

Tuberkulosis Paru dengan Risiko *Multi Drug Resistant* di RS Rujukan Tertier di Jawa Tengah

*Ratna Wulan Febriyanti¹, Winarto², Mujahidah³, Endang Sri Lestari⁴, Purnomo Hadi⁵, Vincentia Rizke Ciptaningtyas⁶

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto

²Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

*) Correspondence Author

Ratna Wulan Febriyanti¹

Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran,

Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto 53113, Indonesia

Email: ratnawulanfebriyanti@gmail.com

Telepon: +628112611455

Abstract

World TB report from World Health Organization (WHO) in 2017 informed that Indonesia was second country with TB case. Multi Drug Resistance pulmonary infection's case in Indonesia were 12.000. Kariadi hospital is one of tertiary hospital for pulmonary MDR-TB treatment but, there is no study about risk factor of it yet, so it needed to find risk factors of MDR-TB pulmonary infection in Kariadi hospital. Cross Sectional design using secondary data from Medical Record from January 1st - December 31, 2017 with result of Mycobacterium tuberculosis on GeneXpert sputum examination. Bivariate analysis with Chi square test and multivariate analysis was done by multiple logistic regression. The p value was considered significant if <0.05 , all analyzes were 2-tailed. Totally 110 patients were obtained during periode, 55 samples for case and 55 samples for control. There were correlation between smoking habit OR = 3,1 (CI 95% 1,1-8,7), malnutrition OR = 2,9 (CI 95% 1,3-6,3), contact with patient with MDR pulmonary TB infection OR = 12,0 (CI 95% 1,5-97,3), past treatment OR = 81,7(CI 95% 23,4-285,2) and 6months past treatment OR = 94,5 (CI 95% 12,1-736,2). Risk factor that could influence together were contact with patient with MDR pulmonary TB infection OR = 34,5 (CI 95% 2,6-464,5), past treatment OR = 39,4 (CI 95% 8,3-186,3) and 6months past treatment OR = 12,4 (CI 95% 1,3-117,7). Risk factors for the incidence of pulmonary MDR TB infection are past contact with patient with MDR pulmonary TB infection, past treatment and 6months past treatment.

Keywords: Risk Factors, pulmonary MDR TB infection, Tuberculosis.

Abstrak

Menurut Global TB Report *World Health Organization* (WHO) 2017 Indonesia merupakan negara kedua dengan kasus tuberkulosis paru di dunia dan jumlah kasus TB paru *Multidrug Resistant* sebanyak 12.000 kasus. RSUP Dr Kariadi merupakan salah satu rumah sakit rujukan untuk MDR TB, tetapi belum pernah dilakukan analisis faktor risiko terhadap kejadian infeksi TB paru MDR sehingga perlu dilakukan penelitian faktor risiko terjadinya infeksi TB paru MDR. Desain *cross sectional* menggunakan data sekunder rekam medik pasien rawat jalan dan rawat inap dengan hasil pemeriksaan *GeneXpert* sputum adalah *Mycobacterium tuberculosis* periode 1 Januari – 31 Desember 2017. Analisis bivariat dengan *Chi square test* dan analisis multivariat dilakukan dengan regresi logistik multipel. Nilai *p* dianggap bermakna jika $< 0,05$, dengan analisis *2-tailed*. Total 110 pasien dengan 55 sampel kasus dan 55 sampel kontrol, terdapat hubungan yang signifikan dengan infeksi TB paru MDR pada analisis bivariat antara lain: kebiasaan merokok OR = 3,1 (CI 95% 1,1-8,7), status gizi buruk OR = 2,9 (CI 95% 1,3-6,3), riwayat kontak OR = 12,0 (CI 95% 1,5-97,3), riwayat pengobatan OR = 81,7(CI 95% 23,4-285,2) dan lama pengobatan sebelumnya 6bulan OR = 94,5 (CI 95% 12,1-736,2). Faktor risiko yang bersama – sama cenderung menyebabkan infeksi TB paru MDR: riwayat kontak OR = 34,5 (CI 95% 2,6-464,5) dan riwayat pengobatan sebelumnya OR = 39,4 (CI 95% 8,3-186,3) dan lama pengobatan 6 bulan OR = 12,4 (CI 95% 1,3-117,7). Faktor risiko kejadian infeksi TB paru

MDR di RSUP Dr. Kariadi adalah riwayat kontak, riwayat pengobatan sebelumnya dan lama pengobatan sebelumnya 6 bulan.

