

Profil Klinis dan Evaluasi Pengobatan Pasien Rifampicin-Resistant dan Multidrug-Resistant Tuberculosis di RSUD Dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan

Randy Adiwinata¹, Josephine Rasidi¹, Maurits Marpaung²

¹SMF Dokter Umum, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Kanujoso Djatiwibowo, Balikpapan, Kalimantan Timur

²Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Rumah Sakit Umum Daerah dr. Kanujoso Djatiwibowo, Balikpapan, Kalimantan Timur

Abstrak

Latar belakang: Rifampicin-resistant tuberculosis (TB RR) dan multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB/TB MDR) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan di dunia dan di Indonesia serta menjadi tantangan dalam rangka eradikasi total TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil klinis dan evaluasi pengobatan TB RR dan TB MDR di RS Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan (RSKD).

Metode: Penelitian ini dilakukan secara cross-sectional retrospektif dengan menggunakan data e-TB manager dan rekam medis pasien TB RR dan TB MDR di RSKD dari Januari 2013 hingga Oktober 2016.

Hasil: Terdapat dua puluh delapan pasien TB RR dan TB-MDR, sebagian besar berjenis kelamin perempuan (53,6%) dengan kelompok usia 35-44 tahun (28,6%), pekerjaan sebagai ibu rumah tangga (25%), pendidikan terakhir SMA (42,9%), memiliki status nutrisi kurang (28,6%) dan merupakan kasus kambuh (50%). Diabetes melitus (DM) dan anemia ditemukan pada masing-masing 42,9% dan 44,4% pasien TB RR dan TB MDR. Pola resistensi terbanyak adalah TB resisten rifampisin (57,1%), diikuti resistensi ganda rifampisin dan isoniazid (17,9%). Efek samping pengobatan tersering adalah gangguan pencernaan (44,4%). Angka keberhasilan pengobatan TB MDR di RSKD sebesar 20%, diikuti angka mortalitas 20%, putus obat 50%, kasus gagal 10% dan terdapat 8 pasien masih menjalani pengobatan.

Kesimpulan: Sebagian besar pasien TB RR dan TB MDR merupakan kasus kambuh. Konseling, edukasi penyakit serta dukungan pada pasien yang menjalani pengobatan TB MDR diperlukan untuk meningkatkan angka keberhasilan dan menurunkan kasus putus obat.

(J Respir Indo. 2018; 38: 135-142)

Kata kunci: Multidrug-resistant tuberculosis, Rifampicin-resistant, Profil klinis, PMDT, MTPRO

Clinical Profile and Treatment Evaluation of Rifampicin-Resistant and Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients at Dr. Kanujoso Djatiwibowo Public Hospital, Balikpapan

Abstract

Background: Rifampicin-resistant (RR-TB) and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) remains a major health problem worldwide and in Indonesia also become a challenge in total eradication of tuberculosis. Dr. Kanujoso Djatiwibowo Public Hospital (RSKD) Balikpapan is one of the two referral hospitals in East Kalimantan for evaluation and initiation of MDR-TB treatment. The objective of this study is to evaluate clinical profile and treatment of RR-TB and MDR-TB patients at RSKD.

Methods: A retrospective cross-sectional study was conducted using data from eTB manager database and medical record of RR-TB and MDR-TB at RSKD from January 2013 to October 2016.

Results: Twenty eight RR-TB and MDR-TB patients, most of them were female (53.6%), belong to 35-44 age group (28.6%), housewife (25%), graduated from senior high school (42.9%), malnutrition (28.6%), and relapse cases (50%). Diabetes mellitus and anemia were found in 42.9% and 44.4% of the patients, respectively. The most resistant pattern is rifampicin-resistant TB (57.1%) followed by rifampicin and isoniazid resistant. The most common side effect of TB treatment was gastrointestinal complaints (44.4%). The success rate of MDR-TB treatment at RSKD was 20%, followed by 20% mortality, 50% of lost to follow up, 10% of treatment failure, and there are 8 patients still ongoing therapy.

