BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tuberkulosis Paru

1. Definisi

Tuberkulosis merupakan suatu penyakit menular yang ditimbulkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberkulosis*. Bakteri ini paling sering mempengaruhi organ paru-paru, meskipun organ lainnya juga dipengaruhi bakteri ini. Sedangkan tuberkulosis paru adalah salah satu tuberkulosis yang di kriteriakan berdasarkan organ tubuh yang terkena yaitu pada jaringan (parenkim) paru, tetapi tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus.[1, 9]

2. Patogenesis Tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis pada saat berhasil masuk dan menginfeksi paru-paru, maka dengan segera koloni bakteri yang terbentuk globular akan tumbuh. Melalui serangkaian reaksi imunologis, bakteri akan berusaha dihambat oleh sel paru melalui pembentukan dinding di sekeliling bakteri. Mekanisme pembentukan dinding tersebut akan membuat jaringan di sekitarnya menjadi jaringan parut dan bakteri akan menjadi *dormant*. Bentuk-bentuk *dormant* dari mekanisme pembentukan dinding tersebutlah yang sebenarnya terlihat sebagai tuberkel pada pemeriksaan foto rontgen.[10]

Beberapa penyebab yang mengakibatkan terus meningkatnya beban masalah TB antara lain :[9]

a. Pada negara yang sedang berkembang, permasalahan utama adalah kemiskinan pada berbagai kelompok masyarakat.
b. Kegagalan program TB yang sudah diterapkan selama ini, yang diakibatkan oleh :
   1) Komitmen politik dan pendanaan yang tidak memadai.

http://repository.unimus.ac.id

2) Organisasi pelayanan TB yang tidak memadai (akses oleh masyarakat yang masih kurang, penemuan kasus/ diagnosis yang tidak sesuai standar, penyediaan obat yang tidak terjamin, tidak adanya pemantauan, pencatatan dan pelaporan yang standar).
3) Penatalaksanaan kasus yang tidak memadai (diagnosis dan panduan obat yang tidak sesuai standar, gagal dalam menyembuhkan kasus yang telah didiagnosis)
4) Buruknya infrastruktur kesehatan pada negara-negara yang mengalami pergolakan masyarakat atau krisis ekonomi.

c. Penduduk dunia yang semakin meningkat dan terjadinya perubahan struktur umur kependudukan yang mengakibatkan perubahan demografik.

3. Diagnosis

Penegakan diagnosis pada kasus tuberkulosis berdasarkan gejala klinik, pemeriksaan fisik atau jasmani, pemeriksaan bakteriologi, pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan penunjang lainnya.[11, 12]

a. Gejala klinik

Gejala utama pada pasien tuberkulosis paru adalah batuk berdahak selama 2 sampai 3 minggu atau lebih serta diikuti gejala tambahan seperti dahak bercampur dengan darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan berkurang, berat badan menurun, malaise, keringat dingin pada malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan.

Gejala klinis tersebut dapat digolongkan menjadi dua, yaitu gejala lokal dan gejala sistemik, seperti yang terangkum pada tabel 1.[9,12]

http://repository.unimus.ac.id

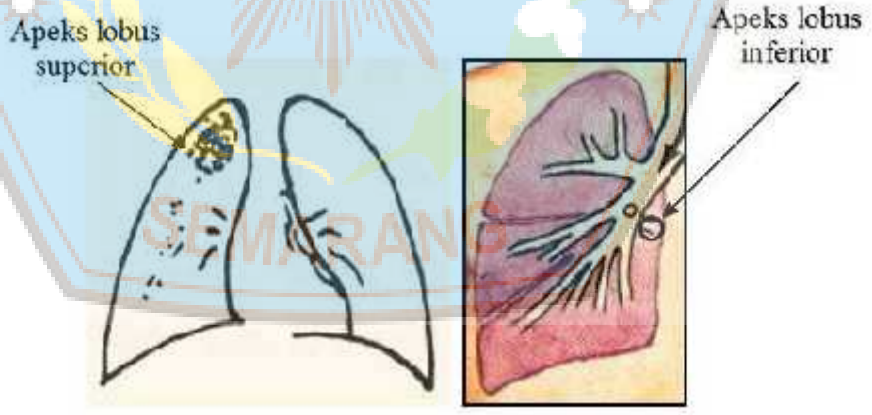
Tabel 2.1 Gejala Klinis TB Paru.[9,11,12]

