

POLA KEPEKAAN OBAT ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA PADA PASIEN TBC

Yustiana Arie Suwanto¹, Yekti Hediningsih², Purnomo Hadi³

^{1,3} Prodi PPDS Mikrobiologi Klinik, FK Undip, Semarang, Indonesia

² Balai laboratorium kesehatan dan pengujian alat kesehatan Jawa Tengah, Indonesia

Article History

Received : Oktober 2024

Revised : Oktober 2024

Accepted : Oktober 2024

Published : Oktober 2024

Corresponding author*:

dryustin.fk@unwahas.ac.id

No. Contact:

088297343054

Cite This Article:

Y. . A. SUWANTO, Yekti Hediningsih, and Purnomo Hadi, "POLA KEPEKAAN OBAT ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA PADA PASIEN TBC", *JUKEKE*, vol. 3, no. 3, pp. 1–5.

DOI:

<https://doi.org/10.56127/juke.v3i3.1681>

Abstract: Tuberculosis is still a health problem in Indonesia. The Tuberculosis crisis is due to tuberculosis sufferers experiencing resistance to anti-tuberculosis drugs. There are 3 ways to diagnose tuberculosis, namely microscopic examination, breeding and sensitivity testing of *Mycobacterium tuberculosis*. According to the Minister of Health Regulation number 13 of 2013, the anti-tuberculosis drugs resistance test is included in the tuberculosis control and treatment program. The Central Java Health Laboratory Center was appointed as one of the anti-tuberculosis drugs sensitivity testing laboratories. Adequate tuberculosis treatment can reduce mortality in Indonesia. The purpose of this study was to determine the anti-tuberculosis drugs sensitivity pattern in tuberculosis patients. The research method was observational. The results of the study were the sensitivity levels of INH 0.1 (31%), INH 0.4 (45%) and Pyrazinamide (65%).

Keywords: Tuberculosis, Resistance, drug.

Abstrak: Tuberkulosis (TBC) sampai sekarang masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Krisis TB dikarenakan penderita TBC mengalami resistensi obat anti tuberkulosis (OAT). Diagnosa TB terdapat 3 cara yakni pemeriksaan mikroskopis, biakan dan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis*. Menurut Permenkes nomor 13 tahun 2013, uji resistensi OAT termasuk dalam program pengendalian dan pengobatan TB. Balai laboratorium kesehatan (Balabkes) Jawa Tengah ditunjuk sebagai salah satu laboratorium uji kepekaan OAT. Pengobatan TB yang adekuat dapat mengurangi angka kematian di Indonesia. Tujuan penelitian adalah mengetahui pola kepekaan OAT pada pasien TB. Metode penelitian adalah observasional. Hasil penelitian adalah tingkat sensitivitas OAT lini pertama INH 0,1 (31%), INH 0.4 (45%) dan Pirazinamid (65%).

Kata Kunci: Tuberkulosis, Resistensi, Obat.

PENDAHULUAN

Penyakit Tuberkulosis (TBC) merupakan masalah global, khususnya di Indonesia TBC masih menjadi krisis kesehatan secara kompleks di Indonesia baik dari segi medis maupun sosial, budaya dan ekonomi (Mulya, 2023). Berdasarkan Global TB Report WHO 2020, TBC di Indonesia menduduki tertinggi kedua di dunia setelah India. Diperkirakan terdapat sebesar 845.000 kasus TBC baru per tahunnya dengan angka kematian hingga 98.000 kasus atau setara dengan 11 kematian/jam. Peningkatan kasus TBC diakibatkan cara penularan dan perkembangan penyakit TBC yang cepat meluas karena pengaruh faktor sosial seperti kemiskinan, urbanisasi, pola hidup yang kurang aktif, penggunaan tembakau, dan alkohol (WHO, 2020). Data TBC di Indonesia tahun 2020 menunjukkan sebagian besar kasus (67%) terjadi pada usia produktif (15-54 tahun), jumlah prevalensi TBC laki-laki dua kali lipat dari perempuan dan 9% usia anak (<15 tahun) terkena TBC (Riskedas, 2018). Bahkan sekarang ini tahun 2024, menurut Direktur Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Menular di Kementerian Kesehatan, menyebutkan kasus TBC di Indonesia semakin meningkat mencapai 1.060.000 kasus. Jumlah ini disebutkan tertinggi yang pernah ada. Kasus TBC pada anak meningkat drastis atau melonjak tiga kali lipat. TBC sejak tahun 2022 menjadi penyebab kematian kedua setelah kasus COVID-19 (Kemenkes, 2022).

