

Determinan pola resistensi pasien *Multi-Drug Resistant Tuberculosis* (MDRTB) : Studi Multi-Center di Jember, Indonesia

Intan Wahidah¹, Khoiriyatul Muhlিশoh Arwi², Ika Norcahyanti^{1,3}, Ema Rachmawati^{1,3}, Ika Puspita Dewi¹, Dhita Evi Aryani^{1,3}, Afifah Machlaurin^{1,3*}

¹Farmasi Klinik dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia

²Poli Multi-drug Resistance Tuberculosis, RSUD Dr. Soebandi, Jember, Indonesia

³Drug Utilization Research Group, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember, Indonesia

*E-mail: a.machlaurin.farmasi@unej.ac.id

Article Info:

Received: 11 Desember 2023
in revised form: 21 Januari 2024
Accepted: 28 Februari 2024
Available Online: 10 Maret 2024

Keywords:

Multi-drug resistance;
Tuberculosis;
determinants

Corresponding Author:

Afifah Machlaurin
Fakultas Farmasi
Universitas Jember.
Jember
Indonesia
E-mail:
a.machlaurin.farmasi@unej.ac.id

ABSTRACT

Drug-resistant, particularly multidrug resistance tuberculosis (MDRTB), is an emerging problem due to its low success rate of treatment outcomes. Most MDRTB in Indonesia was rifampicin resistant (RRTB). There is a paucity of evidence on the determinants of the MDRTB types. This study aims to assess the determinant of resistance type. A hospital-based cross-sectional study was conducted in two referral hospitals for MDRTB in the city of Jember Indonesia. MDRTB patients registered in the web-based information system tuberculosis in Indonesia (SITB) from 2018 to 2022 who had a complete medical record were included. Multi-variate logistic regression analysis was done to identify determinants of MDRTB type. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were computed. From 347 patients, there were 186 patients excluded due to un-completeness of the records. In total 158 patients were included. Most patients (53,8%) were encountered rifampicin resistance (RR-TB), followed by MDRTB (37,3%), Pre-XDR TB (6,96%), and XDR-TB (1,90%). The sociodemographic variable such as age, gender, residence, and comorbid were not significantly correlate with the type of MDRTB. The only determinant affects the type of MDR/PreXDR/XDR TB was the previous history of TB treatment (OR = 2,4 kali (95% CI: 1,2 - 4,7)). This study showed that patients with the history of TB treatment are more likely to encountered more severe types of TB resistance such as MDRTB/PreXDR/XDR-TB. Therefore, health-care workers should prioritize the adherence of TB treatment especially in patients with previous history of TB treatment.



This open access article is distributed under a Creative Commons Attribution (CC-BY-NC-SA) 4.0 International license.

How to cite (APA 6th Style):

Wahidah,I., Arwi,K.M.,Norcahyanti,I.,Rachmawati,E.,Dewi,I.P.,Aryani,D.E.,Afifah Machlaurin,A. (2024). *Determinan pola resistensi pasien Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDRTB) : Studi Multi-Center di Jember, Indonesia. Indonesian Journal of Pharmaceutical (e-Journal), 4(1), 56-67.*

ABSTRAK

Resistensi obat, utamanya multidrug-resistance tuberculosis (MDRTB), adalah masalah yang sangat penting untuk diperhatikan karena tingkat kesuksesannya yang rendah. Kebanyakan resistensi di Indonesia adalah tipe rifampicin-resistant tuberculosis (RRTB). Namun masih sedikit penelitian di Indonesia yang meneliti tentang faktor yang berpotensi mempengaruhi jenis resistensi pada pasien MDRTB. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor apa saja yang mempengaruhi jenis resistensi MDRTB. Penelitian ini adalah penelitian observasi dengan desain cross-sectional di dua rumah sakit (RS) rujukan MDRTB di area tapal kuda Jawa Timur. Populasi penelitian ini adalah semua pasien MDRTB yang terdaftar di Sistem Informasi Tuberculosis (SITB) dan rekam medik RS dari tahun 2018 sampai 2022. Analisis tingkat hubungan menggunakan uji *multivariat logistic* regresi untuk menghitung *odds ratio* (OR) dan *confidence-interval* (95% CI). Dari 347 pasien, sejumlah 186 pasien dieksklusikan karena data resistensi dan profil pasien tidak tercatat lengkap baik di SITB atau rekam medik. Total sejumlah 158 pasien yang masuk kriteria inklusi. Jenis resistensi terbanyak adalah RRTB (53,8%) diikuti oleh MDRTB (37,3%), Pre-XDR TB (6,96%), dan XDR-TB (1,90%). Hasil uji multivariat menunjukkan bahwa hanya faktor riwayat pengobatan sebelumnya yang memiliki korelasi dengan tipe resistensi. Sedangkan, faktor sosiodemografi seperti usia, jenis kelamin, tempat tinggal, dan ada atau tidaknya penyakit komorbid tidak signifikan mempengaruhi jenis resistensi. Kategori riwayat pengobatan sebelumnya meningkatkan resiko terjadinya tipe resistensi yang lebih parah yaitu MDR/PreXDR/XDR-TB dari pada jenis resistensi TBRR (OR = 2,4 kali (95% CI: 1,2 - 4,7)). Penelitian ini menunjukkan bahwa riwayat pengobatan TB sebelumnya lebih beresiko untuk mengalami tipe resistensi yang lebih berat seperti MDRTB/Pre-XDR/XDR-TB. Oleh karena itu, tenaga kesehatan pada program TB perlu memprioritaskan kepatuhan terapi TB agar tidak terjadi kegagalan terapi atau lost-to-follow up. Pasien MDRTB dengan riwayat pengobatan sebelumnya perlu mendapatkan terapi dan diagnosis yang lebih komprehensif saat awal diagnosis.