Gejala respiratori	Gejala sistemik
• Batuk > 2 minggu • Batuk darah • Sesak nafas • Nyeri dada	• Demam • Malaise • Keringat malam • Anoreksia • Berat badan turun

Gejala- gejala tersebut dapat juga dijumpai pada penyakit paru lainnya seperti bronkiektasis, bronkitis kronis, asma, kanker paru dan lain-lain.[9]

b. Pemeriksaan fisik

Pada pemeriksaan kasus TB, kelainan yang terjadi tergantung pada organ yang terkena. Pada kasus TB paru, awal perkembangan penyakit tuberkulosis ini sulit sekali ditemukan adanya kelainan. Kelainan paru sering terletak di lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior serta daerah apeks lobus inferior, seperti terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Bagian Apeks Lobus Paru.[11, 12]

Umumnya dalam pemeriksaan fisik dapat ditemukan adanya suara nafas bronkial, amforik, suara nafas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum.[11]

http://repository.unimus.ac.id

c. Pemeriksaan Bakteriologi

Pemeriksaan bakteriologi sangat penting untuk menemukan kuman *M. tuberculosis* dalam penegakkan diagnosis. Diagnosis TB paru pada orang dewasa dengan ditemukannya BTA (Basil Tahan Asam) pada pemeriksaan dahak secara mikroskopis.[11, 13]

Pemeriksaan dahak dengan menggunakan 3 spesimen dahak yang diambil dalam dua hari kunjungan pasien TB paru yang berurutan berupa SPS yaitu :[9]

a. S (Sewaktu) : pengambilan dahak dilakukan pada saat suspek TB datang pada kunjungan pertama kali. Pada saat pulang, suspek TB membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan kembali dahak pagi pada hari kedua.

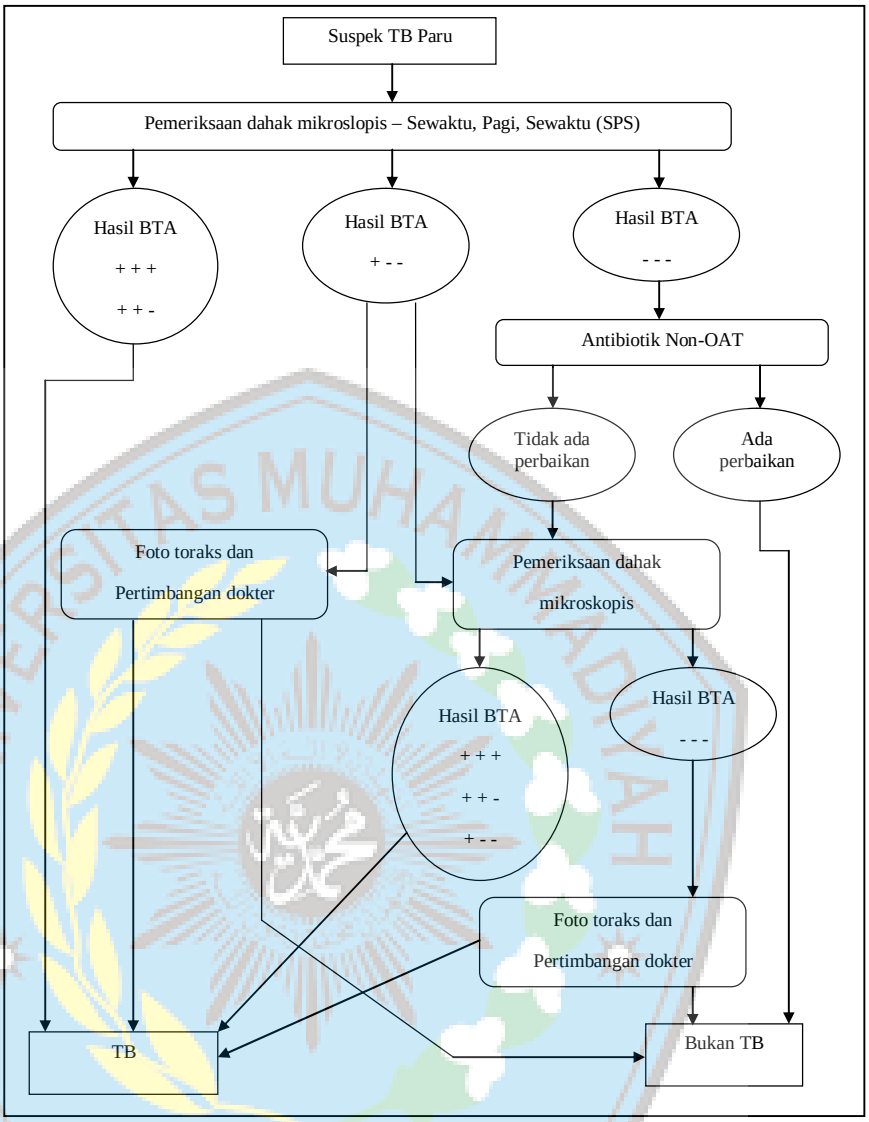
b. P (Pagi) : pengambilan dahak dilakukan di rumah pasien pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur. Pot yang terisi dahak pagi dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di UPK.

