

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat

Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP₁, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi

Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh

Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa

Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun

Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik

Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review*

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 1, Januari 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat 1
Imelda Nita Saputri, Eva Lydia Munthe
- Pengaruh Pemberian Quercetin Terhadap Kadar Interleukin-5 Plasma, Kadar Eosinofil Darah, Nilai %VEP₁, dan Skor ACT Pada Penderita Asma Alergi 11
Hesti Nila Mayasari, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Perbedaan Ekspresi miRNA- 126 dan Interleukin (IL)-13 Pada Pasien Asma Terkontrol Penuh dan Tidak Terkontrol Penuh 19
Yulia Kartina, Susanthi Djajalaksana, Iin Noor Chozin, Harun Al Rasyid
- Korelasi Antara Kadar Debu Kayu dengan Interleukin-8 dalam Serum Darah Pada Pekerja Pengolahan Kayu di Perusahaan X, Tanjung Morawa 28
Jubilette Windy Hutabarat, Nuryunita Nainggolan, Amira Permatasari Tarigan, Putri Eyanoer
- Kapasitas Difusi Paru pada Penerbang Pesawat Tempur X di Madiun 34
Ririn Astuty Ningsih, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Flora Ekasari, Sita Laksmi Andarini,
- Prevalens Diabetes Melitus Pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik 43
*Mariska Pangaribuan, Faisal Yunus, Triya Damayanti, Rochsismandoko
Dicky Soehardiman, Ratnawati, Fathiyah Isbaniah, Erlang Samoedro*
- ### Tinjauan Pustaka
- Karakteristik Iklim dan Pneumonia Anak: *Systematic Review* 53
Anni Fithriyatul Mas'udah, Terry Yuliana Rahadian Pristya

Tuberkulosis Resisten Ganda (TB-MDR) dan Implementasi Upaya Pengendalian di Kabupaten Ketapang

Imelda Nita Saputri¹, Eva Lydia Munthe²

¹Dokter Umum RSUD dr. Agoesdjam, Ketapang

²Dokter Spesialis Paru RSUD dr. Agoesdjam, Ketapang

Abstrak

Latar Belakang: Tuberkulosis resisten ganda (TB-MDR) muncul sebagai ancaman kesehatan masyarakat Indonesia. Pemanfaatan Xpert MTB/RIF sebagai perasat diagnostik yang cepat dan efektif memungkinkan inisiasi pengobatan TB-MDR dengan cepat dan tepat. Penelitian ini bertujuan untuk menggambarkan kejadian TB-MDR serta implementasi upaya pengendaliannya di Kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat, sejak pemanfaatan Xpert MTB/RIF sebagai perasat diagnostik.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain potong-lintang dengan data dari rekam medis pasien TB-MDR di RSUD dr. Agoesdjam. Diagnosis ditegakkan berdasarkan analisis berbasis *polymerase chain reaction* (PCR) Xpert MTB/RIF pada sampel sputum, yang mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* resisten terhadap Rifampisin.

Hasil: Tujuh belas subjek (8 subjek laki-laki dan 9 subjek perempuan) berusia 24-75 tahun diikutsertakan dalam penelitian ini. Sebagian besar subjek bekerja sebagai petani (35,3%) atau ibu rumah tangga (35,3%), dan tidak mendapatkan pendidikan formal (41,2%). Keluhan utama terbanyak adalah batuk (41,2%). Pewarnaan apus dahak mikroskopik paling sering mendeteksi Bakteri Tahan Asam (BTA) +2 (29,4%) dan +1 (29,4%). Gambaran foto toraks yang paling sering ditemukan adalah infiltrat (100%). Sebanyak 4 subjek (23,5%) menderita diabetes mellitus tipe II dan 1 subjek (5,9%) terinfeksi human immunodeficiency virus (HIV). Subjek dibagi dalam kategori kasus baru (17,6%), gagal pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT) kategori 1 (41,2%), dan gagal pengobatan OAT kategori 2 (41,2%). Dari 15 subjek yang meminum obat, 1 subjek (6,7%) sembuh, 6 subjek (40%) meninggal dan 8 subjek (53,3%) masih menjalani pengobatan. Konversi sputum BTA ditemukan pada 8 subjek (53,3%).

Kesimpulan: Menggunakan analisis Xpert MTB/RIF, 17 kasus TB-MDR telah terdeteksi di Kabupaten Ketapang. Penatalaksanaan TB-MDR telah dilakukan sejak tahun 2014. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 1-10)

Kata kunci: Xpert MTB/RIF, tuberkulosis resisten ganda, Ketapang

Multidrug-Resistant Tuberculosis and Implementation of Control Measures in Ketapang District

Abstract

Background: Multidrug-resistant Tuberculosis (MDR-TB) has emerged as a threat of public health in Indonesia. The utilization of Xpert MTB/RIF as a rapid yet effective diagnostic tool enables early appropriate treatment initiation of MDR-TB. This study aims to describe the occurrence of MDR-TB and the implementation of control measures in Ketapang District, West Borneo, since utilization of Xpert MTB/RIF as a diagnostic tool.

Methods: This study used a cross-sectional design with data from MDR-TB patients medical record in dr. Agoesdjam District General Hospital. The diagnosis was obtained from *polymerase chain reaction* (PCR)-based analysis Xpert MTB/RIF of sputum sample, which detected *Mycobacterium tuberculosis* resistant to Rifampicin.

