

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Tuberculosis Multidrug Resistant (TB MDR)*

Tuberculosis Multidrug Resistant (TB MDR) adalah *Mycobacterium tuberculosis* yang resistant terhadap dua obat antituberculosis (OAT) lini pertama yaitu Rifampisin (RMP) dan Isoniazid (INH) secara bersamaan, dengan atau tanpa diikuti oleh OAT lini pertama lainnya, seperti etambutol (E), pirazinamid (Z), Streptomisin (S) (WHO, 2021). Klasifikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* :

Klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis* :

Kingdom : Bacteria

Filum : Actinobacteria

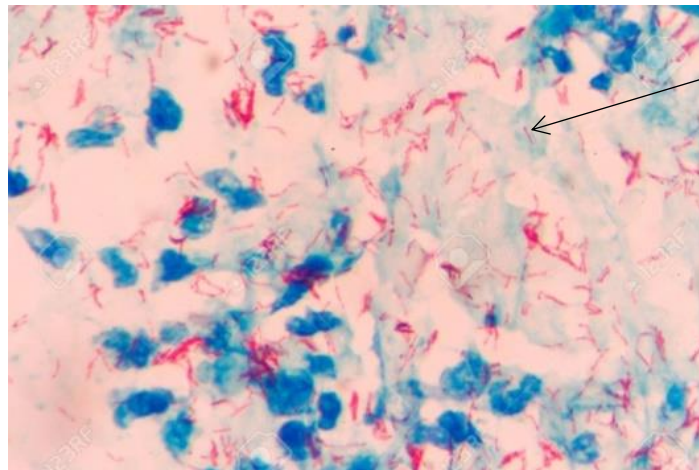
Ordo : Actinomycetales

Sub Ordo : Cornynebacteriaceae

Famili : Mycobacteriaceae

Genus : Mycobacterium

Spesies : *Mycobacterium tuberculosis*



Sumber : Rumah Sakit Permata Keluarga Husada Grup
2.1 Gambar *Mycobacterium tuberculosis*

Beberapa penyebab terjadinya TB MDR yaitu pasien TB yang gagal pengobatan kategori 1 dan kategori 2, pasien TB yang sedang melakukan pengobatan kategori 2 namun tidak konversi setelah 3 bulan

pengobatan, pasien TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi setelah 2 bulan pengobatan, pasien TB dengan kasus kambuh, pasien TB yang lalai dalam meminum obat, pasien TB yang mempunyai riwayat kontak dengan pasien TB-RO dan pasien yang memiliki koinfeksi TB-HIV (Permenkes, 2016). Secara global, pada tahun 2020 jumlah penderita TB MDR sebanyak 150.339, dimana pada tahun 2020 mengalami penurunan jumlah pasien sebesar 15% dari total 177.100 penderita pada tahun 2019. Pasien yang melakukan pengobatan dari tahun 2018-2020 sekitar 482.683 dari 1,5 juta, dimana data tersebut hanya mencapai 32% dari target yang telah ditentukan (WHO, 2021).

Indonesia termasuk dalam 10 negara yang memiliki kasus TB MDR yang cukup tinggi, dimana sampai bulan November 2022 terdapat 10.145 pasien TB MDR. Jumlah tersebut mengalami kenaikan dibandingkan dengan tahun 2021, dimana pada tahun 2021 terdapat 8.258 pasien TB MDR (Kementerian Kesehatan RI, 2022).

2. Proses terjadinya resistant bakteri

Resistensi pada obat OAT bukannya hanya dapat terjadi akibat adanya pengobatan yang tidak adekuat tetapi dapat juga disebabkan oleh munculnya strain resistant yang ditransmisikan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (terjadi secara alamiah). Resistensi secara alamiah dapat terjadi karena adanya dinding sel yang hidrofobik yang berperan dalam pertahanan permeabilitas. Sedangkan resistensi akibat obat yang tidak adekuat terjadi akibat antibiotic yang tidak dapat membunuh bakteri yang disebabkan oleh adanya mutasi gen didalam tubuh pasien (Kementerian Kesehatan, 2020). Terjadinya TB MDR disebabkan oleh adanya sejumlah mutasi pada sejumlah gen yang mengkode sensitivitas *Mycobacterium tuberculosis* (Kurniati, 2010).