Kata Kunci: Multi-drug resistant; Tuberculosis (MDRTB); Determinan

1. Pendahuluan

Tuberculosis (TB) di dunia mengalami peningkatan sebesar 4,5% dari 10,1 juta orang pada tahun 2020 menjadi 10,6 juta orang pada tahun 2021. Indonesia sendiri termasuk negara dengan beban TB tertinggi ke-2 setelah India [1]. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), kasus TB di Indonesia diperkirakan sebesar 969.000 kasus dimana angka ini mengalami kenaikan sebesar 17,6% dari tahun 2020 yaitu sebesar 824.000 kasus [2]. Salah satu jenis TB yang mengancam kesehatan masyarakat di seluruh dunia adalah *multi-drug resistance tuberculosis* (MDRTB) [1]. Di Indonesia kasus MDR/RR-TB pada tahun 2021 sebesar 450.000 kasus yang menjadikan Indonesia sebagai peringkat ke-7 penyumbang kasus MDRTB di dunia [1]. Pada tahun 2019, Provinsi Jawa Timur mencatat 847 kasus MDRTB

yang menunjukkan peningkatan signifikan dari tahun 2018 yaitu 608 kasus. Kabupaten Jember sendiri menjadi peringkat ke-2 setelah Surabaya dalam hal penyumbang kasus MDRTB terbanyak di Jawa Timur [3].

Dalam rangka mencegah terjadinya peningkatan kasus MDRTB, pemerintah mengeluarkan kebijakan berupa program penanggulangan TB Nasional yang selaras dengan *End TB Strategy* yang dikeluarkan oleh WHO [2]. Salah satu program penanggulangan TB nasional yaitu diterbitkannya Peraturan Menteri Kesehatan Indonesia No. 67 Tahun 2016 berupa pencatatan dan pelaporan kasus TB menggunakan aplikasi Sistem Informasi TB Terpadu (SITT) [4]. Pada tahun 2020 terdapat transisi dari SITT berubah menjadi Sistem Informasi TB (SITB). Hal tersebut bertujuan agar pendataan kasus TB di Indonesia, lebih terpusat dan terpantau sehingga dapat mengontrol keberhasilan dari program penanggulangan TB Nasional [5].

Pola resistensi di berbagai Rumah Sakit di Indonesia menunjukkan profil yang sangat bervariasi. Namun, pola resisten obat anti-tuberkulosis (OAT) yang paling sering terjadi adalah resisten kombinasi isoniazid-rifampisin yang ditemukan di RS di Surabaya (42,26%), di Makassar (35,4%), dan di Balikpapan (17,9%) [6-8]. Pada penelitian yang dilakukan di salah satu RS di medan ditemukan kasus resisten yang terjadi pada 3 kombinasi OAT yaitu isoniazid-rifampisin-etambutol (3,53%). Sementara, penelitian yang dilakukan di RS di Klaten menunjukkan resisten pada 4 kombinasi OAT yaitu isoniazid-rifampisin-etambutol-streptomisin (10%) [6,9]. Adanya perbedaan pola resisten ini bisa disebabkan oleh beberapa faktor seperti tingkat pengetahuan, tingkat kepatuhan minum obat, pemberian terapi tunggal yang sesuai standar, dan kurangnya motivasi [10]. Selain itu, terdapat faktor tambahan seperti usia, jenis kelamin, indeks masa tubuh (IMT), kesehatan psikis, merokok, biaya hidup, stigma masyarakat, penggunaan antidepresan, riwayat penyakit paru dan diabetes melitus serta kondisi lingkungan merupakan faktor-faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya MDRTB [11].

Dari latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis faktor determinan yang mempengaruhi profil resistensi di RS rujukan MDRTB yang ada di Jember, yaitu RSD dr. Soebandi dan RS Paru Jember.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang dilaksanakan secara *retrospektif* dengan pendekatan *cross-sectional* dengan mengambil data rekam medik pasien yang teregistrasi pada SITB (Sistem Informasi TB) di Poli MDRTB RSD dr. Soebandi dan Poli Paru RS Paru Jember periode 2018-2022.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis MDRTB. Populasi yang didapatkan dari RSD dr. Soebandi sebanyak 202 pasien dan 145 pasien dari RS Paru Jember. Penelitian ini mengamati hasil uji *Drugs Sensitivity Test* (DST) yang tercatat dalam data rekam medik pasien selama menjalani pengobatan di RS. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah Pasien yang terdiagnosis MDRTB yang tercatat pada rekam medis dan SITB pada periode 2018-2022, pasien yang menjalani Tes Cepat Molekuler (TCM) dengan hasil resisten rifampisin, dan menjalani uji kepekaan DST minimal satu

kali. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah pasien terdiagnosis MDRTB dengan hasil uji kepekaan obat yang tidak dapat ditelusuri baik dalam rekam medis fisik maupun SITB.

