TB, XDR-TB) yang terdeteksi menggunakan metode fenotip atau genotip dengan atau tanpa resisten OAT lainnya.<sup>(15)</sup>

Seseorang dikategorikan terduga TB resisten obat (TB-RO) apabila memiliki salah satu atau lebih dari 9 kriteria dibawah ini, yaitu:<sup>(15)</sup>

1. Pasien TB gagal pengobatan kategori 2
2. Pasien TB pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan
3. Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan
4. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang gagal
5. Pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi
6. Pasien TB kasus kambuh (relaps), kategori 1 dan kategori 2
7. Pasien TB yang kembali setelah *loss to follow-up* (lalai berobat)

8. Terduga TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan pasien TB-RO
9. Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT (bila penegakan diagnosis awal tidak menggunakan TCM)<sup>(15)</sup>

Pasien dengan salah satu atau lebih dari kriteria di atas merupakan pasien dengan risiko tinggi terhadap TB-RO dan harus segera dilanjutkan dengan penegakan diagnosis. Pasien yang memenuhi salah satu kriteria terduga TB-RO harus segera dirujuk secara sistematis ke fasyankes TCM untuk dilakukan pemeriksaan TCM. Bila hasil pemeriksaan TCM menunjukkan hasil resisten terhadap rifampisin maka dilanjutkan dengan uji kepekaan *M. tuberculosis*.<sup>(15)</sup>

Terdapat beberapa faktor risiko yang berhubungan terhadap kejadian TB-RO, seperti riwayat pengobatan TB sebelumnya yang tidak adekuat atau selesai, infeksi HIV, kontak dengan pasien TB terdiagnosis, mendapat penatalaksanaan lebih dari 2 alur pengobatan, besarnya intensitas *bailli* pada pemeriksaan mikroskopis sputum, memiliki kavitas paru, dan penyakit paru bilateral.<sup>(12)</sup>

Selain hal tersebut, pada penelitian yang dilakukan di Bhutan tahun 2020 yang sudah di analisis menggunakan analisis bivariat, menunjukkan bahwa faktor yang mempengaruhi timbulnya kejadian MDR-TB antara lain pengobatan yang tidak selesai dikarenakan kepatuhan yang buruk dan supply obat yang kurang memadai, serta pemberian regimen terapi yang tidak tepat pada episode pengobatan sebelumnya dapat menghasilkan strains MDR-TB pada setiap lini pengobatan maupun setiap jenis obat. Finansial yang tidak adekuat serta kapasitas teknis, pengelolaan program pengendalian TB yang buruk, rutinitas berpergian menggunakan

transportasi publik yang menuntut kontak dengan banyak orang, kurangnya edukasi serta buruknya kondisi sanitasi rumah, dan waktu tidur kurang dari 8 jam per hari, merupakan faktor lain yang juga berpengaruh terhadap keadian MDR-TB.<sup>(13)</sup>

Mekanisme terjadinya resistensi obat ini dapat juga disebabkan karena adanya faktor genetik serta faktor penyakit komorbid utamanya diabetes mellitus (DM). Terdapat beberapa penelitian yang membuktikan bahwa faktor predisposisi genetik dari individu terpajan merupakan hal mendasar yang menjadikan kondisi TB-RO, yang diakibatkan adanya perubahan struktur genomik yang merupakan kejadian mayor yang mendasari terbentuknya varian strain pada kompleks *M. tuberculosis*.<sup>(14)</sup>

Beberapa studi pun menyebutkan bahwa diabetes mellitus merupakan faktor risiko terjadinya TB, yang utamanya beberapa studi tersebut menunjukkan bahwa tingkat kegagalan pengobatan TB pada pasien dengan komorbid DM lebih tinggi dibandingkan tingkat kegagalan pengobatan TB pada pasien tanpa komorbid DM. Hal ini pun meningkatkan kesempatan basil TB persisten untuk tampak pada sputum pasien TB dengan DM dibandingkan pasien TB tanpa DM setelah 5 bulan pengobatan, dan persistensi ini menyebabkan penatalaksanaan yang membutuhkan waktu lebih lama sehingga hal ini dapat memicu terjadinya kemunculan kejadian MDR-TB.<sup>(14)</sup>

Penegakan diagnosis TB resisten obat dilakukan dengan strategi dan alur:<sup>(15)</sup>