Kata kunci : Faktor Risiko, Infeksi TB paru MDR, Tuberculosis.

PENDAHULUAN

TB Global Report *World Health Organization* 2017 menyatakan bahwa ditemukan kasus baru penderita TB paru sebanyak 6,3 juta orang; 1,3 juta penderita TB paru tanpa infeksi HIV meninggal dan sebanyak 374.000 penderita TB-HIV meninggal dunia. Pada tahun yang sama, dilaporkan juga bahwa 56% penderita TB paru dunia ada di 5 negara, yaitu India, Indonesia, China, Filipina dan Pakistan, selain itu juga ditemukan 600.000 kasus baru TB paru resisten terhadap rifampisin (RR-TB) dan 490.000 Multi Drugs Resistant TB paru (MDR-TB), dengan kasus MDR-TB paru di Indonesia sebanyak 12.000 kasus.^{1,2}

Tuberkulosis yang Resistan terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) disebabkan oleh mutasi khromosomal terhadap masing-masing OAT, sebagai contoh pada mekanisme resistensi terhadap INH dimana terjadinya perubahan struktur genetik pada gen *KatG* yang mengkode dihasilkannya enzim katalase peroksidase yang menentukan kepekaan terhadap INH.^{3,4,5,6}

Dari data WHO didapatkan insidensi TB paru terutama MDR-TB paru dan XDR-TB paru meningkat pada negara-negara dengan kasus TB paru yang tinggi, terutama negara-negara dengan prevalensi HIV yang

tinggi seperti Indonesia. Merokok, tingkat sosial ekonomi rendah, tidak menikah, tingkat pendidikan rendah, status gizi buruk, riwayat kontak, Riwayat pengobatan OAT, Lama pengobatan OAT, DM, dan HIV merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB paru.^{1,2,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19}

RSUP dr. Kariadi merupakan salah satu RS rujukan MDR-TB di provinsi Jawa Tengah, oleh karena itu penelitian tentang faktor risiko terjadinya MDR-TB paru di RSUP dr. Kariadi sangat diperlukan. Dengan diketahuinya proses terjadi dan faktor risiko yang paling banyak berpengaruh, maka diharapkan dapat mencegah penyebaran MDR-TB paru lebih luas.

METODE

Penelitian ini merupakan uji observasional analitik menggunakan studi case control untuk mengetahui faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya infeksi MDR-TB paru di RSUP Dr. Kariadi. Penelitian dilaksanakan pada bulan Juli sampai dengan September 2018 di RSUP Dr. Kariadi dengan mengambil data sekunder rekam medik dari tanggal 01 Januari sampai dengan 31 Desember 2017.

Subyek penelitian adalah semua pasien rawat inap dan rawat jalan dengan infeksi MDR-TB paru

sebagai kriteria inklusi dengan data yang lengkap. Sampel di eksklusi jika data rekam medik tidak lengkap.

Dalam penelitian ini membutuhkan jumlah sampel minimal sebanyak 48 sampel sebagai kasus dan 48 sampel sebagai kontrol. Pengambilan sampel dilakukan dengan consecutive sampling dengan variabel terikat adalah pasien dengan infeksi MDR-TB paru dengan hasil pemeriksaan *GeneXpert Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin. Variabel bebas pada penelitian ini adalah merokok, tingkat sosial ekonomi rendah, tidak menikah, tingkat pendidikan rendah, status gizi buruk, riwayat kontak, Riwayat pengobatan OAT, Lama pengobatan OAT, DM, dan HIV.

Analisa data penelitian meliputi analisa bivariat dan analisa multivariat setelah dilakukan matching data jenis kelamin dan usia yang hampir sama sehingga mengurangi bias. Analisa bivariat menggunakan uji *chi square* dan uji *fischer exact test* sedangkan analisa multivariat menggunakan uji regresi logistik.

HASIL

Pada penelitian ini jumlah keseluruhan sampel yang dianalisis adalah 96 orang, sebanyak 48 sampel dari

pasien dengan hasil *GeneXpert M. tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin sebagai kasus dan 48 sampel dari pasien dengan hasil *GeneXpert M. tuberculosis* yang sensitif terhadap rifampisin sebagai kontrol.