Results: Seventeen subjects (8 male and 9 female) aged 24-75 years were included. Most subjects were farmers (35.3%) or housewives (35.3%), and did not receive formal education (41.2%). The main symptom reported upon admission was cough (41.2%). Direct microscopic sputum smear detected acid-fast bacilli of +2 (29.4%) and +1 (29.4%) the most. The most common feature seen in chest x-ray was infiltrate (100%). Four subjects (23.5%) had type II diabetes mellitus and 1 subject (5.9%) infected with human immunodeficiency virus (HIV). Subjects are categorized into new case (17.6%), failure of category 1 treatment (41.2%), and failure of category 2 treatment (41.2%). Among 15 subjects receiving treatment, 1 subject (6.7%) was recovered, 6 subjects (40%) deceased, and 8 subjects (53.3%) were still taking the regimen. Conversion occurred in 8 subjects (53.3%).

Conclusion: Using Xpert MTB/RIF, 17 cases of MDR-TB have been detected in Ketapang. Management of MDR-TB has been conducted since 2014. (*J Respir Indo.* 2020; 40(1): 1-10)

Keyword: Xpert MTB/RIF, multidrug-resistant tuberculosis, Ketapang

Korespondensi: Eva Lydia Munthe

Email: evamunthe@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis masih menjadi salah satu masalah terpenting dalam kesehatan masyarakat di seluruh dunia, walaupun sudah dilakukan berbagai upaya pengendalian dan strategi terapi. Tidak hanya itu, tuberkulosis resisten ganda/*multidrug resistant tuberculosis* (TB-MDR) saat ini telah muncul sebagai ancaman kesehatan di Indonesia.¹ Tuberkulosis B resisten ganda termasuk dalam TB resisten obat, yaitu keadaan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) gagal dibunuh dengan regimen obat anti tuberkulosis (OAT) biasa. Bakteri pada kasus TB-MDR resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT kategori 1 lainnya.¹ Pada tahun 2013 *World Health Organization* (WHO) menghitung angka kejadian kasus TB-MDR sebanyak 2% di antara TB kasus baru atau 12% dari kasus yang telah menerima pengobatan sebelumnya. Angka kematian terkait TB pada tahun 2013 dilaporkan mencapai 1,5 juta kasus. Lebih dari 200.000 di antaranya disebabkan oleh TB-MDR, proporsi yang besar dibandingkan dengan 480.000 insidens TB-MDR.^{2,3}

Sejak tahun 2009, Pemerintah Indonesia telah mengimplementasikan Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistensi Obat (MTPTRO). Program ini telah tersebar dan dikembangkan di seluruh wilayah Indonesia, agar pasien TB-MDR dapat memperoleh akses cepat kepada diagnosis yang benar dan terapi terstandar, sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat TB-MDR. Program ini memperbaiki banyak faktor, meliputi jaringan pusat pelayanan kesehatan, kualitas dan ketersediaan diagnostik dan terapi, kelangsungan ketersediaan obat, perawatan dan dukungan untuk pasien dan keluarganya, serta pelaporan dan evaluasi penatalaksanaan setiap pasien dan implementasi program.¹ Pencatatan dan pelaporan dari implementasi program tersebut diharapkan dapat dilakukan dengan baik.

Pemeriksaan diagnostik akan dilakukan pada semua pasien terduga TB-MDR. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF merupakan pemeriksaan molekuler yang bekerja cepat dalam mendeteksi sensitivitas *M.*

tuberculosis terhadap rifampisin, dan saat ini sudah tersedia di Indonesia.¹ pemeriksaan Xpert MTB/RIF merupakan pemeriksaan amplifikasi asam nukleat yang menggunakan *cartridge* sekali pakai dan *GeneXpert Instrument System*, yang memungkinkan integrasi dan otomatisasi persiapan sampel, amplifikasi serta deteksi sekuens asam nukleat target pada genom TB. Hasil pemeriksaan menggambarkan apakah *deoxyribonucleic acid* (DNA) *M. tuberculosis* terdeteksi pada sampel. Jika bakteri terdeteksi, hasil tersebut juga akan menentukan apakah resistensi terhadap rifampisin terdeteksi, tidak terdeteksi, atau tidak dapat ditentukan (*indeterminate*). Resistensi terhadap rifampisin dapat diandalkan untuk memprediksi TB-MDR, karena pada sebagian besar kasus resistensi rifampisin juga disertai dengan resistensi terhadap isoniazid.^{4,5}

Pemeriksaan Xpert MTB/RIF memberikan hasil dalam dua jam, dengan waktu penanganan yang sangat singkat serta pelatihan operator yang minimal. Hal ini menjadikan pemeriksaan tersebut sangat cocok untuk negara endemik, terutama pada sistem pelayanan kesehatan di tingkat kabupaten di negara berkembang seperti Indonesia. Penemuan kasus yang cepat memungkinkan pasien untuk lebih awal menerima pengobatan dibandingkan menunggu hasil dari pemeriksaan sensitivitas obat lainnya. Sementara bagi pasien dengan hasil yang negatif, pemeriksaan ini dapat menghindarkan terapi yang tidak perlu.^{4,5}

Dibandingkan dengan biakan dan pemeriksaan sensitivitas obat, Xpert MTB/RIF mendeteksi bakteri lebih banyak dan resistensi rifampisin lebih sedikit, mempercepat penegakan diagnosis dan pengobatan, serta meningkatkan jumlah inisiasi terapi kategori 2.⁶

