

Prevalensi Kejadian Resistensi Rifampisin pada Pasien TB-HIV dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi

Jerry Nasarudin¹, Anna Uyainah ZN², Teguh H Karjadi³, C Martin Rumende²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM

²Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM

³Divisi Alergi Imunologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, FKUI-RSCM

ABSTRAK

Latar belakang: Pasien HIV berisiko 20-37 kali lipat terinfeksi TB dan TB merupakan penyebab kematian tertinggi pada HIV. Resistensi OAT menjadi masalah utama pengobatan TB pada pasien HIV yang menyebabkan peningkatan mortalitas dan biaya. Rifampisin merupakan OAT utama sehingga perlu diketahui prevalensi resistensi rifampisin dan faktor-faktor yang mempengaruhinya pada pasien TB-HIV.

Tujuan: Mengetahui prevalensi resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV dan faktor-faktor yang mempengaruhi.

Metode: Studi potong lintang terhadap 196 pasien TB-HIV yang menjalani pemeriksaan Xpert MTB-RIF di poli pelayanan terpadu HIV RSUPN-CM selama tahun 2012-2015. Analisa bivariat untuk mengetahui hubungan faktor-faktor terkait dengan kejadian resistensi rifampisin. Analisa multivariat menggunakan uji regresi logistik.

Hasil: Didapatkan prevalensi resistensi rifampisin sebesar 13,8%. Usia, jenis kelamin, riwayat penggunaan ARV, dan TB ekstraparu tidak berhubungan dengan kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. Jumlah CD4 <100 memiliki hubungan dengan kejadian resistensi rifampisin (OR 2,57; 95% IK 0,99-6,69), namun secara statistik tidak bermakna. Riwayat pengobatan TB memiliki hubungan signifikan dengan kejadian resistensi rifampisin (OR 3,98; 95% IK 1,68-9,44)..

Simpulan: Prevalensi resistensi rifampisin TB-HIV di RSUPN-CM sebesar 13,8%. Riwayat TB memiliki hubungan signifikan dengan kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV.

Kata kunci: Prevalensi, resistensi, rifampisin, TB-HIV.

ABSTRACT

Background: HIV patients have a 20-37 fold risk of getting TB infection and TB is the leading cause of death among them. Anti tuberculosis drug resistance is a major problem in the treatment of tuberculosis with rifampicin as one of the main drug. We need more information about prevalence of rifampicin resistance and its contributing factors in TB-HIV patients.

Aim: To determine the prevalence of rifampicin resistance in TB-HIV patients and its contributing factors.

Method: A cross sectional study of 196 TB-HIV patients who underwent Xpert MTB/RIF examination at Cipto Mangunkusumo Hospital during the year 2012-2015. Correlation between prevalence of rifampicin resistance and its contributing factors was done using bivariate analysis. Multivariate analysis was done using logistic regression test.

Results: From 196 patients, we found prevalence of 13,8% rifampicin resistance. CD4 level <100 have no significant correlation with the incidences of rifampicin resistance (OR 2.5;95% CI 0.99-6.69). History of TB treatment have a strong correlation with the incidence of rifampicin resistance (OR 3.98;95%CI 1.68-9.44).

Conclusion: Prevalence of rifampicin resistance in TB-HIV patients in Cipto Mangunkusumo Hospital is 13.8%. History of TB treatment have a strong correlation with the incidence of rifampicin resistance in TB-HIV patients.

Key words : Prevalence, rifampicin, resistance, TB-HIV.

Korespondensi:

Jerry Nasarudin

Kontak:

jerrynasarudin@gmail.com

Indonesian Journal of
CHEST
Critical and Emergency Medicine

Vol. 3, No. 1
Jan - Mar 2016

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan saat ini menjadi masalah kesehatan global. Diperkirakan terdapat 9 juta kasus TB baru tiap tahunnya dan sekitar 2 juta pasien meninggal tiap tahunnya akibat penyakit tersebut. Infeksi TB hampir ditemukan di setiap negara, namun terbanyak ditemukan di daerah Afrika (30%) dan Asia (55%).¹ Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013, prevalensi TB di Indonesia adalah 0.4 persen dengan lima provinsi terbanyak adalah Jawa barat (0,7%), Papua (0,6%), DKI Jakarta (0,6%), Gorontalo (0,6%), Banten (0,4%), dan Papua barat (0,4%).² Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) periode Juli 2014-Maret 2015, didapatkan kasus TB pada pasien dewasa sebanyak 363 orang dan di antaranya terdapat penderita HIV sebanyak 93 orang (25% dari total TB dewasa).³