c. S (sewaktu) : pengambilan dahak dilakukan pada hari kedua, yaitu pada saat menyerahkan dahak pagi di UPK.

Spesimen dalam pemeriksaan dahak ini berbentuk cairan yang dikumpulkan dalam pot yang mempunyai mulut lebar dengan penampang 6 cm atau lebih, tutup berulir, tidak mudah pecah dan tidak bocor.[11]

Hasil pemeriksaan dahak dinyatakan positif apabila sedikitnya dua dari tiga spesimen dahak SPS menunjukkan hasil BTA positif. Apabila hanya 1 spesimen dahak saja yang positif, maka perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut yaitu foto rontgen dada atau pemeriksaan dahak SPS diulang.[13]

http://repository.unimus.ac.id



Gambar 2.Alur Diagnosis TB.[11,12]

d. Pemeriksaan Radiologik

Pemeriksaan dahak secara mikroskopis umumnya masih menjadi tindakan utama dalam penegakkan diagnosis TB paru, tetapi pada kondisi tertentu perlu dilakukan juga pemeriksaan foto rontgen dada. Pemeriksaan yang umum dilakukan adalah pemeriksaan foto toraks Postero Anterior (PA), serta pemeriksaan yang lain atas indikasi ialah foto lateral, top-lordotik, oblik, dan CT-Scan.[11, 13]

http://repository.unimus.ac.id

Gambaran radiologi yang kemungkinan merupakan lesi TB aktif adalah (1) Bayangan berawan atau nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas serta pada segmen lobus bawah, (2) Kaviti biasanya lebih dari satu dan dikelilingi oleh bayangan opak berawan, (3) Bayangan dengan bercak milier dan (4) Efusi pleura umumnya unilateral dan jarang yang bilateral.[9, 11,12] Gambaran radiologik yang kemungkinan sebagai lesi TB yang inaktif, yaitu fibrotik, kalsifikasi serta *schwarte* atau penebalan pleura.[11]

B. Pengobatan Tuberkulosis Paru

Penatalaksanaan kasus TB salah satunya meliputi penemuan pasien TB dan pengobatannya dikelola dengan menggunakan strategi *Directly Observed Treatment Short Course* (DOTS). WHO juga merekomendasikan strategi DOTS sebagai bentuk penanggulangan TB tahun 1995.[14]

Pengobatan TB dibagi dalam 2 tahap/ fase yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan 4 atau 7 bulan :[11,15]

1. Tahap Intensif
   a. Pengobatan pada tahap intensif (awal), pasien diberikan obat setiap hari dan perlu dilakukan pengawasan secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
   b. Apabila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, biasanya pasien TB menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu.
   c. Sebagian besar pasien TB tersebut dari BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam kurun waktu 2 bulan.
2. Tahap Lanjutan
   a. Pengobatan pada tahap lanjutan, pasien akan mendapatkan jenis obat yang lebih sedikit tetapi dalam jangka waktu yang lebih lama daripada tahap intensif.
   b. Tahap lanjutan ini sangat penting agar kuman *persister* mati, sehingga mencegah terjadinya kekambuhan.