Analisis Data

Untuk mengetahui determinan yang mempengaruhi pola resistensi pasien MDRTB dilakukan uji analisis Bivariat yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga memiliki hubungan dan dilanjutkan dengan uji analisis multivariat untuk melihat kekuatan hubungan yang didapatkan dari analisis *Odds Ratio* (OR) dan *confidence-interval* (95% CI). Analisis Multivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji statistik regresi logistik dengan metode *backward*.

Ethical Clearance

Etika penelitian memiliki tujuan untuk melindungi kerahasiaan data pasien. Identitas pasien akan dinyatakan dalam bentuk inisial. Data hanya dapat diakses oleh tim peneliti. Data pasien akan dijaga kerahasiaannya dan tidak akan dipergunakan diluar kepentingan penelitian. *Ethical Clearance* penelitian ini mendapatkan persetujuan dari komisi etik penelitian kesehatan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember dengan no dokumen No. 2120/UN25.8/KEPK/DL/2023.

3. Hasil dan Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan jumlah total pasien MDRTB di RSD dr. Soebandi dan RS Paru Jember periode 2018-2022 sebanyak 347 pasien, dengan rincian sebanyak 123 pasien dari RSD dr. Soebandi dan 145 pasien dari RS Paru Jember. Dari 347 pasien, sebanyak 186 pasien (48 pasien RSD dr. Soebandi dan 138 pasien RS Paru Jember) dieksklusikan, karena tidak didapatkan data hasil pemeriksaan *Drug Sensitivity Test* (DST) baik pada catatan rekamedik fisik ataupun SITB. Sehingga, jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis lebih lanjut adalah 158 pasien terdiri dari 64 pasien di RSD dr. Soebandi dan 94 pasien di RS Paru Jember.

Pada penelitian ini, profil pasien MDRTB di RSD dr. Soebandi dan RS Paru Jember secara detail dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien MDRTB di RSD dr. Soebandi dan RS Paru Jember berada pada rentang usia 35-44 tahun sebanyak 36 pasien (22,8%) dengan rincian 15 pasien (20,3%) di RSD dr. Soebandi dan 21 pasien (22,3%) di RS Paru Jember. Mayoritas penelitian di Indonesia menunjukkan MDRTB terjadi pada rentang usia produktif yaitu 35-44 tahun [8,12-15]. Tingginya kasus MDRTB pada usia produktif disebabkan oleh rentannya penularan MDRTB melalui interaksi dengan lingkungan sekitar, sehingga memungkinkan terjadinya penularan MDRTB [15,16]. Selain itu, tingginya aktivitas pada usia produktif dibandingkan pada usia lainnya menyebabkan pasien melewati jadwal mengonsumsi obat dan tidak mengikuti arahan tenaga kesehatan. Hal tersebut biasanya karena pasien merasa telah sehat dan tidak membutuhkan pengobatan, sehingga mengakibatkan penyakit tersebut kambuh dan obat yang dikonsumsi menjadi resisten sehingga pasien harus menjalani pengobatan ulangan [17,18].

Tabel 1. Profil pasien MDRTB di RSD dr. Soebandi & RS Paru Jember

Profil Pasien	RSD dr. Soebandi RS Paru Jember		Total (n=158) n (%)
	(n=64) n (%)	(n=94) n (%)	
Usia			
0 - 4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
5 - 14	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (0,6%)
15 - 24	11 (17,2%)	19 (20,2%)	30 (19%)
25 - 34	13 (20,3%)	13 (13,8%)	26 (16,5%)
35 - 44	15 (23,4)	21 (22,3%)	36 (22,8%)
45 - 54	10 (15,6%)	21 (22,3%)	31 (19,6%)
55 - 64	11 (17,2)	12 (12,8%)	23 (14,6%)
≥ 65	4 (6,3%)	7 (7,5%)	11 (7%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	36 (56,3%)	49 (52,1%)	85 (53,8%)
Perempuan	28 (43,8%)	45 (47,9%)	73 (46,2%)
Pekerjaan*			
Bekerja	20 (31,3%)	52 (55,3%)	72 (45,6%)
Wiraswasta	8 (12,5%)	38 (40,4%)	46 (29,1%)
Petani	4 (6,3%)	5 (5,3%)	9 (5,7%)
Karyawan	3 (4,7%)	5 (5,3%)	8 (5,1%)
Buruh	1 (1,6%)	3 (3,2%)	4 (2,5%)
Pegawai Negeri Sipil (PNS)	2 (3,1%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Nelayan	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Asisten Rumah Tangga (ART)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Kontruksi	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (0,6%)
Tidak Bekerja	19 (29,7%)	36 (38,3%)	55 (34,8%)
Ibu Rumah Tangga (IRT)	9 (14,1%)	16 (17%)	25 (15,8%)
Pelajar	8 (12,5%)	15 (16%)	23 (14,6%)
Tidak bekerja	2 (3,1%)	5 (5,3%)	7 (4,4%)
Domisili			
Jember	51 (79,7%)	0 (0,0%)	51 (32,3%)
Banyuwangi	4 (6,3%)	35 (37,2%)	39 (24,7%)
Lumajang	5 (7,8%)	22 (23,4%)	27 (17,1%)
Bondowoso	2 (3,1%)	19 (20,2%)	21 (13,3%)
Situbondo	1 (1,6%)	15 (16%)	16 (10,1%)
Probolinggo	0 (0,0%)	3 (3,2%)	3 (1,9%)
Denpasar	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Penyakit Penyerta*			
Diabetes Melitus (DM)	13 (20,3%)	10 (10,6%)	23 (14,6%)
<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV)	0 (0,00%)	2 (2,1%)	2 (1,3%)
Anemia	2 (3,1%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Hipertensi	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Ginjal + Hepatitis	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (0,6%)
Ginjal	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (0,6%)
Riwayat Pengobatan TB Sebelumnya			
Baru	38 (59,4%)	63 (67%)	101 (63,9%)
Kambuh	13 (20,3%)	13 (13,8%)	26 (16,5%)

