

ANALISIS FAKTOR RESIKO TERJADINYA RESISTENSI OBAT ANTI TUBERKULOSIS PADA PENDERITA TUBERKULOSIS PARU DI KOTA BANDARLAMPUNG TAHUN 2011.

Khoidar Amirus¹, Suwito¹, Ferizal Masra²

ABSTRAK

Terjadinya resistensi merupakan akibat ketahanan mikroba terhadap antibiotik tertentu yang dapat berupa resistensi alamiah, resistensi kromosomal, resistensi ekstrakromosomal dan resistensi silang. Pengobatan penyakit tuberkulosis banyak menggunakan antibiotik sehingga penderita tuberkulosis beresiko terjadi resistensi. Faktor terjadinya resistensi pada dasarnya merupakan suatu fenomena buatan manusia (*man-made phenomenon*) sebagai akibat pengobatan yang tidak adekuat. Penelitian ini bertujuan diketahuinya faktor resiko yang mempengaruhi kejadian resistensi obat anti tuberkulosis (OAT) pada penderita tuberkulosis paru di Kota Bandar Lampung.

Penelitian ini merupakan jenis analitik observasional menggunakan rancangan *case-control* dengan variabel independen riwayat pengobatan, kepatuhan, pemantauan laboratorium, penyakit penyerta dan tempat pelayanan. Populasi studi adalah semua penderita tuberkulosis paru yang telah dinyatakan resisten dan sembuh dengan jumlah sampel 94 responden (47 kasus dan 47 kontrol). Pengumpulan data dilakukan dengan cara wawancara dan observasi dokumentasi kemudian data dianalisis dengan uji statistik *chi-square* dan regresi logistik ganda model prediksi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan riwayat pengobatan ($p = 0.00$) ada hubungan riwayat kepatuhan ($p = 0.00$), ada hubungan riwayat pemantauan laboratorium ($p = 0.00$), tidak ada hubungan riwayat penyakit penyerta ($p = 0.655$), tidak ada hubungan riwayat tempat pelayanan ($p = 0.171$) dengan terjadinya resistensi OAT. Faktor resiko yang paling utama berpengaruh adalah riwayat pengobatan (OR-*Adjusted* 47.762) dan kedua riwayat pemantauan laboratorium (OR-*Adjusted* 5.326) dengan nilai probabilitas 94.9 %. Disimpulkan bahwa riwayat pengobatan dan pemantauan laboratorium merupakan faktor resiko terjadinya resistensi OAT di Kota Bandar Lampung. Sehingga disarankan penatalaksanaan tuberkulosis harus sesuai dengan *guideline* seperti dosis, regimen, masa pengobatan yang tepat dan menerapkan strategi DOTS kemudian penyediaan laboratorium pemeriksaan biakan dan uji kepekaan untuk memantau kemajuan pengobatan serta diperlukan dukungan keluarga, tokoh masyarakat dan pemerintah.

Kata Kunci : Resistensi OAT, Pengobatan, Pemantauan Laboratorium

PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis merupakan penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman *mycobacterium tuberculosis* / M-Tb, kuman ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam oleh karena itu disebut basil tahan asam / BTA (WHO, 2003). Penularan kuman ini terjadi pada waktu penderita tuberkulosis BTA positif batuk atau bersin, penyebaran kuman di udara dalam bentuk *droplet* (percikan dahak) Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak, orang lain dapat

terinfeksi kalau *droplet* tersebut terhirup kedalam saluran pernafasan. Dengan estimasi satu pasien *tuberculosis* (TB) bisa menularkan bakteri sedikitnya 20 orang di sekitarnya (WHO-SEARO, 2002).

Resistensi bakteri terhadap antibiotik membawakan masalah tersendiri yang dapat menggagalkan terapi dengan antibiotik. Terjadinya resistensi merupakan akibat ketahanan mikroba terhadap antibiotik tertentu yang dapat berupa resistensi alamiah, resistensi kromosomal, resistensi

-
1. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Malahayati B. Lampung
 2. Politeknik Kesehatan Dep-Kes RI Tanjung Karang

ekstrakromosomal dan resistensi silang (Joke R. Wattimena, 2000). Penyebab terjadinya resistensi mikroba akibat dari penggunaan antibiotik yang tidak tepat, misalnya penggunaan dosis yang tidak memadai, pemakaian yang tidak teratur atau tidak kontinu serta waktu pengobatan yang tidak cukup lama (Armen, 2006).

MDR-Tuberculosis (MDR-TB) pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia (*man-made phenomenon*) sebagai akibat pengobatan TB yang tidak adekuat, dalam hal ini terkait masalah yang penyedia pelayanan kesehatan, obat dan pasien (WHO, 2006). Misalnya resistensi obat berhubungan dengan riwayat pengobatan sebelumnya, karena penderita yang memiliki riwayat pengobatan sebelumnya, kemungkinan terjadi resistensi sebesar 4 kali lipat, sedangkan terjadinya MDR-TB sebesar 10 kali lipat atau lebih, bila dibandingkan dengan pasien yang belum pernah diobati (Dirjen P2PL Depkes RI, 2009).

