

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Konsep TB MDR**

##### **2.1.1 Definisi**

*Tuberculosis Multidrug Resistant* (TB MDR) didefinisikan sebagai resistensi terhadap dua agen anti-TB lini pertama yang paling poten yaitu Isoniazide (INH) dan Rifampisin. TB MDR berkembang selama pengobatan TB ketika mendapatkan pengobatan yang tidak adekuat. Hal ini dapat terjadi karena beberapa alasan; Pasien mungkin merasa lebih baik dan menghentikan pengobatan, persediaan obat habis atau langka, atau pasien lupa minum obat. Awalnya resistensi ini muncul sebagai akibat dari ketidakpatuhan pengobatan. Selanjutnya transmisi strain TB MDR menyebabkan terjadinya kasus resistensi primer. Tuberkulosis paru dengan resistensi dicurigai kuat jika kultur Basil Tahan Asam (BTA) tetap positif setelah terapi 3 bulan atau kultur kembali positif setelah terjadi konversi negatif. *Directly Observed Therapy Shortcourse* (DOTS) merupakan sebuah strategi baru yang dipromosikan oleh *World Health Organization* (WHO) untuk meningkatkan keberhasilan terapi TB dan mencegah terjadinya resistensi (Kemenkes RI, 2017).

### 2.1.2 Etiologi

TB dengan resistensi terjadi dimana basil *Mycobacterium tuberculosis Resisten* terhadap Rifampisin dan Isoniazid, dengan atau tanpa OAT lainnya (*World Health Organization*, 2015). TB resistensi dapat berupa resistensi primer dan resistensi sekunder. Resistensi primer yaitu resistensi yang terjadi pada pasien yang tidak pernah mendapat OAT sebelumnya. Resistensi primer ini dijumpai khususnya pada pasien-pasien dengan positif HIV. Sedangkan resistensi sekunder yaitu resistensi yang didapat selama terapi pada orang yang sebelumnya sensitif obat (Mc Donald, et al. 2013).

Jalur yang terlibat dalam perkembangan dan penyebaran TB MDR akibat mutasi dari gen mikobakterium tuberkulosis. Basil tersebut mengalami mutasi menjadi resisten terhadap salah satu jenis obat akibat mendapatkan terapi OAT tertentu yang tidak adekuat. Terapi yang tidak adekuat dapat disebabkan oleh konsumsi hanya satu jenis obat saja (monoterapi direk) atau konsumsi obat kombinasi tetapi hanya satu saja yang sensitif terhadap basil tersebut (indirek monoterapi). Pasien TB dengan resistensi obat sekunder dapat menginfeksi yang lain dimana orang yang terinfeksi tersebut dikatakan resistensi primer. Transmisi difasilitasi oleh adanya infeksi HIV, dimana perkembangan penyakit lebih cepat, adanya prosedur kontrol infeksi yang tidak adekuat; dan terlambatnya penegakkan diagnostik (Leitch, 2000). Ada beberapa hal

penyebab terjadinya resistensi terhadap OAT yaitu (Aditama, et al. 2006):

1. Pemakaian obat tunggal dalam pengobatan tuberculosis.
2. Penggunaan paduan obat yang tidak adekuat, yaitu jenis obatnya yang kurang atau di lingkungan tersebut telah terdapat resistensi terhadap obat yang digunakan, misalnya memberikan rifampisin dan INH saja pada daerah dengan resistensi terhadap kedua obat tersebut.
3. Pemberian obat yang tidak teratur, misalnya hanya dimakan dua atau tiga minggu lalu berhenti, setelah dua bulan berhenti kemudian berpindah dokter mendapat obat kembali selama dua atau tiga bulan lalu berhenti lagi, demikian seterusnya.
4. Fenomena-*addition syndrome* yaitu suatu obat ditambahkan dalam suatu paduan pengobatan yang tidak berhasil. Bila kegagalan itu terjadi karena kuman TB telah resisten pada paduan yang pertama, maka-penambahan (*addition*) satu macam obat hanya akan menambah panjangnya daftar obat yang resisten saja.
5. Penggunaan obat kombinasi yang pencampurannya tidak dilakukan secara baik sehingga mengganggu bioavailabilitas obat.
6. Penyediaan obat yang tidak reguler, kadang-kadang terhenti pengirimannya sampai berbulan-bulan.

### **2.1.3 Mekanisme resistensi**

Analisa secara genetik dan molekuler pada mikobakterium tuberculosis menjelaskan bahwa mekanisme resistensi biasanya didapat

oleh basil melalui mutasi terhadap target obat (Spratt, 1994) atau oleh titrasi dari obat akibat over produksi dari target. TB MDR menghasilkan secara primer akumulasi mutasi gen target obat pada individu.

#### 1. Mekanisme resistensi terhadap INH (Isoniazide)

Isoniazid merupakan hydrasilasi dari asam isonikotinic, molekul yang larut air sehingga mudah untuk masuk ke dalam sel. Mekanisme kerja obat ini dengan menghambat sintesis dinding sel asam mikolik (struktur bahan yang sangat penting pada dinding sel mikobakterium) melalui jalur yang tergantung dengan oksigen seperti reaksi katalase peroksidase (Riyanto, et al. 2006).

Mutasi mikobakterium tuberkulosis yang resisten terhadap isoniazid terjadi secara spontan dengan kecepatan 1 dalam 10<sup>5</sup>-10<sup>6</sup> organisme. Mekanisme resistensi isoniazid diperkirakan oleh adanya asam amino yang mengubah gen katalase peroksidase (katG) atau promotor pada lokus 2 gen yang dikenal sebagai inhA. Mutasi missense atau delesi katG berkaitan dengan berkurangnya aktivitas katalase dan peroksidase (Wallace, et al. 2004).

#### 2. Mekanisme resistensi terhadap Rifampisin

Rifampisin merupakan turunan semisintetik dari *Streptomyces mediterranei*, yang bekerja sebagai bakterisid intraseluler maupun ekstraseluler (Riyanto, et al. 2006. Wallace, et al.2004). Obat ini

menghambat sintesis RNA dengan mengikat atau menghambat secara khusus RNA polymerase yang tergantung DNA.