http://repository.unimus.ac.id

C. *Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/AIDS)

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan virus RNA yang termasuk dalam family retroviridae dan genus lentivirus yang dapat menyebabkan imunitas tubuh pejamu menjadi turun. AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrom*) adalah suatu gejala berkurangnya kemampuan untuk mempertahankan diri dikarenakan terjadi penurunan kekebalan tubuh karena virus HIV. Kemenkes RI (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia) pada tahun 2011, memasukkan semua orang HIV positif dengan jumlah CD_4^+ ≤ 350 per µL darah dalam pemberian terapi ARV (Antiretroviral). Prosedur laboratorium untuk tes HIV, yaitu menggunakan strategi 3 dan didahului dengan konseling atau informasi singkat. Ketiga tes tersebut menggunakan reagen tes cepat atau dengan menggunakan ELISA. Pemeriksaan pertama (A1) menggunakan tes dengan sensitifitas yang tinggi (>99%), dan untuk pemeriksaan selanjutnya (A2 dan A3) menggunakan tes dengan spesifisitas tinggi (≥99%). Pemeriksaan antibodi tersebut biasanya memakan waktu agar dapat terdeteksi sekitar 2 minggu hingga 3 bulan setelah terinfeksi HIV. Apabila tes HIV yang dilakukan dalam masa tersebut menunjukkan hasil negative/ non-reaktif, sebaiknya perlu dilakukan tes ulang.[16, 17]

1. Ko-Infeksi TB-HIV

   Tuberkulosis paru merupakan suatu penyakit infeksi yang paling sering terjadi pada penderita HIV/AIDS di dunia. *Mycobacterium tuberkulosis* adalah agen menular yang muncul sebagai reaktivasi infeksi laten pada pasien imunokompromais atau sebagai suatu infeksi primer setelah penularan dari orang ke orang dalam berbagai stadium HIV.[1, 18]

   Infeksi TB sendiri dapat muncul sebagai TB paru atau TB ekstraparu pada berbagai jumlah sel CD_4^+. Tuberkulosis paru merupakan suatu infeksi yang paling sering muncul pada pasien ko-infeksi TB-HIV, sedangkan TB ekstraparu dapat timbul pada pasien dengan defisiensi imun stadium lanjut.[18]

http://repository.unimus.ac.id

Gambaran radiologi TB pada pasien yang menderita HIV dengan $CD_4^+ \leq 350$ sel/µL sama seperti gambaran TB pada umumnya, dengan predominansi adanya kelainan pada lobus paru atas, infeksi kavitas, dan terdapat juga efusi pleura. Diperkirakan hingga 10% pasien yang menderita TB dengan infeksi HIV memiliki gambaran radiologi paru yang normal. Obat Anti Tuberkulosis lini pertama digunakan dalam dosis dan jadwal yang sama untuk semua pasien, tanpa menilai stadium HIV pasien tersebut.[18, 19]

Prinsip dalam pengendalian TB tetap sama meskipun terdapat banyak pasien ko-infeksi TB-HIV. Meskipun demikian, pada populasi yang banyak terdapat pasien ko-infeksi TB-HIV maka layanan kesehatan tersebut berjuang untuk menanggulangi meluasnya dan meningkatnya jumlah pasien TB. Konsekuensinya adalah sebagai berikut:[16]

a. Overdiagnosis TB paru BTA negatif (karena kesulitan dalam menegakkan diagnosis).
b. Underdiagnosis TB paru BTA positif (karena beban kerja para petugas laboratorium).
c. Pengawasan terhadap OAT yang tidak adekuat.
d. Angka kesembuhan rendah.
e. Angka kesakitan tinggi selama masa perawatan.
f. Angka kematian tinggi selama masa perawatan.
g. Angka kegagalan tinggi karena suatu efek samping obat.
h. Tingginya angka pasien TB yang kambuh.
i. Meningkatnya penularan strain *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten obat pada pasien yang terinfeksi HIV pada lingkungan yang padat seperti lapas/rutan.

Ketika infeksi HIV berkembang maka jumlah maupun fungsi limfosit-T CD_4^+ akan menurun. Sel-sel ini mempunyai peran yang sangat penting dalam melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, sehingga sistem kekebalan tubuh menjadi kurang mampu untuk mencegah

http://repository.unimus.ac.id

perkembangan dan juga penyebaran lokal kuman ini. Tuberkulosis ekstraparu dan diseminata menjadi lebih lazim ditemukan.[16]

2. Hubungan HIV dengan MDR-TB

Pada penderita yang mudah terkena penyakit TB dapat terjadi resistensi OAT. Menurut perkiraan, separuh dari penderita yang terdiagnosis TB gagal dalam pengobatan awal dan separuh lainnya dari penderita terdiagnosis TB relaps setelah pengobatan. Perbedaan penderita TB dengan HIV dan tanpa HIV terletak pada sistem imunitasnya. Mengenai gangguan intestinal belum diketahui dengan jelas, tetapi kemungkinan ada hubungan dengan keadaan malabsorbsi obat. Faktor-faktor risiko resistensi OAT terkait HIV adalah sebagai berikut:[20]

a. Jumlah bakteri yang besar
b. Penderita dengan infeksi HIV
c. Absorbsi obat yang kurang baik

