

Ko-Infeksi TB-HIV terhadap Kegagalan Pengobatan Pasien Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia

TB-HIV Co-Infection for Treatment Failure of Drug-Resistant Tuberculosis Patients in Indonesia

Fitrianur Laili^{1*}, Sudarto Ronoatmodjo¹, Farida Murtiani^{1,2}

¹Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok Indonesia

²RSPI Prof Dr Sulianti Saroso, Jakarta, Indonesia

*Korespondensi Penulis:

Fitrianur Laili, fitrianur.laili14@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik utama di antara orang dengan infeksi HIV. Berdasarkan data Kemenkes RI bahwa prevalensi ko-infeksi TB-HIV pada pasien Tuberkulosis Resisten Obat (TB RO) di Indonesia tahun 2021-2022 sebanyak 3,1%. Sedangkan angka kegagalan pengobatan TB RO berkisar 50–55% (target 20%) di Indonesia. **Tujuan:** Menganalisis ko-infeksi TB-HIV terhadap kegagalan pengobatan pasien TB RO di Indonesia. **Metode:** Desain studi penelitian ini menggunakan kohort retrospektif dengan data Sistem Informasi Tuberkulosis (SITB) tahun 2022-2023 di Indonesia dengan total sampling sebanyak 4.261 subyek. Analisis data dilakukan dengan uji *chi-square*, uji stratifikasi dan regresi logistik berganda dengan metode *backward*. **Hasil:** Sebanyak 68,0% pasien TB RO dengan ko-infeksi TB-HIV mengalami kegagalan pengobatan di Indonesia pada tahun 2022-2023. Pasien ko-infeksi TB-HIV memiliki risiko 2,3 kali lebih besar (95% CI: 1,6 – 3,2) untuk mengalami kegagalan pengobatan TB RO dibandingkan pasien tanpa ko-infeksi TB-HIV setelah dikontrol variabel usia. **Kesimpulan:** Pasien ko-infeksi TB-HIV memiliki risiko lebih tinggi terhadap terjadinya kegagalan pengobatan TB RO di Indonesia.

Kata Kunci: Ko-infeksi, TB-HIV, Kegagalan Pengobatan, TB RO

Abstract

Background: Tuberculosis is a major opportunistic infection among people with HIV infection. Based on data from the Indonesian Ministry of Health, the prevalence of TB-HIV co-infection in Drug-Resistant Tuberculosis (DR-TB) patients in Indonesia in 2021-2022 was 3.1%. The treatment failure rate for DR-TB ranges from 50-55% (target 20%) in Indonesia. **Objective:** Analyzing TB-HIV co-infection for treatment failure of patients with DR-TB in Indonesia. **Methods:** This research study design uses a retrospective cohort with Tuberculosis Information System (SITB) data for 2022-2023 in Indonesia with a total sampling of 4,261 subjects. Data analysis was performed with a chi-square test, stratification test and multivariate logistic regression with a backward method. **Results:** A total of 68.0% of DR-TB patients with TB-HIV co-infection will experience treatment failure in Indonesia in 2022-2023. Patients TB-HIV co-infection had a 2.3 times greater risk (95% CI: 1.6 - 3.2) of experiencing DR-TB treatment failure than patients without TB-HIV co-infection after controlling for age. **Conclusion:** TB-HIV co-infected patients have a higher risk of DR-TB treatment failure in Indonesia.