Rifampisin berperan aktif invitro pada kokus gram positif dan gram negatif, mikobakterium, chlamydia, dan poxvirus. Resistensi mutannya tinggi, biasanya pada semua populasi mikobakterium terjadi pada frekuensi 1:10<sup>7</sup> atau lebih. Resistensi terhadap rifampisin ini disebabkan oleh adanya permeabilitas barier atau adanya mutasi dari RNA polymerase tergantung DNA. Rifampisin menghambat RNA polymerase tergantung DNA dari mikobakterium, dan menghambat sintesis RNA bakteri yaitu pada formasi rantai (*chain formation*) tidak pada perpanjangan rantai (*chain elongation*), tetapi RNA polymerase manusia tidak terganggu. Resistensi rifampisin berkembang karena terjadinya mutasi kromosom dengan frekuensi tinggi dengan kecepatan mutasi tinggi yaitu 10<sup>-7</sup> sampai 10<sup>-3</sup>, dengan akibat terjadinya perubahan pada RNA polymerase. Resistensi terjadi pada gen untuk beta subunit dari RNA polymerase dengan akibat terjadinya perubahan pada tempat ikatan obat tersebut (Riyanto, et al. 2006).

### 3. Mekanisme resistensi terhadap Pyrazinamide

Pyrazinamid merupakan turunan asam nikotinik yang berperan penting sebagai bakterisid jangka pendek terhadap terapi tuberkulosis. Obat ini bekerja efektif terhadap bakteri tuberkulosis secara invitro pada pH asam (pH 5,0-5,5). Pada keadaan pH netral,

pyrazinamid tidak berefek atau hanya sedikit ber efek (Riyanto, et al. 2006). Obat ini merupakan bakterisid yang memetabolisme secara lambat organisme yang berada dalam suasana asam pada fagosit atau granuloma kaseosa. Obat tersebut akan diubah oleh basil tuberkel menjadi bentuk yang aktif asam pyrazinoat (Wallace, et al. 2004).

Mekanisme resistensi pyrazinamid berkaitan dengan hilangnya aktivitas pyrazinamidase sehingga pyrazinamid tidak banyak yang diubah menjadi asam pyrazinoat. Kebanyakan kasus resistensi pyrazinamide ini berkaitan dengan mutasi pada gen *pncA*, yang menyandikan pyrazinamidase (Wallace, et al. 2004).

#### 4. Mekanisme resistensi terhadap Ethambutol

Ethambutol merupakan turunan ethylenediamine yang larut air dan aktif hanya pada *mycobacteria*. Ethambutol ini bekerja sebagai bakteriostatik pada dosis standar. Mekanisme utamanya dengan menghambat enzim arabinosyltransferase yang memperantarai polymerisasi arabinose menjadi arabinogalactan yang berada di dalam dinding sel. Resistensi ethambutol pada *mycotuberculosis* paling sering berkaitan dengan mutasi missense pada gen *embB* yang menjadi sandi untuk arabinosyltransferase. Mutasi ini telah ditemukan pada 70% strain yang resisten dan keterlibatan pengganti asam amino pada posisi 306 atau 406 pada sekitar 90% kasus (Wallace, et al. 2004).

## 5. Mekanisme resistensi terhadap Streptomisin

Streptomisin merupakan golongan aminoglikosida yang diisolasi dari *Streptomyces griseus*. Obat ini bekerja dengan menghambat sintesis protein dengan mengganggu fungsi ribosomal<sup>14</sup>. Pada 2/3 strain *M.tuberculosis* yang resisten terhadap streptomisin telah diidentifikasi oleh karena adanya mutasi pada satu dari dua target yaitu pada gen 16S rRNA (rrs) atau gen yang menyandikan protein ribosomal S12 (rpsl).

Kedua target diyakini terlibat pada ikatan streptomisin ribosomal<sup>14</sup>. Mutasi yang utama terjadi pada rpsl. Mutasi pada rpsl telah diidentifikasi sebanyak 50% isolat yang resisten terhadap streptomisin dan mutasi pada rrs sebanyak 20%<sup>15</sup>. Pada sepertiga yang lainnya tidak ditemukan adanya mutasi. Frekuensi resistensi mutan terjadi pada 1 dari 105 sampai 107 organisme. Strain *M.tuberculosis* yang resisten terhadap streptomisin tidak mengalami resistensi silang terhadap capreomycin maupun amikasin (Wallace, et al. 2004).

### 2.1.4 Diagnosis TB MDR

Tuberkulosis paru dengan resistensi dicurigai kuat jika kultur Basil Tahan Asam (BTA) tetap positif setelah terapi 3 bulan atau kultur kembali positif setelah terjadi konversi negatif. Beberapa gambaran demografik dan riwayat penyakit dahulu dapat memberikan kecurigaan TB MDR resisten obat, yaitu 1) TB aktif yang sebelumnya mendapat

terapi, terutama jika terapi yang diberikan tidak sesuai standar terapi; 2) Kontak dengan kasus TB resistensi ganda; 3) Gagal terapi atau kambuh; 4) Infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV); 5) Riwayat rawat inap dengan wabah TB MDR (Riyanto, et al. 2006).

Diagnosis TB resistensi tergantung pada pengumpulan dan proses kultur spesimen yang adekuat dan harus dilakukan sebelum terapi diberikan. Jika pasien tidak dapat mengeluarkan sputum dilakukan induksi sputum dan jika tetap tidak bisa, dilakukan bronkoskopi. Tes sensitivitas terhadap obat lini pertama dan kedua harus dilakukan pada laboratorium rujukan yang memadai (Riyanto, et al. 2006).

Beberapa metode telah digunakan untuk deteksi resistensi obat pada TB. Deteksi resistensi obat di masa lalu yang disebut dengan metode konvensional berdasarkan deteksi pertumbuhan *M.tuberculosis*. Akibat sulitnya beberapa metode ini dan membutuhkan waktu yang lama untuk mendapatkan hasilnya, maka belakangan ini diusulkanlah teknologi baru. Yang termasuk metode terbaru ini adalah metode fenotipik dan genotipik. Pada banyak kasus, metode genotipik khususnya telah mendeteksi resistensi rifampisin, sejak saat itu metode ini dipertimbangkan sebagai petanda TB resisten khususnya pada suasana dengan prevalensi TB resisten tinggi. Sementara metode fenotipik, di lain sisi, merupakan metode yang lebih sederhana dan lebih mudah diimplementasikan pada laboratorium mikrobiologi klinik secara rutin (Martin, et al. 2007).