Conclusion: Most of the RR-TB and MDR-TB cases were relapse cases. Counseling, education, and support for the patients undergoing MDR-TB treatment are strongly needed to increase success rate and decreasing number of lost to follow up. (J Respir Indo. 2018; 38: 135-142)

Keywords: Multidrug-resistant tuberculosis, Rifampicin-resistant, Clinical profile, PMDT, MTPRO

Korespondensi: Maurits Marpaung

Email: pulmo2001m@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan dunia sampai saat ini. Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 diperkirakan terdapat lebih dari 10 juta kasus baru TB. Pasien terinfeksi HIV menyumbang 11% dari total kasus baru tersebut.¹ Indonesia saat ini berada pada peringkat kedua terbanyak di dunia dari total kasus TB yaitu dengan perkiraan mencapai 1 juta kasus baru pada tahun 2015. Hal ini menunjukkan peningkatan dua kali lipat dibandingkan perkiraan insidens TB yang dilaporkan pada tahun 2013.^{1,2} Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, *case notification rate* (CNR) di Indonesia sebesar 135 per 100.000 penduduk sedangkan di Kalimantan Timur sebesar 130 per 100.000 penduduk.³

Beban masalah epidemi TB diperberat dengan tingginya kasus *multidrug-resistant TB* (MDR-TB/ TB MDR) secara global. *World Health Organization* memperkirakan sebanyak 480.000 kasus TB MDR baru dan tambahan 100.000 kasus TB resisten rifampisin (TB RR) pada tahun 2015. Sekitar hanya 20% dari jumlah kasus tersebut diperkirakan telah mendapatkan pengobatan TB MDR.¹ Menurut laporan WHO tahun 2016 ditemukan sebanyak 2.135 kasus TB MDR dan 28 kasus *extensively drug resistant TB* (TB XDR) di Indonesia yang telah terkonfirmasi dengan pemeriksaan laboratorium. Sebanyak 1519 kasus di antaranya telah menjalani pengobatan TB MDR.¹ Tuberkulosis MDR menjadi tantangan besar dalam rangka eradikasi total TB. Hal ini disebabkan tingkat keberhasilan pengobatan TB MDR yang baru mencapai 52% secara global dengan angka kematian hingga 250.000 orang pada tahun 2015.¹ Pengobatan TB RR dan TB MDR saat ini diberikan selama minimal 18 bulan setelah konversi biakan yaitu dengan *programmatic management of drug resistant TB* (PMDT). Pengobatan dalam jangka waktu lama tersebut menimbulkan peningkatan biaya kesehatan, terjadinya efek samping obat serta sangat bergantung dengan kepatuhan minum obat.⁴

Inisiasi PMDT pada pasien TB RR dan TB MDR di Kalimantan Timur hanya dilakukan di dua

rumah sakit umum yang salah satunya adalah Rumah Sakit Umum Daerah dr. Kanujoso Djiwibowo (RSKD). Rumah sakit ini menjadi rumah sakit rujukan untuk evaluasi dan inisiasi PMDT para pasien yang berasal dari Kalimantan Timur bagian Selatan. Penelitian ini bertujuan meneliti jumlah kasus TB MDR yang telah terkonfirmasi serta profil klinis, pola resistensi dan evaluasi PMDT di RSKD.

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif dengan desain *cross-sectional* retrospektif. Subjek penelitian adalah seluruh pasien di RSKD yang terdiagnosis TB MDR atau TB RR dibuktikan oleh hasil biakan biakan resistensi dan atau tes cepat mikrobiologi (*GeneXpert*) sejak Januari 2013 hingga Oktober 2016. Data pasien dikumpulkan dari data sekunder berupa rekam medis pasien TB MDR dan TB RR di RSKD dan data elektronik *e-TB manager*. Pencatatan yang dilakukan mencakup identitas pasien, data dasar klinis pasien, jenis kasus TB, rujukan, pola resistensi, paduan pengobatan serta status akhir pasien TB RR dan TB MDR.

HASIL

Sebanyak 28 pasien tercatat dengan kategori TB MDR atau TB RR berdasarkan hasil biakan kepekaan dan atau pemeriksaan *GeneXpert* sejak Januari 2013 hingga Oktober 2016. Terdapat 4 kasus yang terdiagnosis pada tahun 2013, 6 kasus pada tahun 2014, 12 kasus pada tahun 2015 dan 6 kasus pada tahun 2016. Sebagian besar pasien TB MDR atau TB RR berjenis kelamin perempuan (53,6%) dengan pendidikan terakhir SMA (42,9%) dan sebesar 25% merupakan ibu rumah tangga. Rerata usia pasien adalah 39,93 tahun dengan kelompok usia terbanyak adalah usia 35-44 tahun (28,6%). Sebanyak 42,9% dari pasien TB MDR atau TB RR memiliki penyakit komorbid berupa diabetes melitus (DM). Penilaian status gizi dilakukan berdasarkan perhitungan indeks massa tubuh (IMT) dan didapatkan 28,6% pasien memiliki status gizi kurang. Sebesar 10,7% pasien menderita hipalbuminemia (kadar albumin serum <3,5 gr/dl). Karakteristik dasar pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien TB MDR dan TB RR