Pasien dengan HIV berisiko 20-37 kali lipat lebih tinggi terinfeksi TB dibandingkan dengan populasi normal. Infeksi TB juga merupakan penyebab kematian terbanyak pada HIV. Pada tahun 2009, diperkirakan 0,4 juta pasien dengan HIV meninggal dunia karena TB dan angka ini setara dengan seperempat kematian pada HIV tiap tahunnya.¹

Patogenesis infeksi TB pada pasien HIV berkaitan langsung dengan menurunnya sistem imun (*cell mediated immunity*), khususnya limfosit T CD4. Infeksi HIV akan menyebabkan menurunnya limfosit T CD4 sehingga menurunkan respon imunologi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Hal ini akan mengakibatkan reaktivasi dari masa laten TB menjadi infeksi aktif. Selain itu, keadaan ini menyebabkan progresi cepat dari infeksi TB pada pasien HIV.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah potong lintang dengan cara mengumpulkan dan mempelajari catatan medik (data sekunder) pada pasien TB-HIV di Unit Pelayanan Terpadu HIV RSCM yang menjalani pemeriksaan Xpert MTB/RIF pada tahun 2012-2015. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode *total sampling*.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien TB-HIV berusia lebih dari 18 tahun yang menjalani pemeriksaan molekuler XPERT MTB/RIF dengan hasil

MTB positif di Unit Pelayanan Terpadu HIV RSCM, sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah data pasien tidak ditemukan/ tidak lengkap di unit rekam medis RSCM.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia, jenis kelamin, riwayat pengobatan TB, jumlah CD4, terapi ARV, dan TB ekstra paru. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah kejadian resistensi rifampisin. Pengolahan data penelitian dilakukan secara elektronik menggunakan perangkat SPSS 20.0. Analisis bivariat dan multivariat dilakukan dengan menggunakan uji regresi logistik. Analisis multivariat dilakukan pada variabel dengan nilai $P < 0,25$ pada analisis bivariat. Hasil akhir regresi logistik disajikan dalam bentuk *Odds Ratio* (OR) dengan interval kepercayaan (IK) 95%.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini, didapatkan 1158 pasien yang menjalani pemeriksaan Xpert MTB/RIF dan 212 pasien di antaranya hasil MTB positif. Kemudian, ditelusuri rekam medis dari masing-masing pasien tersebut. Sebanyak 16 pasien tidak diikutsertakan dalam subjek penelitian karena rekam medis yang tidak lengkap sehingga total subjek penelitian berjumlah 196 pasien. Dari jumlah tersebut, didapatkan resistensi rifampisin sebanyak 27 subjek (13,8%).

Karakteristik usia pada subjek penelitian berkisar antara 18-60 tahun dengan median 33 tahun. Mayoritas pasien ditemukan pada rentang usia 18-40 tahun (84,7%), sedangkan sisanya berusia lebih dari 40 tahun. Jenis kelamin laki-laki memiliki persentase yang lebih banyak, yaitu sebesar 72,4% dibanding perempuan sebesar 27,6%. Sebagian besar pasien dalam penelitian ini merupakan pasien TB kasus baru, sedangkan 67 pasien (34,2%) memiliki riwayat TB sebelumnya. Sebanyak 75 pasien (38,3%) memiliki riwayat penggunaan ARV sebelumnya, baik yang putus obat maupun masih dalam terapi. Median jumlah CD4 pada subjek penelitian didapatkan sebesar 78 sel/mm³ dengan rentang 1-1070 sel/mm³. Sebanyak 120 pasien (61,2%) memiliki CD4 di bawah 100 sel/mm³, sedangkan sisanya memiliki CD4 di atas 100 sel/mm³. Penyakit TB ekstra paru ditemukan pada 47 pasien (24%) dengan lokasi terbanyak adalah TB kelenjar getah bening. Proporsi karakteristik dasar dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik klinis dan demografis