### 2.1.5 Penatalaksanaan TB MDR

Dasar pengobatan terutama untuk keperluan membuat regimen obat-obat anti TB, WHO *guidelines* membagi obat MDR-TB menjadi 5 group berdasarkan potensi dan efikasinya, sebagai berikut (WHO, 2015):

1. Grup pertama, pirazinamid dan ethambutol, karena paling efektif dan dapat ditoleransi dengan baik. Obat lini pertama yang terbukti sebaiknya digunakan dan digunakan dalam dosis maksimal.
2. Grup kedua, obat injeksi bersifat bakterisidal, kanamisin (amikasin), jika alergi digunakan kapreomisin, viomisin. Semua pasien diberikan injeksi sampai jumlah kuman dibuktikan rendah melalui hasil kultur negatif.
3. Grup ketiga, fluorokuinolon, obat bakterisidal tinggi, misal levofloksasin. Semua pasien yang sensitif terhadap grup ini harus mendapat kuinolon dalam regimennya.
4. Grup empat, obat bakteriostatik lini kedua, PAS (*paraaminosalicylic acid*), ethionamid, dan sikloserin. Golongan obat ini mempunyai toleransi tidak sebaik obat-obat oral lini pertama dan kuinolon.
5. Grup kelima, obat yang belum jelas efikasinya, amoksisilin, asam klavulanat, dan makrolid baru (klaritromisin). Secara *in vitro* menunjukkan efikasinya, akan tetapi data melalui uji klinis pada pasien TB MDR masih minimal.

Ada tiga cara pendekatan pembuatan regimen didasarkan atas riwayat obat TB yang pernah dikonsumsi penderita, data *drug resistance surveillance* (DRS) di suatu area, dan hasil DST dari penderita itu sendiri. Berdasarkan data di atas mana yang dipakai, maka dikenal pengobatan dengan regimen standar, pengobatan dengan regimen standar yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu penderita tersebut, dan pengobatan secara empiris yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu penderita tersebut.

Pengobatan dengan regimen standar: pembuatan regimen didasarkan atas hasil DRS yang bersifat representative pada populasi dimana regimen tersebut akan diterapkan. Semua pasien TB MDR akan mendapat regimen sama. Pengobatan dengan regimen standar yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu penderita: awalnya semua pasien akan mendapat regimen yang sama selanjutnya regimen disesuaikan berdasarkan hasil uji sensitivitas yang telah tersedia dari pasien yang bersangkutan. Pengobatan secara empiris yang diikuti dengan regimen yang sesuai dari hasil DST individu pasien: tiap regimen bersifat individualis, dibuat berdasarkan riwayat pengobatan TB sebelumnya, selanjutnya disesuaikan setelah hasil uji sensitivitas obat dari pasien yang bersangkutan tersedia. Menurut WHO guidelines 2008 membuat pentahapan tersebut sebagai berikut (*World Health Organization, 2008*):

1. Tahap pertama: gunakan obat dari lini pertama yang manapun yang masih menunjukkan efikasi
2. Tahap kedua: tambahan obat di atas dengan salah satu golongan obat injeksi berdasarkan hasil uji sensitivitas dan riwayat pengobatan
3. Tahap ketiga: tambahan obat-obat di atas dengan salah satu obat golongan fluorokuinolon
4. Tahap keempat: tambahkan obat-obat tersebut di atas dengan satu atau lebih dari obat golongan empat sampai sekurang-kurangnya sudah tersedia empat obat yang mungkin efektif
5. Tahap kelima: pertimbangkan menambahkan sekurang-kurangnya dua obat dari golongan lima (melalui proses konsultasi dengan pakar TB MDR) apabila dirasakan belum ada empat obat yang efektif dari golongan satu sampai empat.

Selain itu, ada beberapa butir dalam pengobatan TB MDR yang dianjurkan oleh WHO (2008) sebagai prinsip dasar, antara lain (*World Health Organization*, 2008): (1) Regimen harus didasarkan atas riwayat obat yang pernah diminum penderita. (2) Dalam pemilihan obat pertimbangkan prevalensi resistensi obat lini pertama dan obat lini kedua yang berada di area / negara tersebut. (3) Regimen minimal terdiri 4 obat yang jelas diketahui efektifitasnya. (4) Dosis obat diberikan berdasarkan berat badan. (5) Obat diberikan sekurang-kurangnya 6 hari dalam seminggu, apabila mungkin etambutol, pirazinamid, dan fluoro kuinolon diberikan setiap hari oleh karena

konsentrasi dalam serum yang tinggi memberikan efikasi. (6) Lama pengobatan minimal 18 bulan setelah terjadi konversi. (7) Apabila terdapat DST, maka harus digunakan sebagai pedoman terapi. DST tidak memprediksi efektivitas atau inefektivitas obat secara penuh. (8) Pirazinamid dapat digunakan dalam keseluruhan pengobatan apabila dipertimbangkan efektif. Sebagian besar penderita TB MDR memiliki peradangan kronik di parunya, dimana secara teoritis menghasilkan suasana asam dan pirazinamid bekerja aktif. (9) Deteksi awal adalah faktor penting untuk mencapai keberhasilan Pengobatan pasien TB MDR terdiri atas dua tahap, tahap awal dan tahap lanjutan. Pengobatan TB MDR memerlukan waktu lebih lama daripada pengobatan TB bukan MDR, yaitu sekitar 18-24 bulan. Pada tahap awal pasien akan mendapat Obat anti tuberkulosis lini kedua minimal 4 jenis OAT yang masih sensitif, dimana salah satunya adalah obat injeksi. Pada tahap lanjutan semua OAT lini kedua yang dipakai pada tahap awal.

### **2.1.6 Pemantauan selama pengobatan**

Pasien harus dipantau secara ketat untuk menilai respons terhadap pengobatan dan mengidentifikasi efek samping pengobatan. Gejala klasik TB-batuk, berdahak, demam dan BB menurun-umumnya membaik dalam beberapa bulan pertama pengobatan. Penilaian respons pengobatan adalah konversi dahak dan biakan. Hasil uji kepekaan TB MDR dapat diperoleh setelah 2 bulan. Pemeriksaan dahak dan biakan dilakukan setiap bulan pada fase intensif dan setiap 2 bulan pada fase

lanjutan. Evaluasi pada pasien TB MDR adalah; (1) penilaian klinis termasuk berat badan, (2) penilaian segera bila ada efek samping, (3) pemeriksaan dahak setiap bulan pada fase intensif dan setiap 2 bulan pada fase lanjutan, (4) pemeriksaan biakan setiap bulan pada fase intensif sampai konversi biakan, (5) uji kepekaan obat sebelum pengobatan dan pada kasus kecurigaan akan kegagalan pengobatan, (6) Periksa kadar kalium dan kreatinin sepanjang pasien mendapat suntikan (Kanamisin dan Kapreomisin), (7) pemeriksaan TSH dilakukan setiap 6 bulan dan jika ada tanda-tanda hipotiroid.