D. *Multi-Drug Resistance Tuberculosis* (MDR-TB)

Resistensi ganda atau *Multi-Drug ResistanceTuberculosis* (MDR-TB) menunjukkan adanya resistensi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin dan INH dengan atau tanpa OAT lainnya.[11, 21]

1. Kategori Resistensi OAT

Berdasarkan *Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis : emergency update* oleh WHO (2008) menyatakan bahwa resistensi OAT dinyatakan apabila hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya pertumbuhan *M. Tuberculosis in vitro* pada satu atau lebih OAT. Terdapat empat jenis kategori resistensi terhadap Obat Anti Tuberkulosis, yaitu:[21, 22]

a. *Mono-resistance* adalah kekebalan yang timbul terhadap salah satu OAT.
b. *Poly-resistance* adalah kekebalan yang timbul terhadap lebih dari satu OAT, kecuali kombinasi isoniazid dan rifampisin.
c. *Multi-Drug Resistance* (MDR) adalah kekebalan yang timbul terhadap sekurang-kurangnya isoniazid maupun rifampicin.

http://repository.unimus.ac.id

d. *Extensive-Drug Resistance* (XDR) adalah TB-MDR ditambah dengan kekebalan yang timbul terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon, dan sedikitnya salah satu dari OAT injeksi lini kedua yaitu kapreomisin, kanamisin, atau amikasin.

2. Faktor Resiko Terjadinya Resistensi OAT

Resistensi terhadap OAT pada dasarnya akibat dari pengobatan pasien Tuberkulosis yang tidak adekuat dan penularan dari pasien MDR-TB. Pengobatan yang tidak adekuat ini diakibatkan satu atau lebih kondisi berikut, yaitu :[23]

a. Cara penggunaan panduan dari OAT yang tidak tepat
b. Ketidakaturan maupun ketidakpatuhan dari pasien dalam minum obat
c. Terputusnya pasokan atau ketersediaan OAT
d. Pemakaian dosis dari OAT yang tidak tepat

3. Faktor yang Mempengaruhi Terjadinya MDR-TB

Kegagalan pada pengobatan poliresisten TB atau TB-MDR akan menyebabkan lebih banyak OAT yang resisten terhadap kuman *M. tuberculosis.* Kegagalan ini bukan hanya merugikan pasien tetapi juga meningkatkan penularan pada masyarakat.[21]

Pengobatan pasien TB yang tidak adekuat dapat menyebabkan terjadinya penularan dari pasien TB-MDR ke orang lain atau masyarakat. Faktor penyebab resitensi OAT terhadap kuman *M. tuberculosis* antara lain :[21]

a. Faktor Mikrobiologi
    1) Resisten primer
    2) Resisten yang didapat
    3) Virulensi kuman
b. Faktor Klinik
    1) Penyelenggara kesehatan
        a) Keterlambatan diagnosis
        b) Pengobatan tidak mengikuti pedoman yaitu panduan OAT yang menggunakan kategori 1 (2(HRZE)/ 4(HR)3) dan

http://repository.unimus.ac.id

kategori 2 (2(HRZE)S/ HRZE/ 5HR3E3). Kategori tersebut disediakan dalam bentuk paket berupa obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT)

c) Penggunaan panduan OAT yang tidak adekuat yaitu karena jenis obatnya yang kurang atau karena lingkungan tersebut telah terdapat resitensi yang tinggi terhadap OAT yang digunakan misal rifampisin atau INH

d) Tidak ada pedoman

e) Tidak ada / kurangnya pelatihan TB

f) Tidak ada pemantauan pengobatan

g) Fenomena *addition syndrome* yaitu suatu obat yang ditambahkan pada satu panduan yang telah gagal. Bila kegagalan ini terjadi karena kuman tuberkulosis telah resisten pada panduan yang pertama maka "penambahan" 1 jenis obat tersebut akan menambah panjang daftar obat yang resisten.