	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	13	46,4
Perempuan	15	53,6
Kelompok usia (tahun)		
15-24	5	17,9
25-34	5	17,9
35-44	8	28,6
45-54	5	17,9
55-64	3	10,7
≥ 65	2	7,1
Pendidikan terakhir		
SD	2	7,1
SMP	6	21,4
SMA	12	42,9
S1	1	3,6
Tidak ada data	7	25
Pekerjaan		
Pelajar	1	3,6
Karyawan	3	10,7
Ibu rumah tangga	7	25
Buruh	1	3,6
Pegawai negara sipil	1	3,6
Supir	1	3,6
Petani	1	3,6
Tidak bekerja	6	21,4
Tidak ada data	7	25
Penyakit komorbid (n=21)		
Diabetes melitus	9	42,9
Hipertensi	1	4,8
Stroke	1	4,8
Anemia ^a	8	44,4
Status gizi (kg/m ²)		
Kurang (IMT <18.5)	8	28,6
Normal (IMT 18.5-22.9)	7	25
Lebih (IMT 23-24.9)	1	3,6
Tidak ada data	12	42,9
Kadar albumin		
Hipoalbuminemia	3	10,7
Normal	13	46,4
Tidak ada data	12	42,9

^aData valid untuk 18 pasien

TB MDR : tuberkulosis *multi drug resistant*

TB RR: tuberkulosis resisten rifampisin

Tabel 2 menunjukkan daerah tempat tinggal pasien TB RR dan TB MDR. Kasus paling banyak untuk daerah Balikpapan ditemukan pada Kecamatan Balikpapan Barat (25%) dan paling sedikit pada Kecamatan Balikpapan Timur (7,1%). Terdapat 3 pasien (10,7%) berasal dari daerah di luar Balikpapan yang merupakan rujukan dari kecamatan Penajam, Biduk-Biduk dan Samboja. Sebanyak 20 pasien (71,4%) merupakan rujukan dari puskesmas daerah setempat, 7 pasien (25%) rujukan rumah sakit umum dan 1 pasien merupakan rujukan rumah sakit swasta. Pasien TB RR dan TB MDR diklasifikasikan berdasarkan riwayat pengobatan TB sebelumnya. Sebanyak 14 pasien (50%) merupakan kasus kambuh yang terdiri dari 1 pasien pernah menjalani pengobatan TB sebanyak 3 kali, 3 pasien telah menjalani pengobatan TB 2 kali

dan 10 pasien pernah menjalani pengobatan TB 1 kali. Terdapat 10 kasus gagal pengobatan TB sebelumnya yaitu 2 pasien pernah menjalani pengobatan TB sebanyak 2 kali dan delapan pasien telah menjalani pengobatan TB 1 kali. Terdapat 1 pasien dengan kasus *lost to follow up* yaitu pernah menjalani pengobatan TB kategori selama lebih dari 2 bulan kemudian putus berobat.

Resistensi terhadap rifampisin saja (TB RR) merupakan pola resistensi terbanyak yang ditemukan yaitu sebesar 17 kasus (60,7%), 13 kasus di antaranya dibuktikan hanya melalui pemeriksaan *GeneXpert* sedangkan 4 kasus lainnya terbukti melalui pemeriksaan *GeneXpert* dan biakan resistensi. Resistensi ganda yaitu kekebalan terhadap isoniazid dan rifampisin (TB MDR) yang ditemukan pada 5 pasien (17,9%) dalam penelitian ini. Resistensi terhadap fluorokuinolon (ofloksasin) ditemukan pada 2 pasien (7,1%) sedangkan resistensi terhadap aminoglikosida (kanamisin) pada 1 pasien (3,6%). Pola resistensi OAT ditunjukkan pada Tabel 3.

Tabel 2 Domisili, asal rujukan dan jenis kasus penderita TB MDR dan TB RR^a

Wilayah	N	%
Wilayah Tempat Tinggal (kecamatan)		
Balikpapan Tengah	6	21,4
Balikpapan Barat	7	25
Balikpapan Selatan	5	17,9
Balikpapan Utara	5	17,9
Balikpapan Timur	2	7,1
Penajam	1	3,6
Biduk-Biduk	1	3,6
Samboja	1	3,6
Asal rujukan		
Puskesmas	20	71,4
Rumah sakit umum	7	25
Rumah sakit swasta	1	3,6
Jenis Kasus		
Kasus gagal	10	35,7
Kasus kambuh	14	50
Kasus baru	3	10,7
<i>Lost to follow up</i>	1	3,6

TB MDR : tuberkulosis *multi drug resistant*

TB RR: tuberkulosis resisten rifampisin

Tabel 3. Pola resistensi OAT

Pola resistensi	N	%	Metode pemeriksaan yang dilakukan
R	13	46,4	<i>GeneXpert</i>
	4	14,3	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RH	5	17,9	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHZ	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHZE	2	7,1	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHEOfx	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHESOfx	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi
RHEKm	1	3,6	<i>GeneXpert</i> dan biakan resistensi