Diobati setelah gagal pengobatan kategori I	6 (9,4%)	3 (3,2%)	9 (5,7%)
Diobati setelah gagal pengobatan kategori II	1 (1,6%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)
Diobati setelah putus berobat	6 (9,4%)	8 (8,5%)	14 (8,9%)
Lain-lain**	0 (0,0%)	1 (1,1%)	1 (1,3%)
Tidak diketahui**	0 (0,0%)	6 (6,4%)	6 (3,8%)

*Jumlah total pasien yang memiliki pekerjaan adalah 127 pasien dan penyakit penyerta adalah 30 pasien

**lain-lain = Pasien TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB tidak standar/menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua ≤ 1 bulan. Tidak diketahui = pasien yang tidak diketahui secara pasti riwayat pengobatan TB sebelumnya. MDRTB = multi-drug resistance tuberculosis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa mayoritas pasien MDRTB adalah laki-laki sebanyak 85 pasien (53,8%). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa MDRTB lebih banyak terjadi pada pasien laki-laki [7,12,17,19-21]. Pasien laki-laki lebih berisiko terkena MDRTB disebabkan karena biasanya laki-laki bertanggungjawab sebagai tulang punggung keluarga sehingga interaksi dengan lingkungan lebih tinggi. Selain itu, aktivitas yang tinggi menyebabkan pasien laki-laki kurang beristirahat [6,17,19]. Selain itu, gaya hidup laki-laki yang tidak sehat seperti penggunaan alkohol, narkotika suntik, riwayat kriminal yang tinggi, merokok, dan kurangnya disiplin dalam pengobatan dapat meningkatkan risiko MDRTB. Akan tetapi, hingga saat ini pasien laki-laki tidak sepenuhnya terbukti menjadi faktor risiko terjadinya kasus MDRTB (Adiwinata dkk., 2018).

Dalam hal pekerjaan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien MDRTB didominasi oleh pasien yang memiliki pekerjaan sebagai wiraswasta sebanyak 46 pasien (29,1%). Hasil penelitian ini. Jenis pekerjaan sendiri tidak menimbulkan pengaruh yang signifikan terhadap perkembangan *M. tuberculosis*. Meskipun demikian orang yang bekerja relatif memiliki sedikit waktu dengan di dalam rumah sehingga, intensitas kontak dengan penderita tuberkulosis akan berkurang [22].

Berdasarkan kategori penyakit penyerta, hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas penyakit penyerta pada pasien MDRTB pada penelitian ini adalah *Diabetes Mellitus* (DM) sebanyak 23 pasien (14,6%). DM merupakan penyakit komorbid yang banyak ditemui di beberapa penelitian [8,12,23,24]. DM dapat mempersulit diagnosis dan manajemen TB disebabkan terdapatnya perubahan gambaran klinis penyakit TB sehingga dapat memperlambat periode konversi kultur sputum. Tatalaksana pengobatan TB dengan DM sama dengan penderita TB paru saja, namun ada beberapa hal yang perlu diperhatikan seperti interaksi antar obat TB paru dengan obat DM dan efek samping obat TB terhadap DM [25]. Selain itu, pada pasien TB dengan DM perlunya gula darah yang terkontrol. Gula darah yang tidak terkontrol menjadikan pengobatan TB lebih sulit. Banyaknya pasien DM dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol menyebabkan pasien sangat rentan terinfeksi oleh bakteri TB [26]. Sementara itu, obat anti-diabetes (OAD) dan OAT dapat berinteraksi sehingga dapat menghambat aktivitas kerja obat diabetes dan TB satu sama lain. Akibat dari interaksi obat tersebut menyebabkan melemahnya salah satu obat sehingga tidak memunculkan efek sebenarnya. Apabila salah satu obat melemah seperti, OAD dapat menyebabkan munculnya komplikasi sedangkan OAT yang melemah dapat memicu terjadinya resistensi obat kemudian menjadi MDRTB [26].