Penelitian telah melaporkan deteksi *M. tuberculosis* resisten obat dalam 35,3% dari 17 sampel dahak pada penapisan di Pontianak, ibu kota Kalimantan Barat. Di antara sampel tersebut, 2 subjek (33,3%) merupakan MDR dan 1 subjek (16,67%) *polyresistant*.² Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Agoesdjam, sebagai pusat rujukan di

kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat, telah menggunakan Gene Xpert MTB/RIF untuk membantu menegakkan diagnosis TB-MDR sejak tahun 2014. Penelitian ini dilakukan untuk menggambarkan kejadian TB-MDR dan implementasi upaya pengendaliannya di kabupaten Ketapang, Kalimantan Barat sejak pemanfaatan Xpert MTB/RIF sebagai perasat diagnostik.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif potong-lintang. Data diperoleh dari rekam medis seluruh pasien dengan TB-MDR di RSUD dr. Agoesdjat sejak tahun 2014 hingga Februari 2018. Karakteristik subjek yang dicatat, meliputi jenis kelamin, umur, pekerjaan, dan latar belakang pendidikan. Manifestasi penyakit saat pertama berobat meliputi keluhan utama, berat badan, foto toraks, dan deteksi bakteri tahan asam (BTA) terbanyak pada apusan dahak, komorbiditas yang meliputi diabetes mellitus (DM) tipe II dan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV), serta kategori pasien TB dan inisiasi terapi TB-MDR juga dicatat. Evaluasi selama pengobatan meliputi hasil pemeriksaan laboratorium, foto toraks, BTA sputum, biakan sputum, dan pemeriksaan sensitivitas obat (jika ada) dicatat dan dianalisis untuk menentukan konversi dan hasil pengobatan.

Seluruh pasien dewasa yang didiagnosis TB-MDR di RSUD dr. Agoesdjat diikutsertakan dalam penelitian ini. Diagnosis TB-MDR ditegakkan dari analisis sampel dahak dengan Xpert MTB/RIF di laboratorium RSUD dr. Agoesdjat, yang mendeteksi *M. tuberculosis* resisten terhadap rifampisin.

Data dicatat dan dikalkulasi dengan perangkat lunak *Microsoft Excel* dan didaftarkan pada pencatatan nasional Indonesia, *e-TB Manager*.

HASIL

Tujuh belas subjek diikutsertakan dalam penelitian ini. Subjek penelitian terdiri dari 9 subjek (53%) perempuan dan 8 subjek (47%) laki-laki berusia 24 hingga 75 tahun. Para subjek memiliki latar belakang yang berbeda, dengan beragam

pekerjaan dan tingkat pendidikan. Sebagian besar merupakan petani (8 subjek, 35,3%) atau ibu rumah tangga (8 subjek, 35,3%), dan tidak memperoleh pendidikan formal (9 subjek, 41,2%). Sebagian besar subjek (10 subjek, 59%) memiliki berat badan antara 40-49 kilogram.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik Subjek	N	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	8	47,0
Perempuan	9	53,0
Usia		
15-24 tahun	1	5,9
25-34 tahun	4	23,5
35-44 tahun	5	29,4
45-54 tahun	4	23,5
55-64 tahun	1	5,9
>65 tahun	2	11,8
Pekerjaan		
Petani	6	35,3
Ibu rumah tangga	6	35,3
Pegawai swasta	3	17,6
Pegawai negeri sipil	1	5,9
Buruh	1	5,9
Pendidikan		
Tidak bersekolah	7	41,2
Sekolah dasar	5	29,4
Sekolah menengah	4	23,5
Perguruan tinggi	1	5,9

Karakteristik subjek saat pertama kali berobat ke RSUD dr. Agoesdjat yaitu ditemukan keluhan utama batuk berdahak pada 7 subjek (41,2%), sesak 5 subjek (29,4%), hemoptisis 2 subjek (11,8%), dan gejala konstitusional lain 3 subjek (17,6%). Berbagai gambaran terlihat pada foto toraks, dengan infiltrat sebagai yang tersering yaitu ditemukan pada 100% kasus. Pewarnaan apus dahak secara mikroskopik paling sering mendeteksi BTA +2 pada 5 subjek (29,4%) dan BTA +1 pada 5 subjek (29,4%), sedangkan 4 subjek (23,5%) ditemukan negatif. Empat subjek (23,5%) mengidap DM tipe II, sedangkan 1 subjek (5,9%) terinfeksi HIV. Tabel 2 menunjukkan manifestasi penyakit pada subjek saat pertama kali berobat.

Subjek dibagi dalam kelompok kasus baru (3 subjek, 17,6%), gagal pengobatan OAT kategori 1 (7 subjek, 41,2%), dan gagal pengobatan OAT kategori 2 (7 subjek, 41,2%). Pengobatan untuk TB-MDR mulai dilakukan sejak tahun 2014, sedangkan dua subjek belum memulai pengobatan hingga saat pengambilan data.

Di antara 15 subjek yang meminum obat, konversi terjadi pada 8 subjek (53,3%), sedangkan 4

subjek (26,7%) memulai terapi dengan apusan BTA negatif. Di antara 15 subjek tersebut, 1 subjek (6,7%) dinyatakan sembuh, 6 subjek (40%) meninggal dan 8 subjek (53,3%) saat ini masih dalam pengobatan.