h) Organisasi program nasional TB yang kurang baik

2) Obat

a) Pengobatan TB jangka waktunya lama lebih dari 6 bulan sehingga membosankan pasien

b) Obat toksik menyebabkan efek samping sehingga pengobatan komplit atau sampai selesai gagal

c) Obat tidak dapat diserap dengan baik misal rifampisin diminum setelah makan atau ada diare

d) Regimen atau dosis obat yang tidak tepat

e) Harga obat yang tidak terjangkau

f) Pengadaan obat terputus

3) Pasien

a) Pengawas Minum Obat (PMO) tidak ada atau kurang baik

b) Kurangnya informasi atau penyuluhan

c) Kurang dana untuk berobat atau pemeriksaan penunjang

d) Efek samping obat

http://repository.unimus.ac.id

e) Sarana dan prasarana transportasi sulit/ tidak ada

f) Masalah sosial

g) Gangguan penyerapan obat

c. Faktor Program

1) Tidak ada fasilitas untuk biakan dan uji kepekaan

2) Program DOTS belum berjalan dengan baik

3) Memerlukan biaya yang besar

d. Faktor HIV/AIDS

1) Kemungkinan terjadi MDR-TB lebih besar

2) Gangguan penyerapan

3) Kemungkinan terjadi efek samping lebih besar

4. Mekanisme Resistensi OAT

a. Mekanisme Resistensi terhadap INH

Isoniazid adalah hydrasilasi dari asam isonikotinik, molekul yang larut dalam air sehingga dapat dengan mudah untuk masuk ke dalam sel. Mekanisme kerja obat ini adalah menghambat sintesis asam mikolat pada dinding sel (struktur bahan yang sangat penting pada dinding sel *Mycobacterium*), melalui jalur yang tergantung dengan oksigen seperti reaksi katalase peroksidase.[24,25,26]

Bakteri *M. tuberculosis* yang resisten terhadap isoniazid terjadi secara spontan dengan kecepatan 1 dalam 10^5-10^6 organisme. Mekanisme tersebut diperkirakan karena adanya asam amino yang mampu mengubah gen katalase peroksidase (*katG*) atau promotor pada lokus 2 gen yang dikenal sebagai *inhA*. Delesi *katG* berkaitan dengan berkurangnya aktifitas katalase dan peroksidase.[24, 26]

b. Mekanisme Resistensi terhadap Rifampisin

Rifampisin adalah suatu turunan semisintetik dari *Streptomyces mediterranei*, yang berfungsi sebagai bakterisid intraseluler maupun ekstraseluler.[26] Obat ini juga dapat menghambat sintesis RNA dengan cara mengikat atau menghambat secara khusus RNA polymerase yang tergantung DNA.[24, 25]

http://repository.unimus.ac.id

Resistensi terhadap rifampisin disebabkan karena adanya permeabilitas barier atau disebabkan karena adanya mutasi dari RNA polymerase yang tergantung DNA. Rifampisin menghambat RNA polymerase yang tergantung DNA dari mikobakterium, dan juga menghambat sintesis RNA bakteri yaitu pada formasi rantai (*chain formation*). Resistensi rifampisin akan berkembang karena adanya mutasi kromosom dengan frekuensi dan kecepatan mutasi yang tinggi, sehingga perubahan pada RNA polymerase. Resistensi terjadi pada gen untuk beta subunit dari RNA polymerase dengan terjadinya perubahan pada tempat ikatan obat tersebut.[24,25]

c. Mekanisme Resistensi terhadap Pyrazinamide

Pyrazinamide adalah suatu turunan asam nikotinik yang berperan sangat penting sebagai bakterisid jangka pendek terhadap pengobatan Tuberkulosis.[26] Obat ini akan bekerja efektif terhadap bakteri TB secara invitro pada pH asam (5,0-5,5). Pada keadaan pH yang normal, pyrazinamide tidak akan berefek atau hanya sedikit berefek.[25] Obat ini adalah bakterisid yang akan memetabolisme secara lambat organisme yang berada dalam suasana asam pada fagosit atau granuloma kaseosa. Obat tersebut akan diubah oleh basil tuberkel menjadi suatu bentuk yang aktif asam pyrazinoat. Mekanisme resistensi pyrazinamid berhubungan dengan hilangnya aktifitas pyrazinamidase sehingga tidak akan banyak diubah menjadi asam pyrazinoat.[24, 27]