### **2.1.7 Penanganan efek samping obat**

Pemantauan terjadinya efek samping sangat penting pada pengobatan pasien TB MDR karena dalam paduan OAT MDR terdapat OAT lini kedua yang memiliki efek samping yang lebih banyak dibandingkan dengan OAT lini pertama. Semua OAT yang digunakan untuk pengobatan pasien TB MDR mempunyai kemungkinan untuk timbul efek samping baik ringan, sedang, maupun berat. Bila muncul efek samping pengobatan, kemungkinan pasien akan menghentikan pengobatan tanpa memberitahukan TAK/petugas fasyankes (*default*) sehingga KIE mengenai gejala efek samping pengobatan harus dilakukan sebelum pasien memulai pengobatan TB MDR. Selain itu, penanganan efek samping yang baik dan adekuat adalah kunci keberhasilan pengobatan TB MDR.

1. Pemantauan efek samping selama pengobatan.
  - a. Deteksi dini efek samping selama pengobatan sangat penting karena semakin cepat ditemukan dan ditangani maka prognosis akan lebih baik. Untuk itu, pemantauan efek samping pengobatan harus dilakukan setiap hari.
  - b. Efek samping OAT berhubungan dengan dosis yang diberikan.
  - c. Gejala efek samping pengobatan harus diketahui petugas kesehatan yang menangani pasien dan juga oleh pasien serta keluarganya.
  - d. Semua efek samping pengobatan yang dialami pasien harus tercatat dalam formulir efek samping pengobatan.
2. Tempat penatalaksanaan efek samping
  - a. Fasyankes TB MDR menjadi tempat penatalaksanaan efek samping pengobatan tergantung pada berat atau ringannya gejala.
  - b. Dokter fasyankes satelit TB MDR akan menangani efek samping ringan sampai sedang serta melaporkannya ke RS rujukan TB MDR.
  - c. Pasien dengan efek samping berat dan pasien yang tidak menunjukkan perbaikan setelah penanganan efek samping ringan atau sedang harus segera dirujuk ke RS rujukan TB MDR.

### **2.1.8 Strategi pengobatan TB MDR**

Pada dasarnya strategi pengobatan pasien TB MDR mengacu kepada strategi DOTS.

1. Semua pasien yang sudah terbukti sebagai TB MDR ataupun resistan R berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan *M. tuberculosis* secara cepat (yang dilakukan pada suspek TB MDR) dipastikan dapat mengakses pengobatan TB MDR yang baku dan bermutu.
2. Paduan OAT untuk pasien TB MDR adalah paduan standar yang mengandung OAT lini kedua. Paduan OAT tersebut dapat disesuaikan bila terjadi perubahan hasil uji kepekaan *M. tuberculosis* dengan paduan baru yang ditetapkan oleh TAK.

Bila diagnosis TB MDR telah ditegakkan maka sebelum memulai pengobatan harus dilakukan persiapan awal. Pada persiapan awal yang dilakukan adalah melakukan pemeriksaan penunjang yang bertujuan untuk mengetahui data awal berbagai fungsi organ (ginjal, hati, jantung) dan elektrolit. Jenis pemeriksaan penunjang yang dilakukan adalah sama dengan jenis pemeriksaan untuk pemantauan efek samping obat (Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya, 2017).

#### **2.1.9 Pencegahan penularan TB MDR**

Kemenkes RI (2015) memaparkan upaya pencegahan penularan TB MDR, meliputi:

1. Berkewajiban menutup mulut bila batuk, tidak membuang dahak di sembarang tempat.
2. Berkewajiban menggunakan masker.

3. Berkewajiban untuk mencuci tangan sebelum dan sesudah melakukan aktivitas.
4. Berkewajiban mengajak anggota keluarga untuk memeriksakan diri bila mempunyai gejala TB.

## **2.2 Konsep Kepatuhan**

### **2.2.1 Definisi kepatuhan**

Suparyanto (2010) didalam artikelnya tentang konsep kepatuhan menjabarkan pengertian dari barbagai referensi, meliputi: 1) Sarfino (1990) di kutip oleh Smet B. (1994) mendefinisikan kepatuhan (ketaatan) sebagai tingkat penderita melaksanakan cara pengobatan dan perilaku yang disarankan oleh dokternya atau yang lain; 2) kepatuhan adalah perilaku positif penderita dalam mencapai tujuan terapi (Degrest, et al., 1998). Menurut Decision theory (1985) penderita adalah pengambil keputusan dan kepatuhan sebagai hasil pengambilan keputusan; 3) perilaku ketat sering diartikan sebagai usaha penderita untuk mengendalikan perilakunya bahkan jika hal tersebut bisa menimbulkan resiko mengenal kesehatanya (Taylor, 1991); 4) patuh adalah suka menurut perintah, taat pada perintah atau aturan. Sedangkan kepatuhan adalah perilaku sesuai aturan dan berdisiplin. Seseorang dikatakan patuh berobat bila mau datang ke petugas kesehatan yang telah ditentukan sesuai dengan jadwal yang telah



ditetapkan serta mau melaksanakan apa yang dianjurkan oleh petugas (Lukman Ali, et al., 1999).