1. Strategi diagnosis TB resisten obat

Diagnosis TB-RO ditegakkan berdasarkan hasil uji kepekaan yang bertujuan untuk menentukan ada atau tidaknya resistensi *M. tuberculosis* terhadap OAT. Uji kepekaan *M. tuberculosis* harus dilakukan oleh laboratorium yang sudah tersertifikasi oleh laboratorium rujukan nasional TB.<sup>(15)</sup>

Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *M. tuberculosis* dilakukan dengan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode fenotipik dan metode genotipik.<sup>(15)</sup>

a. Metode fenotipik<sup>(15)</sup>

Menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen / LJ*) atau media cair (*mycobacteria growth indicator tube / MGIT*). Saat ini program TB menggunakan paket standar uji kepekaan yang menguji 5 (lima) obat berikut:

- 1) INH (dosis rendah dan dosis tinggi)
- 2) Ofloksasin / Levofloksasin
- 3) Kanamisin
- 4) Kapreomisin
- 5) Moksifloksasin (dosis rendah dan dosis tinggi)<sup>(15)</sup>

b. Tes genotipik<sup>(15)</sup>

- 1) Menggunakan Xpert MTB/RIF atau Tes Cepat Molekuler (TCM)

Merupakan tes amplifikasi asam nukleat secara otomatis sebagai sarana deteksi TB dan uji kepekaan untuk rifampisin. Hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam waktu kurang lebih 2 jam<sup>(15)</sup>.

- 2) Menggunakan *line probe assay* (LPA)

Dikenal sebagai *hain test/Genotype MTBDR plus* (LPA lini pertama) dan *MTBDRsl* (LPA lini kedua). LPA lini pertama dapat mendeteksi resistensi terhadap obat rifampisin dan isoniazid. Sedangkan LPA lini kedua untuk mendeteksi resistensi pada obat golongan flurokuinolon dan obat injeksi lini kedua. Saat ini program TB hanya menggunakan LPA lini kedua

Hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu kurang lebih 48 jam. Laboratorium LPA akan melakukan pemeriksaan LPA sebanyak satu sampai dua

kali dalam seminggu agar lebih efisien. Sehingga *turn around time* (TAT) pemeriksaan LPA adalah 5 hari kerja. Hasil pemeriksaan LPA lini kedua dapat menunjukkan:

- a) *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) atau *non-tuberculosis mycobacterium* (NTM)
- b) Sensitif atau resisten fluorokuinolon
- c) Sensitif atau resisten obat injeksi lini kedua<sup>(15)</sup>

## 2. Alur diagnosis TB resisten obat

Diagnosis TB resisten obat dipastikan berdasarkan uji kepekaan *M. tuberculosis* baik menggunakan metode fenotipik dengan menggunakan media padat atau media cair, maupun menggunakan metode genotipik TCM dan LPA. Penegakan diagnosis TB-RO.<sup>(15)</sup>

- a. Penegakan diagnosis TB pada terduga TB dilakukan dengan pemeriksaan TCM. Pada kondisi di mana pemeriksaan TCM tidak memungkinkan (misalnya alat TCM melampaui kapasitas pemeriksaan, alat TCM mengalami kerusakan, dll), penegakan diagnosis TB dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.<sup>(15)</sup>
- b. Jika terduga TB adalah kelompok terduga TB-RO dan terduga TB dengan HIV positif, harus tetap diupayakan untuk dilakukan penegakan diagnosis TB dengan TCM TB, dengan cara melakukan rujukan ke layanan tes cepat molekuler terdekat, diutamakan rujukan contoh uji.<sup>(15)</sup>
- c. Jumlah contoh uji dahak yang diperlukan untuk pemeriksaan TCM sebanyak 2 (dua) dengan kualitas yang bagus. Satu contoh uji untuk diperiksa TCM, satu contoh uji untuk disimpan sementara dan akan diperiksa jika diperlukan, misalnya pada hasil *indeterminate*, *error*, *invalid*, *no result*. Hasil RR-TB pada terduga TB kelompok

risiko rendah contoh uji non-dahak yang dapat diperiksa dengan TCM terdiri atas cairan serebrospinal (*cerebrospinal fluid/CSF*), jaringan biopsi, bilasan lambung (*gastric lavage*), dan aspirasi cairan lambung (*gastric aspirate*).<sup>(15)</sup>