Tabel 2. Manifestasi Penyakit Saat Pertama Kali Berobat

Manifestasi Penyakit	N	%
Keluhan Utama		
Batuk berdahak	7	41,2
Hemoptisis	2	11,8
Sesak napas	5	29,4
Gejala konstitusional	3	17,6
Berat Badan		
30-39 kg	6	35,3
40-49 kg	10	58,8
50-59 kg	1	5,9
Gambaran Foto Toraks		
Infiltrat	17	100,0
Fibrosis	7	41,2
Atelektasis	4	23,5
Bronkiektasis	3	17,6
Efusi pleura	3	17,6
Kavitas	2	11,8
Hasil Apusan BTA terbanyak		
+3	3	17,6
+2	5	29,4
+1	5	29,4
Negatif	4	23,5
Komorbiditas DM Tipe 2 dan/atau HIV		
DM tipe II	4	23,5
HIV	1	5,9
Tidak ada	12	29,4
Kategori pasien		
Kasus baru	3	17,6
Gagal OAT kategori 1	7	41,2
Gagal OAT kategori 2	7	41,2
Inisiasi terapi TB-MDR		
2014	2	11,8
2015	3	17,6
2016	4	23,5
2017	6	35,3
Belum dimulai	2	11,8

Ket: BTA=bakteri tahan asam DM=diabetes mellitus
 OAT=obat anti tuberkulosis
 TB-MDR=tuberkulosis resisten ganda
 HIV=human immunodeficiency virus

Tabel 3. Perjalanan Pengobatan TB-MDR yang Diterima Pasien

Perjalanan Pengobatan	N	%
Konversi apusan BTA		
Konversi	8	53,3
Tidak konversi	3	20,0
Apusan negatif	4	26,7
Hasil pengobatan		
Sembuh	1	6,7
Meninggal	6	40,0
Dalam pengobatan	8	53,3

Ket: BTA=bakteri tahan asam

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini proporsi perempuan lebih banyak daripada laki-laki (53% perempuan dan 47% laki-laki). Hal ini berlawanan dengan beberapa laporan lain, yang menemukan proporsi laki-laki lebih tinggi pada kasus TB maupun TB-MDR.^{2,6,7} Namun, pertimbangan lain seperti akses yang lebih

terbatas kepada pusat pelayanan kesehatan maupun pengobatan bagi perempuan tidak boleh diabaikan dalam penemuan dan dokumentasi kasus.

Sebagian besar pasien pada penelitian ini berada dalam rentang usia produktif (kelompok usia 25-54 tahun). Hasil ini sesuai dengan berbagai laporan penelitian.^{2,6} Sementara Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia pada tahun 2013 mencatat prevalensi yang lebih tinggi pada kelompok yang lebih tua.⁷ Usia lanjut mungkin lebih rentan terhadap penyakit infeksi akibat fungsi organ tubuh yang lebih rendah serta penurunan status imunologis. Pasien dalam rentang usia produktif mungkin lebih diuntungkan dalam kemudahan akses menuju pusat pelayanan kesehatan, sehingga lebih banyak penemuan dan pengobatan kasus, dibandingkan kelompok usia yang lebih muda dan lebih tua. Semakin banyaknya kelompok usia produktif yang sakit akan menyebabkan konsekuensi yang lebih berat, meliputi beban kesehatan masyarakat akibat penularan infeksi yang mudah terjadi karena lebih banyaknya interaksi sosial serta beban ekonomi akibat ketidakmampuan bekerja dengan produktif.

Sebagian besar subjek penelitian ini adalah petani dan ibu rumah tangga. Hal ini mungkin menggambarkan bahwa baik orang yang bekerja di dalam maupun di luar rumah sama-sama berisiko untuk terinfeksi TB-MDR. Sementara untuk latar belakang pendidikan, proporsi subjek dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah (tidak memperoleh pendidikan formal atau lulus sekolah dasar saja) lebih tinggi daripada subjek yang bersekolah lebih tinggi. Data Riskesdas juga mencatat data yang serupa, bahwa pasien TB paru yang berasal dari berbagai bidang pekerjaan dan orang berlatar pendidikan lebih rendah menyumbang prevalensi TB paru lebih tinggi.⁷ Sementara itu, sebuah meta-analisis pada tahun 2018 melaporkan bahwa tidak bekerja merupakan suatu faktor risiko mayor untuk TB-MDR.⁸

Pada kunjungan pertama ke rumah sakit, subjek menyampaikan berbagai keluhan utama, dengan batuk berdahak sebagai keluhan tersering (41,2%). Sebuah penelitian retrospektif 14 tahun di

Cina melaporkan bahwa sebagian besar (91,5%) pasien TB-MDR datang dengan mengeluhkan gejala.⁹ Luasnya variasi gejala terkait TB membuat tidak adanya gejala tertentu sebagai penanda khas TB-MDR. Hal ini terutama tampak pada pasien dengan komorbiditas lain, seperti presentasi atipikal TB pada pasien dengan infeksi HIV atau DM tipe II.¹⁰

Pada penelitian ini sebagian besar subjek memiliki berat badan antara 40-49 kg. Sebuah penelitian dari Swaziland mengukur indeks massa tubuh (IMT) subjek TB-MDR dan menemukan 31,6% subjek mempunyai IMT di bawah normal dan 47,7% subjek mempunyai IMT normal.¹¹ Penurunan berat badan sering dialami oleh pasien TB, terutama dikeluarkan sebelum terdiagnosis dan memulai terapi.