Masalah resistensi obat pada pengobatan TB khususnya MDR dan XDR menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting di sejumlah negara dan merupakan hambatan terhadap efektivitas program penanggulangan. Selain itu berdampak kepada besarnya biaya pengobatan MDR-TB yang diperkirakan mencapai US\$300,000 per penderita, hal ini jauh lebih besar dari pengobatan TB biasa yang hanya sekitar US\$300. Kemudian pengobatan MDR-TB membutuhkan waktu 18 - 24 bulan, termasuk di dalamnya pemberian obat suntik setiap hari selama 8 bulan (WHO, 2009). Di Indonesia pengobatan TB resisten belum mendapat akses yang memadai karena tidak semua obat yang dibutuhkan oleh MDR-TB tersedia di Indonesia (Dirjen P2PL Depkes RI, 2009).

Masalah makin meluas karena hasil *global surveillance* menunjukkan bahwa M-Tb yang resisten terhadap rifampisin dan isoniazid (MDR-TB) ditemukan di semua negara termasuk Indonesia (Kementrian Kesehatan, 2007). Secara global menemukan bahwa obat anti tuberculosis (OAT) yang resisten terhadap M-Tb sudah menyebar dan mengancam program TB kontrol di berbagai negara. WHO (2009) melaporkan lebih dari 90.000 penderita

TB di 81 negara ternyata angka MDR-TB lebih tinggi dari yang diperkirakan, enam negara tertinggi adalah Estonia, Kazakhstan, Latvia, Lithuania, bagian federasi Rusia dan Uzbekistan. WHO memperkirakan ada 300.000 kasus MDR-TB baru pertahun dan saat ini 79% dari MDR-TB adalah "*Super Strains*" yang resisten paling sedikit 3 - 4 macam OAT. Kasus ini menunjukkan peningkatan secara bertahap rerata 2% pertahun sehingga angka prevalensinya berkisar antara 4,6% - 22.2% pertahun (WHO, 2003).

Data awal di Indonesia survei resistensi obat OAT lini pertama yang dilakukan di Jawa Tengah menunjukkan angka MDR-TB yang rendah pada kasus baru (1-2%), tetapi angka ini meningkat pada pasien yang pernah diobati sebelumnya (15%) dan menunjukkan kenyataan dari MDR-TB dan TB-XDR, sepertiga kasus MDR-TB resisten terhadap Ofloxacin dan ditemukan satu kasus TB-XDR diantara 24 kasus MDR-TB (Dirjen P2PL Depkes RI, 2009).

Berdasarkan data Dinas Kesehatan Propinsi Lampung tahun 2011 bahwa terjadi peningkatan kasus TB setiap tahunnya yakni mulai tahun 2008 TB baru BTA+ 3.648 kasus, tahun 2009 TB baru BTA+ 4.539 kasus, tahun 2010 TB baru BTA+ 4.611 kasus dari jumlah kasus ini terdapat kasus gagal pengobatan 159 (3,44%) hal ini merupakan suspek terjadinya resistensi (Profil Dinkes Propinsi Lampung, 2011).

Berdasarkan data Dinas Kesehatan Kota Bandarlampung tahun 2011 bahwa estimasi insiden TB Kota Bandarlampung 127 per 100.000 populasi pertahun dan terjadi peningkatan kasus TB setiap tahunnya yakni mulai tahun 2008 jumlah penderita tercatat TB 1.548 kasus, tahun 2009 tercatat 1.167 kasus dan tahun 2010 tercatat 1.315 kasus. Dari jumlah kasus tahun 2010 terdapat kasus yang tidak mengalami konversi pada tahap intensif 59 (6.1 %) kasus, tidak ada hasil pemeriksaan dahak 28 (2.90 %) kasus dan kasus kambuh 18 (1,49 %), kasus *drop out* 37 (3,06 %). Masalah lain adalah masih adanya kesalahan baca sediaan 4.1 %, dari target 0 %, masih ada kesalahan hitung kuman TB 2.2 %, kualitas sediaan < 90 % dari target > 90 % dan angka CDR 71.4 % dari target 80 %. Masalah ini dapat

menyebabkan terjadinya resistensi. Sedangkan angka kejadian resistensi yang tercatat di Balai Laboratorium Kesehatan dan Klinik Dokter Spesialis Paru sampai tahun 2010 tercatat 53 (4,03 %) kasus (Profil Dinkes Kota Bandar Lampung, 2011).

Tujuan umum penelitian ini adalah diketahuinya faktor-faktor resiko yang mempengaruhi terjadinya resistensi OAT pada penderita TB paru di Kota Bandar Lampung tahun 2011. Adapun tujuan khususnya adalah diketahuinya hubungan antara riwayat pengobatan, kepatuhan, pemantauan laboratorium, penyakit penyerta dan tempat pelayanan dengan terjadinya resistensi OAT.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini termasuk kedalam jenis penelitian analitik observasional karena dalam penelitian ini bermaksud mencoba menggali bagaimana dan mengapa fenomena kesehatan itu terjadi, kemudian melakukan analisis dinamika hubungan antara fenomena, baik antara faktor resiko dengan faktor efek, antar faktor resiko maupun antar faktor efek. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *Case Control*.