^aH=isoniazid, R=rifampisin, Z=pirazinamid, E=etambutol, S=streptomisin, Ofx=ofloksasin, Km=kanamisin
OAT= obat anti tuberkulosis

Pada 28 pasien TB RR atau TB MDR hanya 18 orang (64,3%) yang menjalani PMDT, 6 orang (21,4%) menolak PMDT dan sebanyak 4 orang (14,3%) tidak diberikan pengobatan PMDT karena alasan medis atau telah meninggal sebelum PMDT dimulai. Pada 18 pasien yang menjalani pengobatan tahap awal, sebanyak 16 orang (88,9%) mendapatkan paduan pengobatan berupa sikloserin, levofloksasin, etambutol, etionamid, pirazinamid dan kanamisin. Sebagian besar pasien (66,7%) dalam tahap lanjutan menjalani pengobatan dengan menggunakan paduan sikloserin, levofloksasin, etambutol, etionamid, pirazinamid (Tabel 4).

Tabel 4. Pengobatan TB RR dan TB MDR (n=28)

Pengobatan	N	%
Mendapatkan pengobatan	18	64,3
Tahap awal (n=18)		
5 oral dan 1 obat injeksi (Cs,Lfx,Z,Eto,(E), Km)	16	88,9
6 oral (Cs,Lfx,Z,Eto,(E),PAS)	2	11,1
Tahap lanjutan (n=9)*		
4 obat oral (Cs,Lfx,Z,Eto)	2	22,2
5 obat oral (Cs,Lfx,Z,Eto,(E))	6	66,7
6 obat oral (Cs,Lfx,Z,Eto, (E), PAS)	1	11,1
Menolak pengobatan	6	21,4
Tidak diobati	4	14,3

*Cs: sikloserin, Lfx: levofloxacin, Z: pirazinamid, Eto: etionamid, (E): etambutol, Km: kanamisin, PAS: para amino salisilat

TB MDR : tuberculosis *multi drug resistant*

TB RR: tuberculosis resisten rifampicin

Tabel 5. Efek samping OAT (n=18)

Keluhan	N	%
Nyeri sendi	2	11,1
Gangguan pendengaran	2	11,1
Hiperurisemia	4	22,2
Gangguan penglihatan	3	16,7
Gangguan pencernaan	8	44,4
Gangguan jiwa	1	5,6

OAT: obat anti tuberculosis

Tabel 6. Status akhir pasien TB MDR dan TB RR

	N	%
Sedang menjalani terapi/ <i>ongoing</i>	8	28,6
Meninggal		
Selama pengobatan	2	7,1
Tidak pernah mendapat pengobatan	7	25
Putus Obat	5	17,9
Sembuh	2	7,1
Gagal	1	3,6
Hidup		
Menolak pengobatan	1	3,6
Tidak diobati	1	3,6
Tidak ada data	1	3,6

TB MDR : tuberculosis *multi drug resistant*

TB RR: tuberculosis resisten rifampicin

Gangguan pencernaan berupa mual dan muntah merupakan efek samping obat anti tuberculosis (OAT) terbanyak yang dilaporkan oleh 8 pasien (44,4%) muncul pada bulan pertama pengobatan (87,5%) dan bulan kedua (12,5%). Hiperurisemia dilaporkan oleh 4 pasien (22,2%) pada bulan ketiga pengobatan (50%), kelima (25%) dan kesepuluh (25%). Sebanyak 3 pasien (16,7%) melaporkan gangguan penglihatan berupa penglihatan kabur, masing-masing pada bulan kedua, ketiga dan kelima pengobatan. Keluhan nyeri sendi dilaporkan oleh 2 pasien (11,1%) pada bulan pertama dan ke-11 PMDT. Sebanyak 2 pasien (11,1%) mengeluhkan gangguan pendengaran pada pengobatan di bulan ketiga dan keenam. Terdapat 1 pasien mengalami gangguan jiwa berupa psikosis pada bulan kedelapan pengobatan sehingga pasien putus berobat (Tabel 5).