Resistensi pada INH disebabkan oleh adanya mutasi gen *InhA* dan gen *katG* dimana gen-gen tersebut berfungsi sebagai pengkode enzim katalase peroksidase yang dibutuhkan untuk mengaktivasi INH kedalam tubuh sebagai *pro-drug* (senyawa yang tidak aktif) menjadi zat beracun. Dimana zat beracun tersebut akan mempengaruhi asam mycolat yang merupakan komponen

penting dalam dinding bakteri, sehingga jika asam mycolat terhambat maka akan menyebabkan bakteri rentan terhadap paparan radikal dan faktor lingkungan lainnya (Almeida, 2011).

Rifampisin juga memiliki efek bakterisidal yang bekerja dengan cara menghambat sintesis asam nukleat dimana target utama dari rifampisin yaitu RNA polymerase untuk menghambat terjadinya proses transkripsi yang dapat menyebabkan bakteri mati. RNA polymerase terdiri dari 4 subunit yang dikodekan dengan *rpoA*, *rpoB*, *rpoC* dan *rpoD* (Almeida, 2010). Secara spesifik rifampisin akan berikatan dengan subunit beta-RNA polymerase yang dikodekan dengan *rpoB*, dimana gen *rpoB* tersebut digunakan untuk menghambat transkripsi yang dapat membunuh organisme. Sehingga dengan adanya mutasi gen *rpoB* maka ikatan antara rifampisin dan subunit-beta tidak terjadi yang menyebabkan bakteri tetap hidup atau terjadi resistant rifampisin (Johnson, 2006).

Pengobatan TB juga dapat menyebabkan hambatan selektif pada populasi kuman *Mycobacterium tuberculosis* sehingga kuman tersebut sensitive untuk dibunuh, sementara itu populasi mutan akan berproduksi dan menyebabkan terjadinya resistant terhadap OAT (Kementerian Kesehatan, 2020). Resistensi dapat terjadi pada orang yang belum pernah mendapatkan pengobatan atau belum pernah mengonsumsi OAT, biasanya resistensi ini terjadi karena terinfeksi dari orang dengan TB MDR. Sementara itu resistensi juga dapat terjadi pada orang yang sudah melakukan pengobatan yaitu ketika pasien dengan gagal pengobatan, pasien dengan kasus kambuh atau kembali setelah putus berobat. Kuman dapat menjadi resistant selama pengobatan dan pasien dapat mengalami reinfeksi kembali dari orang dengan TB MDR (Kementerian Kesehatan, 2020).

3. Diagnosis TB MDR

a. Diagnosis Laboratorium TB MDR

Diagnosis TB MDR ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* dengan menggunakan metode tes cepat molekuler (TCM) dan metode konvensional (*Lowenstein Jensen/LJ* dan *MGIT*) (Permenkes. 2016).

1) Pemeriksaan Molekuler

a) Tes Cepat Molekuler

Pemeriksaan tes cepat molekuler (TCM) dengan menggunakan metode Xpert MTB/RIF merupakan alat yang digunakan untuk amplifikasi asam nukleat dengan otomatis untuk melihat bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* dan gen resistensi dalam waktu kurang lebih 2 jam (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

b) Pemeriksaan *Line Probe Assay* (LPA)

Pemeriksaan LPA adalah pemeriksaan secara genotipik dan biasanya digunakan untuk menentukan ada tidaknya resistant MTB terhadap obat antituberculosis (OAT). LPA terbagi menjadi 2 yaitu lini pertama untuk melihat resistant terhadap obat rifampisin, isoniazid dan prothionamide sedangkan lini dua untuk melihat resistant terhadap obat golongan flurokuinolon dan obat injeksi lini kedua. Pemeriksaan LPA diperoleh hasil dalam waktu kurang lebih 48 jam (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