Mayoritas pasien pada penelitian ini adalah pasien baru sebanyak 101 pasien (63,9%). Hasil penelitian ini didapatkan juga pasien yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya sebanyak 51 pasien. Pasien yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya memiliki risiko 10 kali lipat mengalami MDRTB dibandingkan pasien yang tidak memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya. Hal tersebut disebabkan oleh pengobatan MDRTB yang tidak adekuat menyebabkan bakteri yang resisten secara alamiah menjadi populasi yang dominan sehingga berdampak pada kondisi klinis pasien [27]. Selain itu, Penyebab utama dari resisten yang dialami oleh pasien yang memiliki riwayat pengobatan TB adalah ketidak disiplin pasien dalam pengobatan. Hal ini disebabkan oleh pengobatan pasien TB yang lama sehingga memunculkan rasa jenuh dan pasien menjadi malas untuk mengonsumsi obat. Selain itu, pasien yang tidak mengonsumsi obat secara rutin menyebabkan pengobatan menjadi tidak adekuat sehingga memunculkan resisten OAT [28].

Tabel 2. Pola resisten antibiotik pada pasien MDR-TB di RSD dr. Soebandi dan RS Paru Jember

Resisten OAT	RSD dr. Soebandi (n=64) n (%)	RS Paru Jember (n=94) n (%)	Total (n=158) n (%)
TB-RR			85 (53,8%)
Resisten R	23 (35,9%)	62 (66%)	85 (53,8%)
MDR-TB			59 (37,3%)
HR	28 (43,8%)	26 (27,7%)	54 (34,2%)
HRZ	2 (3,1%)	2 (2,1%)	4 (2,5%)
HRE	1 (1,6%)	-	1 (0,6%)
Pre XDR-TB			11 (7%)
HROfxMfx	3 (4,7%)	-	3 (1,9%)
HRLfx	-	2 (2,1%)	2 (1,3%)
RMfxOfx	2 (3,1%)	-	2 (1,3%)
HRLfxMfx	-	1 (1,1%)	1 (0,6%)
HROfx	1 (1,6%)	-	1 (0,6%)
HRSOfx	1 (1,6%)	-	1 (0,6%)
RLfxMfx	1 (1,6%)	-	1 (0,6%)
XDR-TB			3 (1,9%)
HRKm	1 (1,6%)	-	1 (0,6%)
HRMfxCm	-	1 (1,1%)	1 (0,6%)
HRZMfxKmAm	1 (1,6%)	-	1 (0,6%)

First line (R = rifampisin; H = isoniazid; Z = pirazinamid; E = etambutol; S = streptomisin), Fluoroquinolone (Ofx = ofloksasin; Lfx = levofloksasin; Mfx = mefloksasin), dan second-line (Km = kanamisin; Cm = kapreomisin; Am = amikasin). TB-RR = tuberculosis resisten rifampisin; MDR-TB = Multi-Drug Resistant tuberculosis; pre/XDR-TB = pre atau Extensively Drug Resistance tuberculosis. OAT = Obat anti tuberculosis.

Menurut WHO pola resisten berdasarkan OAT digolongkan menjadi monoresisten, poliresisten, MDR-TB, pre XDR-TB, XDR-TB, dan TB RR [1]. Detail pola resistensi dapat dilihat dalam Tabel 2. Hasil penelitian menunjukkan mayoritas pola resistensi pada pasien adalah resisten rifampisin (RR) sebanyak 85 pasien (53,8%) (Tabel 4.3). Hal tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Sulawesi Tenggara, menunjukkan bahwa mayoritas pasien MDR-TB mengalami resisten R [29]. Berdasarkan

pedoman tata laksana MDR-TB terkini di Indonesia pasien dengan hasil uji resisten R dikategorikan sebagai MDR-TB dan diobati sesuai standar pengobatan MDR-TB. Hal tersebut didukung oleh beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan pasien yang mengalami resisten R secara otomatis memunculkan kecurigaan terjadinya MDR-TB [30,31].

Resistensi kombinasi pada penelitian ini mayoritas adalah kombinasi rifampisin dan isoniazid (HR) sebanyak 28 pasien (43,8%). Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa mayoritas pasien MDR-TB resisten dengan OAT kombinasi HR [7,12,15,27]. Pasien resisten terhadap kombinasi HR disebabkan karena kedua obat ini sering digunakan sebagai obat lini pertama dalam pengobatan TB. Selain itu, HR merupakan obat yang paling efektif untuk mengeliminasi bakteri TB sehingga sering digunakan sebagai monoterapi dan terapi singkat [27].