Hingga akhir Oktober 2016, terdapat 8 pasien (28,6%) yang masih menjalani PMDT yaitu sebanyak 2 pasien (25%) saat ini masih menjalani fase awal dan terdapat 6 pasien (75%) yang masih menjalani tahap lanjutan. Sebanyak 9 pasien (32,1%) meninggal yaitu 2 pasien meninggal saat menjalani pengobatan masing-masing pada 2 minggu dan 5 bulan setelah inisiasi PMDT dan dilaporkan 7 pasien meninggal tanpa pernah mendapat pengobatan. Terdapat 3 pasien putus obat akibat keluhan mual muntah berat sejak memulai pengobatan OAT masing-masing pada bulan pertama sebanyak 2 orang dan 1 orang pada bulan kedua. Terdapat 1 pasien yang menghentikan pengobatan akibat gangguan penglihatan yang muncul pada bulan kedua. Kasus putus obat juga ditemukan pada seorang pasien yang mengalami psikotik pada bulan kedelapan pengobatan (Tabel 6).

Terdapat 1 pasien TB MDR dan satu pasien TB RR yang dinyatakan sembuh yang dibuktikan dengan pemeriksaan biakan negatif setelah menjalani pengobatan selama 20 bulan. Pada semua pasien yang telah menjalani PMDT hingga tuntas atau minimal 3 bulan, ditemukan median konversi dahak terjadi pada bulan ketiga pengobatan (interquartile range 3,5 bulan). Terdapat 1 pasien yang dinyatakan kasus gagal setelah 8 bulan dengan biakan tetap positif setelah menjalani pengobatan fase awal dan direncanakan evaluasi ulang untuk kemungkinan TB XDR.

PEMBAHASAN

Berdasarkan laporan Kementerian Kesehatan RI telah tersedia 28 rumah sakit rujukan TB MDR yang tersebar di 26 provinsi dan 10 rumah sakit sub rujukan hingga akhir tahun 2014.³ Rumah sakit Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan merupakan salah satu rumah sakit rujukan TB MDR dengan fasilitas tes cepat molekuler (*GeneXpert*) yang tersedia sejak Mei 2016. Penelitian ini menemukan sebanyak 17 kasus TB RR dan 11 kasus TB MDR yang dibuktikan melalui pemeriksaan *GeneXpert* saja dan atau biakan biakan resistensi dari tahun 2013 hingga Oktober 2016. Kasus TB RR dan TB MDR tersebar di wilayah kerja RSKD yaitu 6 kecamatan di Kota Balikpapan, Kecamatan Samboja di Kabupaten Kutai Kartanegara, Kecamatan Penajam di Kabupaten Penajam Paser Utara dan ditemukan 1 kasus dari Berau yang berasal di luar wilayah kerja RSKD.

Terjadi peningkatan temuan kasus TB resisten dari tahun 2013 hingga tahun 2015. Hal ini sesuai dengan laporan Departemen Kesehatan RI yang menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kasus TB MDR dan TB RR secara nasional dari tahun 2009-2014.³ Peningkatan jumlah kasus TB MDR dapat disebabkan dari segi pasien yaitu rendahnya kepatuhan minum obat karena efek samping OAT sedangkan dari segi fasilitas adalah belum meratanya fasilitas pengobatan TB, RS rujukan TB MDR dan kurangnya penerapan program *directly observed treatment short-course* (DOTS).³

Pada penelitian ini lebih dari setengah pasien TB RR dan TB MDR berjenis kelamin perempuan. Temuan ini sejalan dengan laporan dari Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Adam Malik Medan tetapi berbeda dengan laporan Munir dkk di RSUP Persahabatan Jakarta.^{6,7} Beberapa penulis menyatakan bahwa tingginya kasus TB MDR pada laki-laki diasosiasikan dengan perilaku berisiko seperti penggunaan alkohol, narkoba suntik dan riwayat kriminal yang lebih tinggi.⁸ Hal ini dapat menjadi faktor pembeda pada populasi pasien penelitian kami. Saat ini asosiasi antara jenis kelamin sebagai faktor risiko TB MDR belum dapat dibuktikan.⁸

Sebagian besar pasien berusia 35-44 tahun yang sesuai dengan laporan sebelumnya.⁶ Banyaknya kasus TB MDR pada kelompok usia produktif

(15-49 tahun) menimbulkan beban ekonomi karena pasien akan kehilangan waktu kerja 3-4 bulan sehingga menurunkan pendapatan keluarga.⁹ Secara umum lebih dari 40% pasien pada penelitian ini berpendidikan SMA (42,9%) diikuti dengan SMP dan SD. Tingkat pendidikan yang rendah diketahui sebagai salah satu faktor risiko independen TB MDR. Hal ini berkaitan dengan kurangnya kepatuhan minum obat, perilaku hidup tidak sehat serta kurangnya pengetahuan mengenai penyakit yang diderita dan pengobatannya.^{9,10} Sebanyak 25% pasien merupakan ibu rumah tangga dan 25% pasien tidak bekerja. Penelitian di RSUP Adam Malik menemukan sebanyak 42,87% merupakan ibu rumah tangga, petani sebesar 28,57% dan wiraswasta 14,3%. Penyakit TB dapat menimbulkan stigma dan dapat menyebabkan seseorang menjadi tidak produktif. Besaran pasien yang tidak bekerja dan kaitannya dengan penyakit TB tidak dapat ditentukan pada penelitian ini.⁹