Keywords: TB-HIV, co-infection, treatment failure, DR-TB

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) tetap menjadi masalah kesehatan global yang kritis dan menyebabkan kematian yang signifikan. Data pada tahun 2022 menunjukkan sekitar 10,6 juta orang didiagnosis menderita TB dan menjadi penyebab 1,3 juta kematian. Meskipun TB dapat dicegah dan diobati, namun penyakit tersebut ada terus menerus.¹ Permasalahan tuberkulosis pun semakin kompleks karena kasus TB resistan obat (TB RO) meningkat setiap tahun. Kasus TB RO lebih sulit untuk diterapi karena belum ada obat terbaik, membutuhkan waktu yang lebih lama, meningkatnya risiko efek samping dan biaya pengobatan, dan tingkat kesembuhan yang lebih rendah.³ Resistansi kuman *Mycobacterium tuberculosis* disebabkan oleh mutasi spontan pada kromosom. Pengobatan TB menyebabkan hambatan selektif pada populasi kuman TB sehingga kuman TB sensitif dibunuh, sementara populasi mutan akan bereproduksi dan menyebabkan terjadinya resistansi terhadap OAT (Obat Anti Tuberkulosis). Resistensi obat TB dapat terjadi pada pasien baru (tertular kuman TB resistan), maupun pasien lama (gagal pengobatan, kambuh, atau putus berobat).⁴

Untuk mengakhiri ancaman penyakit TB, *World Health Organization*

telah mencanangkan sebuah strategi “*End Tuberculosis*” yang merupakan bagian dari *Sustainable Development Goals*. Tujuannya untuk mengakhiri epidemi Tuberkulosis di seluruh dunia. Adapun visi dari strategi ini adalah *zero deaths, disease and suffering due to TB*.²

Indonesia menjadi salah satu negara dengan beban Tuberculosis (TB) dan kasus TB Resistan Obat (TB RO) tertinggi di dunia pada tahun 2022 memperkirakan bahwa proporsi kasus TB RO sebanyak 2,2% berasal dari pasien TB yang baru terdiagnosis dan 25% berasal dari pasien TB yang pernah diobati. Selain itu, notifikasi *Tuberculosis Rifampicin-Resistant/ Multidrug-Resistant* (TB RR/MDR) di Indonesia adalah sebesar 7.876 pasien, dengan 392 pasien *pre-Extensively Drug-Resistant Tuberculosis* (pre-XDR/XDR). Angka ini masih belum memenuhi target nasional sejumlah 28.000 kasus TB RO. Di sisi lain, Indonesia juga memiliki tantangan berupa capaian inisiasi pengobatan yang masih rendah. Hal ini didukung dari data tahun 2022 bahwa dari total 12.531 pasien TB RO yang ditemukan, hanya 8.089 pasien (65%) yang memulai pengobatan TB lini kedua.⁴ Dalam satu dekade, angka kegagalan pengobatan TB RO masih berkisar 50–55%. Kondisi ini diakibatkan tingginya angka putus berobat (sekitar

20–30%) dan tingginya angka kematian (15–20%). Angka kegagalan pengobatan TB RO kohort pasien 2020 adalah 49% (gagal/ kematian/ *lost to follow up*/ tidak dievaluasi). Hal ini masih jauh di atas target nasional (20%).⁵

Selain itu, berdasarkan data Kemenkes bahwa prevalensi ko-infeksi TB-HIV pada pasien TB Resistan Obat (TB RO) di Indonesia tahun 2021-2022 sebanyak 3,1%.⁶ Hal ini diperkuat dengan penelitian Muluneh tahun 2021 bahwa pasien TB-MDR yang mengalami ko-infeksi TB-HIV memiliki risiko kematian 5,8 kali lebih tinggi dibanding yang tanpa ko-infeksi TB-HIV.⁷ Dan pada penelitian Mollel tahun 2017 bahwa 69% pasien TB RO dengan ko-infeksi TB-HIV mengalami kematian selama pengobatan.⁸

Ko-infeksi tuberkulosis (TB) dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) menjadi tantangan besar dalam pengendalian penyakit menular global. Ko-infeksi ini dapat memperburuk progresi kedua penyakit, dengan HIV meningkatkan kerentanan individu terhadap TB, sedangkan TB dapat memperburuk status imunologi pasien HIV.⁹ Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan koinfeksi TB-HIV memiliki risiko lebih tinggi mengalami kegagalan pengobatan TB dibandingkan dengan individu yang hanya terinfeksi TB saja.¹⁰