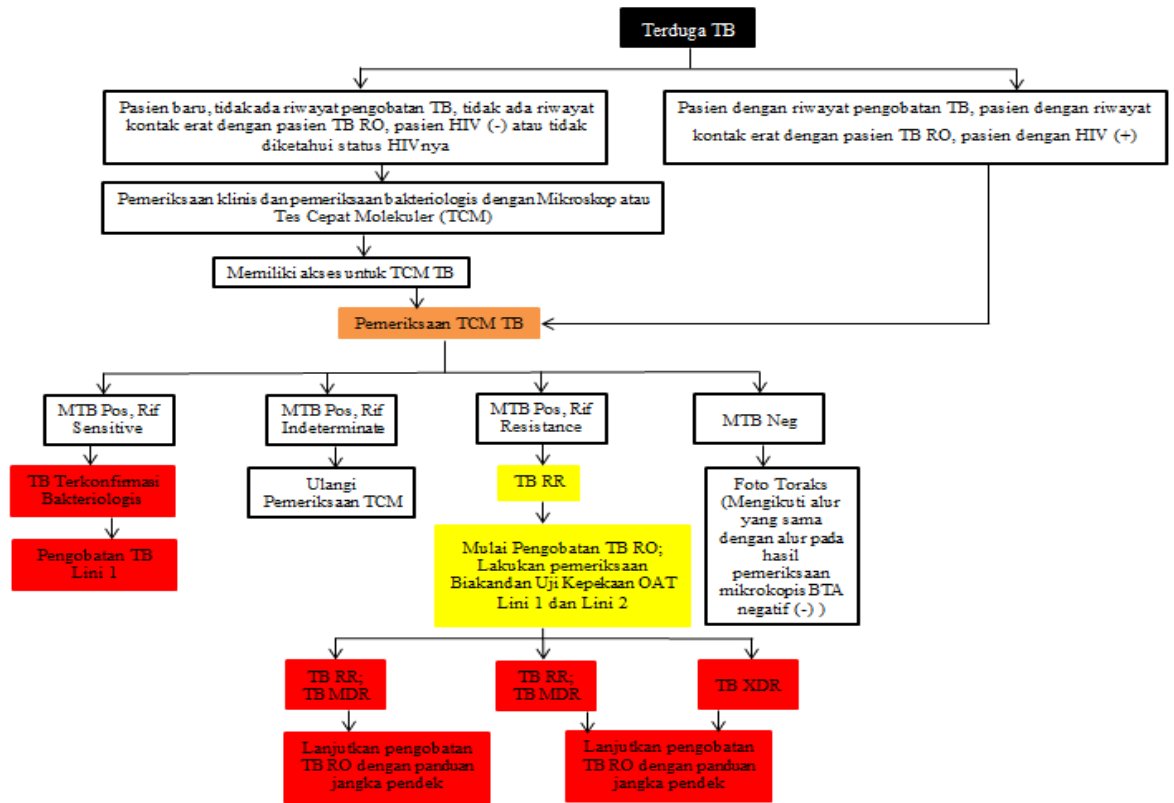
2) Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan digunakan untuk menumbuhkan dan meidentifikasi *Mycobacterium tuberculosis* dengan menggunakan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) dan media padat (*Lowenstein Jensen*). Namun pemeriksaan ini memerlukan waktu yang lama yaitu 3-8 minggu untuk media padat (*Lowenstein Jensen*) dan 1-2 minggu untuk media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

3) Pemeriksaan uji kepekaan secara fenotipik

Uji ini dilakukan digunakan untuk menentukan ada tidaknya resistant MTB terhadap obat antituberculosis (OAT) dengan menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*). Uji kepekaan obat tersebut harus dilakukan di laboratorium yang telah mendapatkan sertifikat nasional maupun internasional dan lulus uji *Quality Assurance* (QA) atau pematapan mutu obat (Kementerian Kesehatan, 2020).

b. Alur Diagnosis TB MDR



Sumber : Kementerian Kesehatan, 2021

2.2 Gambar alur diagnosa TB MDR

4. Pengobatan TB MDR

a. Prinsip Pengobatan TB MDR

Pengobatan pasien TB MDR mengacu pada kepada startegi DOTS.

- 1) Pengobatan diberikan pada pasien yang memiliki hasil pemeriksaan TB MDR baik dari hasil pemeriksaan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* dengan TCM maupun metode konvensional.
- 2) Paduan pengobatan yang digunakan adalah obat antituberculosis lini pertama dan kedua.
- 3) Sebelum melakukan pengobatan, pasien akan melakukan pemeriksaan penunjang.
- 4) Saat memulai pengobatan serta adanya perubahan dosis diputuskan oleh dokter atau tim ahli klinis yang sudah terlatih, serta tim terapis jika diperlukan.
- 5) Pasien yang memiliki komplikasi dan keluhan saja yan akan dirawat baik di Rumah sakit maupun fasyankes.