Karakteristik	Jumlah (%) n:196 Subjek Penelitian	Median
Resistensi Rifampisin		
Positif	27 (13,8)	
Negatif	169 (86,2)	
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	142 (72,4)	
Perempuan	54 (27,6)	
Usia		
18-40 Tahun	166 (84,7)	
Lebih dari 40 tahun	30 (15,3)	
CD4 sebelum terapi TB		33 (18-60) tahun
CD4 < 100 sel/mm ³	120 (61,2)	
CD4 ≥ 100 sel/mm ³	76 (38,8)	
Riwayat penggunaan ARV		78 (1-1070) sel/mm ³
Tidak	121 (61,7)	
Ada	75 (38,3)	
Riwayat pengobatan TB		
Ada	67 (34,2)	
Tidak ada	129 (65,8)	

Penelitian ini memasukkan lima variabel yang diuji sebagai faktor risiko terjadinya resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. Dari lima variabel tersebut, didapatkan satu variabel yang bermakna secara statistik, yaitu variabel riwayat pengobatan TB sebelumnya, dapat dilihat dalam Tabel 2. Variabel dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat selanjutnya akan dilakukan analisis multivariat. Analisis multivariat dilakukan pada variabel jumlah CD4 dan riwayat pengobatan TB sebelumnya. Dari hasil akhir analisis multivariat, didapatkan bahwa riwayat pengobatan TB berpengaruh terhadap terjadinya resistensi rifampisin (OR 3,979; 1,678-9,436), diikuti oleh CD4 dengan (OR 2,574; 0,990-6,692). Analisis multivariat dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 2. Faktor-faktor yang mempengaruhi resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV

Karakteristik	Resistensi Rifampisin		PR IK 95%	P
	Ya	Tidak		
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	20 (14,1)	122 (85,9)	1,101	1,000
Perempuan	7 (13,0)	47 (87,0)	(0,437-2,773)	
Usia				
18-40 Tahun	22 (13,3)	144 (86,7)	0,795	0,573
Lebih dari 40 tahun	5 (16,7)	25 (83,3)	(0,327-1,936)	
CD4 sebelum terapi TB				
CD4 < 100 sel/mm ³	20 (16,7)	100 (83,3)	1,810	0,207
CD4 ≥ 100 sel/mm ³	7 (9,2)	69 (90,8)	(0,804-4,073)	
Riwayat penggunaan ARV				
Tidak	19 (15,7)	102 (84,3)	1,472	0,435
Ada	8 (10,7)	67 (89,3)	(0,679-3,193)	
Riwayat pengobatan TB				
Ya	16 (23,9)	51 (76,1)	2,801	0,006
Tidak	11 (8,5)	118 (91,5)	(1,379-5,689)	
TB Ekstra Paru				
Ya	8 (17,0)	39 (83,0)	1,335	0,619
Tidak	19 (12,8)	169 (86,2)	(0,625-1,098)	

Tabel 3. Hasil akhir analisis multivariat

Variabel	P	OR IK 95%
CD4 sebelum terapi TB	0,052	2,574 (0,990-6,692)
Riwayat pengobatan TB	0,002	3,979 (1,678-9,436)

DISKUSI

Pada penelitian ini, ditemukan resistensi rifampisin pada 13,8% pasien TB-HIV di RSCM. Di Indonesia, diperkirakan jumlah TB MDR pada populasi umum sebanyak 2%.¹³ Hal ini sesuai dengan teori sebelumnya yang mengatakan bahwa HIV dapat meningkatkan kejadian resistensi rifampisin. Hasil penelitian ini lebih rendah dibandingkan penelitian lain yang dilakukan oleh Senthil dkk. pada tahun 2012. Penelitian tersebut mendapatkan angka MDR TB di India mencapai 16,6%, namun penelitian tersebut juga memasukan TB ekstra paru selain TB paru sehingga mendapatkan prevalensi yang lebih besar.¹⁴ Penelitian lain yang dilakukan oleh Dam dkk. di New Delhi pada tahun 2005 mendapatkan angka resistensi rifampisin serupa dengan penelitian ini, yaitu sebesar 14%, sedangkan penelitian Walls dkk. di Kamboja mendapatkan hasil yang lebih rendah, yaitu sekitar 8,1%.^{15,16}