Studi di Ethiopia yang dilakukan Belachew tahun 2022 diketahui bahwa proporsi orang yang reaktif HIV untuk mengalami kegagalan pengobatan TB-MDR (gagal/ kematian/ *lost to follow up*/ tidak dievaluasi) adalah sebesar 27,8% dibandingkan yang HIV non-reaktif sebesar 20,9%.¹¹ Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Bastos di Brazil pada tahun 2017 yang menyimpulkan bahwa proporsi penderita ko-infeksi TB-HIV untuk mengalami kegagalan pengobatan TB-MDR (gagal/kambuh/ kematian) sebesar 32% sedangkan penderita tanpa ko-infeksi TB-HIV sebesar 25% untuk mengalami kegagalan pengobatan TB-MDR.¹²

Oleh karena itu, berdasarkan penelusuran literatur tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait hubungan ko-infeksi TB-HIV dengan kegagalan pengobatan TB-RO di Indonesia dengan mempertimbangkan berbagai faktor *confounder*.

Metode

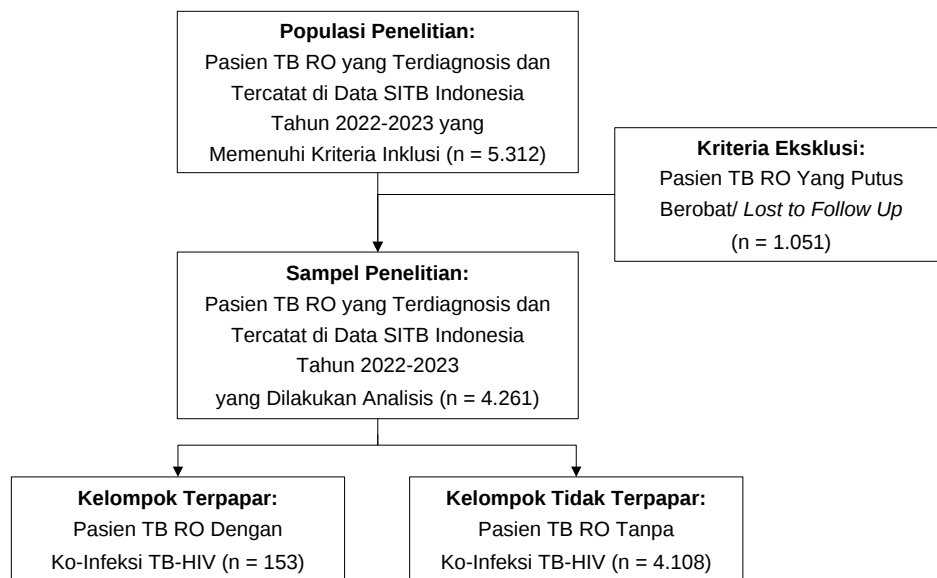
Desain penelitian ini adalah analitik observasional desain studi kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari Sistem Informasi Tuberkulosis (SITB) Indonesia tahun 2022-2023 dengan pertimbangan bahwa lama waktu pengobatan TB RO dapat mencapai 20 bulan. Aplikasi SITB

ini dikelola oleh Sub Direktorat Tuberkulosis, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Populasi penelitian merupakan seluruh pasien Tuberkulosis Resisten Obat (TB RO) yang terdiagnosis dan tercatat di data SITB Indonesia tahun 2022-2023. Pasien TB RO berusia ≥ 15 tahun, melakukan pengobatan tahun 2022-2023, dilakukan pemeriksaan status infeksi HIV, menggunakan jenis

paduan OAT jangka panjang dan jangka pendek, serta evaluasi akhir maksimal tahun 2023. Pada Gambar 1 terlihat bahwa sejumlah 5.312 pasien TB RO terdiagnosis dan tercatat di data SITB Indonesia tahun 2022-2023.