- 6) Pasien TB MDR yang sedang memulai pengobatan di Rumah sakit rujukan dapat melanjutkan pengobatan di fasyankes atau puskesmas terdekat.

Tidak ada kriteria tertentu yang dapat menyebabkan pasien TB MDR dieksklusi dari pengobatan. Namun ada beberapa hal yang harus diperhatikan oleh petugas fasyankes yang menangani TB MDR yaitu adanya penyakit penyerta yang berat, wanita yang sedang hamil, kelainan fungsi hati serta epilepsy (Permenkes RI, 2016).

b. Panduan pengobatan TB MDR

Pengobatan pasien TB MDR menggunakan panduan yang sesuai dengan standar obat yang terdiri dari obat antituberculosis lini pertama dan lini kedua, yaitu :

1) Panduan minum obat jangka panjang tanpa injeksi (18-24 bulan)

a. Panduan pengobatan yang diberikan ialah :

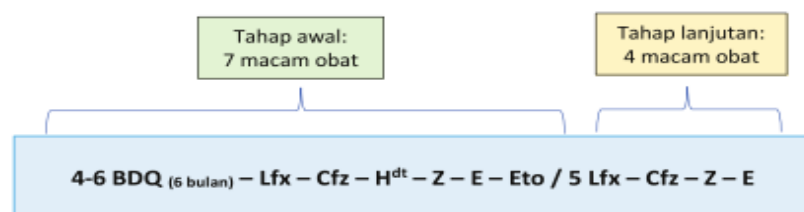
6 Bdq – Lfx atau Mfx – Lzd – Cfz – Cs / 14 Lfx atau Mfx– Lzd – Cfz – Cs

Sumber : Kementerian Kesehatan RI, 2020.

2.4 Gambar panduan minum obat jangka panjang

Panduan ini diberikan untuk pasien yang resistant terhadap florokuinolon, pasien TB XDR, pasien yang gagal pengobatan jangka pendek sebelumnya, pasien yang resistant terhadap pengobatan lini pertama (Bedaquiline, Clofazimine atau Linezolid), ibu hamil dan menyusui (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

b. Panduan minum obat jangka pendek tanpa injeksi (9-11 bulan)



Sumber : Kementerian Kesehatan RI, 2020.

2.5 Gambar panduan minum obat jangka pendek

Panduan ini diberikan untuk pasien yang diperkirakan tidak resistant terhadap fluorokuinolon, tidak sedang hamil dan menyusui, bukan

kasus TB berat, pasien dengan ko-infeksi HIV (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

c. Efek samping obat

Tabel 2.1 Efek samping obat antituberculosis (OAT)

No.	Jenis	Sifat	Golongan	Efek Samping
1.	Isoniazid (H)	Bakterisidal	Oral lini pertama	Gangguan saraf tepi, gangguan fungsi hati dan kejang.
2.	Rifampisin (R)	Bakterisidal	Oral lini pertama	Gejala influenza berat, gangguan fungsi hati, trombositopeni, demam, skin rash, sesak nafas dan anemia hemolitik.
3.	Pirazinamid (Z)	Bakterisidal	Oral lini pertama	Gangguan fungsi hati, gout arthritis dan gangguan gastrointestinal.
4.	Steptomisin (S)	Bakterisidal	Oral lini kedua	Nyeri pada tempat suntikan, trombositopeni, gangguan keseimbangan dan pendengaran.
5.	Etambutol (E)	Bakterisidal	Oral lini pertama	Gangguan pengelihatn, buta warna dan gangguan saraf tepi.

Sumber : Permenkes RI. 2016.

d. Pemantauan kemajuan minum obat

Pemantauan kemajuan dalam meminum obat dilakukan dengan cara pemantauan secara klinis dan pemeriksaan laboratorium. Pemantauan ketat harus dilakukan untuk melihat respon dari pengobatan dan mengetahui efek samping yang ditimbulkan. Biasanya gejala yang ditimbulkan seperti batuk, berdahak, demam dan berat badan turun pada umumnya dan akan membaik dalam bulan pertama (Permenkes RI. 2016).