Tabel 1. Analisis Bivariat Faktor Risiko MDR-TB paru

No	Jenis Faktor Risiko	OR	p
1	Lama pengobatan OAT 6 bulan	94,5 (12,1-736,2)	< 0,0001*
2	Riwayat pengobatan OAT	81,7(23,4-285,2)	<0.0001*
3	Riwayat Kontak	12(1,5-97,3)	0,004*
4	Merokok	3,0(1,1-8,7)	0,029*
5	Status gizi buruk	2,9 (1,3-6,3)	0,007*
6	Komorbid HIV	2,1(1,7-2,5)	0,243
7	Status Pernikahan	1,9 (0,8-4,9)	0,166
8	Tingkat pendidikan rendah	1,3(0,6-2,8)	0,550
9	Status sosial ekonomi rendah	1,0(0,5-0,2)	1,000
10	Komorbid DM	0,8 (0,3-2,0)	0,818

Tabel 2

Faktor Risiko	Analisis Multivariat	
	OR (95 % CI)	p
Riwayat pengobatan OAT sebelumnya	39,3 (8,3 – 186,3)	0,0001*

Riwayat Kontak	34,5 (2,6– 464,5)	0,008*
Lama pengobatan OAT 6bulan	12,4 (1,3– 117,7)	0,028*
Merokok	2,8 (0,4 – 18,9)	0,287
Gizi Kurang	1,5 (0,4 – 6,4)	0,564
HIV	0,000(0.000)	0,999
Tidak Menikah	1,0 (0,2 – 18,3)	0,970

Berdasarkan Tabel 1, hasil analisis bivariat didapatkan hasil bahwa variabel yang mempunyai nilai p bermakna ($p < 0,05$) adalah lama pengobatan OAT 6 bulan, riwayat pengobatan OAT, riwayat kontak, merokok dan status gizi buruk. Dengan analisis multivariat regresi logistik menunjukkan ada tiga variabel yang bermakna menjadi faktor risiko terjadinya infeksi MDR-TB paru yaitu riwayat pengobatan OAT sebelumnya ($p > 0,0001$; OR 39,3; IK 95% = 8,3 – 186,3), riwayat kontak ($p = 0,008$; OR = 34,5; IK 95% = 2,6– 464,5) dan lama pengobatan OAT 6bulan ($p = 0,028$; OR = 12,4; IK 95% = 1,3– 117,7).

PEMBAHASAN

Variabel yang menjadi faktor risiko terjadinya MDR-TB paru adalah riwayat pengobatan OAT sebelumnya yang secara bermakna memiliki risiko untuk menjadi MDR-TB paru 39 kali dibandingkan dengan pasien yang tidak mempunyai riwayat pengobatan OAT sebelumnya. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Adulhalik Workicho et al¹⁴, dimana riwayat pengobatan OAT sebelumnya memiliki risiko 20 kali untuk menjadi MDR-TB paru

dibandingkan dengan pasien yang tidak ada riwayat pengobatan OAT sebelumnya.¹⁴

Lama pengobatan OAT 6bulan juga merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB paru. Lama pengobatan OAT 6 bulan, berisiko mengalami MDR-TB paru sebanyak 12 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mendapat terapi < 6bulan. Dari penelitian Qianqian Liu et al¹³, pada pasien dengan DM dan bulan kelima follow up, riwayat pengobatan OAT sebelumnya juga merupakan faktor risiko MDR-TB paru. Pasien pada penelitian ini tidak mengidap DM, tetapi setelah follow up pengobatan OAT minimal 6 bulan, berisiko menjadi MDR-TB paru.¹³

Dari beberapa penelitian sebelumnya mengenai *acquired* MDR-TB paru, yaitu pasien yang terdiagnosa MDR TB paru yang pada saat awal masih sensitif dengan pengobatan TB paru lini pertama, kemudian dalam jangka waktu tertentu masa follow up (6 bulan) menjadi resisten.¹⁰

Pasien dengan riwayat kontak dengan pasien MDR-TB sebelumnya memiliki risiko 35 kali lebih tinggi untuk terjadinya MDR-TB paru dibanding dengan pasien yang tidak pernah ada riwayat kontak sebelumnya. Penelitian Chijioke A et al¹¹ juga menyebutkan hal yang sama, dimana pasien dengan adanya riwayat kontak dengan pasien MDR-TB paru berisiko 30 kali lipat dari pada pasien tanpa adanya

riwayat kontak dengan pasien MDR-TB paru sebelumnya.¹¹

Pada penelitian ini, tidak menikah bukan merupakan faktor risiko MDR-TB paru. Perbedaan hasil dari penelitian ini dengan penelitian sebelumnya dari Abdulhalik Workicho et al¹⁴ kemungkinan karena pengawas minum obat bukan hanya suami atau istri, tetapi keluarga terdekat lainnya juga dapat ikut berperan, seperti yang disebutkan dari WHO (2016) bahwa PMO bisa berasal dari keluarga, tetangga, kader atau tokoh masyarakat atau petugas kesehatan.³