Sedangkan untuk sampel penelitian adalah seluruh pasien TB RO yang terdiagnosis dan tercatat di data SITB Indonesia tahun 2022-2023 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.



Gambar 1. Skema Pemilihan Sampel

Dari populasi tersebut hanya 4.261 pasien TB RO yang dapat diikuti dalam sampel penelitian. Hal ini karena 1.051 pasien TB RO dalam kriteria eksklusi (pasien putus berobat/ *lost to follow up*).

Selanjutnya dari sampel penelitian tersebut, dilihat status pemeriksaan HIV nya sehingga terbagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok terpapar dan

kelompok tidak terpapar. Kelompok terpapar adalah pasien TB-RO dengan ko-infeksi TB-HIV sebanyak 153 pasien TB RO. Sedangkan Kelompok tidak terpapar adalah pasien TB-RO tanpa ko-infeksi TB-HIV sebanyak 4.108 pasien TB RO. Jumlah sampel minimal berdasarkan rumus Lemeshow sejumlah 940 pasien TB RO. Adapun

penelitian ini menggunakan metode total sampling sejumlah 4.261 pasien TB RO.

Variabel independen dalam penelitian ini adalah ko-Infeksi TB-HIV. Sedangkan variabel dependennya adalah kegagalan pengobatan pada pasien TB RO. Adapun variabel yang berpotensi sebagai perancu adalah usia, jenis kelamin, ko-infeksi TB-DM, dan jenis paduan OAT. Pada variabel hasil akhir pengobatan dibuat kedalam 2 kategori, yaitu (1) gagal pengobatan (gagal, gagal karena perubahan diagnosis, dan meninggal), serta (2) berhasil pengobatan (sembuh dan pengobatan lengkap). Sedangkan untuk pasien yang putus berobat tidak akan diikutkan ke dalam penelitian (*lost to follow up*) agar hasil yang diperoleh benar-benar merupakan efek dari paparan agar mencegah overestimasi risiko.

Penetapan diagnosis TB RO berdasarkan hasil pemeriksaan TCM (Tes Cepat Monokuler). Sedangkan untuk penilaian ko-infeksi TB-HIV menggunakan pemeriksaan *rapid test* HIV dan untuk penilaian ko-infeksi TB-DM menggunakan pemeriksaan *rapid test* gula darah.⁴

Analisis data dilakukan secara univariabel untuk melihat gambaran karakteristik subjek penelitian, analisis

bivariabel untuk melihat hubungan usia, jenis kelamin, ko-infeksi TB-HIV, ko-infeksi TB-DM, dan jenis paduan OAT dengan kegagalan pengobatan TB RO), dan analisis multivariabel untuk melihat hubungan ko-infeksi TB-HIV dengan kegagalan pengobatan setelah dikontrol usia, jenis kelamin, ko-infeksi TB-DM, dan jenis paduan OAT. Adapun analisis menggunakan uji *chi-square*, uji stratifikasi, dan regresi logistik berganda dengan metode *backward*.

Penelitian ini telah mendapatkan *ethical approval* Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia Nomor: Ket- 692/UN2.F10.D11/PPM.00.02/2024. Data yang didapatkan hanya untuk keperluan penelitian sehingga identitas subjek penelitian wajib dirahasiakan oleh peneliti.

Hasil

Karakteristik pasien TB RO di Indonesia tahun 2022-2023 lebih banyak berusia 15-44 tahun (53,2%), berjenis kelamin laki-laki (58,4%), berstatus HIV negatif (96,4%), berstatus DM negatif (74,4%), menggunakan paduan OAT jangka pendek (51,8%), dan hasil akhir pengobatan TB RO mengalami kegagalan (54,1%) (Tabel 1).