- e. Evaluasi akhir pengobatan TB MDR
- 1) Sembuh
 - a. Pasien yang sudah menyelesaikan pengobatan sesuai dengan standard dan tidak ada kegagalan atau kelalaian selama meminum obat.
 - b. Memiliki hasil biakan yang negative minimal 3 kali berturut-turut dengan jarak pemeriksaan minimal 30 hari pada tahap lanjutan.
 - 2) Pengobatan lengkap
Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan tetapi tidak memenuhi definisi sembuh atau gagal.
 - 3) Meninggal
Pasien yang meninggal karena sebab apapun selama fase pengobatan yang dilakukan.
 - 4) Gagal
Pengobatan TB MDR yang dihentikan atau membutuhkan perubahan panduan pengobatan lebih dari 2 TB MDR yang disebabkan oleh :
 1. Tidak terjadi konversi sampai bulan ke 8.
 2. Terjadi reverse pada fase lanjutan.
 3. Terjadi resistant tambahan terhadap obat TB MDR pada golongan kuinolon atau obat injeksi lini kedua.
 4. Adanya efek samping obat yang berat.
 - 5) *Lost to follow up*
Pasien yang mengalami putus obat selama dua bulan berturut-turut atau lebih.
 - 6) Tidak di evaluasi
Hasil akhir pengobatan yang tidak diketahui dan pasien TB MDR yang pindah ke fasyankes lain serta hasil akhir pengobatan yang tidak diketahui (Permenkes RI, 2016).
- f. Evaluasi lanjutan
- Pemantauan dilakukan pada pasien sudah dinyatakan sembuh atau sudah melakukan pengobatan lengkap dengan tujuan untuk mengevaluasi kondisi pasien pasca pengobatan. Pemeriksaan yang dilakukan terdiri

dari pemeriksaan fisik, pemeriksaan dahak, biakan dan foto toraks yang dilakukan selama 6 bulan sekali selama 2 tahun, kecuali timbul gejala dan keluhan tuberculosis (Permenkes RI. 2016).

4. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan TB MDR

a. Faktor penyebab terjadinya resistant obat

Menurut Permenkes, 2016 menyatakan bahwa pasien yang memiliki risiko tinggi resistant terhadap obat adalah :

1. Kontak dengan TB

Kontak erat adalah seseorang yang tinggal serumah maupun orang yang berada di ruangan yang sama dengan pasien TB sekurang-kurangnya 8 jam sehari. Riwayat kontak dengan penderita TB memiliki resiko 2 kali lipat terinfeksi TB, karena TB dapat menular melalui saluran pernapasan sehingga penyakit tersebut akan mudah tersebar ke orang yang ada disekitarnya (Buryanti, 2021).

2. Kegagalan dalam pengobatan kategori 1 atau kategori 2

Kegagalan dalam pengobatan kategori 1 atau kategori 2 adalah pasien TB yang memiliki hasil pemeriksaan dahak tetap positif pada bulan ke-5 dan akhir pengobatan hal ini terjadi karena adanya intoleransi pada suatu obat pada tubuh pasien. Pengobatan kategori 1 diberikan untuk pasien baru dan obat yang diberikan yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol dan pengobatan kategori 2 diberikan untuk pasien yang sebelumnya pernah melakukan pengobatan dan obat yang diberikan yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol dan streptomisin (Kementerian Kesehatan, 2021). Pasien yang memiliki riwayat gagal pengobatan berisiko terinfeksi 11,48% terinfeksi TB MDR (Widiastuti, 2017). Alasan utama seseorang gagal dalam pengobatan adalah pasien yang tidak mau teratur meminum obat dan biasanya pasien bosan meminum obat dalam jangka waktu yang lama (WHO, 2020).

3. Pengobatan kategori 1 atau kategori 2 yang tidak konversi

Pengobatan kategori 1 diberikan untuk pasien baru dan obat yang diberikan yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol dan

pengobatan kategori 2 diberikan untuk pasien yang sebelumnya pernah melakukan pengobatan dan obat yang diberikan yaitu isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol dan streptomisin. Salah satu indikator untuk pengobatan tuberculosis adalah dengan melihat angka konversi pada seseorang dengan cara melihat perubahan hasil pemeriksaan BTA selama masa pengobatan fase awal (Kementerian Kesehatan, 2020). Dikatakan tidak konversi apabila seseorang yang sedang melakukan pengobatan kategori 1 atau kategori 2 tetapi hasil BTA nya tidak menunjukkan perubahan pada tahap awal pengobatan. Apabila hasil BTA tidak menunjukkan konversi maka akan menyebabkan terjadinya TB MDR (Hadifah, 2019).