Status sosial ekonomi yang rendah dari pasien berdasarkan penghasilan yang didapatkan setiap bulannya bukan merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB paru. Penelitian kali ini sama dengan beberapa penelitian sebelumnya, dimana pendapatan pasien kemungkinan berhubungan dengan kemampuan pasien untuk pergi ke pusat kesehatan. Meskipun tidak menunjukkan hasil yang bermakna, penelitian mengenai hubungan antara penghasilan pasien dengan kejadian MDR-TB juga pernah dilakukan.^{14,15,16} Penghasilan pasien tidak berpengaruh pada penelitian ini karena kemungkinan pasien pada saat mengisi kolom besarnya penghasilan tidak mengisi dengan jujur.

Riwayat kebiasaan merokok pada pasien bukan merupakan faktor risiko kejadian MDR-TB paru, demikian juga dengan status gizi buruk. Hasil ini

sama dengan penelitian sebelumnya di Bangladesh yaitu pasien dengan riwayat merokok secara signifikan memiliki risiko untuk terjadinya infeksi MDR-TB paru. Hal tersebut dapat disebabkan karena merokok memperlambat respon terapi pasien, terlebih lagi pada pasien dengan riwayat merokok dan malnutrisi.^{16,17}

Komorbid DM bukan merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB paru pada penelitian ini. Sama halnya dengan DM, HIV juga bukan merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB paru pada penelitian ini. Berbeda dari penelitian sebelumnya, dimana prevalensi pasien MDR-TB dengan DM berkisar antara 10-23%. DM biasanya diikuti penurunan imunitas, yang berefek pada transmisi MDR-TB. Dari hasil sebuah penelitian meta-analysis didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara pasien dengan DM dan infeksi MDR-TB (OR = 1.71; 95% CI = 1.32, 2.22).¹³ Human Immunodeficiency Virus (HIV) dengan MDR-TB merupakan tantangan besar untuk program pengendalian TB secara luas di Asia dan Afrika. Pada sebuah penelitian dengan *systematic review* dan *meta analysis* didapatkan hasil hubungan yang bermakna antara kejadian MDR-TB dan HIV. Hubungan ini bermakna dikarenakan terjadi penurunan daya tahan tubuh pada pasien HIV, dan beberapa penelitian menemukan hubungan yang bermakna antara penurunan daya tahan tubuh dengan terjadinya infeksi MDR-TB.^{20,22} Perbedaan hasil pada penelitian ini

dikarenakan pasien yang terdiagnosa DM dan HIV sangat sedikit, sehingga dalam analisis statistik menjadi tidak bermakna.

Faktor risiko diatas harus diantisipasi lebih lanjut untuk menurunkan risiko terjadinya MDR-TB paru , antara lain dengan evaluasi dan monitoring konsumsi OAT pada pasien-pasien yang terinfeksi TB paru non MDR sehingga mencegah terjadinya MDR-TB paru. Dari Anna Odone et al⁹, disarankan untuk fasilitas kesehatan dengan bangsal rawat inap pasien MDR-TB diharapkan pendesainan ulang dari fasilitas kesehatan, menerapkan PPI dengan lebih baik dan pengawasan pengobatan pasien TB paru secara lebih komprehensif. Abdulhalik Workicho et al¹⁵ memberikan masukan untuk desain ulang pada tempat tinggal pasien agar tidak berdesak-desakan dan cukupnya ventilasi serta pencahayaan di dalam rumah.^{10,14}

Kekurangan pada penelitian ini adalah menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien. Dengan hanya menggunakan data sekunder, informasi lebih lengkap yang diperlukan yang berhubungan dengan faktor risiko yang diteliti tidak dapat digali lebih dalam. Usulan untuk penelitian lanjutan dengan menggunakan data primer.

SIMPULAN

Pada penelitian ini ditemukan bahwa riwayat pengobatan OAT sebelumnya, lama pengobatan OAT

6 bulan dan riwayat kontak merupakan faktor risiko terjadinya MDR-TB paru.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada RSUP Dr. Kariadi Semarang.