Penelitian ini menemukan sebanyak 42,9% pasien TB RR dan TB MDR merupakan pasien diabetes melitus. Angka ini lebih tinggi dibandingkan temuan Akaputra dkk di RSUP persahabatan sebesar 18,8%.¹¹ Pasien DM dilaporkan mempunyai risiko 8,6 kali menderita TB MDR.¹² Penyakit DM berkaitan dengan penurunan respons imun sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan pasien DM terhadap infeksi dengan kuman resisten.¹³ Sebanyak 44,4% dari pasien TB RR dan TB MDR menderita anemia sebelum memulai PMDT. Hal ini diasosiasikan dengan anemia penyakit kronik karena TB. Peningkatan mediator inflamasi secara kronik dapat menyebabkan supresi eritropoiesis.¹⁴

Saat ini sistem jaminan kesehatan nasional di Indonesia berupa Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) kesehatan yaitu setiap kasus kesehatan diatasi secara berjenjang. Pasien akan ditangani terlebih dahulu pada fasilitas kesehatan tingkat pertama seperti puskesmas. Hal ini tergambar pada studi kami bahwa sebagian besar pasien merupakan rujukan puskesmas. Riwayat pengobatan TB sebelumnya seperti kasus TB gagal kategori 1, TB kasus kambuh serta putus berobat adalah kelompok berisiko tinggi terkena TB MDR.^{5,15} Kelompok pasien tersebut perlu

menjalani pemeriksaan biakan resistensi atau tes cepat mikrobiologi apabila fasilitas tersedia. Hal ini bertujuan agar pasien dapat memulai PMDT apabila terbukti resisten OAT kategori 1. Tuberkulosis RR dan TB MDR pada penelitian ini sebagian besar memiliki riwayat kasus TB kambuh. Penelitian ini menemukan angka resisten primer sebesar 10,7%. Angka penemuan ini lebih kecil dibandingkan hasil penelitian oleh Munir dkk di RSUP Persahabatan yaitu sebesar 22,8%.⁷

Penelitian ini menemukan sebagian besar pasien merupakan TB RR dan 46 % di antaranya belum atau masih menunggu hasil biakan resistensi. Pemeriksaan *GeneXpert* merupakan tes molekuler otomatis berbasis *polymerase chain reaction* (PCR) yang digunakan untuk mendeteksi kuman TB dan uji kepekaan terhadap rifampisin. *World health organization* dan juga Kementerian Kesehatan RI telah merekomendasikan penggunaan *GeneXpert* sebagai salah satu modalitas tes cepat molekuler TB. Hasil pemeriksaan *GeneXpert* dapat diketahui dalam 2 jam.¹⁶ Sebagian besar kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) resisten terhadap rifampisin ditemukan juga resisten terhadap isoniazid sehingga pengobatan TB MDR dapat dimulai segera. Evaluasi dilakukan dengan pemeriksaan biakan resistensi M.Tb untuk OAT kategori 1 dan 2.¹⁶ Gabungan angka TB RR dan MDR nasional menurut laporan WHO 2015 adalah sebesar 2.135 kasus dengan proporsi kasus baru sebesar 2,8% dan kasus yang pernah menjalani pengobatan TB sebelumnya 16%.¹

Tatalaksana TB MDR dan TB RR di Indonesia mengacu pada "Petunjuk teknis manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resisten obat tahun 2015" yang diberikan dalam dua tahap yaitu tahap awal dan lanjutan selama minimal 18 bulan setelah terjadi konversi biakan. Paduan standar adalah Km, Eto, Lfx, Cs, Z, (E). Tahap awal melibatkan paduan suntik paling sedikit 6 bulan atau 4 bulan setelah terjadi konversi biakan sedangkan tahap lanjutan merupakan pemberian OAT tanpa suntikan. Paduan dapat disesuaikan dengan pola resistensi kuman.¹⁶ Pada penelitian ini kami tidak menemukan

kasus TB XDR atau TB MDR dengan *human immunodeficiency virus* (HIV). Sebanyak 21,4 % dari pasien menolak untuk menjalani PMDT. Penolakan sering disebabkan kurangnya konseling atau dukungan untuk menjalani pengobatan.¹⁷ Terdapat 4 pasien tidak mendapatkan pengobatan disebabkan pertimbangan klinis yaitu dua di antaranya karena kondisi klinis akut akibat penyakit lain dan dua pasien lain meninggal sebelum PMDT dimulai.

