

RESISTENSI *Mycobacterium Tuberculosis* TERHADAP OBAT ANTI TUBERKULOSIS

(Drug Resistance of *Mycobacterium tuberculosis*)

A. Nikmawati*, Windarwati*, Hardjoeno*

ABSTRACT

Patients infected with resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain will be very difficult to cure by standard treatment. To evaluate the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. A Cross sectional study was performed from January until July 2005. Samples were obtained from sputum of the suspect tuberculosis. All samples were cultured in Lowenstein-Jensen Media and followed by sensitivity test according to resistance ratio method. Of 236 samples, there were 30% positive cultures. The percentage of mono-resistance to Isoniazid was 70%, to Rifampicin 64.3%, to Ethambutol 62.8% and Streptomycin 64.3%. The percentage of Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) was 20–40% and the percentage of poly-resistant (Ethambutol and Streptomycin) was 47.1%. The percentage of suspect tuberculosis with positive culture was 30%. There were also found high percentage of mono-resistant, poly-resistant and MDR-TB.

Key words: *mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis, mono-resistant, poly resistant, MDR-TB

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tbc*) dan dapat menyerang paru dan organ tubuh lainnya. *M.tbc* bersifat khusus, yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan sehingga disebut Basil Tahan Asam (BTA), cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup beberapa jam di tempat yang gelap dan lembab. Di dalam jaringan tubuh kuman ini dapat bersifat tidak aktif (*dormant*).¹

Menurut WHO terdapat 22 negara yang berprevalensi penderita TB yang tinggi, 10 negara berada di Asia dengan prevalensi yang tertinggi ialah India, Cina dan Indonesia. Setiap tahun diperkirakan 8,7 juta kasus baru TB dan 1,7 juta yang meninggal akibat TB. Bila tidak diupayakan pengendalian TB dari sekarang, maka 25 tahun kemudian akan menyebabkan angka kematian mencapai 40 juta orang.²

M.tbc telah menginfeksi sepertiga penduduk dunia. diperkirakan setiap tahun terjadi sekitar 9 juta penderita baru TB dengan kematian 3 juta orang. Di negara berkembang diperkirakan 75% dari seluruh penderita TB adalah kelompok usia produktif (15–50

tahun). Kematian akibat penyakit TB adalah 25% dari seluruh kematian yang dapat dicegah.^{1,3}

Di Indonesia penyakit tuberkulosis merupakan masalah utama kesehatan masyarakat. Tahun 1995, hasil Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) menunjukkan bahwa penyakit TB merupakan penyebab kematian nomor tiga setelah penyakit kardiovaskular dan penyakit saluran pernapasan di semua kelompok usia dan nomor satu di antara golongan penyakit infeksi. Pada tahun 1999, WHO memperkirakan setiap tahun terjadi 583.000 kasus baru TB dengan kematian karena TB sekitar 140.000. Secara kasar diperkirakan setiap 100.000 penduduk Indonesia terdapat 130 penderita baru TB BTA positif, yaitu sekitar 1/3 penderita terdapat disekitar puskesmas, 1/3 ditemukan di pelayanan rumah sakit atau klinik pemerintah dan swasta, praktek swasta, serta sisanya belum terjangkau oleh unit pelayanan kesehatan. Padahal kematian karena TB diperkirakan 175.000 per tahun.^{1,3}

Penggunaan obat anti tuberkulosis yang tidak teratur terutama karena pengertian penderita yang kurang tentang pengobatan yang teratur dan memadai dapat menyebabkan terjadinya resistensi kuman.⁴

Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) ialah strain yang resisten terhadap Isoniazid (INH) dan *Rifampicin* dengan atau tanpa resisten terhadap obat lain. *Mono atau poly-resistant* ialah strain yang resisten terhadap satu atau lebih OAT, tetapi bukan terhadap keduanya yaitu INH dan *Rifampisin*. *MDR-TB* merupakan faktor penyulit dalam mengobati penyakit TB dan beresiko kematian yang tinggi (50–60% dalam lima tahun). Didasari hasil survei, resistensi *M.Tbc* di 64 negara yang dilaporkan oleh WHO-IUATLD, diperkirakan terdapat 273.000 kasus

* Alamat kantor:

1. Unit Pelayanan Laboratorium RS Wahidin Sudirohusodo
Jl Perintis Kemerdekaan Km 10. Makassar Telp 0411-582678
2. Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unhas
Jl Perintis Kemerdekaan Km 10. Makassar Telp 0411-586010

Alamat Rumah:

Jl. Tamalate I Ujung No. 18 Makassar.
Telp. 0411-868459, Flexi: 0411-5024910, 08124162148
Email: a_nikmawatiss@yahoo.com

baru *MDR-TB* yang terjadi di seluruh dunia pada tahun 2000.^{5,6}

Di Makassar belum pernah dilaporkan kasus *MDR-TB*, karena peklinik seringkali tidak meminta dites sensitivitas terhadap *M.tbc* dan juga tidak memberi keterangan apakah kasus yang dikirim merupakan TB baru atau lama. Permasalahan yang dihadapi adalah bagaimana mengetahui resistensi *M.tbc* terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar?