Multidrug Resistance Tuberculosis TB (TB-MDR) adalah salah satu jenis resistensi bakteri TB terhadap minimal dua obat anti TB lini pertama, terutama obat Isoniazid dan Rifampisin. Kedua obat ini merupakan obat TB yang paling efektif. Resistensi rifampisin disebut Monoresisten, sangat jarang terjadi maka kemungkinan besar pasien ini juga sudah resisten terhadap isoniazid. Lebih dari 90% kasus resisten terhadap

rifampisin juga resisten terhadap isoniazid (WHO, 2020; Kemenkes, 2022). TB-MDR merupakan faktor penyulit dalam penanggulangan penyakit TB karena dapat meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas sekitar 50–60% dalam lima tahun (Yobeanto, 2022). Data Kemenkes tahun 2020, terkonfirmasi penemuan TB-MDR sebanyak 7.921 kasus. Dikaitkan dengan kejadian TB-MDR tidak selalu pada kasus TB lama namun dapat terjadi pada kasus TB baru dan TB kambuh. Menurut Dinas Kesehatan Kota Semarang menyatakan bahwa angka kesembuhan TB MDR dalam kurun waktu lima tahun terakhir tidak pernah mencapai target nasional (Komalasari, 2020). Faktor utama yang menyebabkan resistensi kuman terhadap OAT oleh karena diagnosis tidak tepat, pengobatan tidak sesuai panduan, pengobatan tidak adekuat, serta persediaan OAT yang kurang. Kategori pengobatan TB terdiri dari pengobatan lini pertama dan lini kedua (Kemenkes, 2020).

Jumlah kasus TB yang semakin meningkat tiap tahunnya, pemerintah memberikan ketegasan untuk segera dilakukan upaya eliminasi TB tahun 2030 sehingga pemerintah membuat Peraturan Presiden (Perpres) nomor 67 tahun 2021 tentang Penanggulangan TBC, salah satunya program pengendalian TB nasional adalah pengobatan TB resisten obat. Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat menggunakan kerangka kerja yang sama dengan strategi DOTS (Komalasari, 2020). Strategi DOTS (*Directly Observed Treatment, Shortcourse chemotherapy*) direkomendasikan oleh WHO memiliki 5 komponen:

1. Komitmen politis dari para pengambil keputusan, termasuk dukungan dana.
2. Diagnosis TBC dengan pemeriksaan dahak secara mikroskopis
3. Pengobatan dengan paduan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) jangka pendek dengan pengawasan langsung oleh Pengawas menelan Obat (PMO)
4. Kesiambungan persediaan OAT jangka pendek dengan mutu terjamin.
5. Pencatatan dan pelaporan secara baku untuk memudahkan pemantauan dan evaluasi program penanggulangan TB.

Tujuan dari penelitian ini untuk menambah pengetahuan tentang pola kepekaan atau pola resistensi dari OAT lini pertama sehingga membantu penegakkan dini diagnosis TBC setiap pasien yang diduga TB resisten obat. dapat membantu mencegah terjadinya TB resisten OAT serta sebagai acuan untuk melakukan penelitian selanjutnya yang lebih komprehensif. Sehingga membantu pemerintah untuk memperbaiki sistem deteksi dan pelaporan kasus TB terutama pada kasus TB resisten obat.