### **2.2.2 Proses perubahan sikap dan perilaku (teori Kelman)**

Suparyanto (2010) memaparkan proses perubahan sikap dan perilaku berdasarkan teori Kelman, yaitu: Menurut Kelman perubahan sikap dan perilaku individu dimulai dengan tahap kepatuhan, identifikasi kemudian baru menjadi internalisasi. Mula-mula individu mematuhi anjuran atau instruksi petugas tanpa kerelaan untuk melakukan tindakan tersebut dan seringkali karena ingin menghindari hukuman/sanksi jika tidak patuh atau untuk memperoleh imbalan yang dijanjikan jika mematuhi anjuran tersebut tahap ini disebut tahap kesediaan, biasanya perubahan yang terjadi dalam tahap ini bersifat sementara, artinya bahwa tindakan itu dilakukan selama masih ada pengawasan petugas. Tetapi begitu pengawasan itu mengendur atau hilang, perilaku itupun ditinggalkan. Pengawasan itu tidak perlu berupa kehadiran fisik petugas atau tokoh otoriter, melainkan cukup rasa takut terhadap ancaman sanksi yang berlaku, jika individu tidak melakukan tindakan tersebut. Dalam tahap ini pengaruh tekanan kelompok sangatlah besar, individu terpaksa mengalah dan mengikuti perilaku mayoritas kelompok meskipun sebenarnya dia tidak menyetujuinya. Namun segera setelah dia keluar dari kelompok tersebut, kemungkinan perilakunya akan berubah menjadi perilakunya sendiri.

Kepatuhan individu berdasarkan rasa terpaksa atau ketidakpahaman tentang pentingnya perilaku yang baru itu dapat disusul dengan kepatuhan yang berbeda, yaitu kepatuhan demi menjaga hubungan baik dengan petugas kesehatan atau tokoh yang menganjurkan perubahan tersebut (*change agent*). Biasanya kepatuhan ini timbul karena individu merasa tertarik atau mengagumi petugas atau tokoh tersebut, sehingga ingin mematuhi apa yang dianjurkan atau diinstruksikan tanpa memahami sepenuhnya arti dan mamfaat dari tindakan tersebut, tahap ini disebut proses identifikasi. Meskipun motivasi untuk mengubah perilaku individu dalam tahap ini lebih baik dari pada dalam tahap kesediaan, namun motivasi ini belum dapat menjamin kelestarian perilaku itu karena individu belum dapat menghubungkan perilaku tersebut dengan nilai-nilai lain dalam hidupnya, sehingga jika dia ditinggalkan petugas atau tokoh idolanya itu maka dia merasa tidak perlu melanjutkan perilaku tersebut (Suparyanto, 2010)

Perubahan perilaku individu baru dapat menjadi optimal jika perubahan tersebut terjadi melalui proses internalisasi, dimana perilaku yang baru itu dianggap bernilai positif bagi diri individu dan diintegrasikan dengan nilai-nilai lain dari hidupnya. Proses internalisasi ini dapat dicapai jika petugas atau tokoh merupakan seseorang yang dapat dipercaya (kredibilitasnya tinggi) yang dapat membuat individu memahami makna dan penggunaan perilaku tersebut serta membuat mereka mengerti akan pentingnya perilaku tersebut bagi kehidupan

mereka sendiri. Memang proses internalisasi ini tidaklah mudah dicapai sebab diperlukan kesediaan individu untuk mengubah nilai dan kepercayaan mereka agar menyesuaikan diri dengan nilai atau perilaku yang baru (Suparyanto, 2010).

### **2.2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan**

Carpenito (2000) dalam Suparyanto (2010) mengemukakan bahwa dalam hal kepatuhan, berpendapat bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat kepatuhan adalah segala sesuatu yang dapat berpengaruh positif sehingga penderita tidak mampu lagi mempertahankan kepatuhannya, sampai menjadi kurang patuh dan tidak patuh. Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan diantaranya:

#### **1. Pemahaman tentang instruksi**

Tidak seorang pun mematuhi instruksi jika ia salah paham tentang instruksi yang diberikan padanya. Dari riset yang dilakukannya menemukan bahwa lebih dari 60% responden yang di wawancarai setelah bertemu dengan dokter salah mengerti tentang instruksi yang diberikan kepada mereka. Kadang kadang hal ini disebabkan oleh kegagalan profesional kesalahan dalam memberikan informasi lengkap, penggunaan istilah-istilah medis dan memberikan banyak instruksi yang harus diingat oleh penderita.

## 2. Tingkat pendidikan

Tingkat pendidikan pasien dapat meningkatkan kepatuhan, sepanjang bahwa pendidikan tersebut merupakan pendidikan yang aktif yang diperoleh secara mandiri, lewat tahapan-tahapan tertentu. Selain itu juga semakin tua umur seseorang maka proses perkembangan mentalnya bertambah baik, akan tetapi pada umur-umur tertentu, bertambahnya proses perkembangan mental ini tidak secepat ketika berusia belasan tahun, dengan demikian dapat disimpulkan factor umur akan mempengaruhi tingkat pengetahuan seseorang yang akan mengalami puncaknya pada umur-umur tertentu dan akan menurun kemampuan penerimaan atau mengingat sesuatu seiring dengan usia semakin lanjut. Hal ini menunjang dengan adanya tingkat pendidikan yang rendah.

## 3. Kesakitan dan pengobatan

Perilaku kepatuhan lebih rendah untuk penyakit kronis (karena tidak ada akibat buruk yang segera dirasakan atau resiko yang jelas), saran mengenai gaya hidup dan kebiasaan lama, pengobatan yang kompleks, pengobatan dengan efek samping, dan perilaku yang tidak pantas.

## 4. Keyakinan, sikap dan kepribadian

Kepribadian antara orang yang patuh dengan orang yang gagal, Orang yang tidak patuh adalah orang yang mengalami depresi, ansietas, sangat memperhatikan kesehatannya, memiliki kekuatan

ego yang lebih lemah dan memiliki kehidupan social yang lebih, memusatkan perhatian kepada dirinya sendiri. Kekuatan ego yang lebih ditandai dengan kurangnya penguasaan terhadap lingkungannya. Variabel-variabel demografis juga digunakan untuk meramalkan ketidak patuhan. Sebagai contoh, di Amerika Serikat para wanita kaum kulit putih dan orang-orang tua cenderung mengikuti anjuran dokter.

#### 5. Dukungan keluarga

Dukungan Keluarga dapat menjadi faktor yang dapat berpengaruh dalam menentukan keyakinan dan nilai kesehatan individu serta menentukan program pengobatan yang akan mereka terima. Keluarga juga memberi dukungan dan membuat keputusan mengenai perawatan anggota keluarga yang sakit. Derajat dimana seseorang terisolasi dari pendampingan orang lain, isolasi sosial, secara negatif berhubungan dengan kepatuhan.

#### 6. Tingkat ekonomi

Tingkat ekonomi merupakan kemampuan finansial untuk memenuhi segala kebutuhan hidup, akan tetapi ada kalanya penderita TB MDR sudah pensiun dan tidak bekerja namun biasanya ada sumber keuangan lain yang bisa digunakan untuk membiayai semua program pengobatan dan perawatan sehingga belum tentu tingkat ekonomi menengah ke bawah akan mengalami ketidakpatuhan dan sebaliknya tingkat ekonomi baik tidak terjadi ketidakpatuhan.