Angka kejadian resistensi rifampisin pada penelitian ini lebih tinggi dari penelitian sebelumnya di Perancis. Penelitian tersebut mendapatkan 5% mengalami resistensi tunggal terhadap isoniazid dari penderita TB kasus baru, namun hanya 0,1% yang resisten terhadap rifampisin tunggal. Biasanya pada resistensi rifampisin juga didapatkan resistensi OAT lainnya.¹⁷ Pada penelitian lain, ditemukan bahwa

angka resistensi rifampisin pada pasien dengan TB-HIV mencapai 7% hingga 10% dengan rata-rata 8,8%.^{18,19} Prevalensi yang lebih tinggi pada penelitian ini diperkirakan karena Indonesia merupakan negara endemis TB. Selain itu, beberapa penelitian sebelumnya dilakukan pada populasi umum tanpa memandang status HIV pada subjek penelitian, sedangkan pada penelitian ini pemilihan sampel hanya dilakukan pada pasien dengan status HIV positif berdasarkan hasil Xpert MTB/RIF.

Resistensi rifampisin dapat menjadi prediktor adanya resistensi INH.⁹ *European Regional Congress of the Union* menarik simpulan bahwa resistensi rifampisin dapat menjadi penanda awal terjadinya kasus MDR pada daerah dengan prevalensi TB yang tinggi.¹⁰ Indonesia merupakan daerah dengan

prevalensi TB yang tinggi. Oleh sebab itu, angka resistensi rifampisin yang didapatkan pada penelitian ini dapat menjadi tolok ukur terjadinya MDR.

Subjek pada penelitian ini lebih banyak ditemukan berjenis kelamin laki-laki (72,4%) dibandingkan perempuan, namun tidak didapatkan hubungan bermakna antara jenis kelamin dan resistensi rifampisin. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk.²⁰ Penelitian tersebut mendapatkan bahwa perempuan lebih berisiko untuk mengalami resistensi rifampisin pada pasien TB. Penyebab belum diketahui secara jelas, namun diperkirakan karena perbedaan akses dan pola rujukan bagi perempuan di daerah tersebut.²⁰ Penelitian lain yang dilakukan oleh Coovadia dkk. di Afrika Selatan mendapatkan hasil sebaliknya.¹⁹ Pada penelitian tersebut, ditemukan bahwa jenis kelamin laki-laki memiliki hubungan dengan kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. Menurut penelitian tersebut, hal ini dikaitkan dengan hubungan pekerjaan dan pola pencarian bantuan kesehatan.¹⁹

Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian lain seperti penelitian yang dilakukan oleh Nwadioha dkk. (2014) dan Olusoji (2013).^{21,22} Kedua penelitian tersebut tidak menemukan adanya hubungan yang bermakna antara jenis kelamin. Pengaruh jenis kelamin terhadap kejadian resistensi rifampisin lebih mengarah pada perbedaan akses pelayanan kesehatan dan norma yang berlaku di daerah setempat. Di Indonesia, baik laki-laki maupun perempuan mempunyai kesempatan yang sama dalam mendapatkan pelayanan kesehatan sehingga jenis kelamin tidak mempengaruhi kejadian resistensi rifampisin.

Secara biologis didapatkan perbedaan respon imun antara jenis kelamin laki-laki dan perempuan terhadap HIV dan tuberkulosis. Dari sisi HIV, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Addo dkk, perempuan secara rata-rata memiliki *viral load* yang lebih rendah dan jumlah CD4 yang lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki.²³ Pada penelitian tersebut, didapatkan juga bahwa jenis kelamin perempuan mempunyai kecenderungan untuk jatuh ke fase AIDS, namun penyebab keadaan ini belum diketahui secara pasti.²³ Dari sisi tuberkulosis, diperkirakan bahwa hormon testosteron dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap tuberkulosis.²⁴ Dari kedua studi tersebut, terdapat peran jenis kelamin terhadap terjadinya TB maupun

HIV, namun belum diketahui secara pasti hubungan jenis kelamin terhadap kejadian resistensi rifampisin, terutama pada pasien TB-HIV.

Penelitian ini membagi dua kategori usia, yaitu 18-40 tahun dan lebih dari 40 tahun. Usia terbanyak pasien TB-HIV adalah antara 18-40 tahun dengan median usia 33 tahun, namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara usia dengan kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. Hasil ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Nwadioha dkk., bahwa risiko terjadinya resistensi ditemukan pada usia 21-40 tahun.¹⁴ Studi lain yang dilakukan oleh Liu dkk. menunjukkan bahwa risiko resistensi terjadi pada pasien dengan kelompok usia 28-54 tahun.²⁰ Hubungan ini belum dapat dijelaskan secara pasti karena perbedaan titik potong kelompok usia, namun beberapa penelitian tersebut mengatakan bahwa usia produktif memiliki risiko untuk terjadinya resistensi lebih tinggi terhadap tuberkulosis. Hal ini diperkirakan akibat ketaatan berobat yang rendah pada pasien usia produktif karena terganggu oleh pekerjaan dan aktivitasnya.