METODOLOGI PENELITIAN

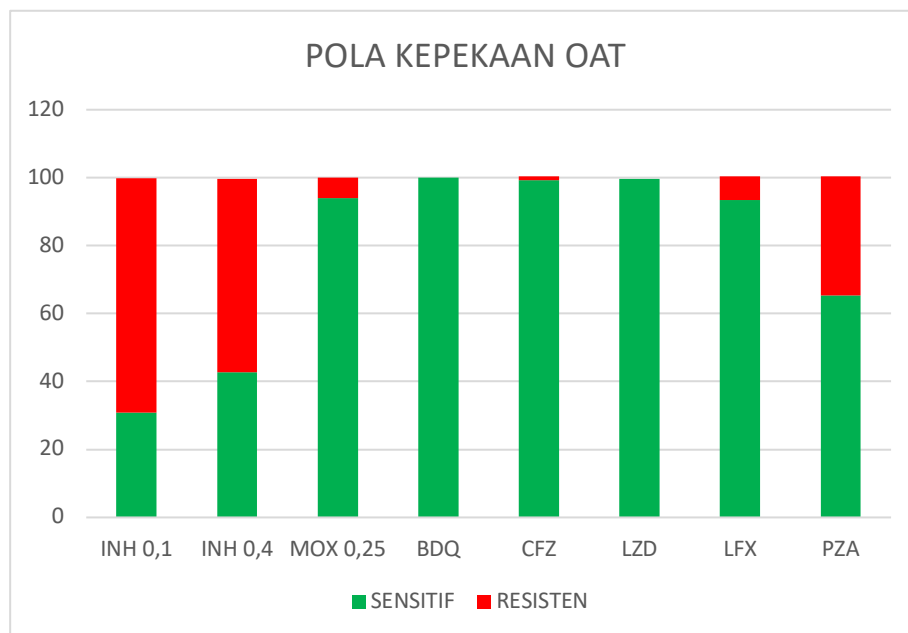
Metode penelitian secara observasional, pengambilan data dari Balai laboratorium kesehatan dan pengujian alat kesehatan (BALABKES-PAK) Provinsi Jawa Tengah pada periode Januari 2024 sampai dengan Juni 2024. Penentuan jumlah sampel berdasarkan *purposive sampling*, didapatkan data sebanyak 300 kasus. Data yang didapat dari pengiriman sampel sputum yang telah dikirim ke Balabkes dari beberapa fasyankes di seluruh Jawa Tengah. Balabkes sebagai laboratorium rujukan dinas kesehatan Provinsi Jawa Tengah untuk pemeriksaan uji kepekaan obat. Sampel sputum yang diterima berdasarkan permintaan pemeriksaan mikrobiologi seperti pengecatan Ziehl Neelsen, kultur media padat Lowenstein Jensen, kultur media cair MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) dan uji kepekaan OAT. Program Penanggulangan TB dari pemerintah salah satunya dilakukan pemeriksaan biakan uji kepekaan sesuai buku Juknis secara konvensional dapat menggunakan media MGIT. Hasil MGIT positif ditandai adanya butiran pasir setelah dilakukan konfirmasi sesuai prosedur kerja uji kepekaan obat. Uji kepekaan obat diinkubasi sampai 13 hari, hasil pengamatan positif menunjukkan ada butiran pasir di media MGIT.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah sampel yang didapat sebanyak 300 sampel. Data sampel menunjukkan prosentase jumlah TB pada laki-laki (60%) lebih banyak daripada perempuan (40%). Kasus TB paling banyak ditemukan pada usia dewasa muda (20-44 tahun) sebanyak 144 orang (48%), terbanyak kedua usia 45-64 tahun sebanyak 115 orang (38%). Tidak ada pemeriksaan sputum pada anak usia 6-12 tahun, tetapi ada pasien usia lebih dari 65 tahun menderita TB sebanyak 26 orang (9%) dan usia 13-19 tahun sebanyak 15 orang (5%). Pemeriksaan mikrobiologi pasien TB terbanyak dengan hasil pengecatan BTA 3+ sebanyak 95 orang (31%) dan hasil biakan media LJ dengan pertumbuhan koloni >200 koloni sebanyak 97 (32%). Data tersebut dapat terlihat pada tabel 1. Oleh karena itu, diperlukan pemeriksaan lanjutan untuk pasien TB uji kepekaan obat yang terlihat pada gambar 1. Obat-obat TB yang diujikan seperti Isoniazid (INH), Moxifloxacin (MOX), Bedaquilin (BDQ), Clofazimine (CFZ), Linezolid (LZD), Levofloxacin (LFX), Pirazinamid (PZA). Isoniazid yang diuji terdiri dari dua, yaitu: INH 0.1 merupakan Isonozid dosis rendah dan INH 0.4 merupakan Isoniazid dosis tinggi. Hasil uji kepekaan obat menunjukkan pasien TB yang memiliki sensitifitas rendah terhadap obat INH 0,1 (31%), INH 0,4 (45%) dan Pirazinamid (65%). Golongan fluoquinolon masih memiliki sensitivitas tinggi lebih dari 75%. Pasien TB masih banyak resisten terhadap obat INH dan Pirazinamid.