Populasi kasus seluruh penderita TB paru yang telah dinyatakan secara uji laboratorium mengalami resisten OAT baik tipe *mono resistensi*, *poly resistensi* dan *multi drug resistensi* yang tercatat di Balai Laboratorium Kesehatan dan Klinik Dokter Spesialis Paru di Kota Bandar Lampung tahun 2011. Populasi kontrol seluruh penderita TB paru yang tercatat di unit pelayanan kesehatan Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung tahun 2010 yang telah dinyatakan sembuh berdasarkan kriteria kesembuhan yaitu penderita telah menyelesaikan pengobatannya secara lengkap dan pemeriksaan ulang dahak (*follow-up*) hasilnya negatif pada akhir pengobatan dan pada satu pemeriksaan *follow-up* sebelumnya.

Sampel dalam penelitian ini adalah sebagian dari populasi kasus dan kontrol dimana sampel kasus merupakan penderita TB-Paru yang mengalami salah

satu tipe resistensi OAT dan sampel kontrol merupakan penderita TB paru yang telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap serta berdomisili di wilayah Kota Bandar Lampung. Adapun metode pengambilan sampel menggunakan non random baik untuk kelompok kasus maupun kontrol dengan cara *purposive sampling* dengan memperhatikan kriteria inklusi dan eksklusi sampel. Perhitungan besar sampel berdasarkan pada uji hipotesis terhadap OR dengan derajat kemaknaan (*confident interval / CI*) 95%. Besar sampel minimal dapat dihitung dengan menggunakan rumus besar sampel uji hipotesis perbedaan dua proporsi (Lemeshow, 1997). Berdasarkan perhitungan didapatkan jumlah sampel minimal kasus terbesar sebanyak 47 dengan perbandingan besar sampel antara kasus : kontrol = 1:1 sehingga jumlah sampel secara keseluruhan adalah 94 sampel.

Sumber data dari wawancara terhadap responden dan observasi dokumentasi kartu pengobatan TBC atau kartu TB 01, TB 02, TB 03 dan TB 05 di UPK Dinas Kesehatan Kota Bandar Lampung dan observasi terhadap dokumentasi uji kepekaan M.Tb terhadap OAT di BLK Propinsi Lampung dan Balai Pengobatan.

Analisis data dilakukan secara univariat untuk mengetahui sebaran variabel independen dan dependen berdasarkan perhitungan persentase (%) atau proporsi dan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan variabel independen dengan dependen menggunakan analisis statistic *chi-square* pada taraf kepercayaan (CI) 95%, adapun kriteria penolakan hipotesis nol (H_0) jika nilai $p\text{-value} \leq$ nilai α 0.05 serta analisis multivariat untuk mengetahui faktor resiko yang paling besar pengaruhnya terhadap kejadian resistensi OAT, menggunakan analisis *regresi logistic ganda* dengan model faktor prediksi pada taraf kepercayaan (CI) 95%, Bentuk kerangka konsep model faktor prediksinya sebagai berikut :

HASIL PENELITIAN

1. Analisis Univariat

Tabel 1
Distribusi Frekuensi Faktor Terjadinya Resistensi OAT
Kota Bandarlampung Tahun 2010

Variabel	Frekuensi	Persentase
Riwayat Pengobatan		
a. Terjadi Pengulangan	52	55.3 %
b. Tidak Terjadi Pengulangan	42	44.7 %
Riwayat Kepatuhan		
a. Tidak Patuh	31	33.0 %
b. Patuh	63	67.0 %
Riwayat Pemantauan Laboratorium		
a. Kurang Lengkap	36	38.3 %
b. Lengkap	58	61.7 %
Riwayat Penyakit Penyerta		
a. Ada Penyakit Penyerta	29	30.9 %
b. Tidak Ada Penyakit Penyerta	65	69.1 %
Riwayat Tempat Pelayanan		
a. UPK Bukan Rujukan	27	28.7 %
b. UPK Rujukan	67	71.3 %

Berdasarkan tabel 1 diketahui bahwa pada variabel riwayat pengobatan penderita TB-Paru paling banyak mengalami pengulangan pengobatan yakni 52 orang (55.3 %). Pada variable riwayat kepatuhan pasien TB-Paru dalam proses pengobatan paling banyak patuh akan aturan pengobatan yakni 63 orang (67.0 %). Pada variable riwayat pemantauan laboratorium paling banyak

hasil pemantauan laboratoriumnya lengkap yakni 58 orang (61.7). Pada variable riwayat penyakit penyerta paling banyak penderita TB-Paru tidak mengalami penyakit penyerta atau pada keadaan khusus yakni 65 orang (69.1 %) dan pada variable riwayat tempat pelayanan paling banyak penderita melakukan pengobatan awalnya ke UPK Rujukan yakni 67 orang (71.3 %).