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan kejadian resistensi rifampisin. Diperkirakan hal ini disebabkan karena studi ini tidak secara spesifik mencari resistensi rifampisin didapat (*acquired resistance*) yang erat kaitannya dengan usia produktif seperti pada studi sebelumnya. Penyebab lainnya adalah Indonesia merupakan negara endemis TB sehingga kemungkinan terpapar kuman TB sama pada setiap usia sehingga risiko kejadian TB hampir sama pada setiap kelompok usia.

Terdapat beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi rifampisin dikaitkan dengan riwayat pengobatan TB, termasuk di dalamnya tidak adekuatnya pengobatan dan ketidak patuhan berobat.²⁵ Resistensi pada rifampisin terjadi akibat adanya mutasi pada 81 *base pair* (bp) pada gen yang mengkode subunit- β pada RNA polymerase (*rpoB*). Mutasi ini seringkali didapat akibat penggunaan rifampisin sebelumnya.^{26,27}

Pada penelitian ini, didapatkan hubungan bermakna antara riwayat pengobatan TB sebelumnya dengan kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Vernon dkk. pada pasien TB-HIV. Penelitian tersebut mendapatkan bahwa riwayat pengobatan tuberkulosis berhubungan dengan kejadian resistensi

rifampisin, terutama pasien dengan pengobatan intermiten selama fase intensif.²⁸ Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Johnson dkk. yang mendapatkan 45 dari 48 pasien dengan resistensi rifampisin mempunyai riwayat pengobatan tuberkulosis.²⁹

Hal ini juga disokong oleh penelitian Narendan dkk. yang mendapatkan bahwa resistensi rifampisin lebih sering terjadi pada pasien dengan riwayat pengobatan TB, terutama pasien yang menggunakan regimen OAT dengan dosis tiga kali per minggu pada fase intensif.¹⁸ Dari data di atas, dapat disimpulkan bahwa riwayat pengobatan TB merupakan faktor risiko terjadinya resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV, terutama pada pengobatan yang tidak teratur dan dosis yang tidak adekuat.

Penelitian ini mendapatkan angka kejadian resistensi rifampisin lebih banyak ditemukan pada pasien dengan jumlah CD4 lebih rendah. Sebagian besar subjek penelitian mempunyai CD4 < 100 sel/mm³ dengan rentang jumlah CD4 antara 1 hingga 1070 sel/mm³ (median 78 sel/mm³). Pada subjek penelitian yang mengalami resistensi rifampisin, jumlah CD4 berkisar antara 6 sampai 286 sel/mm³ (median 47 sel/mm³).

Penelitian lain yang dilakukan Narendan dkk. mendapatkan hasil serupa bahwa angka resistensi rifampisin meningkat pada pasien TB-HIV dengan jumlah CD4 < 100 sel/mm³.¹³ Penelitian lain yang dilakukan oleh Burman dkk. juga mendapatkan hasil yang serupa, yaitu resistensi rifampisin lebih sering terjadi pada pasien dengan CD4 < 100 sel/mm³, walaupun tidak ditemukan hubungan yang bermakna secara statistik.³⁰ Penelitian lain yang dilakukan oleh Li dkk. terhadap 395 pasien HIV juga mendapatkan hasil bahwa CD4 < 100 sel/mm³ merupakan faktor risiko terjadinya resistensi rifampisin.³¹ Jumlah CD4 rendah merupakan penanda penurunan respon imun terutama penurunan produksi dari *interferon-gamma* (IFN- γ) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Keduanya mempunyai peran dalam respon imun terhadap infeksi TB sehingga jumlah CD4 yang rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya resistensi rifampisin.³² Penelitian yang dilakukan oleh Vernon dkk. mendapatkan median jumlah CD4 16 sel/mm³ pada pasien TB-HIV yang mengalami resistensi rifampisin.²⁸ Hasil tersebut diperkirakan lebih rendah akibat karakteristik sampel yang berbeda. pada pasien tersebut, sampel diambil dari pasien TB-HIV

dengan kultur MTB, sedangkan pada penelitian ini menggunakan Xpert MTB/RIF.