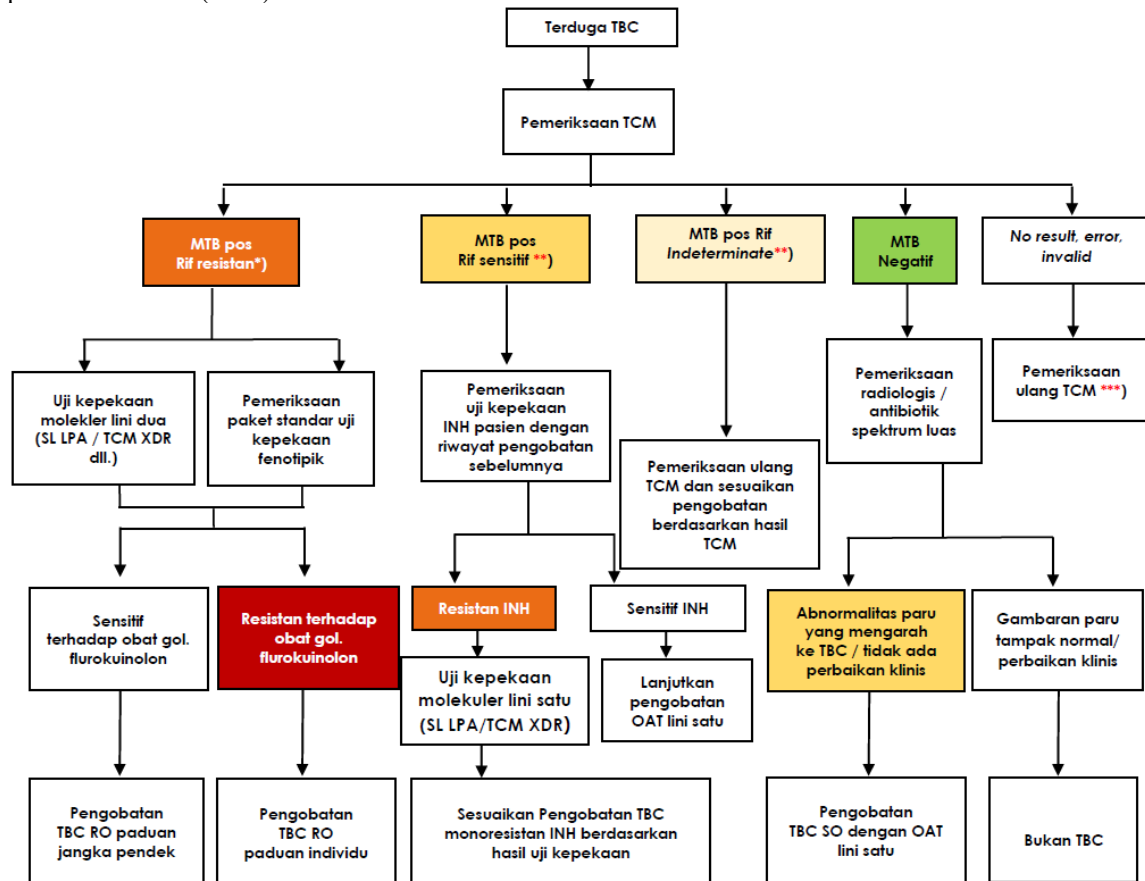
Tabel 1. Distribusi data sampel pemeriksaan resistensi OAT

No	Distribusi Berdasarkan	Jumlah
1	Jenis kelamin: • Laki-laki • Perempuan	179 121
2	Umur: • Anak 6-12 tahun • Remaja 13-19 tahun • Dewasa muda 20-44 tahun • Dewasa tengah 45-64 tahun • Lansia 65 tahun <	0 15 144 115 26
3	Pengecatan BTA: • Negatif • Scanty • 1+ • 2+ • 3+	18 49 85 53 95
4	Kultur LJ: • Kontaminasi • Negatif • 1-9 koloni • 10-100 koloni • >100-200 koloni • >200 koloni	8 21 40 85 49 97