Hasil foto toraks seluruh subjek yang diambil pada kunjungan pertama memperlihatkan gambaran infiltrat. Gambaran lain seperti fibrosis (ditemukan pada 41,2%), atelektasis, bronkiektasis, efusi pleura, dan kavitas juga ditemukan pada beberapa pasien, beserta dengan infiltrat. Beberapa penelitian melaporkan gambaran yang berbeda-beda sebagai yang tersering ditemukan pada pasien TB-MDR, termasuk kavitas dan keterlibatan bilateral.¹²⁻¹⁴ Kavitas paru lebih sering ditemukan pada pasien dengan DM (OR=12,08, $P<0,001$).¹² Menggunakan suatu matriks jaringan neural artifisial yang spesifik dengan komputer dalam menginterpretasi hasil foto toraks pasien TB-MDR primer, Yeom dkk melaporkan korelasi bermakna temuan bilateral dan multipel (meliputi konsolidasi lobar atau segmental dan kavitas multipel) dengan TB-MDR primer, dengan *area under curve* (AUC) mencapai 66%. Hal ini mengindikasikan bahwa foto toraks dapat digunakan untuk membedakan TB resisten dengan sensitif obat. Namun, masih diperlukan lebih banyak penelitian untuk menyimpulkan gambaran tertentu mana yang paling baik mendeskripsikan TB-MDR.¹⁵ Penting pula untuk tidak mengeksklusi kasus TB hanya berdasarkan foto toraks, karena beberapa foto toraks pasien tampak normal atau memperlihatkan abnormalitas yang tidak berkaitan dengan TB.¹³

Pemeriksaan BTA sputum merupakan pemeriksaan yang sederhana dan dapat diandalkan untuk membantu diagnosis TB di berbagai fasilitas kesehatan di Indonesia. Sebuah kajian sistematis global dan meta-analisis pada 2018 menyimpulkan apusan BTA positif sebagai salah satu faktor risiko TB-MDR.⁸ Pada penelitian ini, pada 29,4% apus dahak ditemukan BTA +2 dan +1. Sedangkan pada 17,6% lainnya ditemukan BTA +3. Apusan negatif ditemukan pada 23,5% sampel. Sebuah penelitian di pedesaan Cina melaporkan apusan BTA positif pada sebagian besar sampel (59,1%) dan negatif pada 39,8% lainnya.¹³ Hasil apus BTA sampel dahak dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti komorbiditas lain yang mengintervensi status imunologis pasien.

Kondisi komorbid yang paling banyak diketahui mempengaruhi imunitas terhadap TB adalah infeksi HIV dan DM tipe II.¹⁶ Infeksi dan pengobatan HIV dapat menyebabkan resistensi insulin dan DM tipe II.¹⁶ Diabetes mellitus dengan penurunan fungsi imunologis dapat membuat pasien lebih rentan terhadap infeksi yang berkaitan dengan peran imunitas selular, seperti tuberkulosis. Menurunnya fungsi fagosit dan sel T dianggap berkontribusi penting pada kerentanan pasien terhadap TB.¹⁷

Berdasarkan laporan WHO pada tahun 2012, 13% kasus TB didiagnosis pada pasien yang terinfeksi HIV di seluruh dunia. Namun, hubungan antara keduanya masih belum dimengerti dengan baik. Berbagai penelitian berusaha untuk menjelaskan asosiasi koinfeksi HIV dengan resistensi obat pada pasien TB, namun dengan hasil yang berlawanan. Beberapa penelitian gagal mendeteksi peningkatan risiko, sedangkan penelitian lainnya menemukan peningkatan risiko TB-MDR pada pasien dengan koinfeksi HIV.¹⁸ Suatu penelitian di Hongkong melaporkan presentasi TB atipikal serta angka TB-MDR yang sedikit lebih tinggi (2%) pada pasien terinfeksi HIV dibandingkan populasi umum (0,7-1,5%).¹⁰ Penelitian kohort di Spanyol bahkan melaporkan angka yang lebih tinggi, yaitu resistensi terhadap pengobatan kategori 1

sebesar 11,1% pada kasus baru dan 36,4% pada kasus yang pernah mendapat pengobatan sebelumnya di antara orang dengan HIV.¹⁹ Sebuah meta-analisis global juga mendukung bahwa infeksi HIV merupakan faktor risiko penting untuk TB-MDR.⁸

Penyakit TB dan DM juga memiliki beberapa faktor predisposisi yang serupa, seperti merokok, konsumsi alkohol, serta nutrisi dan gaya hidup yang buruk.²⁰ Sebanyak 6 dari 10 negara dengan estimasi kasus DM tertinggi pada tahun 2000 saat ini juga menduduki peringkat teratas sebagai negara dengan insidensi TB-MDR tertinggi. Negara-negara tersebut adalah India, Cina, Rusia, Bangladesh, Pakistan, dan Indonesia. Negara dengan temuan TB-MDR terbanyak adalah India dan Cina, dan kasus DM juga sangat menonjol di negara-negara tersebut.²¹ Beberapa penelitian melaporkan bahwa TB-MDR lebih sering diderita pasien dengan komorbiditas seperti DM dan infeksi HIV, serta riwayat pengobatan TB sebelumnya (terutama pengobatan yang tidak adekuat seperti monoterapi, durasi terapi yang kurang, atau ketidakpatuhan berobat).^{22,21} Respons imun yang terganggu atau berubah dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi, terutama oleh jenis patogen resisten obat.²⁰ Namun, beberapa hasil yang berlawanan menyampaikan ketiadaan asosiasi atau prevalensi resistensi obat yang lebih rendah, dibandingkan dengan pasien tanpa DM. Oleh karena itu, masih diperlukan penelitian untuk menyimpulkan dampak DM pada keparahan TB serta TB-MDR.²¹