- d. Pasien dengan hasil M.TB resisten rifampisin dari kelompok risiko rendah TB-RO harus dilakukan pemeriksaan ulang TCM menggunakan spesimen dahak baru dengan kualitas yang lebih baik. Jika terdapat perbedaan hasil pertama dan kedua, maka hasil pemeriksaan TCM terakhir yang memberikan hasil M.TB positif menjadi acuan tindakan selanjutnya. Jika hasil pemeriksaan kedua adalah M.TB negatif, *invalid, no result*, atau *error*, maka terapi diserahkan kepada pertimbangan klinis.<sup>(15)</sup>
- e. Jika hasil TCM *indeterminate*, lakukan pemeriksaan TCM ulang. Jika hasil tetap sama, berikan pengobatan TB lini 1, lakukan biakan dan uji kepekaan.<sup>(15)</sup>
- f. Pengobatan TB-RO dengan paduan standar jangka pendek segera diberikan kepada semua pasien RR-TB, tanpa menunggu hasil pemeriksaan uji kepekaan OAT lini 1 dan lini 2 keluar. Jika hasil resistensi menunjukkan MDR, lanjutkan pengobatan TB-RO. Bila ada tambahan resistensi terhadap OAT lainnya, pengobatan harus disesuaikan dengan hasil uji kepekaan OAT.<sup>(15)</sup>
- g. Pemeriksaan uji kepekaan menggunakan metode LPA lini kedua atau dengan metode konvensional.<sup>(15)</sup>
- h. Pasien dengan hasil TCM M.TB negatif, lakukan pemeriksaan foto toraks. Jika gambaran foto toraks mendukung TB dan atas pertimbangan dokter, pasien dapat didiagnosis sebagai pasien TB terkonfirmasi klinis. Jika gambaran foto toraks tidak mendukung TB kemungkinan bukan TB, dicari kemungkinan penyebab lain.<sup>(15)</sup>

### 1.1.3 Ketidapatuhan Kontrol

Kepatuhan berasal dari kata patuh yang memiliki arti disiplin atau taat. Kepatuhan pada seorang pasien didefinisikan sebagai perilaku individu terkait yang menyesuaikan atau taat pada instruksi ataupun aturan yang sudah diberikan oleh petugas kesehatan. Kepatuhan ini dapat diukur dan diobservasi secara langsung pada konteks pelaksanaan program kesehatan.<sup>(16)</sup>

Ketidapatuhan kontrol pada konteks kesehatan ini juga dapat diartikan sebagai seberapa teratur kontrol kesehatan dilakukan yang dinilai dari frekuensi kunjungan, ataupun kepatuhan terhadap pengobatan medis. Individu dapat didefinisikan patuh berobat apabila melakukan kontrol pengobatan atau kesehatan setidaknya satu kali dalam 1 bulan ke pelayanan kesehatan. Sedangkan individu yang tidak melakukan kontrol sama sekali dalam kurun waktu  $\geq 2$  bulan dianggap sebagai individu yang tidak patuh melakukan kontrol.<sup>(16)</sup>

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi tingkat kepatuhan, antara lain:<sup>(15)</sup>

#### 1. Pemahaman tentang instruksi

Memahami sebuah instruksi merupakan hal yang penting untuk menghindari kesalahan persepsi terhadap instruksi yang diberikan kepada pasien. Hal ini pun menuntut tenaga kesehatan untuk memberikan instruksi dengan jelas dan efektif menggunakan bahasa yang mudah dipahami.

#### 2. Tingkat pendidikan

Tingkat pendidikan dapat mempengaruhi tingkat kepatuhan, dikarenakan hal ini berhubungan dengan tingkat pengetahuan individu serta kemampuan untuk memahami instruksi ataupun informasi yang disampaikan.

### 3. Dukungan keluarga

Keluarga berperan terhadap tingkat kepatuhan maupun keberhasilan pengobatan seseorang. Individu dengan keluarga yang mendukung penuh sebuah terapi, rutin mengingatkan jadwal kontrol dan meminum obat, sangat berpengaruh terhadap tingkat kepatuhan maupun keberhasilan sebuah terapi.

### 4. Tingkat ekonomi

Tingkat ekonomi pada konteks ini adalah kemampuan untuk memenuhi kebutuhan hidup seorang individu. Pada individu dengan kondisi ekonomi menengah keatas memiliki kecenderungan patuh dalam upaya pengobatan dikarenakan, minimnya faktor pengaruh lain yang menghambat untuk datang berobat seperti tidak memiliki biaya.

### 5. Dukungan sosial

Memiliki lingkungan yang suportif dalam hal pengobatan juga akan berpengaruh terhadap tingkat kepatuhan berobat seseorang.