d. Mekanisme Resistensi terhadap Ethambutol

Ethambutol adalah turunan ethylenediamine yang larut dalam air dan akan aktif hanya pada Mycobacteria. Ethambutol ini bekerja sebagai bakteriostatik pada dosis standar. Mekanisme utamanya dengan cara menghambat enzim arabinosyltransferase yang memperantarai polymerisasi arabinose menjadi arabinogalactan yang berada di dalam dinding sel.[24, 26]

http://repository.unimus.ac.id

Resistensi ethambutol pada *M. tuberculosis* biasanya sering berkaitan dengan mutasi *missense* pada gen *embB* yang menjadi suatu sandi untuk arabinosyltransferase. Mutasi tersebut telah ditemukan pada 70% strain yang resisten dan keterlibatan pengganti asam amino pada posisi 306 atau 406 sekitar 90% kasus.[24, 26]

e. Mekanisme Resistensi terhadap Streptomysin

Streptomysin adalah golongan aminoglikosida yang diisolasi dari *Streptomyces griseus*. Obat tersebut akan bekerja dengan menghambat sintesis protein dengan cara menggangu fungsi dari ribosomal.[24, 26]

Pada dua pertiga strain *M. tuberculosis* yang resisten terhadap streptomysin telah diidentifikasi oleh karena adanya mutasi pada satu dari dua target yaitu pada gen 16S rRNA (rrs) atau pada gen yang sudah menyandikan protein ribosomal S12 (rpsl). Kedua target tersebut diyakini terlibat pada suatu ikatan streptomysin ribosomal.[26] Mutasi yang paling utama terjadi pada rpsl. Mutasi pada rpsl tersebut telah diidentifikasi sebanyak 50% isolat yang resisten terhadap streptomysin dan mutasi pada rss sekitar 20%.[27] Pada sepertiga yang lainnya tidak ditemukan adanya mutasi. Frekuensi resistensi mutan terjadi pada 1 dari 10^5 sampai 10^7 organisme. Strain *M. Tuberculosis* yang sudah resisten terhadap streptomysin tidak akan mengalami resistensi silang pada capreomysin maupun pada amikasin.[24]

5. Diagnosis MDR-TB

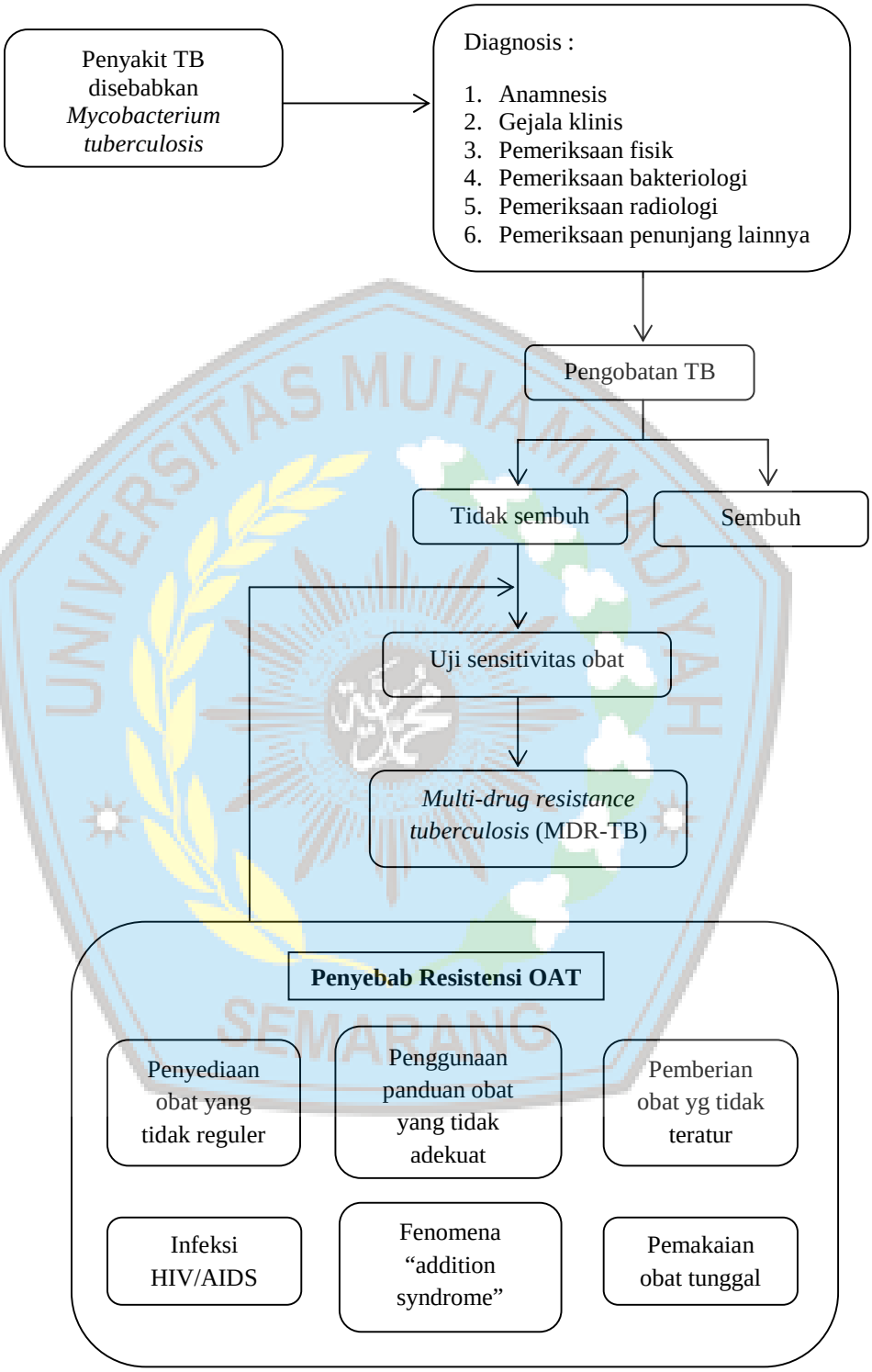
Diagnosis pada MDR-TB membutuhkan pemeriksaan uji sensitivitas obat yang sebelumnya melalui pemeriksaan biakan pada media padat atau media cair. Proses diagnosis MDR-TB membutuhkan waktu yang cukup lama, berkisar antara 6-12 minggu. Diagnosis maupun pengobatan yang cepat dan tepat pada MDR-TB didukung pengenalan faktor resiko, pengenalan kegagalan obat secara dini dan uji kepekaan obat. Beberapa metoda pemeriksaan dikembangkan tanpa melalui biakan, tetapi langsung dilakukan uji sensitivitas dari spesimen obat tersebut