2. Analisis Bivariat

Tabel 2
Distribusi Faktor Resiko Terjadinya Resistensi OAT
Kota Bandarlampung Tahun 2010

Variabel Independen	Status Resistensi				Total	P-Value	OR (95 % CI)	
	Terjadi Resistensi		Tidak Terjadi Resistensi					
	n	%	n	%				
Riwayat Pengobatan								
a. Terjadi Pengulangan	44	93.6	8	17.0	52	55.3	0.000	71.500
b. Tidak Terjadi Pengulangan	3	6.4	39	83.0	42	44.7		
Riwayat Kepatuhan								
a. Tidak Patuh	25	53.2	6	12.8	31	33.0	0.000	7.765
b. Patuh	22	46.8	41	87.2	63	67.0		
Riwayat Pemantauan Laboratorium								
a. Kurang Lengkap	30	63.8	6	12.8	36	38.3	0.000	12.059
b. Lengkap	17	36.2	41	87.2	58	61.7		
Riwayat Penyakit Penyerta								
a. Ada Penyakit Penyerta	16	34.0	13	27.7	29	30.9	0.655	
b. Tidak Ada Penyakit Penyerta	31	66.0	34	72.3	65	69.1		
Riwayat Tempat Pelayanan								
a. UPK Bukan Rujukan	17	36.2	10	21.3	27	28.7	0.171	
b. UPK Rujukan	30	63.8	37	78.7	67	71.3		

3. Analisis Multivariat

Tabel 3
Analisis Pemodelan Akhir Multivariat Variabel Independen dengan
Terjadinya Resistensi OAT di Kota Bandarlampung tahun 2010

Variabel	B	S.E.	P- Value	OR <i>Adjusted</i>	95.0% C.I.for EXP(B)	
					Lower	Upper
Obat	3.866	0.733	0.000	47.762	11.348	201.018
Laboratorium	1.673	0.720	0.020	5.326	1.298	21.853
Constant	-2.615	0.635	0.000	0.073		

Berdasarkan tabel 1.3 diketahui bahwa kedua variabel independen tersebut yakni riwayat pengobatan (p -value = 0.000) dan riwayat pemantauan laboratorium (p -value = 0,020) mempunyai nilai p -value < 0,05. Maka pemodelan multivariat dengan metode analisis regresi logistik model prediksi terhadap faktor resiko terjadinya resistensi OAT di Kota Bandarlampung tahun 2010 telah selesai, tanpa ada interaksi secara substansi. Adapun interpretasinya bahwa variable independen yang berhubungan signifikan dengan terjadinya resistensi OAT adalah variable riwayat pengobatan dan riwayat pemantauan laboratorium. Sedangkan variable riwayat kepatuhan, riwayat penyakit penyerta dan riwayat tempat pelayanan merupakan variabel *konfounding*. Hasil analisis OR-Adjusted dari variabel riwayat pengobatan 47,762 artinya penderita TB-Paru yang mengalami pengulangan dalam pengobatan akan terjadi resistensi OAT sebesar 47,762 kali lebih tinggi dibandingkan dengan penderita TB-Paru yang tidak mengalami pengulangan dalam pengobatan dan variable riwayat pengobatan merupakan variable yang paling berpengaruh/dominan terhadap terjadinya resistensi OAT di Kota Bandarlampung tahun 2010.

PEMBAHASAN

Ada Hubungan Riwayat Pengobatan dengan Terjadinya Resistensi OAT

Hasil analisis tersebut sesuai dengan konsep teori bahwa resistensi obat berhubungan dengan riwayat pengobatan sebelumnya karena pada pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya, kemungkinan terjadi resistensi sebesar 4 kali lipat sedangkan terjadinya MDR-TB sebesar 10 kali lipat atau lebih dibandingkan dengan pasien

yang belum pernah diobati (Dirjen P2PL Depkes RI, 2009). Prevalensi kekebalan obat secara keseluruhan berhubungan dengan banyaknya pasien yang diobati sebelumnya di negara tersebut. Pasien MDR-TB sering tidak bergejala sebelumnya sehingga dapat menularkan penyakitnya sebelum ia menjadi sakit. Oleh karena itu prevalensi MDR-TB dapat 3 kali lebih besar dari insidensinya sebenarnya yaitu mendekati atau melampaui 1 juta.

Menurut WHO (2006) bahwa penderita TB yang masuk dalam kriteria suspek terjadinya resistensi OAT adalah penderita TB yang mempunyai riwayat pengulangan dalam pengobatan seperti kasus TB paru kronik atau pasien TB paru gagal pengobatan kategori 2, Pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan dahak tetap positif setelah bulan ke-3 dengan kategori 2, Pasien TB yang pernah diobati TB termasuk OAT lini kedua seperti kuinolon dan kanamisin, Pasien TB paru yang gagal pengobatan kategori 1, Pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan dahak tetap positif setelah sisipan dengan kategori 1, TB paru kasus kambuh, Pasien TB yang kembali setelah lalai atau *default* pada pengobatan kategori 1 dan atau kategori 2, Suspek TB yang tinggal dekat dengan pasien MDR-TB dan termasuk petugas kesehatan yang bertugas dibangsal MDR-TB.