Tabel 3. Hasil analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* untuk melihat *Odds Ratio*

Variabel	MDR-TB & pre/XDR-TB	TB-RR	Nilai p-value	OR	C.I 95%	
					Min	Mak
Usia						
Usia < 45 tahun	42 (45,2%)	51 (54,8%)	0,879	0,903	0,478	1,705
Usia > 45 tahun	31 (47,7%)	34 (52,3%)				
Jenis kelamin						
Laki-laki	39 (45,9%)	46 (54,1%)	1,000	0,973	0,519	1,821
Perempuan	34 (46,6%)	39 (53,4%)				
Pekerjaan						
Bekerja	33 (45,8%)	39 (54,2%)	0,634	1,269	0,623	2,585
Tidak Bekerja	22 (13,9%)	33 (20,9%)				
Domisili						
Jember	29 (56,9%)	22 (43,1%)	0,092*	1,887	0,961	3,706
Luar Jember	44 (41,1%)	63 (58,9%)				
Penyakit penyerta						
Ada	12 (40%)	18 (60%)	0,580	0,732	0,326	1,644
Tidak	61(47,7%)	67 (52,3%)				
Riwayat pengobatan TB						
Pernah	31 (60,8%)	20 (39,2%)	0,021*	2,364	1,187	4,709
Tidak pernah	40 (25,3%)	61 (38,6%)				
Total	73 (46,2%)	85 (53,8%)				

* Variabel yang memenuhi persyaratan dalam Analisis Multivariat

TB = Tuberculosis; MDR-TB = Multi-Drug Resistant TB; pre/XDR-TB = pre atau Extensively Drug Resistance tuberculosis; TB RR = tuberculosis resisten rifampisin. CI = Confidence Interval; OR = Odds Ratio; Min = minimal (lower); Mak = maksimal (upper). Jumlah pasien kategori Pekerjaan adalah 127 (mengeksklusi pasien tanpa dapa pekerjaan). Pasien kategori riwayat pengobatan TB adalah 152 pasien (mengeksklusi data riwayat pengobatan tidak ada atau tidak jelas).

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa terdapat resisten terhadap golongan *fluoroquinolone* (pre XDR-TB) sebanyak 9 pasien (6,9%). Pre XDR-TB biasanya terjadi karena disebabkan oleh mutasi dari gen yang ditimbulkan setelah pemberian obat. Selain itu, penetrasi obat yang tidak optimal ke daerah lesi TB dan *pompa efflux* yang terdapat pada dinding sel bakteri TB menjadi penyebab timbulnya resisten obat [33]. Mutasi gen pada golongan *fluoroquinolone* biasanya terjadi pada gen *gyrA* yang mengkode subunit A dari enzim DNA gyrase dan mutasi gen *parC* yang mengkode

enzim topoisomerase IV. Pada MDR-TB terdapat mekanisme membran *efflux* yang dapat mengurangi akumulasi antibiotik pada bakteri TB. Terjadinya mutasi gen menyebabkan golongan *fluoroquinolone* pada proses ligase DNA tidak dapat dilakukan sehingga sel bakteri TB tidak dapat dibunuh [34].

Pada penelitian ini, profil resistensi digolongkan menjadi dua kategori besar yaitu resistensi dengan keparahan lebih rendah yaitu TB-RR, dan jenis resistensi dengan keparahan yang lebih tinggi dan kompleks yaitu MDR-TB, pre-XDR, dan XDR-TB. Pasien digolongkan sebagai TB-RR apabila mengalami hanya satu resistensi (monoresisten). Dari hasil analisis univariat, didapatkan hasil riwayat pengobatan TB mempunyai hubungan dengan terjadinya pola resistensi yang lebih parah yaitu MDR-TB dan pre/XDR-TB dengan nilai signifikan sebesar 0,021 dan nilai *odds ratio* (OR) sebesar 2,4 (95% CI: 1,2 - 4,7) (Tabel 3). Hal ini menunjukkan pasien yang memiliki riwayat pengobatan TB memiliki kemungkinan 2,4 kali terjadinya jenis resisten MDR, Pre-XDR, XDR-TB dibandingkan TB-RR.

Analisis multivariat dalam penelitian ini hanya memasukkan profil domisili pasien dan riwayat pengobatan TB karena memiliki nilai signifikansi kurang dari 0,25 dari hasil bivariat (Tabel 3). Dari analisis multivariat didapatkan hasil riwayat pengobatan menjadi faktor resiko yang signifikan terhadap terjadinya jenis resistensi MDR-TB dan pre/XDR-TB yaitu 2,4 kali (95% CI: 1,2 - 4,7) dibandingkan TB-RR (Tabel 4). Beberapa penelitian lain juga hasil yang sama yaitu terdapatnya hubungan yang signifikan terhadap kejadian MDR-TB pada pasien yang memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya [14],[28], [23],[32].

Tabel 4. Hubungan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik

	B	S.E	Wald	Df	Nilai P	Exp(B)	CI 95%	
							Min	Mak
Domisili*	0,544	0,355	2,353	1	0,125	1,1732	0,860	3,452
Riwayat Pengobatan TB	0,860	0,352	5,985	1	0,014	2,364	1,187	4,709
Konstanta	-0,422	0,203	4,302	1	0,38	0,656		

*Variabel tidak memenuhi persyaratan untuk dimasukkan dalam persamaan karena nilai sig. > 0,05.