http://repository.unimus.ac.id

sehingga waktu yang diperlukan akan lebih singkat, walau akurasi dan penggunaannya masih dalam penelitian lapangan. Dasar diagnosis resistensi obat ganda/ MDR yaitu pada hasil pemeriksaan mikrobiologi, dengan kata lain laboratorium mikrobiologi yang terstandarisasi dan tersertifikasi (internasional/ regional) secara kesinambungan sangat penting serta menjadi syarat utama dalam melakukan penanganan MDR-TB.[21, 28]

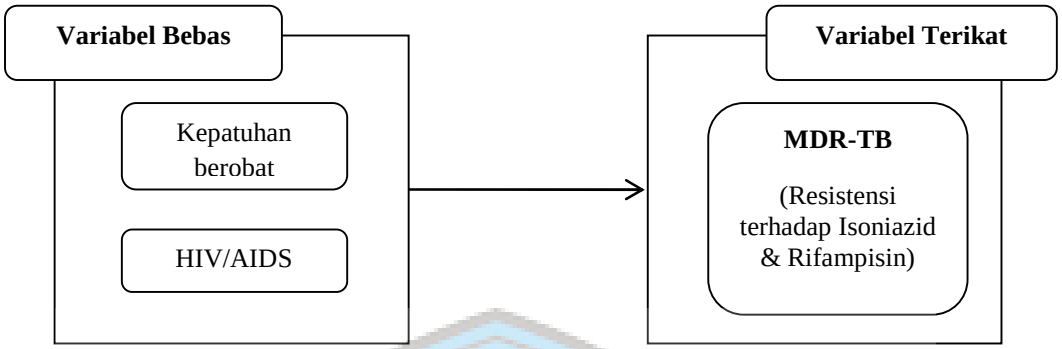
http://repository.unimus.ac.id

E. Kerangka Teori



http://repository.unimus.ac.id

F. Kerangka Konsep



G. Hipotesis

Ketidakpatuhan pengobatan dan adanya infeksi HIV/AIDS pada pasien tuberkulosis (TB) paru meningkatkan kejadian *Multi-Drug Resistance Tuberculosis* (MDR-TB) di RSUD Dr. Moewardi.

http://repository.unimus.ac.id