Terjadinya resistensi OAT pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia (man-made phenomenon), sebagai akibat pengobatan TB tidak adekuat. Pemberian terapi TB yang tidak adekuat akan menyebabkan mutants resisten, hal ini amat ditakuti karena dapat terjadi resisten terhadap OAT lini pertama. Masa infeksius yang terlalu panjang akibat keterlambatan diagnosis akan menyebabkan penyebaran galur

resistensi obat. Penyebaran ini tidak hanya pada pasien di rumah sakit tetapi juga pada petugas rumah sakit, asrama, penjara dan keluarga pasien. Pasien dengan MDR-TB diterapi dengan OAT jangka pendek akan tidak sembuh dan akan menyebarkan kuman. Pengobatan MDR-TB sulit diobati serta memerlukan pengobatan jangka panjang dengan biaya mahal. Pasien dengan OAT yang resisten terhadap kuman tuberkulosis yang mendapat pengobatan jangka pendek dengan monoterapi akan menyebabkan bertambah banyak OAT yang resisten (*The amplifier effect*). Hal ini menyebabkan seleksi mutasi resisten karena penambahan obat yang tidak multipel dan tidak efektif (WHO, 2009).

Selain sesuai dengan beberapa konsep teori tersebut juga sejalan dengan data hasil penelitian resistensi obat OAT lini pertama yang dilakukan di Jawa Tengah menunjukkan angka MDR-TB yang rendah pada kasus baru (1-2%), tetapi angka ini meningkat pada pasien yang pernah diobati sebelumnya (15%) dan menunjukkan kenyataan dari MDR-TB dan TB-XDR, sepertiga kasus MDR-TB resisten terhadap Ofloxacin dan ditemukan satu kasus TB-XDR (di antara 24 kasus MDR-TB) (Dirjen P2PL Depkes RI, 2009). Serta Pola MDR-TB di Indonesia khususnya RS Persahabatan tahun 1995-1997 adalah resistensi primer 4,6%-5,8% dan resistensi sekunder 22,95%-26,07%. Penelitian Aditama TY (1996) mendapatkan resistensi primer 6,86% sedangkan resistensi sekunder 15,61%. Hal ini patut diwaspadai karena prevalensinya cenderung menunjukkan peningkatan.

Kemudian hubungan ini juga didukung oleh hasil analisis riwayat pengobatan terlihat bahwa dari kelompok kasus yang mengalami pengulangan pengobatan 44 orang (93,6 %) terjadi resisten dan dari kelompok kontrol yang tidak mengalami pengulangan pengobatan 39 orang (83,0 %) tidak terjadi resisten. Disamping itu karakteristik responden bisa menjadi pendukung adanya hubungan riwayat pengobatan dengan terjadinya resistensi OAT karena terlihat bahwa tingkat pendidikan responden paling banyak berpendidikan dasar dan menengah

yakni 83 orang (88,3 %) jika dibandingkan dengan yang berpendidikan tinggi yakni hanya 11 orang (11,7 %), status pekerjaan paling banyak bekerja yakni 89 orang (94,7 %) jika dibandingkan dengan yang tidak bekerja yakni 5 orang (5,3 %), umur responden rata-rata usia produktif yakni 40 - 45 tahun dan paling banyak laki-laki yakni 64 orang (68,1 %) jika dibandingkan dengan perempuan yakni 30 orang (31,9 %).

Namun ada pada kelompok kontrol yang mengalami pengulangan pengobatan tetapi tidak terjadi resisten 8 (17,0%), hal ini dapat terjadi karena penderita menyelesaikan pengobatan kategori 2 sesuai dengan *guideline* atau adanya peningkatan dosis obat, perpanjangan masa pengobatan, peningkatan daya tahan tubuh dan bakteri masih sensitive terhadap penambahan jenis obat. Pada kelompok kasus terdapat 3 orang (6,4 %) tidak terjadi pengulangan pengobatan namun terjadi resistensi, hal ini dapat terjadi karena pemantauan terhadap hasil pengobatan kurang baik sehingga kemajuan pengobatan tidak dapat diketahui dan juga bisa disebabkan penderita mendapat penularan TB paru dari penderita yang telah resisten.

Ada Hubungan Riwayat Pemantauan Laboratorium dengan Terjadinya Resistensi OAT

Hasil analisis tersebut sesuai dengan konsep teori bahwa pemantauan kemajuan hasil pengobatan sangat penting terutama pada orang dewasa dilaksanakan dengan pemeriksaan ulang dahak secara mikroskopis. Pemeriksaan dahak secara mikroskopis lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan radiologis dalam memantau kemajuan pengobatan. Laju Endap Darah (LED) tidak digunakan untuk memantau kemajuan pengobatan karena tidak spesifik untuk TB. Untuk memantau kemajuan pengobatan dilakukan pemeriksaan specimen sebanyak dua kali (sewaktu dan pagi) pada akhir tahap pengobatan intensif, pada satu bulan sebelum tahap akhir pengobatan lanjutan dan pada akhir pengobatan tahap lanjutan. Hasil pemeriksaan dinyatakan negatif bila ke 2 spesimen

tersebut negatif. Bila salah satu specimen positif atau keduanya positif, hasil pemeriksaan ulang dahak tersebut dinyatakan positif dan bila pemantauan kemajuan pengobatan tidak dilakukan dengan lengkap maka hasil pengobatan tidak dapat diketahui secara baik dan pada akhir dapat menyebabkan resistensi (PDPI, 2006).