Komorbid DM kerap dilaporkan sebagai faktor risiko kegagalan terapi dan kematian pada pasien TB.^{20,21} *American Thoracic Society* (ATS) dan *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) menyatakan DM merupakan faktor risiko yang perlu dipertimbangkan sebagai target pemeriksaan TB.²¹ Terapi ganda pada penyakit-penyakit tersebut juga membawa tantangan lain. Infeksi berat meningkatkan katabolisme, sehingga meningkatkan kadar glukosa darah, membuat diabetes semakin sulit dikendalikan.²⁰ Rifampisin dapat memicu hiperglikemia, baik secara langsung maupun tidak langsung dengan menurunkan konsentrasi obat

hipoglikemik oral, sedangkan diabetes juga dapat mempengaruhi farmakokinetik obat-obatan TB.²¹ *Directly Observed Therapy Short Course (DOTS)* juga kurang efektif pada pasien dengan DM tipe II, mengakibatkan lebih tingginya kegagalan terapi, kekambuhan serta kematian.¹⁶

Pada penelitian ini 4 subjek mempunyai komorbid DM dan 1 subjek terinfeksi HIV. Subjek dengan HIV dikelompokkan dalam kasus baru TB-MDR. Hingga saat pengambilan data, subjek tersebut sedang meminum terapi anti-retroviral dan belum memulai pengobatan TB-MDR. Di antara 4 subjek dengan DM, salah satunya merupakan kasus baru dengan apusan BTA negatif sejak awal. Tiga subjek lainnya gagal pengobatan TB sebelumnya (OAT kategori 1 ataupun 2), dengan deteksi *M. tuberculosis* rendah hingga sedang pada pemeriksaan Xpert MTB/RIF.

Di antara 17 subjek penelitian ini, hanya tiga (17,6%) yang merupakan kasus baru, sedangkan sebagian besar pasien telah menerima pengobatan TB sebelumnya. Sebanyak 41,2% subjek merupakan pasien gagal pengobatan OAT kategori 1, sedangkan 41,2% subjek lainnya merupakan pasien gagal pengobatan OAT kategori 2. Hasil ini mendukung temuan dari berbagai penelitian lain yang menyatakan bahwa riwayat pengobatan TB merupakan salah satu faktor risiko terkuat untuk TB-MDR.^{8,23,24} Kesalahan dalam penatalaksanaan TB (meliputi regimen, interval, maupun durasi terapi yang tidak adekuat) serta faktor lain yang mempengaruhi ketidakpatuhan (meliputi efek samping, kondisi psikiatrik pasien, adiksi, tunawisma atau dipenjara, ketidakmauan berobat, atau kurangnya pengetahuan tentang pengobatan) merupakan faktor-faktor yang berperan penting dalam kegagalan terapi.^{8,24} Selain itu, riwayat kegagalan terapi, jumlah regimen yang diberikan sebelumnya, serta kualitas perawatan yang diterima oleh pasien juga memperkirakan resistensi obat.²³ Hal ini selaras dengan hasil penelitian retrospektif di Cina yang melaporkan tren peningkatan resistensi terhadap OAT lini pertama ($Z=5,22$, $P<0,001$).⁹ Penelitian ini juga menemukan bahwa resistensi

terhadap 5 dari 6 OAT lini kedua tidak menunjukkan penurunan yang signifikan. Pasien dengan usia 45-65 tahun lebih mungkin mengalami resistensi obat TB lini kedua (OR=5,00, $P=0,02$).

Kegagalan untuk mendiagnosis TB resisten obat pada kunjungan pertama dilaporkan sebagai penyebab utama tingginya TB-MDR pada kasus dengan riwayat pengobatan TB sebelumnya. Terdapat 4 mekanisme penyebab yang diperkirakan berperan pada TB-MDR di antara kasus dengan riwayat pengobatan sebelumnya. Mekanisme ini antara lain TB sensitif obat dengan amplifikasi resistensi yang terjadi selama terapi (pada 38% kasus), TB-MDR/resistensi rifampisin (RR) pada kasus yang sejak awal diobati secara tidak adekuat sebagai TB sensitif obat (44%), TB-MDR/RR pada kasus kambuh walaupun sudah diobati dengan adekuat (6%), dan re-infeksi TB-MDR/RR (12%). Mekanisme pertama berperan dalam sebagian besar kasus di Asia Tenggara (50% kasus; IK 95%=40-59) serta wilayah Amerika dan Afrika.²⁵ Faktor risiko perlu dikaji lebih lanjut di masing-masing wilayah untuk mengembangkan strategi pengendalian TB-MDR yang lebih baik.