4. Pasien dengan kasus kambuh

Pasien dengan kasus kambuh adalah pasien yang sebelumnya pernah terinfeksi TB MDR dan dinyatakan sembuh berdasarkan pemeriksaan bakteriologis atau kilins dan pengobatan yang lengkap. Ketika pasien melakukan pemantauan pasca pengobatan yang dilakukan setiap 6 bulan sekali selama 2 tahun hasil pemeriksaan mikroskopis dan klinis didapatkan hasil yang positif, baik karena benar-benar kambuh atau karena reinfeksi (Permenkes, 2016).

5. Pasien yang kembali setelah putus berobat

Pasien yang melakukan putus pengobatan selama 2 bulan berturut-turut atau lebih, pada pasien yang lalai dalam meminum obat dapat melanjutkan kembali pengobatan setelah dilakukan pemeriksaan secara menyeluruh oleh dokter (Kementerian Kesehatan, 2020) Menurut Permenkes, 2016 seseorang yang memiliki riwayat lalai dalam meminum obat antituberculosis (OAT) memiliki risiko tinggi terinfeksi TB MDR. Penelitian Widiastuti, 2017 mendapatkan hasil bahwa seseorang yang lalai dalam meminum obat memiliki resiko 10, 66% terinfeksi TB MDR. Strategi untuk meningkatkan minum obat dapat dilakukan dengan cara pemberian penyuluhan tentang cara meminum obat yang benar dan keuntungan yang diperoleh jika obat

diminum secara teratur serta risiko yang akan terjadi apabila obat tidak diminum secara teratur (Nugi, 2020).

b. Faktor penjamu (*host*)

Faktor penjamu (*host*) adalah manusia atau makhluk hidup lainnya yang merupakan faktor dimana terjadi proses berkembangnya suatu penyakit secara alamiah (Saepudin Malik, 2011). Seseorang dengan daya tahan tubuh yang lemah, maka dapat memudahkan berkembangnya *Mycobacterium tuberculosis* didalam tubuh (Permenkes. 2016).

1) Usia

Usia adalah satuan waktu yang digunakan untuk menentukan keberadaan benda hidup ataupun benda mati (Anisah, 2021). Usia dikategorikan menjadi 3 yaitu kelompok usia muda (<15 tahun), kelompok produktif (15-65 tahun) dan kelompok non produktif (>65 tahun). Menurut Permenkes (2016) kelompok yang paling rentan terkena tuberculosis adalah kelompok dewasa muda/usia produktif. Penelitian yang dilakukan oleh Rifaah, 2013 menunjukkan bahwa TB MDR banyak ditemukan pada kelompok usia 31-40 tahun (46,7%). Semakin bertambahnya usia maka seseorang akan memiliki daya tahan tubuh yang menurun, sehingga akan lebih mudah untuk terinfeksi suatu penyakit (Anisah A, 2021).

2) Jenis kelamin

Jenis kelamin digunakan untuk melihat perbedaan antara perempuan dengan laki-laki secara biologis sejak seorang itu dilahirkan. Jenis kelamin laki-laki lebih rentan terinfeksi tuberculosis dibandingkan dengan jenis kelamin wanita (Permenkes, 2016). Penelitian Rifaah, 2013 yang menunjukkan bahwa jenis kelamin laki-laki lebih rentan terinfeksi TB MDR yaitu sebanyak (46,7%), karena laki-laki memiliki banyak aktivitas yang dilakukan diluar sehingga mudah tertular tuberculosis. Semakin banyak aktivitas yang dilakukan maka akan membuat seseorang lalai dalam meminum obat, sehingga dapat menyebabkan terjadinya TB MDR (Rifaah, 2013).

3) Tingkat pendidikan

Kegiatan seseorang untuk mengembangkan kemampuan, sikap dan tingkah lakunya untuk kehidupan yang akan datang. Penelitian Nurdin (2020) menunjukkan bahwa seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang rendah mempunyai risiko terjadinya TB MDR 13 kali lipat dibanding dengan seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang tinggi. Karena seseorang yang memiliki tingkat pendidikan yang rendah akan berpengaruh terhadap kesadaran dan motivasi pasien dalam minum obat. (Janan, 2019).