**Gambar 1.** Pola kepekaan obat antituberkulosis

Pada penelitian ini didapatkan jumlah pasien TB laki-laki 2/3 lebih banyak dari perempuan dan terbanyak pada usia produktif diatas 15-49 tahun. Kebanyakan laki-laki terpapar pada faktor risiko TBC seperti merokok dan konsumsi alkohol. Gangguan penggunaan alkohol meningkatkan risiko penyakit TB sebesar 3,3 kali lipat, sedangkan merokok dapat meningkatkan risiko TB sebesar 1,6 kali lipat. Pada tahun 2020, ditemukan 0,74 juta kasus TB baru disebabkan oleh gangguan penggunaan alkohol, dan 0,73 juta akibat merokok. Meskipun di penelitian ini tidak dijelaskan faktor risiko terjadinya TBC (WHO, 2022; Riskesdas,

2018). Usia produktif merupakan usia yang memiliki aktivitas yang padat kemungkinan besar berinteraksi dengan banyak orang sehingga usia produktif lebih rentan tertular TB. Sedangkan usia 60 tahun ke atas merupakan usia lansia dengan sistem imun mulai melemah. Golongan usia ini juga rentan terkena TB. Hasil yang didapatkan berdasarkan distribusi jenis kelamin dan umur terhadap risiko infeksi TB, sama seperti penelitian Naftali (2022).



Gambar 2. Alur Diagnosis dan Pengobatan Tuberkulosis di Indonesia (Kemenkes, 2022)

Diagnosis TB saat ini dengan pemeriksaan TCM yang terdeteksi MTb, dimana sebelumnya telah dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik oleh dokter klinisi pada pasien tersebut diduga terinfeksi TB. Selanjutnya hasil TCM yang didapat MTb rifampisin resisten, dirujuk pemeriksaan lanjutan pemeriksaan uji kepekaan fenotipik, jika didapatkan MTb rifampisin sensitif dilanjutkan dengan pemeriksaan uji kepekaan INH pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya (Kemenkes, 2022). Algoritma diagnosis dan pengobatan TB dapat dilihat pada gambar 2.

Pola kepekaan OAT yang ditemukan bahwa resistensi paling banyak masih pada obat isoniazid (INH) dan pirazinamid (PZA), kedua obat ini merupakan OAT lini pertama. INH yang digunakan dosis 0.1 (dosis rendah) dan 0.4 (dosis tinggi). Isoniazid (INH) dosis tinggi dapat efektif jika terdapat resistensi tingkat rendah, artinya ketika TB resisten INH masih dapat diobati dengan dosis INH. Resistensi INH dosis tinggi perlu dilanjutkan uji kepekaan molekuler lini satu dengan LPA lini satu (kemenkes, 2022). Mekanisme resistensi INH terbukti memiliki efek fenotipik yang berbeda yaitu mutasi pada gen *katG*, yang mengkodekan katalase peroksidase yang penting untuk aktivasi INH, dan mutasi pada daerah promotor *inhA*, yang menyebabkan peningkatan target obat *InhA*, suatu protein reduktase yang memainkan peran penting dalam sintesis asam mikolat. Penelitian Rivere (2022) menyatakan bahwa kehadiran varian pada gen *katG* merupakan penanda yang baik untuk resistensi INH tingkat tinggi hanya jika terletak pada kodon 315 (Rivere, 2022).

Fluoroquinolon telah menjadi andalan rejimen pengobatan TB-MDR. Fluoroquinolon berperan dalam pengobatan TB dapat memperpendek durasi terapi untuk TB yang masih sensitif terhadap obat. Fluoroquinolon masih memiliki sensitivitas cukup baik (lebih dari 90%). Fluoroquinolon adalah antibiotik berspektrum luas yang menghambat DNA supercoiling dan mengganggu replikasi DNA dengan menghambat DNA girase sehingga mencegah sintesis DNA bakteri. Girase adalah enzim yang bergantung pada ATP yang bekerja dengan menciptakan pemutusan DNA ganda sementara, dan Fluoroquinolon memberikan efek