Tujuan penelitian ini ialah untuk menentukan nilai resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Obat Anti Tuberkulosis (Isoniazid, Rifampisin, Etambutol dan Streptomycin) dan menemukan jumlah strain *Multi Drug Resistant Tuberculosis*.

Manfaat penelitian yaitu:

1. memberikan informasi ilmiah tentang resistensi *M.tbc* terhadap Obat Anti Tuberkulosis dan membuat resistensi *M.tbc* terhadap OAT menjadi bahan penelitian.
2. hasil penelitian ini diharapkan menjadi bahan atau acuan untuk menindakkan pengobatan dan pencegahan oleh peklinik terhadap meningkatnya kasus *MDR-TB*.

BAHAN DAN METODE

Sampel penelitian ialah sputum penderita diduga tuberkulosis yang diperiksa di Unit Pelayanan Laboratorium RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Setiap sampel penelitian dibiakkan di medium kultur Lowenstein-Jensen dan hasil yang tumbuh di kultur dites Sensitivitas terhadap Obat Anti Tuberkulosis [Isoniazid (INH), Rifampisin, Ethambutol, Streptomycin] dengan metode Rasio Resistensi. Kriteria pelibatan sampel adalah: sputum yang memenuhi syarat diambil dari semua penderita yang datang di Unit Pelayanan laboratorium untuk kultur dan tes sensitivitas terhadap Obat Anti Tuberkulosis. Penelitian ini dilakukan di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar mulai bulan Januari sampai Juli 2005. Rancangan penelitian ialah *Cross sectional Study* dengan jumlah sampel minimum 97 yang dihitung sesuai dengan rumus perkiraan besar sampel.⁷

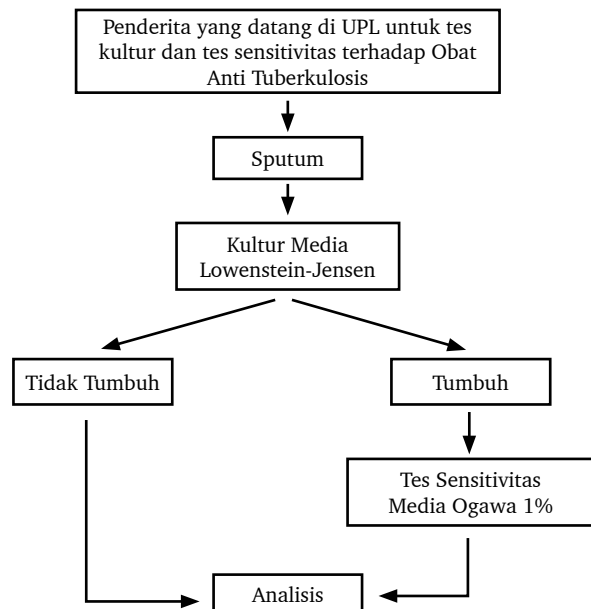
$$n = \frac{z\alpha^2PQ}{d^2}$$

Keterangan:

- P = Proporsi penyakit atau keadaan yang dicari
 d = Tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki (ditetapkan oleh peneliti)
 α = Tingkat kemaknaan (ditetapkan oleh peneliti)

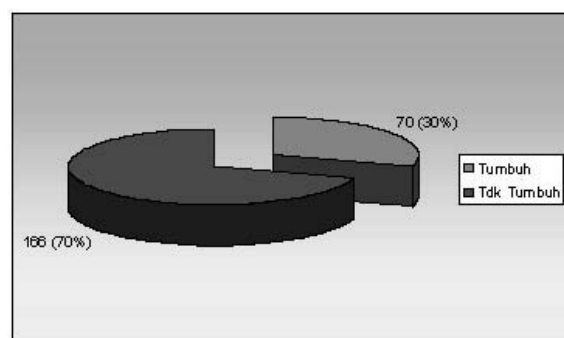
Data diolah dan dianalisis secara pemerian (deskriptif) menggunakan program *SPSS 11,5 for windows*. Data disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

Alur Penelitian



HASIL

Hasil kultur diduga tuberkulosis dari 236 sampel didapatkan 70 (30%) sampel terdapat pertumbuhan di kultur, dan 166 (70%) sampel tidak terdapat pertumbuhan.