4) Pekerjaan

Pekerjaan adalah sebuah aktivitas untuk mencari nafkah dan biasanya kegiatan tersebut dilakukan diluar rumah. Seseorang yang bekerja akan lebih rentan terinfeksi oleh TB MDR daripada seseorang yang tidak bekerja. Penelitian Rifat (2014) mendapatkan hasil bahwa seseorang yang bekerja dilayanan atau bisnis 2 kali lebih berisiko teinfeksi TB MDR (Rifat, 2014), karena lingkungan kerja yang buruk dapat mendukung seseorang untuk terpapar oleh suatu penyakit (Anisah, 2021).

5) Efek samping obat antituberculosis (OAT)

Efek samping adalah efek berbahaya yang ditimbulkan dari suatu obat yang tidak diinginkan dan terjadi secara tidak sengaja yang timbul pada pemberian obat dengan dosis normal pada manusia sebagai pencegahan, diagnosis atau terapi (WHO, 2014). Pada penelitian yang dilakukan oleh Wahyuni (2019), menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara efek samping obat dengan kejadian TB MDR. Dimana efek samping yang terjadi dapat ringan maupun berat.

c. Faktor penyebab (*agent*)

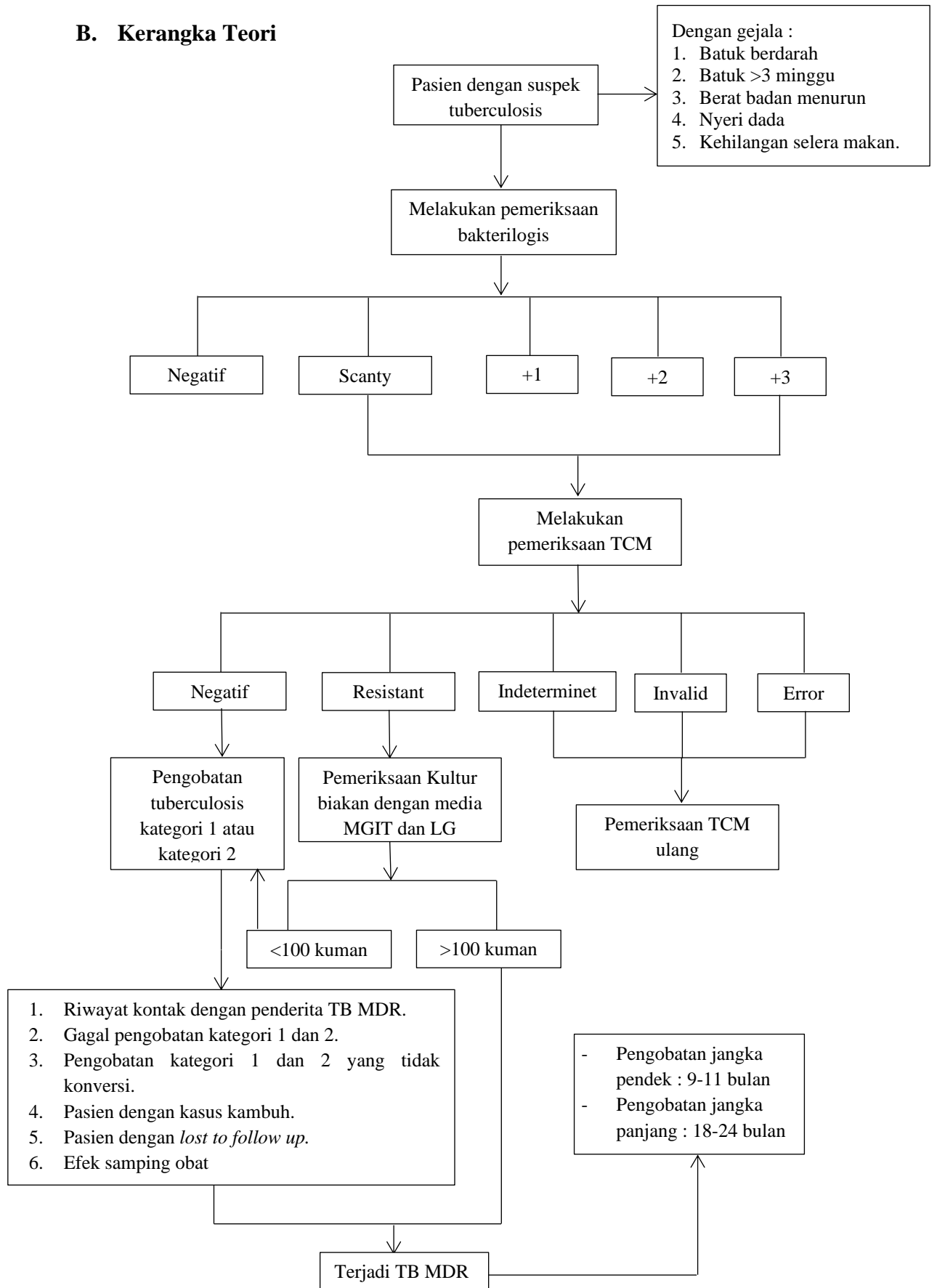
Agen adalah suatu penyebab dari suatu mikroorganisme atau unsur yang mampu menyebabkan terjadinya penyakit. Dimana faktor penyebab terbagi menjadi 3 yaitu *agent* biologis, kimia dan nutrisi, pada penelitian