REFERENSI

1. WHO. Global Tuberculosis Report. Geneva: WHO; 2017. p15-16
2. WHO. Drug Resistant Tuberculosis. Geneva: WHO; 2018.
3. The End TB PARU Strategy. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis Geneva. 2016.
4. Blanchard JS. Molecular Mechanisms of Drug Resistance in Tuberculosis. *Annu Rev Biochem.* 1996;65:215–39.
5. Liem Nguyen. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *HHS Public Access.* 2016;90(7);1585-1604.
6. Scott's, Bailey. *Diagnostic Microbiology.* Edisi 13. Missouri. Elsevier. 2015.
7. Whalen Karen. *Lippincot Illustrated Riviews: Pharmacology.* Edisi 6. Philadelphia. Wolters Kluwers. 2015.
8. Palomino J, Martin A. Drug Resistance Mechanisms in Mycobacterium tuberculosis. *Antibiotics.* 2014;3(3):317–40.
9. Mathema B, Jason R, Ted C, Martien B, Marcel B, Judith G, et al. Drivers of Tuberculosis Transmission. *The Journal of Infectious Diseases* Volume 216, Issue suppl_6. 2017 10 (3). p S644–S653.
10. Xin-Tong X-WL, Xiao-Yan Shi, Ling Zhou. Prevalence and risk factors of multidrug resistant tuberculosis in Dailan, China. *Journal of International Medical Research.* 2017. Vol. 45(6) 1779–1786.
11. Odone A, Calderon R, Becerra MC, Zhang Z, Contreras CC, Yataco R, et al. Acquired and Transmitted Multidrug Resistant Tuberculosis: The Role of Social Determinants. *PLoS ONE.* 2016. 11(1): e0146642.
12. A Chijioke, Nsofor, Qi Jiang, Jie Wu, Mingyu Gan, Qingyun Liu, et al. Transmission is a Noticeable Cause of Resistance Among Treated Tuberculosis

- Patients in Shanghai, China. Shanghai. Scientific Reports. 2017. 08 (07);| 7: 7691.
13. Grandjean L, Gilman RH, Martin L, Soto E, Castro B, Lopez S, *et al.* Transmission of Multidrug-Resistant and Drug-Susceptible Tuberculosis within Households: A Prospective Cohort Study. PLoS Med 2015 12(6): e1001843.
 14. Qianqian L, Wenzhang L, Miao X, Yunfeng C, Xinmiao D, Chengdi W *et al.* Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. Nature. Scientific Reports. 2015. 7: 1090.
 15. Abdulhalik Workicho, Wondwosen Kassahun, Fessahaye Alemseged. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among tuberculosis patients: a case-control study. Dovepress. 2017:10 91-96.
 16. Ahmad Ahsan, Saeed Akhtar, Rumina Hasan, Javaid A. Khan c, Syed F. Hussain c, Nadeem Rizvi. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis in urban Pakistan: A multicenter case-control study. International Journal of Mycobacteriology (2012) 137 –142. p138-141.
 17. Rifat Mahfuza, Abul Hasnat, John Hall, Christopher Oldmeadow, Md. Akramul Islam, Ashaque Husain, *et al.* Development of *Multidrug Resistant Tuberculosis* in Bangladesh: A Case-Control Study on Risk Factors. Plos One. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0105214. p1-4.
 18. Chuchottaworn, Vipa T, Piamlarp S, Thu Z, Myint T, Duangjai S, *et al.* Risk Factors for Multidrug-Resistant Tuberculosis among Patients with Pulmonary Tuberculosis at the Central Chest Institute of Thailand. PLoS ONE. 2017.10(10): e0139986
 19. Wei-Bin Li, Yan-Qiu Zhang, Jin Xing, Zhen-Ya Ma¹, Ya-Hong Qu¹, Xin-Xu Li, *et al.* Factors associated with primary transmission of multidrug-resistant tuberculosis compared with healthy controls in Henan Province, China. Infectious Diseases of Poverty (2015) 4:14.
 20. Qianqian Liu, Wenzhang Li, Miao Xue, Yunfeng Chen, Xinmiao Du, Chengdi Wang, *et al.* Diabetes mellitus and the risk of multidrug resistant tuberculosis: a meta-analysis. Scientific Reports. 2017. 7: 1090.
 21. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgign S, Kibret K. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2014 9(1): e82235.
 22. WHO. TB-HIV. World Health Organization. 2017.
 23. Onuka O, Ahukanna J, Okebaram C, Dakum P, Agbaje A, Ibeziako V *et al.* A Case Study of Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB), HIV and Diabetes Mellitus (Dm) Comorbidity: Triple Pathology; Challenges and Prospects. Advances in Infectious Disease. 2017;7,70-79.