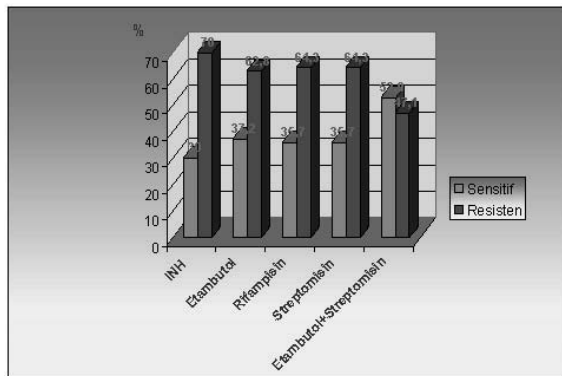
Gambar 1. Hasil tes Kultur di Terduga Tuberkulosis

Distribusi subjek penelitian dengan kultur positif berdasarkan umur dan jenis kelamin (Tabel 1) memperlihatkan bahwa dari 70 subjek penelitian berkultur positif yang terbanyak ialah kelompok usia antara 41–70 tahun dan laki-laki lebih banyak daripada perempuan.

Tabel 1. Distribusi diduga TB berdasarkan Umur dan Jenis Kelamin

| Umur | Jenis Kelamin | | Total |
|-------|---------------|-----------|------------|
| | Laki-laki | Perempuan | |
| 20–30 | 7 (10,0) | 3 (4,3) | 10 (14,3) |
| 31–40 | 6 (8,6) | 6 (8,6) | 12 (17,1) |
| 41–50 | 8 (11,4) | 7 (10,0) | 15 (21,4) |
| 51–60 | 10 (14,3) | 5 (7,1) | 15 (21,4) |
| 61–70 | 10 (14,3) | 5 (7,1) | 15 (21,4) |
| > 70 | 3 (4,3) | 0 (0) | 3 (4,3) |
| Total | 44 (62,9) | 26 (37,1) | 70 (100,0) |

Hasil tes sensitivitas *M.tbc* terhadap OAT (lihat Gambar 2) menunjukkan bahwa jumlah *M.tbc* yang resisten lebih banyak daripada yang sensitif untuk OAT masing-masing, yaitu INH sebanyak 49 (70%), Rifampisin 45 (64,3%), Ethambutol 44 (62,8%) dan Streptomycin 45 (64,3%). Dan yang resisten terhadap Ethambutol dan Streptomycin (poly-resisten) ialah 33 (47,1%).



Gambar 2. Jumlah M.Tbc yang resisten terhadap Obat Anti Tuberkulosis

Hasil uji sensitivitas terhadap obat anti tuberkulosis (lihat Tabel 2) menunjukkan Persentase *MDR-TB* lebih tinggi daripada yang sensitif terhadap OAT. Presentase yang resisten terhadap INH dan Rifampisin sebanyak 40 (57,1%), resisten terhadap INH, Rifampisin dan Ethambutol sebanyak 25 (35,7%), resisten terhadap INH, Rifampisin dan Streptomycin sebanyak 28 (40%) dan resisten terhadap keempat OAT (INH, Rifampisin, Ethambutol dn Streptomycin) sebanyak 20 (28,6%).

PEMBAHASAN

Didasari hasil penelitian didapatkan sepertiga dari jumlah penderita berkultur positif. Hal ini menggambarkan tingginya persentase kasus tuberkulosis di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Resistensi terhadap obat anti tuberkulosis terjadi secara primer ataupun didapat. Resistensi

Tabel 2. Persentase *MDR-TB* diduga tuberkulosis

| Obat anti tuberkulosis | N | Sensitif | Resisten |
|------------------------|----|----------|------------|
| INH RIF | 70 | 16 (40%) | 40 (35,4%) |
| INH RIF ETB | 70 | 8 (20%) | 25 (22,1%) |
| INH RIF STR | 70 | 10 (25%) | 28 (24,8%) |
| INH RIF ETB STR | 70 | 6 (15%) | 20 (17,7%) |

n = jumlah sampel yang tumbuh di tes kultur
 INH = Isoniazid RIF = Rifampisin;
 ETB = Etambutol STR = Streptomisin

secara primer artinya resistensi terjadi di penderita yang belum pernah mendapat pengobatan sebelumnya. Resistensi yang terjadi karena penderita terinfeksi oleh strain yang memang sudah resisten terhadap obat anti tuberkulosis. Resistensi didapat karena penderita telah diobati dengan obat anti tuberkulosis secara tidak memadai atau adanya perubahan bentuk bakteri penyebab.⁸ Dalam penelitian ini tidak dibahas resistensi primer atau didapat oleh karena tidak terdapat data/keterangan yang teliti tentang jenis resistensi tersebut dari para peklinik.