Pengobatan TB MDR memerlukan pemantauan efek samping OAT. Efek samping secara umum muncul pada 2-4 bulan pertama di tahap awal pengobatan dan harus segera diatasi.^{18,19} Efek samping OAT terbanyak yang dilaporkan dalam penelitian ini adalah gangguan pencernaan (44,4%) yang serupa dengan temuan di RSUP persahabatan (20,8%) dan RS Moewardi (79,8%). Gangguan pencernaan dapat berupa mual, muntah, nafsu makan menurun dan umumnya muncul pada awal inisiasi OAT.^{7,20} Efek samping ini dapat disebabkan oleh etionamid, pirazinamid dan etambutol.²¹ Terapi kanamisin (golongan aminoglikosida) dapat menyebabkan gangguan pendengaran irreversibel. Pada penelitian di RS dr. Moewardi ditemukan penurunan pendengaran mulai terjadi pada bulan pertama dan kedua pengobatan dan semakin sering dengan bertambahnya usia pasien.^{20,22} Pada penelitian kami terdapat 2 pasien yang mengalami gangguan pendengaran dalam 6 bulan pertama pengobatan yang serupa dengan laporan penelitian di India.²³

Gangguan jiwa berupa depresi ringan, cemas dan psikosis dapat disebabkan oleh penggunaan sikloserin jangka panjang. Pada penelitian ini ditemukan 1 pasien mengalami psikosis saat pengobatan bulan ke 8 sedangkan penelitian di India menemukan waktu dan tingkat keparahan yang bervariasi untuk munculnya efek samping ini. Pengobatan sikloserin sebaiknya dihentikan apabila gangguan jiwa tidak dapat diatasi dengan konseling dan farmakoterapi.²³ Pada penelitian ini ditemukan sebesar 33,3% pasien mengeluhkan nyeri sendi dan hiperurisemia terutama pada 6 bulan pertama. Temuan ini tidak berbeda jauh dengan laporan penelitian efek samping pengobatan TB MDR (31,3%) serupa di India.²³ Efek samping ini dapat disebabkan

oleh penggunaan pirazinamid yang bersifat sebagai agen retensi asam urat.²⁴ Penggunaan etambutol dapat mengakibatkan gangguan penglihatan berupa penurunan visus maupun buta warna namun efek samping ini jarang terjadi bila dosis tidak melebihi 15 mg/kg.²⁵

Success rate hingga November 2016 PMDT di RSKD adalah sebesar 20% dengan angka mortalitas 20%, putus obat 50% dan kasus gagal 10%. Menurut WHO *Global Tuberculosis Report* 2016, secara global *success rate* mencapai 52%, kematian 17%, kasus gagal 9% dan *lost to follow up* atau tidak ada evaluasi sebesar 22%.¹ Keberhasilan PMDT mencapai 51% di Indonesia.²⁶ Keberhasilan PMDT sangat bergantung pada kepatuhan pasien untuk menjalani pengobatan. Tola dkk menuliskan bahwa faktor sosioekonomi dan perilaku seperti kondisi finansial pasien yang terbatas, stigma dari lingkungan sekitar, tidak ada dukungan sosial baik dari keluarga maupun pekerja kesehatan dan kurangnya pengetahuan akan TB. Pekerja kesehatan turut berperan penting dalam PMDT yaitu dengan memberikan komunikasi, konseling perihail TB MDR, pengobatan TB, efek samping OAT dan dukungan.²⁷