Riwayat pengobatan TB berhubungan dengan terjadinya resisten terhadap MDR-TB atau terhadap OAT pengobatan TB yang dijalani sebelumnya disebabkan oleh riwayat pengobatan sebelumnya yang tidak tuntas dan pengobatan TB yang tidak adekuat [27,28]. Penatalaksanaan TB yang tidak adekuat menjadi penyebab terjadinya resisten dapat ditinjau dari segi petugas kesehatan yang disebabkan oleh diagnosis yang tidak tepat, pengobatan yang tidak sesuai standar (dosis, jenis, dan jumlah obat tidak sesuai panduan), dan jangka waktu pengobatan yang tidak tepat. Sementara itu, dari pasien penatalaksanaan TB yang tidak adekuat disebabkan oleh pasien TB tidak mematuhi anjuran dokter/petugas kesehatan, tidak teratur dalam mengonsumsi OAT, menghentikan pengobatan secara sepihak sebelum waktunya, dan gangguan penyerapan obat yang disebabkan oleh efek samping OAT [27]. Selain itu, beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya resisten terhadap OAT sebagai berikut, pemberian obat tunggal dalam pengobatan pasien TB, penggunaan obat kombinasi dengan pencampuran yang kurang baik sehingga menyebabkan kombinasi tersebut

mengganggu bioavailabilitas obat, penyediaan obat yang terganggu, penggunaan panduan obat yang tidak sesuai dengan standar (pemilihan jenis obat yang kurang tepat), dan kurangnya pengetahuan pasien TB terhadap penyakit tersebut [28].

4. Kesimpulan

Mayoritas pasien MDR-TB di RSD dr. Soebandi dan RS Paru Jember didominasi oleh pasien berusia 35 – 44 tahun, berjenis kelamin laki-laki, bekerja sebagai wiraswasta, berdomisili di Jember, memiliki penyakit penyerta DM, dan merupakan pasien baru. Pola resisten pasien MDR-TB pada penelitian ini didominasi oleh resisten rifampisin. Riwayat pengobatan TB sebelumnya dapat meningkatkan resiko pasien memiliki profil resistensi yang lebih tinggi yaitu kategori resistensi MDR-TB dan pre/XDR-TB dibandingkan tipe resistensi yang lebih sederhana yaitu TB-RR yaitu sebesar 2,4 kali (OR 2,4; 95% CI: 1,2 - 4,7).

Referensi

- [1] WHO. Global Tuberculosis Report. WHO, editor. Geneva: World Health Organization; 2022.
- [2] Kementerian Kesehatan RI. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2021. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2022.
- [3] Damayanti L, Widada W, Adi S. Status Pengobatan Berhubungan Dengan Kejadian Tuberkulosis Resistan Obat Pada Usia Produktif. *Prof Heal J*. 2022;03:138–48.
- [4] Kementerian Kesehatan RI. Penanggulangan Tuberkulosis. Kementeri Kesehat Republik Indones. Indonesia; 2016;
- [5] Kementerian Kesehatan RI. Workshop Virtual Penggunaan Aplikasi Sistem Informasi Tuberkulosis (SITB) bagi Petugas Pencatatan dan Pelaporan TBC UPT Pemasarakatan Seluruh Indonesia - TBC Indonesia. Kementeri. Kesehat. RI. 2020.
- [6] Sihombing H, Sembiring H, Amir Z, Sinaga BY. Pola Resistensi Primer pada Penderita TB Paru Kategori I di RSUP H. Adam Malik, Medan. *J Respir Indo*. 2012;32:138–83.
- [7] Nikmawati A, Windarwati W, Hardjoeno H. Resistensi Mycobacterium Tuberculosis Terhadap Obat Anti Tuberkulosis. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2018;12:58.
- [8] Adiwinata R, Rasidi J, Marpaung M. Profil Klinis dan Evaluasi Pengobatan Pasien Rifampicin- Resistant dan Multidrug-Resistant Tuberculosis di RSUD Dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan. *J Respir Indo*. 2018;38:135–42.
- [9] Yuwono AR, Artanti LO, Amal S. PROFIL KASUS TUBERKULOSIS RESISTEN OBAT DI RSUP Dr. SOERADJI TIRTONEGORO KLATEN PERIODE TAHUN 2012-2017. *Pharm J Islam Pharm*. 2018;2:01.
- [10] Syahrezki M. Faktor Risiko Tuberkulosis Multidrug Resistant (TB-MDR). *J Agromed Unila*. 2015;2:413–8.
- [11] Bawonte TG, Mambo CD, Masengi ASR. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Tuberculosis Multidrug Resistance (TB MDR). 2021;9:117–25.
- [12] Putri VA, Yovi I, Fauzia D. Profil Pasien Tuberculosis Multidrug Resistance (TB-