### 6. Perilaku sehat

Kebiasaan seseorang dalam menjaga kesehatan diri, dapat mendorong kepatuhan sebuah pengobatan menjadi lebih efektif.

Dalam pengobatan TB, hasil pengobatan TB didefinisikan menjadi beberapa hasil, yaitu: <sup>(1)</sup>

#### 1. Sembuh

Pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis positif pada awal pengobatan dan BTA sputum negatif atau biakan negatif pada akhir pengobatan dan memiliki hasil pemeriksaan negatif pada salah satu pemeriksaan sebelumnya. <sup>(1)</sup>

## 2. Pengobatan lengkap

Pasien TB yang telah menyelesaikan pengobatan secara lengkap dan tidak memiliki bukti gagal pengobatan tetapi juga tidak memiliki hasil BTA sputum atau biakan negatif pada akhir pengobatan dan satu pemeriksaan sebelumnya, baik karena tidak dilakukan atau karena hasilnya tidak ada.<sup>(11)</sup>

## 3. Pengobatan gagal

Pasien TB dengan hasil pemeriksaan BTA sputum atau biakan positif pada bulan kelima atau akhir pengobatan.<sup>(11)</sup>

## 4. Meninggal

Pasien TB yang meninggal dengan alasan apapun sebelum dan selama pengobatan TB.<sup>(11)</sup>

## 5. Putus obat

Pasien TB yang tidak memiliki pengobatan setelah terdiagnosis TB atau menghentikan pengobatan selama 2 bulan berturut-turut atau lebih.<sup>(11)</sup>

## 6. Tidak dievaluasi

Pasien yang tidak memiliki hasil pengobatan pada saat akhir pelaporan kohort pengobatan, termasuk pasien yang sudah pindah ke fasilitas kesehatan lain dan tidak diketahui hasil pengobatannya oleh fasilitas yang merujuk pada batas akhir pelaporan kohort pengobatan.<sup>(11)</sup>

## 7. Keberhasilan pengobatan

Jumlah kasus dengan hasil pengobatan sembuh dan lengkap.<sup>(11)</sup>

Pada pasien dengan ketidakpatuhan kontrol yang tidak sesuai dengan instruksi atau berobat dengan tidak teratur, diberikan tindakan khusus bergantung pada lama jangka waktu putus pengobatan. <sup>(11)</sup>

Pada pasien yang putus berobat selama kurang dari 1 bulan, dilakukan pelacakan serta didiskusikan terkait faktor penyebab putus berobat, lalu dilanjutkan pengobatan dosis yang tersisa sampai dosis pengobatan terpenuhi dengan dilakukan pemeriksaan ulang dahak kembali setelah menyelesaikan dosis pengobatan pada bulan ke 5. <sup>(11)</sup>

Pada pasien yang putus berobat antara 1-2 bulan, dilakukan pelacakan dan alur seperti pada pasien dengan kondisi putus berobat kurang dari 1 bulan, namun dengan mempertimbangkan hasil uji dahak terlebih dahulu. Tindakan kedua yang dilakukan adalah melanjutkan pengobatan dosis yang tersisa sampai seluruh dosis pengobatan terpenuhi apabila total dosis pengobatan sebelumnya  $\leq 5$  bulan. Apabila total dosis pengobatan sebelumnya  $\geq 5$  bulan, pada pasien dengan pengobatan kategori 1, dilakukan TCM untuk memastikan status resistensi yang apabila didapat hasil resisten, diberikan pengobatan kategori 2 dari awal. Pada pasien dengan pengobatan kategori 2, dilakukan pemeriksaan TCM untuk memastikan status resistensi pada individu tersebut, lalu dilakukan rujukan ke RS rujukan MDR-TB. <sup>(11)</sup>