ini faktor penyebabnya yaitu *agent* biologis pada hal ini adalah *Mycobacterium tuberculosis* (Saepudin Malik, 2011).

1) *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis adalah kuman penyebab terjadinya tuberculosis pada seseorang. Pada pasien TB Paru, kuman ini dapat ditularkan melalui percikan dahak yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi tersebut dapat terjadi apabila seseorang menghirup percikan dahak yang mengandung kuman *Mycobacterium tuberculosis* melalui mulut atau hidung, saluran pernapasan atas, bronchus hingga mencapai alveoli (Permenkes, 2016).

B. Kerangka Teori

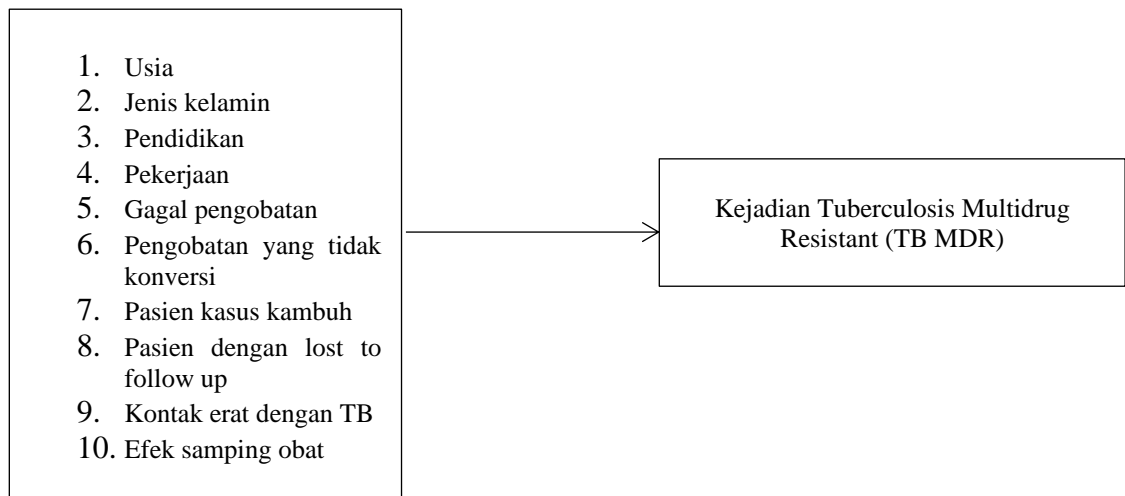


Sumber : Modifikasi dari Kementerian Kesehatan, 2021

C. Kerangka Konsep

Variabel Bebas (Independen)

Variabel terikat (Dependen)



D. Hipotesis

H_0 : Tidak ada hubungan berdasarkan karakteristik, riwayat kontak dengan TB MDR, kegagalan pengobatan kategori 1 dan 2, pengobatan OAT kategori 1 dan 2 yang tidak konversi, pasien dengan kasus kambuh, pasien yang kembali setelah putus obat (*lost to follow up*) dan efek samping obat dengan kejadian TB MDR.

H_1 : Ada hubungan berdasarkan karakteristik, riwayat kontak dengan TB MDR, kegagalan pengobatan kategori 1 dan 2, pengobatan OAT kategori 1 dan 2 yang tidak konversi, pasien dengan kasus kambuh, pasien yang kembali setelah putus obat (*lost to follow up*) dan efek samping obat dengan kejadian TB MDR.