## 7. Dukungan sosial

Dukungan sosial dalam bentuk dukungan emosional dari anggota keluarga teman, waktu, dan uang merupakan faktor penting dalam kepatuhan contoh yang sederhana, jika tidak ada transportasi dan biaya dapat mengurangi kepatuhan penderita. Keluarga dan teman dapat membantu mengurangi ansietas yang disebabkan oleh penyakit tertentu, mereka dapat menghilangkan godaan pada ketidakpatuhan dan mereka seringkali dapat menjadi kelompok pendukung untuk mencapai kepatuhan. Dukungan sosial nampaknya efektif di negara seperti Indonesia yang memiliki status sosial lebih kuat, dibandingkan dengan negara-negara barat.

## 8. Perilaku sehat

Perilaku sehat dapat di pengaruhi oleh kebiasaan, oleh karena itu perlu dikembangkan suatu strategi yang bukan hanya untuk mengubah perilaku tetapi juga dapat mempertahankan perubahan tersebut. Sikap pengontrolan diri membutuhkan pemantauan terhadap diri sendiri, evaluasi diri dan penghargaan terhadap diri sendiri terhadap perilaku yang baru tersebut.

## 9. Dukungan profesi keperawatan (kesehatan)

Dukungan profesi kesehatan merupakan faktor lain yang dapat mempengaruhi perilaku kepatuhan penderita. Dukungan mereka terutama berguna pada saat penderita menghadapi kenyataan bahwa perilaku sehat yang baru itu merupakan hal yang penting. Begitu

juga mereka dapat mempengaruhi perilaku penderita dengan cara menyampaikan antusias mereka terhadap tindakan tertentu dari penderita, dan secara terus menerus memberikan yang positif bagi penderita yang telah mampu beradaptasi dengan program pengobatannya.

#### **2.2.4 Strategi untuk meningkatkan kepatuhan**

Menurut Suparyanto (2010) berbagai strategi telah dicoba untuk meningkatkan kepatuhan adalah: 1) dukungan profesional kesehatan. Dukungan profesional kesehatan sangat diperlukan untuk meningkatkan kepatuhan, contoh yang paling sederhana dalam hal dukungan tersebut adalah dengan adanya teknik komunikasi. Komunikasi memegang peranan penting karena komunikasi yang baik diberikan oleh profesional kesehatan baik dokter atau perawat dapat menanamkan kepatuhan bagi pasien; 2) dukungan sosial. Dukungan sosial yang dimaksud adalah keluarga. Para profesional kesehatan yang dapat meyakinkan keluarga pasien untuk menunjang peningkatan kesehatan pasien maka ketidakpatuhan dapat dikurangi; 3) perilaku sehat. Modifikasi perilaku sehat sangat diperlukan. Untuk pasien dengan halusinasi diantaranya adalah tentang bagaimana cara untuk mengurangi resiko kekambuhan ataupun resiko mencederai, baik diri sendiri maupun orang lain. Usaha peningkatan harga diri dan kontrol secara teratur atau minum obat anti psikosis sangat perlu bagi pasien halusinasi; dan 4) Pemberian informasi. Pemberian informasi yang jelas

pada pasien dan keluarga mengenai penyakit yang dideritanya serta cara pengobatannya.

### **2.2.5 Pengukuran kepatuhan**

Menurut Suparyanto (2010) kepatuhan sulit dianalisa, karena sulit untuk didefinisikan, sulit diukur dan terdapat banyak faktor. Biasanya kepatuhan atau ketaatan berhubungan dengan minum obat (tidak cukup minum obat, minum obat terlalu banyak, dan minum obat tanpa resep). Metode-metode untuk mengukur sejauh mana para klien mematuhi nasihat dokter dengan baik meliputi laporan klien, laporan dokter, perhitungan pil, observasi langsung dan hasil pengamatan. Kategori kepatuhan dalam berobat: 1) Rendah (0-33,3%); 2) Sedang (33,4-66,6%); dan 3) Tinggi (66,7-100%).

### **2.2.6 Kepatuhan dalam berobat**

Menurut Sackett (1976) yang dikutip oleh Makhfudli (2010) kepatuhan klien diartikan sebagai “sejauh mana perilaku klien sesuai dengan ketentuan yang diberikan oleh professional kesehatan”.

Kepatuhan klien meliputi kepatuhan berobat, kepatuhan dalam kontrol serta kepatuhan dalam mengambil obat (Kemenkes, 2016).



Menurut Feurstein, et al. (1986) yang dikutip Makhfudli (2010), terdapat 5 faktor yang mendukung kepatuhan klien, antara lain:

#### 1. Pendidikan

Pendidikan klien dapat meningkatkan kepatuhan, sepanjang bahwa pendidikan tersebut merupakan pendidikan yang aktif seperti penggunaan buku-buku dan kaset oleh klien secara mandiri.

#### 2. Akomodasi

Suatu usaha harus dilakukan untuk memahami ciri kepribadian klien yang dapat mempengaruhi kepatuhan. Sebagai contoh, klien yang lebih mandiri harus dapat merasakan bahwa ia dilibatkan secara aktif dalam program pengobatan, sementara klien yang lebih mengalami ansietas dalam menghadapi sesuatu, harus diturunkan dahulu tingkat ansietasnya dengan cara meyakinkan dia atau dengan teknik-teknik lain sehingga ia termotivasi untuk mengikuti anjuran pengobatan.

#### 3. Modifikasi faktor lingkungan dan sosial

Hal ini berarti membangun dukungan sosial dari keluarga dan teman-teman. Kelompok-kelompok pendukung dapat dibentuk untuk membantu kepatuhan terhadap program-program pengobatan.

#### 4. Perubahan model terapi

Program-program pengobatan dapat dibuat sesederhana mungkin, dan klien terlibat aktif dalam pembuatan program tersebut.

## 5. Meningkatkan interaksi professional kesehatan dengan klien

Adalah suatu hal penting untuk memberikan umpan balik pada klien setelah memperoleh informasi tentang diagnosis. Klien membutuhkan penjelasan tentang diagnosisnya saat ini, apa penyebabnya, dan apa yang dapat mereka lakukan dengan kondisi seperti itu.