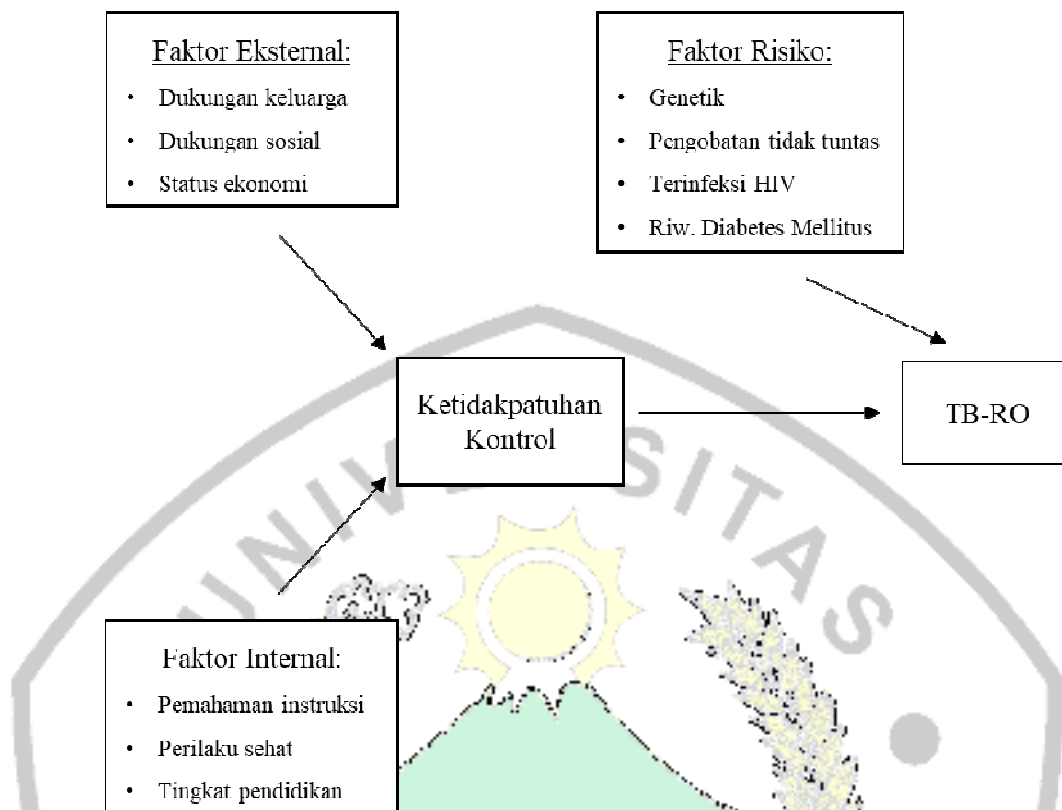
Pada pasien yang putus berobat 2 bulan atau lebih (*Loss to follow-up*), tindakan pertama adalah dilakukan pelacakan serta diskusi untuk mencari faktor penyebab putus berobat, dilakukan pemeriksaan dahak dan TCM sembari menghentikan pengobatan sementara menunggu hasil pemeriksaan. <sup>(11)</sup>

Apabila hasil BTA negatif atau pada awal pengobatan adalah pasien TB ekstra paru, tindakan kedua yang dilakukan tergantung pada keputusan pengobatan yang ditetapkan oleh dokter

didasari pada kondisi klinis pasien, apabila sudah ada perbaikan nyata pengobatan dapat dihentikan dan pasien tetap diobservasi yang apabila mengalami perburukan kondisi klinis, pasien akan diminta periksa kembali, atau belum ada perbaikan nyata yang dilanjutkan dengan pengobatan dosis yang tersisa sampai seluruh dosis pengobatan terpenuhi. Apabila salah satu atau lebih hasilnya BTA positif dan tidak ada bukti resistensi dengan dosis pengobatan sebelumnya < 1 bulan, berikan pengobatan kategori 1 mulai dari awal dan pada pasien dengan dosis pengobatan sebelumnya > 1 bulan diberikan pengobatan kategori 2 mulai dari awal. <sup>(11)</sup>

Apabila salah satu atau lebih hasilnya BTA positif dan tidak ada bukti resistensi pengobatan kategori 2 dengan dosis pengobatan sebelumnya < 1 bulan diberikan pengobatan kategori 2 mulai dari awal. Sedangkan pada pasien dengan dosis pengobatan sebelumnya > 1 bulan, dirujuk pelayanan spesialisik untuk pemeriksaan lebih lanjut. <sup>(11)</sup> Ketika terdapat kondisi salah satu atau lebih hasilnya BTA positif dan ada bukti resistensi, dilakukan tindakan kedua yaitu dilakukan rujukan ke RS rujukan MDR-TB. <sup>(11)</sup>

## 1.2 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

## 1.3 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

## 1.4 Hipotesis

Dari penjelasan di atas, maka dapat diambil hipotesis bahwa terdapat hubungan antara ketidakpatuhan kontrol pasien terhadap pengobatan tuberkulosis dengan kejadian TB-RO.