- MDR) di Poliklinik TB-MDR RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode April 2013-Juni 2014. *J Online Mhs Fak Kedokt.* 2015;1:1-17.
- [13] Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2017. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2018.
- [14] Triandari D, Ratna S, Administrasi R, Kesehatan K, Ilmu J, Masyarakat K. Kejadian Tuberkulosis Multi Drug Resistant di RSUD dr. Kariadi. *HIGEIA (Journal Public Heal Res Dev. Department of Drama, Dance and Music, Semarang State University;* 2018;2:194-204.
- [15] Sinaga BYM. Karakteristik Penderita Multidrug Resistant Tuberculosis yang Mengikuti Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan. 2013;
- [16] Nur A, Sukartini T, Harmayetty. Karakteristik Pasien Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) di RSUD Makassar. *J Penelit Kesehat Suara Forikes.* 2019;10:253-6.
- [17] Bijawati E, Amansyah M, Nurbiah. FAKTOR RISIKO PENGOBATAN PASIEN MULTIDRUG RESISTANCE TUBERCULOSIS (MDR-TB) DI RSUD LABUANG BAJI KOTA MAKASSAR TAHUN 2017. *J Nas Ilmu Kesehat.* 2018;1:1-17.
- [18] Nasarudin J, Zn AU, Karjadi TH, Rumende CM. Prevalensi Kejadian Resistensi Rifampisin pada Pasien TB-HIV dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi. 2015;3.
- [19] Rizal VP, Rustam E, Anggrainy F. Karakteristik Pasien Multidrug Resistant Tuberculosis yang Dirawat di Bangsal Paru RSUD Dr. M. Djamil Padang Periode 2018 - 2020. *J Farm Higea.* 2021;13.
- [20] Ainiyah SN, Soedarsono, Umiastuti P. Hubungan Peran Keluarga dan Kepatuhan Pasien TB MDR di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *J Respirasi.* 2019;5:1-4.
- [21] Asmalina, Siagian P, Yunita R, Amir Z, Nasution TA. Kejadian Tuberkulosis Resistensi Primer pada Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primary Resistance Tuberculosis Cases in Health Care Facility. *J Respir Indo.* 2016;36:100-5.
- [22] Widiati B, Majdi M. Analisis Faktor Umur, Tingkat Pendidikan, Pekerjaan, Dan Tuberkulosis Paru Di Wilayah Kerja Puskesmas Korleko, Kabupaten Lombok Timur. *J Sanitasi dan Lingkungan.* 2021;2:173-84.
- [23] Nurdin N. Analisis faktor - faktor Risiko Individu terhadap Tuberculosis Multidrug Resistant (TB MDR) di Provinsi Sumatera Selatan. *J Kesehat Komunitas.* 2020;6:63-7.
- [24] Janan M. Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan prevalensi kejadian tb mdr di kabupaten brebes tahun 2011-2017. *J Kebijakan Kesehat Indones.* 2019;8:64-70.
- [25] PERKENI PEI. Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia. PB Perkeni. PB PERKENI; 2019.
- [26] Aziz KK. Pengobatan Tuberkulosis Paru dan Diabetes Melitus serta Pengaruhnya terhadap Risiko Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). *Anat Med J Fak Kedokt Univ Muhammadiyah Sumatera Utara.* 2019;2:22-32.
- [27] Nugrahaeni DK, Malik US. ANALISIS PENYEBAB RESISTENSI OBAT ANTI TUBERKULOSIS. *J Kesehat Masy.* 2015;11:8-15.
- [28] Nurmala QP, Habib I, Nugroho H. Hubungan Riwayat Pengobatan Tuberkulosis

- dengan Insidensi Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR TB). Dep Med Educ. Yogyakarta; 2019;38.
- [29] Aini ZM, Rufia NM. Karakteristik Penderita Tuberculosis Multidrug Resistant (TB MDR) di Sulawesi Tenggara Tahun 2014-2017. *Medula*. 2019;6:547-57.
- [30] Soedarsono S, Mertaniasih N, Hasan H, Kusmiati T, Permatasari A, Kusumaningrum D, et al. Line probe assay test in new cases of tuberculosis with rifampicin resistance not detected by Xpert MTB/RIF. *Int J Mycobacteriology*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2022;11:429-34.
- [31] Sirait N, Parwati I, Dewi NS, Suraya N. Validitas Metode Polymerase Chain Reaction GeneXpert MTB / RIF pada Bahan Pemeriksaan Sputum untuk Mendiagnosis Multidrug Resistant Tuberculosis Validity of Polymerase Chain Reaction GeneXpert MTB / RIF Method on Sputum Sample Examination to Diagnose Mult. *Bandung Med J*. 2013;45:234-9.
- [32] Imam MDA, Fatima N, Shameem M, Ahmed S. Evaluation of the GeneXpert Mycobacterium tuberculosis/Rifampicin Assay for Early Detection of Extrapulmonary Tuberculosis and Rifampicin Resistance in Aligarh Region of Northern India. *CHRISMED J Heal Res*. 2023;10:44-9.
- [33] Wibowo A, Burhan E, Putra AC. Pola Resistansi Kuman Tuberkulosis dan Regimen Pengobatan Pada Pasien Tuberkulosis Resisten Obat Di Rumah Sakit Pusat Rujukan Respirasi Nasional Persahabatan Jakarta. *J Kedokt Univ Lampung*. 2021;5:1.
- [34] Papich MG. Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs | *Veterian Key*. Fastest Vet. Med. Insight Engine. 2018.
- [35] Imam FRS, Umboh JML, Tuda JSB. Faktor-faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Multidrug-Resistant Tuberculosis (TB-MDR) di Kota Ternate, Maluku Utara. *e-CliniC*. 2023;11:260-8.