Penurunan jumlah CD4 juga dikaitkan dengan manifestasi klinis dan gambaran radiologis yang tidak khas pada pasien dengan TB-HIV. Manifestasi klinis TB yang tipikal baru bisa ditemukan pada pasien dengan CD4 > 200 sel/mm³. Begitu pula dengan gambaran radiologi pada pasien TB-HIV, gambaran radiologi akan mempunyai gambaran yang sama seperti TB dengan HIV negatif jika memiliki CD4 > 200 sel/mm³. Hal ini mengakibatkan kesulitan dalam mendiagnosis tuberkulosis pada pasien HIV sehingga berujung pada terlambatnya terapi definitif untuk TB pada pasien HIV. Keadaan ini diperkirakan juga berkontribusi terhadap terjadinya resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV yang memiliki CD4 rendah.³³

Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara jumlah CD4 dengan kejadian resistensi rifampisin dengan OR 2,574 (0,990-6,692), namun secara statistik tidak bermakna. Hal ini diperkirakan terjadi akibat tingkat kesadaran pengobatan yang sudah lebih baik pada pasien TB-HIV, baik pengobatan untuk TB maupun pengobatan untuk HIV. Selain itu, perubahan alur diagnosa TB sesuai *International Standar for Tuberculosis Care* (ISTC) pada pasien HIV juga mengurangi keterlambatan dalam diagnosis tuberkulosis. Kedua hal tersebut mengurangi kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV.

Penyebaran *Mycobacterium tuberculosis* ke tempat lain di luar organ paru atau lebih dikenal dengan TB ekstraparu ternyata tidak terbukti memiliki hubungan bermakna dengan kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. Hasil ini berbeda dengan penelitian Vernon dkk. pada tahun 1999 yang menemukan bahwa pasien yang mengalami resistensi lebih cenderung memiliki manifestasi TB ekstraparu dibandingkan kelompok yang resistensi rifampisin.²⁸ Hal ini dikaitkan karena pada pasien dengan manifestasi TB ekstraparu kemungkinan memiliki jumlah basil tahan asam yang lebih banyak sehingga kemungkinan terjadinya resistensi lebih tinggi.

Walls dkk. pada tahun 2015 melakukan studi terhadap 238 pasien HIV dengan kultur TB positif dan ditemukan bahwa 102 di antaranya memiliki keterlibatan ekstraparu. Namun, penelitian ini tidak menemukan adanya hubungan antara TB ekstraparu dengan kejadian resistensi rifampisin.¹⁶ Hal ini sesuai dengan teori sebelumnya yang mengatakan bahwa terjadinya TB ekstraparu tergantung dari

cara penyebaran, misalnya limfadenitis TB terjadi akibat pecahnya sebagian kelenjar getah bening hilus dan menyebar secara limfogen. Begitu pula dengan pleuritis TB yang terjadi akibat pecahnya tuberkel dengan pleura. Kedua contoh tersebut tidak berhubungan dengan jumlah basil tahan asam dan pada akhirnya tidak berhubungan dengan kejadian resistensi rifampisin.^{34,35}

Pada penelitian ini didapatkan 38,3% subjek penelitian pernah mendapatkan pengobatan ARV sebelumnya. Status pengobatan HIV dengan ARV ini beragam, mulai dari sedang dalam pengobatan sampai subjek yang putus pengobatan. Sebanyak 61,7% dari subjek penelitian merupakan pasien HIV yang belum pernah mendapatkan pengobatan ARV. Sebagian besar merupakan pasien yang baru terdiagnosis HIV yang datang berobat dengan keluhan infeksi oportunistik terutama infeksi tuberkulosis. Penelitian lain yang dilakukan di India pada tahun 2012 menunjukkan bahwa 38,4% pasien TB-HIV belum pernah mendapatkan terapi ARV sebelumnya.¹⁴