Sejumlah 15 subjek (88,2%) TB-MDR di pada penelitian ini telah menerima pengobatan untuk TB-MDR. Semua pasien telah diinformasikan dan dipersiapkan untuk menerima pengobatan yang sesuai, segera setelah didiagnosis TB-MDR. Terapi TB-MDR perlu segera dimulai setelah mendapatkan hasil *M. tuberculosis* terdeteksi, resistensi rifampisin terdeteksi dari Xpert MTB/RIF, dan sedapat mungkin regimen pengobatan disesuaikan dengan hasil pemeriksaan sensitivitas OAT lini kedua lainnya di kemudian hari.^{6,26} Sejak tahun 2014, jumlah pasien TB-MDR yang menerima pengobatan di rumah sakit ini meningkat setiap tahunnya. Sayangnya, di Indonesia hingga tahun 2015, proporsi keseluruhan pasien TB-MDR yang memulai OAT lini kedua masih rendah.⁶ Dibandingkan dengan TB sensitif obat, pengobatan TB resisten obat lebih mahal dan sulit, dengan angka kegagalan terapi dan kematian yang lebih tinggi.²

Di antara semua subjek yang menerima terapi, konversi apusan dahak terjadi pada 53,3%, sedangkan pada 20% tidak terjadi konversi dan 26,7% memulai terapi dengan apusan BTA negatif. Apusan BTA merupakan penanda penting dalam perjalanan pengobatan TB-MDR. Sebuah penelitian di Cina melaporkan bahwa pasien yang dalam dua bulan mengalami konversi apusan dahak (*adjusted* OR=7,19; IK 95%=2,60-19,84) atau konversi biakan (*adjusted* OR=2,88; IK 95%=1,11-7,45) lebih mungkin mendapatkan hasil yang lebih baik. Konversi apus dahak dalam 2 bulan memiliki sensitivitas 67,6% dan spesifisitas 76,4% dalam memprediksi hasil terapi, dengan *AUC* 72%, lebih tinggi bermakna daripada konversi biakan 2 bulan dengan *AUC* 62% ($X^2=4,18$; $P=0,041$). Prognosis pasien TB-MDR dengan BTA dahak yang tetap positif lebih buruk daripada pasien dengan konversi bakteriologis dahak. Oleh karena itu, konversi BTA dahak yang diperoleh 2 bulan setelah inisiasi terapi dapat memprediksi hasil terapi TB-MDR.²⁷ Beberapa faktor dapat mencegah terjadinya konversi dahak pada pasien TB-MDR. Misalnya, pasien dengan DM memiliki kemungkinan konversi sputum yang lebih lambat yang menjadi alasan utama buruknya hasil terapi, terutama mempertimbangkan perlunya durasi terapi yang lebih lama.²⁴ Sebuah penelitian di Indonesia yang meneliti pasien yang patuh berobat menemukan hasil biakan dahak 6 bulan positif pada 22,2% subjek dengan DM dan 6,9% subjek tanpa DM, walaupun subjek dengan DM menunjukkan kepatuhan berobat yang lebih baik.^{17,26}

Dari 15 pasien yang menerima pengobatan TB-MDR, satu orang telah sembuh setelah minum obat selama 24 bulan. Sebanyak 6 pasien (40%) meninggal akibat komplikasi TB, sedangkan 53,3% lainnya masih menjalani pengobatan. Walaupun WHO telah menetapkan target angka keberhasilan pengobatan sebesar 75% sebelum tahun 2016, angka keberhasilan pengobatan TB-MDR yang dilaporkan masih rendah yaitu di antara 40-70%.²³ Beberapa penelitian di Cina, negara dengan beban TB yang tinggi, mencatat hasil pengobatan TB-MDR. Suatu studi retrospektif

melaporkan angka keberhasilan 44,6% (13,7% sembuh dan 30,9% pengobatan lengkap) dan hasil yang buruk pada 55,4% (3,8% meninggal; 21% gagal; 3,2% putus; 27,4% pindah/tidak diketahui/hilang).¹⁴ Penelitian kohort lain melaporkan 57% kasus sembuh, 3% pengobatan lengkap, 3% kematian, 13% gagal pengobatan, dan 27% tidak terpantau.²⁸ Dengan riwayat diterapi obat lini pertama, pasien dengan resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin memiliki kesintasan yang lebih baik daripada pasien dengan resistensi tambahan terhadap ethambutol atau streptomisin.²³

Di antara obat lini kedua, resistensi ofloksasin merupakan faktor independen yang memprediksi hasil buruk pada terapi.²⁸ Pada penelitian di Belanda sebagai negara dengan beban TB rendah, di antara 92% pasien TB-MDR yang menerima pengobatan, 86% berhasil dengan menggunakan median 6 obat dalam 1 regimen.²⁹ Kombinasi obat yang adekuat dan disesuaikan dengan pemeriksaan sensitivitas obat dan properti farmakokinetiknya, pelaksanaan DOTS, koordinasi program dan ketersediaan sumber daya yang baik berperan pada angka keberhasilan yang tinggi tersebut.²⁹

Penelitian awal ini memiliki beberapa keterbatasan. Populasi penelitian masih sedikit dan terbatas pada pasien yang datang berobat ke rumah sakit, dengan kemungkinan masih ada pasien TB-MDR lain yang belum terdiagnosis. Alasan kegagalan pengobatan sebelumnya tidak dijabarkan dengan spesifik pada semua kasus karena berbagai hal seperti keterbatasan diagnostik ketika Xpert MTB/RIF belum tersedia dan hanya sedikit diagnosis yang didukung dengan hasil pemeriksaan sensitivitas obat.