Menurut Rabia J, et. al (2002) diagnosis resistensi TB dipastikan berdasarkan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan terhadap dahak semua suspek TB. Jika hasil uji kepekaan terdapat *M.tuberculosis* yang resisten minimal terhadap rifampisin dan INH maka dapat ditegakkan diagnosis resistensi TB serta didukung oleh pengenalan faktor risiko untuk terjadinya resistensi TB dan pengenalan kegagalan obat secara dini seperti seperti batuk tidak membaik yang seharusnya membaik dalam waktu 2 minggu pertama setelah pengobatan, tanda kegagalan misalnya sputum tidak konversi, batuk tidak berkurang, demam, berat badan menurun atau tetap.

Pemilihan obat serta pemberian obat yang benar dari tenaga kesehatan ternyata belum cukup untuk menjamin keberhasilan suatu terapi jika tidak diikuti dengan sarana dan prasarana laboratorium yang memadai. Pemantauan perkembangan penyakit dan pengobatan secara laboratorium sangat diperlukan untuk mencapai keberhasilan terapi, tidak adanya pemantauan laboratorium secara lengkap dapat memberikan efek negatif yang sangat besar karena pemeriksaan dahak pada penderita TB berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan (Badan POM RI, 2006).

Kemudian hubungan ini juga didukung dari hasil analisis riwayat pemantauan laboratorium terlihat bahwa dari kelompok kasus yang mempunyai riwayat pemantauan kurang lengkap 30 orang (63.8 %) terjadi resisten dan dari kelompok kontrol yang mempunyai riwayat pemantauan laboratorium lengkap 41 orang (87.2 %) tidak terjadi resisten, namun ada pada kelompok kontrol yang mempunyai riwayat pemantauan kurang lengkap tetapi tidak

terjadi resisten 12.8%, hal ini dapat terjadi karena tingkat kepatuhan penderita minum OAT sangat baik sehingga tidak terjadi pengulangan dalam pengobatan dan bakteri masih sangat sensitive terhadap jenis obat yang diberikan.

Pada kelompok kasus terdapat 17 orang (36.2 %) mempunyai riwayat pemantauan laboratorium lengkap namun terjadi resistensi, hal ini dapat terjadi karena tingkat kepatuhan penderita minum OAT kurang baik sehingga terjadi pengulangan dalam pengobatan, bakteri tidak sensitive lagi terhadap jenis obat yang diberikan dan juga bisa disebabkan penderita mendapat penularan TB paru dari penderita yang telah resisten.

Ada Hubungan Riwayat Kepatuhan dengan Terjadinya Resistensi OAT

Hasil analisis tersebut sejalan dengan konsep bahwa bahwa kepatuhan pasien sangat diperlukan untuk mencapai keberhasilan terapi, utamanya pada terapi penyakit menular dan tidak menular. Adanya ketidakpatuhan pasien dapat memberikan efek negatif yang sangat besar. Harus diingat bahwa kepatuhan merupakan fenomena multidimensi yang ditentukan oleh lima dimensi yang saling terkait yaitu faktor pasien, faktor terapi, faktor sistem kesehatan, faktor lingkungan dan faktor sosial ekonomi (Badan POM RI, 2006).

Faktor ekonomi terkait dengan penyakit TB biasanya menyerang masyarakat dari kalangan ekonomi lemah, tidak adanya dukungan sosial dan kehidupan yang tidak mapan menciptakan lingkungan yang tidak mendukung dalam program tercapainya kepatuhan pasien. Faktor pasien terkait dengan umur, jenis kelamin dan suku/ras, pengetahuan mengenai penyakit tuberkulosis dan keyakinan terhadap efikasi obatnya akan mempengaruhi keputusan pasien untuk menyelesaikan terapinya atau tidak. Factor kompleksitas regimen terkait dengan banyaknya obat yang harus diminum dan toksisitas serta efek. Factor dukungan dari petugas pelayanan kesehatan terkait dengan empati dari petugas pelayanan kesehatan memberikan kepuasan yang signifikan

pada pasien serta faktor cara pemberian pelayanan kesehatan terkait dengan sistem yang terpadu dari pelayanan kesehatan harus dapat memberikan sistem pelayanan yang mendukung kemauan pasien untuk mematuhi terapinya.

Kemudian hubungan ini juga didukung dari hasil analisis riwayat kepatuhan terlihat bahwa dari kelompok kasus yang mempunyai riwayat tidak patuh dalam melaksanakan pengobatan 25 orang (53.2 %) terjadi resisten dan dari kelompok kontrol yang mempunyai riwayat patuh dalam melaksanakan pengobatan 41 orang (87.2 %) tidak terjadi resisten. Disamping itu karakteristik responden bisa menjadi pendukung adanya hubungan riwayat kepatuhan dengan terjadinya resistensi OAT karena terlihat bahwa tingkat pendidikan responden paling banyak berpendidikan dasar dan menengah yakni 83 orang (88,3 %) jika dibandingkan dengan yang berpendidikan tinggi yakni hanya 11 orang (11.7 %), status pekerjaan paling banyak bekerja yakni 89 orang (94,7 %) jika dibandingkan dengan yang tidak bekerja yakni 5 orang (5.3 %), umur responden rata-rata usia produktif yakni 40 – 45 tahun dan paling banyak laki-laki yakni 64 orang (68,1 %) jika dibandingkan dengan perempuan yakni 30 orang (31.9 %).