KESIMPULAN

Pasien TB MDR dan TB RR yang dibuktikan melalui pemeriksaan tes cepat mikrobiologi (*Gene-Xpert*) dan atau biakan resistensi dari Januari 2013 hingga Oktober 2016 sebanyak 23 orang. Sebagian besar pasien berjenis kelamin perempuan, dengan kelompok usia 35-44 tahun, memiliki status nutrisi kurang dan merupakan kasus kambuh. Angka keberhasilan PMDT di RSKD sebesar 20%, angka mortalitas 20%, putus obat 50%, kasus gagal 10% dan terdapat 8 pasien yang saat ini masih menjalani PMDT. Fasilitas kesehatan perlu meningkatkan angka penemuan suspek TB resisten obat agar dapat dilakukan pemeriksaan tes cepat mikrobiologi. Konseling dan dukungan pada pasien TB MDR sebelum dan selama menjalani PMDT diperlukan untuk meningkatkan kepatuhan dan keberhasilan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report. [Online]. 2016 [Cited 2016 November 1]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report. [Online]. 2014 [Cited 2016 November 1]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Infodatin tuberkulosis. [Online]. 2015 [Cited 2016 November 2]. Available from: http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin_tb.pdf.
4. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. [Online]. 2016 [Cited 2016 November 1]. Available from: <http://www.who.int/tb/MDRTBguidelines2016.pdf>.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. [Online]. 2014 [Cited 2016 November 1]. Available from: http://www.tbindonesia.or.id/opendir/Buku/bpn_p-tb_2014.pdf.
6. Sinaga BYM. Karakteristik pasien multi drug resistant tuberculosis yang mengikuti programmatic management of drug resistant tuberculosis di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan. *J Respir Indo*. 2013;33:221-8.
7. Munir SM, Nawas A, Soetoyo DK. Pengamatan pasien tuberkulosis paru dengan multidrug resistant (TB MDR) di poliklinik paru RSUP Persahabatan. *J Respir Indo*. 2008;30:92-104.
8. Elmi OS, Hasan H, Abdullah S, Mat Jeab MZ, Bin Alwi Z, Naing NN. Multidrug-resistant tuberculosis and risk factors associated with its development: a retrospective study. *J Infect Dev Ctries*. 2015;9:1076-85.
9. Nurjana MA. Faktor risiko terjadinya tuberkulosis paru usia produktif (15-49 tahun) di Indonesia. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2015;25:163-70.
10. Chung-Delgado K, Guillen-Bravo S, Revilla-Montag A, Bernabe-Ortiz A. Mortality among MDR-

- TB Cases: Comparison with Drug-Susceptible Tuberculosis and Associated Factors. *PLoS One*. 2015;10:e0119332.
11. Akaputra R, Burhan E, Nawas A. Karakteristik dan evaluasi perjalanan penyakit multidrug resistant tuberculosis dengan diabetes melitus dan non diabetes melitus. *J Respir Indo*. 2008;33:92-102.
12. Basharm, Alcabes P, Rom WN, Condos R. Increased incidence of multidrug-resistant tuberculosis in diabetic patients on the Bellevue Chest Service, 1987 to 1997. *Chest*. 2001;120:1514-9.
13. Fisher-Hoch SP, Whitney E, McCormick JB, Crespo G, Smith B, Rahbar MH, et al. Type 2 diabetes and multi-drug resistant tuberculosis. *Scand J Infect Dis*. 2008;40:888-93.
14. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um SW, Lee SM, Yoo CG, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2006;21:1028-32.
15. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61:158-63.
16. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Petunjuk teknis manajemen terpadu pengendalian tuberculosis resisten obat. Jakarta: Kemenkes RI; 2015.
17. World Health Organization. Ethical issues in tuberculosis prevention, care, and control [Online]. 2014 [Cited 2016 November 5]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/ethics_in_tb_factsheet_28jan11rev.pdf.
18. Van der Walt M, Lancaster J, Odendaal R, Davis JG, Shean K, Farley J. Serious treatment related adverse drug reactions amongst anti-retroviral naive MDR-TB patients. *PLoS One*. 2013;8:e58817.
19. Tag El Din MA, El Maraghy AA, Abdel Hay AHR. Adverse reactions among patients being treated for multi-drug resistant tuberculosis at Abbassia Chest Hospital. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2015;64:939-52.
20. Kusnanto P, Eko V, Pakiding H, Nurwidasih D. Multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB): tinjauan epidemiologi dan faktor risiko efek samping obat anti tuberkulosis. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2014;46:189-96.
21. Chhabra N, Aseri ML, Dixit R, Gaur S. Pharmacotherapy for multidrug resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3:98-104.
22. Reviono W, Harsini AJ, Sutanto Y. Streptomisin dan insidens penurunan pendengaran pada pasien Multidrug Resistant Tuberculosis di Rumah Sakit Dr Moewardi. *J Respir Indo*. 2013;33:167-72.
23. Bhardwaj P, Deshkar AM, Verma R. Side effects encountered in treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A 3-year experience at first dots plus site of Chhattisgarh. *Int J Sci Stud*. 2015;3:104-7.
24. Pham AQ, Doan A, Andersen M. Pyrazinamide-induced hyperuricemia. *Pharmacy and Therapeutics*. 2014;39:695-715.
25. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs. *J Bras Pneumol*. 2010;36:626-40.
26. World Health Organization. Global tuberculosis report. [Online]. 2016 [Cited 2016 November 1]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2016_annex2.pdf?ua=1.
27. Tola HH, Tol A, Shojaeizadeh D, Garmaroudi G. Tuberculosis Treatment Non-Adherence and Lost to Follow Up among TB Patients with or without HIV in Developing Countries: A Systematic Review. *Iranian J Public Health*. 2015;44:1-11.