KESIMPULAN

Dengan menggunakan analisis Xpert MTB/RIF, 17 kasus TB-MDR telah terdeteksi di Kabupaten Ketapang. Penatalaksanaan TB-MDR telah dilakukan sejak tahun 2014. Berbagai upaya untuk memperkuat pengendalian TB, meliputi ketersediaan diagnosis yang cepat dan terapi yang adekuat, sangat penting dalam mencegah

penyebaran TB resisten obat. Pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme penyebab dan faktor risiko spesifik di masing-masing wilayah dapat mendukung strategi kesehatan masyarakat yang lebih tepat. Upaya pencegahan yang ditujukan pada populasi risiko tinggi, terutama di negara-negara dengan beban TB yang tinggi, diyakini efektif terkait biaya. Penelitian lebih lanjut mengenai hal-hal tersebut sangat diharapkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2014.
2. Lisdawati V, Puspendari N, Rif'ati L, Soekarno T, Melatiwati M, Syamsidar K, et al. Molecular epidemiology study of *Mycobacterium tuberculosis* and its susceptibility to anti-tuberculosis drugs in Indonesia. BMC Infect Dis. 2015;15:366.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Availability of an assay for detecting *Mycobacterium tuberculosis*, including rifampin-resistant strains, and considerations for its use. United States, 2013. Morb Mortal Wkly Rep. 2013;62(41):821-4.
5. World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. policy statement. Geneva: World Health Organization; 2011.
6. van Kampen SC, Susanto NH, Simon S, Astiti SD, Chandra R, Burhan E, et al. Effects of introducing Xpert MTB/RIF on diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis patients in Indonesia: A pre-post intervention study. PLoS One. 2015;10(6):e0123536.

7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
8. Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: a global systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2018;77(6):469-78.
9. Wu B, Zhang L, Liu Z, He H, Pan A, Wang F, et al. Drug-resistant tuberculosis in Zhejiang Province, China: an updated analysis of time trends, 1999–2013. *Glob Health Action*. 2017;10(1):1293925.
10. Chan C, Bognar FA, Wong KH, Leung CC, Tam CM, Chan KCW, et al. The epidemiology and clinical manifestations of Human Immunodeficiency virus-associated tuberculosis in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2010;16(3):192-8.
11. Verdecchia M, Keus K, Blankley S, Vambe D, Ssonko C, Piening T, et al. Model of care and risk factors for poor outcomes in patients on multi-drug resistant tuberculosis treatment at two facilities in eSwatini (formerly Swaziland), 2011–2013. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205601.
12. Zhang L, Pang Y, Yu X, Wang Y, Lu J, Gao M, et al. Risk factors for pulmonary cavitation in tuberculosis patients from China. *Emerg Microbes Infect*. 2016;5(10):e110.
13. Chuang PH, Wu MH, Fan SY, Lin KY, Jou R. Population-based drug resistance surveillance of multidrug-resistant tuberculosis in Taiwan, 2007-2014. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165222.
14. He XC, Tao NN, Liu Y, Zhang XX, Li HC. Epidemiological trends and outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in Shandong, China. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):555.
15. Jaeger S, Juarez-Espinosa OH, Candemir S, Poostchi M, Yang F, Kim L, et al. Detecting drug-resistant tuberculosis in chest radiographs. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2018;13(12):1915-25.
16. Ronacher K, Joosten SA, van Crevel R, Dockrell HM, Walzl G, Ottenhoff TH. Acquired immunodeficiencies and tuberculosis: Focus on HIV/AIDS and diabetes mellitus. *Immunol Rev*. 2015;264(1):121-37.
17. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(12):737-46.
18. Kidenya BR, Webster LE, Behan S, Kabangila R, Peck RN, Mshana SE, et al. Epidemiology and genetic diversity of multidrug-resistant tuberculosis in East Africa. *Tuberculosis (Edinb)*. 2014;94(1):1-7.
19. Monge S, Diez M, Pulido F, Iribarren JA, Campins AA, Arazo P, et al. Tuberculosis in a cohort of HIV-positive patients: epidemiology, clinical practice and treatment outcomes. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(6):700-8.
20. Kapur A, Harries AD. The double burden of diabetes and tuberculosis - public health implication. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(1):10-9.
21. Bailey SL, Grant P. 'The tubercular diabetic': The impact of diabetes mellitus on tuberculosis and its threat to global tuberculosis control. *Clin Med (Lond)*. 2011;11(4):344-7.
22. Development NloHRA. National Report: Basic Health Research. Jakarta: Development NloHRA; 2011.
23. Dheda K, Gumbo T, Gandhi NR, Murray M, Theron G, Udwadia Z, et al. Global control of tuberculosis: from extensively drug-resistant to untreatable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2014;2(4):321-38.
24. Rumende CM. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis. *Acta Med Indones*. 2018;50(1):1-2.
25. Ragonnet R, Trauer JM, Denholm JT, Marais BJ, McBryde ES. High rates of multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis among re-treatment cases: Where do they come from? *BMC Infect Dis*. 2017;17(36):1-10.

26. Alisjahbana B, Sahiratmadja E, Nelwan EJ, Purwa AM, Ahmad Y, Ottenhoff TH, et al. The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):428-35.
27. Lv L, Li T, Xu K, Shi P, He B, Kong W, et al. Sputum bacteriology conversion and treatment outcome of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:147-54.
28. Alene KA, Yi HZ, Viney K, McBryde ES, Yang KY, Bai L, et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug resistant tuberculosis in Hunan Province, China. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):573.
29. van Altena R, de Vries G, Haar CH, de Lange WC, Magis-Escorra C, van den Hof S, et al. Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000–2009. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(4):406-12.