Didasari hasil uji sensitivitas terhadap isolat *M.Tbc* yang telah dibiakkan di medium Lowenstein-Jensen, didapatkan jumlah penderita dengan *MDR-TB* adalah tinggi, yaitu 20–40%, dan *poly-resisten* (resisten terhadap Ethambutol dan Streptomycin) adalah 47,1%. Data ini lebih tinggi dibandingkan dengan hasil uji sensitivitas yang dilakukan oleh Departemen Mikrobiologi FKUI (2003) dengan persentase kasus *MDR-TB* sebanyak 5,7% dan juga hasil penelitian *MDR-TB* di Bulgaria (1989-2003) yang mendapatkan persentase *MDR-TB* sebanyak 5,1%.^{5,9} Perbedaan hasil yang ditemukan mungkin disebabkan oleh perbedaan metode yang dipakai yaitu metode ratio resistensi, sementara metode yang dipakai oleh Departemen Mikrobiologi FKUI (2–3) adalah metode *resistance ratio-proportional*. Persentase resisten terhadap satu macam obat yaitu INH 70%, Rifampisin 64,5%, Ethambutol 62,8% (mono-resisten) dan Streptomycin 64,3% (mono-resisten), data ini juga lebih tinggi dibandingkan dengan data hasil penelitian *MDR-TB* di Bulgaria (1989-2003), yaitu persentase resisten terhadap INH 13,4%, Rifampisin 11,6%, Ethambutol 10,2% dan Streptomycin 10,9%.⁸ Kemungkinan penyebab *mono-resitant*, *poly-resistent* dan *MDR-TB* yang tinggi adalah pemberian OAT yang tidak teratur, penggunaan panduan pengobatan yang tidak memadai atau karena di lingkungan tersebut terdapat resistensi yang tinggi terhadap obat yang digunakan.¹⁰

Pengobatan pada kasus *MDR-TB* harus sangat diperhatikan, agar tidak terjadi kegagalan terapi yang dapat mengakibatkan kematian. Bila uji sensitivitas dilaporkan resisten terhadap INH dan rifampisin

(dengan atau tanpa resisten terhadap streptomisin), maka pada tingkatan awal diberikan gabungan etionamid, fluorokuinolon, ditambah satu macam obat bakteriostatik lainnya seperti ethambutol, pirazinamid dan aminoglycoside (kanamycin, amikacyn, atau capreomycin) selama 3 bulan. Kemudian diberi etionamid, fluorokuinolon, dan satu macam obat bakteriostatik lainnya (ethambutol) minimal 18 bulan. Bila ditemukan resisten terhadap INH, rifampicin dan ethambutol (dengan atau tanpa resisten terhadap streptomycin), maka pada tingkatan awal diberikan etionamid, fluorokuinolon dan satu macam obat bakteriostatik lainnya seperti Cycloserine atau PAS, pyrazinamide dan aminoglycoside (kanamycin, amikacyn atau Capreomycin) selama 3 bulan. Kemudian diberikan etionamid, ofloxacin, dan satu macam obat bakteriostatik lainnya (cycloserine atau PAS) minimal 18 bulan.

SIMPULAN

Di RS.Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar, sepertiga dari jumlah penderita terduga tuberkulosis adalah positif menderita tuberkulosis (tes kultur positif) dengan persentase *mono-resistant*, *poly-resistant* dan *MDR-TB* tinggi.

Diperlukan penanganan yang serius terhadap penderita tuberkulosis serta perlu dilakukan penelitian penyebab *MDR-TB*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional penanggulangan Tuberkulosis. 2002, 1–13.
2. Simon, KG., Iyawoo, K., Management Issue in Tuberculosis in the Asia-Pacific Region. Medical Progress. CMP Medica. 2005, 32:10, 486–90.
3. Ditjen PPM dan PL DEPKES. Penyakit Tuberkulosis. 2004. <http://www.penyakitmenular.info/pm/detil.aspx=0&l=273>
4. Sandjaja, B., Isolasi dan Identifikasi Mikrobakteri. Widya Medika. Jakarta, 1992, 86–96.
5. Rosana, Y., Prawoto, T., Sudiro, M., *Multidrug-Resistant Tuberculosis*. Majalah Kedokteran Indonesia, Jakarta. 2005, 103–7.
6. International Council of Nurses, TB Guidelines. Switzerland. 2004, 13–24.
7. Sastroasmoro, S., Ismael, S., Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis, Binarupa Aksara. Jakarta. 1995, 197–8.
8. Weyer, K., *The management of Multi Drug Resistant Tuberculosis in South Africa*. Medical research Council, Pretoria. 1997, 6–28.
9. Rossian, AA., Gaidarova, IL., Nikolov, IN., Belev, GI., Hodgev, VA., Bachiiska, EN., Mandulova, PV., Study of Drug-resistant tuberculosis in Plovdiv Region, Bulgaria. 2005.
10. Aditama, TY., Diagnosis dan penatalaksanaan Tuberkulosis. Majalah Kedokteran Indonesia. Jakarta. 2005, 255–6.