mematikannya dengan membekukan kompleks DNA yang rusak akibat girase. Jenis Fluroquinolon yang dianggap paling kuat yang disetujui FDA dan jika dikomparatifkan maka Moxifloxacin (MXF) > Gatifloxacin (GTX) > Levofloxacin (LFX) (Sarthy, 2019). Namun, jika didapatkan resistensi Fluoroquinolon seringkali disebabkan penggunaan obat ini secara irrasional, mengingat obat ini mudah sekali didapat tanpa resep dokter untuk pengobatan infeksi pernafasan yang tidak terdiagnosis. Resistensi fluoroquinolon pada pasien TB, diganti pengobatan OAT lini kedua jangka pendek yang melibatkan obat seperti Bedaquiline (BDQ), Linezolid (LZD, dan Clofazimin (CFZ). Status pengobatan TB RO dianggap gagal dan dapat dilanjutkan dengan pengobatan jangka panjang (Kemenkes, 2022).

KESIMPULAN DAN SARAN

Penggunaan media BACTEC MGIT untuk uji kepekaan obat anti tuberkulosis mempunyai kelebihan yaitu hasil yang lebih cepat dibandingkan dengan Lowenstein Jensen (LJ) dengan hasil yang sama akurat dan sensitif. Sedangkan kekurangannya dibandingkan dengan LJ yaitu membutuhkan biaya yang lebih mahal dan tingkat kontaminasi pengujian menggunakan MGIT juga tinggi. Prinsip pengobatan TBRO jangka pendek dan jangka panjang sesuai dengan pedoman Kemenkes 2020 “Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia”.

Monitoring dan evaluasi pengobatan tetap diperlukan untuk mencegah terjadinya resistensi OAT baik untuk OAT lini pertama dan lini kedua. Pengawasan minum obat perlu ditingkatkan agar pengobatan OAT cukup adekuat untuk mengurangi penularan, morbiditas dan mortalitas.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Balai laboratorium kesehatan Jawa Tengah atas diizinkannya melihat laboratorium TB sehingga penulis dapat mengetahui cara diagnosis TB seperti pengecatan, biakan dan uji kepekaan OAT. Oleh karena itu, penulis dapat mengumpulkan data dan membuat pola kepekaan OAT.

DAFTAR PUSTAKA

- Komalasari, W. Indrawati, F. (2020). Penatalaksanaan program pengendalian Tuberkulosis Multi Drug Resistant. *Higeia Journal of Public Health Research and Development*. 30 Desember 2020. <https://doi.org/10.15294/higeia.v4iSpecial%204/37527>
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia.
- Kementrian Kesehatan RI. (2020). Strategi Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia Tahun 2020-2024.
- Kementrian Kesehatan RI. (2022). Petunjuk Teknis Pengobatan Tuberkulosis Monoresistean INH di Indonesia Mulya, F. (2023). Analisis program penanggulangan TBC di Indonesia dalam upaya pencapaian target eliminasi tahun 2030. <https://www.researchgate.net/publication/366876908>.
- Naftali, A.V. Oviikariani, G.R.A.F. (2022). Studi pola penggunaan obat antituberkulosis pada pasien tuberkulosis paru. *Jurnal Surya Medika (JSM)*, Vol 8 No 1, April 2022, Page 161 – 167 p-ISSN: 2460-7266; e-ISSN: 2655-2051.
- Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 13. (2013) Pedoman Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resistan Obat.
- Peraturan Presiden (Perpres) nomor 67. (2021). Penanggulangan TBC
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2018). Laporan Riskesdas 2018 Nasional.
- Riviere, E, et.al. (2020). Identifying isoniazid resistance markers to guide inclusion of high-dose isoniazid in tuberculosis treatment regimens. *Clinical microbiology and infection* 26: 1332-1337. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.004>.
- Sarthy, J., et.al. (2019). Fluoroquinolone Efficacy against Tuberculosis Is Driven by Penetration into Lesions and Activity against Resident Bacterial Populations. *American Society for Microbiology Journal*. Vol 64. Issue 5. <https://doi.org/10.1128/aac.02516-18>.
- WHO consolidated guidelines on tuberculosis. (2022). Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129>
- World Health Organization (WHO) (2020). Global Tuberculosis Report
- Yobeanto, N. Theresia Lolita Setiawan, T.L. (2022). Pola resistensi kuman *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat anti tuberkulosis lini pertama. *Jurnal Health Sains*. p-ISSN:2723-4339.e-ISSN: 2548-1398.Vol.3,No.5, Mei 2022.