Menurut Permatasari (2005) yang dikutip oleh Makhfudli (2010) faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat kepatuhan klien TB MDR dalam menjalani program pengobatannya antara lain sebagai berikut:

### 1. Rasa bosan

Seseorang yang telah didiagnosa suatu penyakit yang memerlukan pengobatan dalam jangka waktu yang lama pasti akan merasa bosan dengan terapi atau pengobatan yang dijalani. Pengobatannya pada TB MDR memerlukan waktu yang lama dalam pengobatannya. Waktu untuk pengobatan TB MDR adalah 19-24 bulan.

### 2. Tingkat pengetahuan

Pengetahuan masyarakat tentang TB MDR sampai saat ini masih kurang. Hal ini diketahui dari banyaknya anggapan yang salah di masyarakat yang dapat menghambat program pengobatan dan pemberantasannya. Masyarakat masih beranggapan bahwa penyakit TB MDR merupakan penyakit kutukan dan keturunan atau karena

guna-guna. Untuk itu diperlukan penyuluhan pada masyarakat tentang penyakit TB MDR, bagaimana cara penularannya dan bagaimana cara pengobatannya. Dan tidak kalah pentingnya dalam penyuluhan yaitu memberikan penjelasan kepada masyarakat bahwa pengobatan TB MDR memang memerlukan waktu yang lama.

### 3. Tempat atau jarak pelayanan kesehatan

Jika jarak antara tempat tinggal dengan tempat pelayanan kesehatan sangat berpengaruh terhadap kepatuhan berobat pada klien TB MDR. Bagi klien yang berada di kota mudah untuk melakukan pengobatan dikarenakan jarak antara tempat tinggal dengan tempat pengobatan dekat. Begitupun sebaliknya, jika klien berada di desa atau tempat tinggalnya jauh dengan tempat pengobatan, maka akan mengalami kesulitan dalam mengakses pengobatannya.

### 4. Budaya

Masih banyak anggapan masyarakat tentang TB MDR merupakan penyakit keturunan yang sulit untuk disembuhkan, hal ini membuat klien menjadi malu untuk berinteraksi dengan orang lain dan malu untuk berobat, untuk itu masyarakat perlu mengenal tentang TB MDR secara jelas.

Mantra (1992) dalam Makhfudli (2010) mengemukakan bahwa jika individu dilihat sebagai anggota suatu kelompok, atau sebagai anggota masyarakat, maka unsur-unsur yang dibutuhkan agar ia melakukan

kepatuhan adalah: 1) pengetahuan atau pengertian tentang apa yang akan dilakukan; 2) keyakinan atau kepercayaan tentang manfaat dan kebenaran dari apa yang akan dilakukan; 3) sarana yang diperlukan untuk melakukan; 4) norma atau dukungan kelompok sosial dengan *support* bahwa yang dilakukannya itu benar atau bisa diterima oleh kelompoknya; dan 5) dorongan atau motivasi untuk berbuat yang dilandasi oleh kebutuhan yang dirasakan.

Menurut Taylor (1991) dalam Makhfudli (2010) ada beberapa variabel yang berhubungan dengan kepatuhan:

#### 1. Ciri-ciri kesehatan dan pengobatan

Perilaku kepatuhan lebih rendah untuk penyakit kronis karena tidak ada akibat buruk yang langsung dirasakan pengobatan yang kompleks dan pengobatan dengan efek samping. Tingkat kepatuhan rata-rata minum obat untuk penyembuhan penyakit akut (kasus baru) dengan pengobatan jangka pendek adalah sekitar 78%. Pada penyakit kronis dengan pengobatan jangka panjang, tingkat kepatuhan minum obat menurun sampai 54%.

#### 2. Ciri-ciri individu

Variabel demografi juga digunakan untuk meramal kepatuhan seseorang, sebagai contoh di Amerika Serikat para wanita kulit putih dan orang tua cenderung mematuhi aturan dokter.

### 3. Komunikasi antara penderita dengan petugas kesehatan

Berbagai aspek komunikasi antara penderita dengan petugas mempengaruhi tingkat kepatuhan, misalnya informasi dengan pengawasan dari petugas yang cukup, kepuasan terhadap aspek hubungan emosional dengan petugas, kepuasan terhadap pengobatan yang diberikan, frekuensi pengawasan, dukungan dan tindak lanjut juga penting.

### 4. Variabel sosial

Hubungan antara dukungan sosial dengan kepatuhan telah dipelajari secara luas. Secara umum orang-orang yang merasa menerima perhatian dan pertolongan yang mereka butuhkan dari seseorang atau sekelompok orang biasanya cenderung lebih mudah mengikuti nasehat medis dari pada klien yang kurang mendapat dukungan sosial. Keluarga memegang peran yang sangat penting dalam pengelolaan medis, baik pada anak, remaja ataupun dewasa misalnya pengangguran pengaruh normative pada klien yang mungkin memudahkan atau menghambat perilaku kepatuhan. Becker (1987) bahkan menyarankan bahwa interaksi keluarga harus diintegrasikan pada proses pengobatan dini.

### 5. Persepsi dan harapan klien

Variabel-variabel *Health Belief Model* bahwa kepatuhan sebagai fungsi dari keyakinan tentang kesehatan, ancaman yang dirasakan,

persepsi kekebalan, pertimbangan mengenai hambatan/kerugian (biaya, waktu), dan keuntungan (efektifitas pengobatan).

Kemenkes (2016) menjelaskan bahwa angka default adalah persentase klien TB MDR yang default diantara seluruh klien TB MDR yang diobati dalam kurun waktu tertentu. Angka ini dihitung untuk mengetahui kepatuhan pengobatan klien TB MDR. Angka Default sebaiknya <5% pada setiap rumah sakit.

### **2.2.7 Evaluasi Kepatuhan Pasien terhadap Pengobatan**

Kepatuhan pasien terhadap pengobatan dapat dievaluasi dengan berbagai metode (Düsing, Lottermoser, & Mengden, 2011).

#### **1. *Medication Event Monitoring Systems (MEMS)***

MEMS merupakan standar emas bagi pengukuran kepatuhan pasien. Metode ini menggunakan wadah obat khusus yang dilengkapi dengan mikrosirkuit yang mengirim data ke komputer setiap wadah tersebut dibuka dan ditutup. Oleh karena itu, MEMS dapat mengukur kepatuhan pasien dengan tepat, termasuk mengetahui ketepatan dosis harian dan interval antardosis secara akurat.