Namun ada pada kelompok kontrol yang mempunyai riwayat tidak patuh tetapi tidak terjadi resisten 6 orang (12.8%), hal ini dapat terjadi karena kuman *mycobacterium tuberculosis* sangat sensitive dengan jenis OAT tersebut dan adanya peningkatan daya tahan tubuh penderita. Pada kelompok kasus terdapat 22 orang (46.8 %) mempunyai riwayat patuh dalam pengobatan namun terjadi resistensi, hal ini dapat terjadi karena pemantauan terhadap hasil pengobatan kurang baik sehingga kemajuan pengobatan tidak dapat diketahui dan bisa disebabkan penderita mendapat penularan TB paru dari penderita yang telah resisten.

Tidak Ada Hubungan Riwayat Penyakit Penyerta dan Riwayat Tempat Pelayanan dengan Terjadinya Resistensi OAT.

Hal ini sesuai dengan konsep teori bahwa resistensi pada dasarnya adalah suatu fenomena buatan manusia (*man-made phenomenon*) yang multi dimensi, sebagai akibat dari berbagai sebab antara lain : 1) Penyedia pelayanan kesehatan : hal ini terkait dengan buku paduan yang tidak sesuai, tidak mengikuti paduan yang tersedia, tidak memiliki paduan, pelatihan yang buruk, tidak terdapatnya pemantauan program pengobatan dan pendanaan program penanggulangan TB yang lemah. 2) Obat : hal ini terkait dengan penyediaan atau kualitas obat tidak adekuat, kualitas obat yang buruk, persediaan obat yang terputus, kondisi tempat penyimpanan yang tidak terjamin dan kombinasi obat yang salah atau dosis yang kurang. 3) Pasien : hal ini terkait dengan kepatuhan pasien yang kurang, kurangnya informasi, kekurangan dana (tidak tersedia pengobatan cuma-cuma), masalah transportasi, masalah efek samping, masalah social, malabsorpsi dan ketergantungan terhadap substansi tertentu (WHO, 2006).

Kemudian hal ini juga didukung dari hasil pemodelan akhir terlihat bahwa hanya ada dua variabel yang mempunyai p -value < 0.05 yakni riwayat pengobatan dan riwayat pemantauan laboratorium artinya kedua variabel ini merupakan faktor resiko terjadinya resistensi OAT di Kota Bandarlampung.

KESIMPULAN

- Ada hubungan yang signifikan antara riwayat pengobatan dengan terjadinya resistensi OAT dengan p -value 0,000 (p -value $< \alpha$ 0.05) dan diperoleh nilai *odds ratio* (OR) 71,5.
- Ada hubungan yang signifikan antara riwayat kepatuhan dengan terjadinya resistensi OAT dengan p -value 0.000 (p -value $< \alpha$ 0.05) dan diperoleh nilai *odds ratio* (OR) 7,765.
- Ada hubungan yang signifikan antara riwayat pemantauan laboratorium dengan terjadinya resistensi OAT dengan p -value 0.000 (p -value $< \alpha$ 0.05) dan diperoleh nilai *odds ratio* (OR) 12,059.
- Tidak ada hubungan yang signifikan antara riwayat penyakit penyerta dengan terjadinya resistensi OAT

- dengan *p-value* 0.655 (*p-value* > α 0.05).
- e. Tidak ada hubungan yang signifikan antara riwayat tempat pelayanan dengan terjadinya resistensi OAT dengan *p-value* 0.171 (*p-value* > α 0.05).

Diketahui bahwa hanya ada dua dari lima variabel yang memiliki *p-value* < 0.05 yakni riwayat pengobatan (*p-value* 0.000) dan riwayat pemantauan laboratorium (*p-value* 0,020) artinya kedua variabel tersebut merupakan faktor resiko yang paling berpengaruh terhadap terjadinya resistensi OAT. OR-*Adjusted* paling besar adalah riwayat pengobatan yakni 47,762. artinya riwayat pengobatan merupakan variabel yang paling utama berpengaruh terhadap terjadinya resistensi OAT dan hasil persamaan model regresi logistik 94.9 %.

SARAN

Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian tentang faktor terjadinya resistensi OAT sangat perlu dikembangkan lagi terhadap faktor-faktor lain seperti sensitifitas obat terhadap kuman *mycobacterium tuberculosis*, efektifitas program penanggulangan TB-Paru dan lainnya

Bagi Instansi Kesehatan

- Penguatan terhadap pemantauan dan pengawasan pengobatan kepada seluruh klasifikasi penderita TB
- Upaya pencegahan dapat dilakukan dengan cara pengelompokkan kasus pasien TB secara tepat
- Regimen obat yang adekuat untuk semua kategori pasien
- Identifikasi dini dan pengobatan yang adekuat untuk kasus TB resisten
- Penatalaksanaan TB harus sesuai dengan *guideline* seperti dosis, regimen dan lama pengobatan yang tepat serta jangan lupa menerapkan strategi DOTS.
- Jika ditemukan kasus yang dicurigai resisten segera lakukan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan.
- Penyediaan laboratorium pemeriksaan biakan dan uji kepekaan di Puskesmas

- Dilaksanakan biakan untuk memantau kemajuan pengobatan mulai dari penentuan diagnosis sampai dengan penentuan kesembuhan.