Pasien TB-HIV tanpa riwayat penggunaan ARV mempunyai kejadian resistensi rifampisin yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB-HIV yang pernah mendapatkan ARV sebelumnya. Hal ini dikaitkan dengan terjadinya infeksi oportunistik pada pasien yang tidak mendapatkan ARV sebelumnya sehingga membutuhkan beberapa antibiotik dan anti jamur yang diperkirakan memicu terjadinya resistensi rifampisin.¹⁸ Teori ini juga disokong oleh penelitian metanalisis yang dilakukan oleh Khan dkk. yang mendapatkan bahwa penggunaan ARV sebelum diagnosis TB dapat menurunkan risiko resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV.³⁶

Pada penelitian ini ditemukan hubungan yang tidak bermakna antara riwayat penggunaan ARV dengan resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV. Hasil ini serupa dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Nettles dkk. pada tahun 2004 yang menunjukkan bahwa riwayat penggunaan ARV tidak mempengaruhi kejadian resistensi rifampisin.³⁷ Hasil berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Narendan dkk. yang menyatakan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara penggunaan ARV terhadap terjadinya resistensi rifampisin, yaitu penggunaan ARV dapat menurunkan terjadinya resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV.¹⁸ Penelitian tersebut bahkan mengatakan bahwa pasien TB-HIV dengan pengobatan ARV mempunyai respon

imun yang sama dengan pasien TB tanpa HIV. Hal itu diperkirakan terjadi karena peningkatan CD4 pada pasien dengan pengobatan ARV.³² Pada penelitian ini, didapatkan hasil yang tidak bermakna. Hasil ini diperkirakan akibat subjek penelitian mayoritas merupakan pasien baru yang terdiagnosis HIV sehingga belum ditemukan riwayat ARV sebelumnya.

Kelebihan penelitian ini adalah penelitian ini dilakukan pada populasi HIV yang merupakan faktor risiko terjadinya MDR TB. Keterbatasan penelitian ini adalah desain yang digunakan merupakan desain potong lintang sehingga hubungan sebab akibat langsung tidak dapat disimpulkan.

KESIMPULAN

Prevalensi resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo sebesar 13,8 %. Riwayat pengobatan TB memiliki hubungan kuat dengan kejadian resistensi rifampisin pada pasien TB-HIV.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Plan to Stop TB 2011-2015 : 2011. [updated 2015; cited 2015 Jul 1]. Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/tb_globalplantostoptb2011-2015.pdf
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013:[updated 2013; cited 2015 Jul 1]. Available from: <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil%20Risikesdas%202013.pdf>
3. RSCM. Data MDGs dan DOTS RSCM Indikator Periode Juli 2014-Maret 2015. [Unpublished Lecture]. Jakarta: RSCM; 2015.
4. World Health Organization. WHO HIV/TB Fact 2011: Tuberculosis HIV. [updated 2011; cited 2015 Jul 1]. Available from:http://www.who.int/tb/challenges/hiv/tbhiv_factsheet_2014.pdf
5. World Health Organization. Kemampuan Gabungan Gejala Klinis dan Pemeriksaan Laboratorium serta BACTEC MGIT 960 dalam Diagnosis Tuberkulosis pada Pasien HIV. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012. [Disertasi].
6. Huh JH, Jeong BH, Jeon K, Koh WJ, Ki CS, Lee NY. Performance evaluation of the expert MTB/RIF assay according to its clinical application. *BMC Infec Dis.* 2014;14:589-95.
7. Campbell EA, Korzheva N, Mustaev, Murakami K, Nair S, Goldfarb, dkk. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA Polymerase. *Cell: BMC Infec Dis.* 2001;104:901-12.
8. Jain NK, Chopra KK, Prasad G. Initial and acquired isoniazid and rifampicin resistance to M.TB and its implication for treatment. *Indian J Tuberc.*1992;39:121-5.
9. Somoskovi A, Parson LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to INH, rifampin and the pyrazinamide in M. Tuberculosis. *Respir Res.* 2001; 2(3): 160-4.
10. FIND. Does rifampicin resistance reliably predict MDR-TB? Results from the Global Project. FIND symposium. 4th European Regional Congress of the UNION. [Internet Lecture]. Available from: http://www.finddiagnostics.org/export/sites/default/resource-centre/presentations/4th_iautld_congress_riga_2007/R_MDR_a_wright.pdf

12. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120: 354-76.
13. Masjedi, MR, Tabarsi P, Chitsaz E, Baghaei P, Mirsaedi M, Amiri MV, dkk. Outcome of treatment of MDR-TB patients with standardised regimens, Iran, 2002-2006. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008; 12 (7): 750-55.
14. Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Tatalakan Klinis Ko-Infeksi TB-HIV 2012. [updated 2012; cited 2015 Jul 1]. Available from: <http://spiritia.or.id/dokumen/juknis-tbhiv2013.pdf>
15. Sethi S, Biswal M, Chatterjee SS, Mewara A, Gupta D, Kumar S, dkk. Susceptibility pattern among pulmonary and extra pulmonary isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Northern India. *Afr J Microbiol Res.* 2012 ; 6(15): 3696-9.
16. Dam T, Isa M, Bose M. Drug sensitivity profile of *Mycobacterium tuberculosis* isolates - a retrospective study from a chest disease institute in India. *J Med Microbiol.* 2005;54:269-71.
17. Walls G, Bullifon S, Breysse S, Daneth T, Bonnet M, Hurtado N, dkk. Drug resistant tuberculosis in HIV-infected patients in National Referral Hospital, Phnom Penh Cambodia. *Glob Health Action.* 2015 ; 13: 309-29.
18. Meysoonier V. Rifampisin mono-resisten tuberculosis in France. *BMC Infec Dis.* 2014;11:14-18.
19. Narendan G, Menon PA, Venkatesen P, Vijay K, Phadmapriyadarsini C, Ramesh KS, dkk. Acquired rifampisin resistance in thrice weekly antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis.* 2014;11:1-7.
20. Coovadia YM, Mahomed S, Pillay M, Wener L, Miisana K. Rifampisin mono-resistance in MTB in KwaZulu -Natal. *Plos One.* 2013;14: 1-5.
21. Liu Q, Yang D, Xu W, Wang J, Lv B, Shao Y, dkk. Rates and risks factor for drug resistance tuberculosis in North Eastern China. *BMC Public Health.* 2013;12: 1171-8.
22. Nwodioha SI, Nwokedi EOP, Ezema C, Eronin AC, Anikwe A, Audu F, dkk. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Benue Nigeria. *Br Microbiol Res J.* 2014; 4(9): 998-95.
23. Olusoji D, Osman E. Prevalence and risk factor associated with drug resistant tuberculosis in South West Nigeria. *Asian Pac J Trop Med.* 2011; 34 :148-51.
24. Addu MM, Altferd M. Sex-based difference in HIV. *J Infect Dis.* 2014 ; 209 :86-92.
25. Nhamoyebonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis.* 2014;209:100-6.
26. Porci TC, Oh P, Flood JM. Antituberculosis drug resistance acquired during treatment: an analysis of cases reported in California. *Clin Infect Dis.* 2012;10;1-9
27. Da Silva PEA, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. *J Antimicrob Chemother.* 2011;10:1-14.
28. Velayati AA, Farnia P, Tabarsi P, Mozafari M, Sheikholeslami MF, Karahrudi MA, dkk. High prevalence of rifampin monoresisten tuberculosis. *Am J Trop Med.* 2014;90: 99-105.
29. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet.* 1999; 353:1843-7.
30. Jhonson J, Kagal A, Bharadwaj R. Factors associated with drug resistance in pulmonary tuberculosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2002;45:105-9.
31. Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, dkk. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 12 :350-6.
32. Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackof J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin-or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis.* 2005;41:83-91
33. Kwara A, Flanigan TP, Carter J. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adult with tuberculosis : current status. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005 ; 9(3):248-57.
34. Avihingsanon A, Hemachandra, Van de Lugt. Antiretroviral therapy for HIV-associated tuberculosis. *Asian Biomed .* 2009; 3: 73-87
35. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Panduan Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia Tuberculosis. [updated 2013; cited 2015 Jul 1]. Available from <http://klikpdpi.com/konsensus/Xsip/tb.pdf>
36. Amin Z, Bahar A. Tuberculosis paru. In: Simadibrata M, ed. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam.* Edisi ke-4. Jakarta: Penerbit FKUI; 2014. hal. 863-72.
37. Khan A, Minion J, Al-Motairi A. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patient with HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1154-64.
38. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, Gachuhi R, Maltas G, Wendell K, dkk. Risk factor for relapse and acquired rifampicin resistance after DOTS treatment. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 731-7.

Ina J **CHEST** Crit and Emerg Med | Vol. 4, No. 1 |
Jan - Mar 2016