#### **2. *Pill count (Hitung pil)***

Pengukuran kepatuhan dengan metode ini dilakukan dengan menghitung sisa obat yang tidak dihabiskan oleh pasien. Metode hitung pil ini biasa digunakan dalam penelitian kepatuhan pasien terhadap pengobatan jangka panjang, misalnya diabetes mellitus.

Kelemahan dari metode ini adalah mudah dimanipulasi oleh pasien. Selain itu, waktu meminum obat juga tidak dapat diketahui secara pasti.

3. *Refilling* (Pengisian ulang)

Metode ini merupakan modifikasi dari metode hitung pil. Pada pengukuran dengan metode ini, obat tidak diberikan seluruhnya pada pasien, tetapi dalam jangka waktu tertentu pasien harus kembali ke apotek untuk mendapatkan stok dosis selanjutnya. Oleh karena itu, penggunaan metode ini dapat membantu mengetahui diskontinyu obat.

4. *Chemical markers* (Penanda kimia)

Pengukuran kepatuhan dilakukan dengan menggunakan penanda kimia, seperti digoksin dan fenobarbital, dalam dosis kecil yang dimasukkan ke dalam obat yang diresepkan. Metode ini membutuhkan formulasi spesial dan harus divalidasi variabel-variabel farmakokinetika (bioavailabilitas).

5. *Drug monitoring* (Monitoring obat)

Penggunaan metode ini membutuhkan sampel darah yang diambil berkali-kali. Selain itu, diperlukan adanya analisis metode dan tergantung pada availabilitas uji yang sensitif.

6. *Self-report* (Laporan diri)

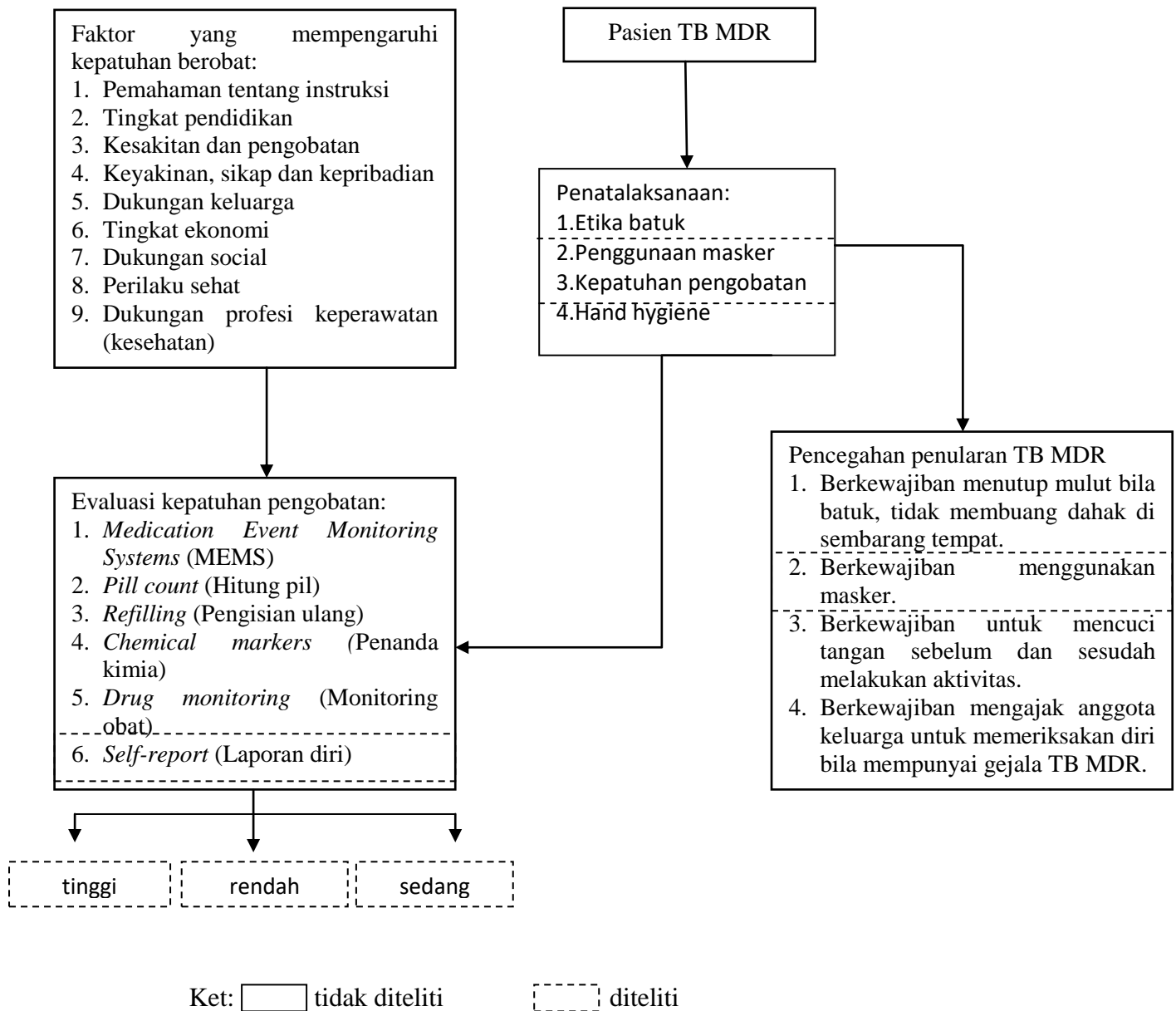
Evaluasi kepatuhan dengan metode ini biasanya menggunakan kuesioner sebagai data primer. Pasien ditanya mengenai pernah

tidaknya lupa meminum obat, menggunakan obat untuk tujuan lain, memberikan obat kepada orang lain, dan sebagainya.

Dibandingkan dengan seluruh metode pengukuran kepatuhan pasien, penghitungan sisa pil dan penggunaan kuesioner merupakan cara yang paling sederhana. Namun demikian, kuesioner dianggap lebih baik untuk mengevaluasi kepatuhan karena dapat mengetahui sikap dan pandangan pasien terhadap pengobatan yang dijalani (Osterberg, Lars, Terrence Blaschke, 2005).



### 2.3 Kerangka Konseptual



Gambar 2.1 Kerangka Konseptual