Bagi Masyarakat

- Pengobatan TB-Paru membutuhkan waktu yang lama minimal 6 bulan, sehingga kepatuhan penderita dalam minum OAT menjadi faktor penting keberhasilan pengobatan.
- Sangat diperlukan dukungan dari keluarga, tokoh masyarakat dan pemerintah untuk menjadi pengawas minum obat (PMO).
- Mampu mengenal tanda dan gejala penyakit tuberkulosis
- Memberikan informasi terhadap pelayanan kesehatan bila terdapat kasus tuberkulosis di lingkungannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Achmadi UF. 2008. *Manajemen Penyakit Berbasis Wilayah*. UI-Press. Jakarta.
- Aditama TY & Wijanarko P. 1996. *Resistensi Primer dan Sekunder Mycobacterium Tuberculosis di RSUP Persahabatan Tahun 1994*. Jakarta.
- Arikunto S. 2006. *Prosedur Penelitian*. Edisi Revisi VI. Rineka Cipta. Jakarta.
- Armen M. 2006. *Farmakologi Obat Antituberkulosis (OAT) Sekunder*. Jurnal Tuberkulosis Indonesia Vol.3. Jakarta.
- ATS/CDC/IDSA. 2000. *Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children*. Atlanta.
- BADAN POM RI. 2006. *Kepatuhan Pasien : Faktor Penting Dalam Keberhasilan Terapi*. Jakarta.
- Balai Laboratorium Kesehatan Propinsi Lampung. 2010. *Pencatatan dan Pelaporan Pemeriksaan Dahak Tahun 2010*. Bandarlampung.
- Budiarto E. 2004. *Metodologi Penelitian Kedokteran*. EGC. Jakarta.
- Crofton J. Horne N. Miller F. 2002. *Clinical Tuberculosis*. Mc Millan Education Ltd. London and Oxford.
- Depkes RI. 2008. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis*. Jakarta.
- Depkes RI. 2005. *Survei Prevalensi Tuberkulosis di Indonesia*. Jakarta.

- Dinkes Kota Bandarlampung. 2010. *Pencatatan dan Pelaporan Tuberkulosis Kota Bandarlampung Tahun 2010*. Bandarlampung.
- Dinkes Propinsi Lampung. 2010. *Pencatatan dan Pelaporan Tuberkulosis Propinsi Lampung Tahun 2010*. Bandarlampung.
- Dirjen P2PL Depkes RI. 2009. *Buku Modul Pelatihan Penanggulangan TB MDR*. Sub Direktorat Tuberkulosis. Jakarta
- FK Unpad & RS Hasan Sadikin. 2010. *Parade Penelitian Tuberkulosis 2*. Bandung
- IUATLD. 2000. *Epidemiologic Basis of Tuberculosis Control*. Paris.
- Joke R. Wattimena. et. al. 2000. *Farmakodinami dan Terapi Anti Biotik*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta.
- Kementrian Kesehatan. 2007. *Report of the Joint External TB Monitoring Mission*. Kementrian Kesehatan. Jakarta.
- Kenyo R & Eddy S. 2006. *Uji Tuberkulin*. Jurnal Tuberkulosis Indonesia vol.3. Jakarta.
- Murti Bhisma. 2010. *Desain dan Ukuran Sampel untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif di Bidang Kesehatan*. UGM. Yogyakarta.
- Notoatmodjo S. 2005. *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Rineka Cipta. Jakarta.
- PDPI. 2006. *Tuberkulosis : Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Jakarta.
- Presiden RI. 2010. *Rencana Pembangunan Jangka Menengah 2010 – 2014*. Jakarta.
- Rabia J. at. al. 2002. *Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis*. Thomas CV. London and Oxford.
- Robert. et. al. 2001. *Characterization of Streptomycin Resistance Mechanisme among Mycobacterium Tuberculosis Isolates from Patients*. New York City.
- Riduwan. 2005. *Dasar-Dasar Statistika*. Alfabeta. Bandung.
- Riyanto A. 2009. *Penerapan Analisis Multivariat dalam Penelitian Kesehatan*. Niftra Media Press. Bandung.
- Sugiyono. 2005. *Statistik Untuk Penelitian*. Alfabeta. Bandung.
- Tan Hoan Tjay & Kirana R. 2003. *Obat-obat Penting*. PT Elex Media Komputindo. Jakarta.
- WHO. 2009. *A Ministerial Meeting of High M/XDR-TB Burden Countries : Addressing the Key Bottlenecks Hampering the Prevention and Scale-Up of M/XDR-TB Control and Patient Care*. Beijing.
- WHO. 2006. *Global Tuberculosis Control. Surveillance. Planning and Financing*. Geneva.
- WHO. 2006. *Guideline for the Programmatic Management of Drug Resistance Tuberculosis*. Geneva.
- WHO. 2009. *Planning the Development of Human Resources for Health for Implementation of the Stop TB Strategy*. Geneva.
- WHO. 2004. *TB/HIV A Clinikal Manual*. Geneva.
- WHO. 2003. *Treatment of Tuberculosis : Guidelines for National Programmes*. Geneva.
- WHO-SEARO. 2002. *Tuberculosis : Epidemiology and Control*. New Delhi.