Tabel 1. Distribusi Karakteristik Pasien TB RO di Indonesia Tahun 2022-2023

Variabel	n	%
Usia		
≥ 45 tahun	1.994	46,8%
15-44 tahun	2.267	53,2%
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	2.490	58,4%
Perempuan	1.771	41,6%
Ko-Infeksi TB-HIV		
HIV Positif	153	3,6%
HIV Negatif	4.108	96,4%
Ko-Infeksi TB-DM		
DM Positif	1.092	25,6%
DM Negatif	1.489	74,4%
Jenis paduan OAT		
Jangka Panjang	2.504	48,2%
Jangka Pendek	2.207	51,8%
Hasil Pengobatan		
Gagal Pengobatan	2.305	54,1%
Berhasil Pengobatan	1.956	45,9%
Total	4.261	100%

Proporsi orang berusia ≥45 tahun yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO lebih banyak (61,9%) dibandingkan orang berusia 15-44 tahun yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO (47,2%) dan secara statistik, usia berhubungan signifikan dengan terjadinya kegagalan pengobatan TB RO ($p\text{ value} < 0,001$) dengan $COR = 1,8$ (95% CI: 1,6-2,1) untuk mengalami kegagalan pengobatan dibandingkan usia 15-44 tahun (Tabel 2).

Proporsi pasien dengan ko-infeksi TB-HIV yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO lebih banyak (68,0%) dibandingkan pasien tanpa ko-infeksi TB-HIV yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO (53,6%)

dan secara statistik, ko-infeksi TB-HIV berhubungan signifikan dengan terjadinya kegagalan pengobatan TB RO ($p\text{ value} < 0,001$) dengan $COR = 1,8$ kali (95% CI: 1,3-2,6) untuk mengalami kegagalan pengobatan dibandingkan tanpa ko-infeksi TB-HIV (Tabel 2).

Proporsi pasien dengan ko-infeksi TB-DM yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO lebih banyak (58,5%) dibandingkan pasien tanpa ko-infeksi TB-DM yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO (52,6%) dan secara statistik, ko-infeksi TB-DM berhubungan signifikan dengan terjadinya kegagalan pengobatan TB RO ($p\text{ value} = 0,001$) dengan $COR = 1,3$ (95% CI: 1,1-1,5) untuk mengalami kegagalan pengobatan dibandingkan tanpa ko-infeksi TB-DM (Tabel 2).

Proporsi orang dengan paduan OAT jangka panjang yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO lebih banyak (61,6%) dibandingkan orang dengan paduan OAT jangka pendek yang mengalami kegagalan pengobatan TB RO (47,1%) dan secara statistik, jenis paduan OAT berhubungan signifikan dengan terjadinya kegagalan pengobatan TB RO ($p\text{ value} < 0,001$) dengan $COR = 1,8$ kali (95% CI: 1,6-2,0) untuk mengalami kegagalan pengobatan dibandingkan orang dengan paduan OAT jangka pendek (Tabel 2).

Tabel 2. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kegagalan Pengobatan TB RO di Indonesia Tahun 2022-2023

Variabel	Pengobatan		P-value	Crude Odds Ratio (95% CI)
	Gagal	Berhasil		
Usia				
≥ 45 tahun	1.235 (61,9%)	759 (38,1%)	<0,001	1,8 (1,6-2,1)
15-44 tahun ^{ref}	1.070 (47,2%)	1.197 (52,8%)		Ref
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	1.364 (54,8%)	1.126 (45,2%)	0,288	1,1 (0,9-1,2)
Perempuan ^{ref}	941 (53,1%)	830 (46,9%)		Ref
Ko-Infeksi TB-HIV				
HIV Positif	104 (68,0%)	49 (32,0%)	<0,001	1,8 (1,3-2,6)
HIV Negatif ^{ref}	2.201(53,6%)	1.907 (46,4%)		Ref
Ko-Infeksi TB-DM				
DM Positif	639 (58,5%)	453 (41,5%)	0,001	1,3 (1,1-1,5)
DM Negatif ^{ref}	1.666 (52,6%)	1.503 (47,4%)		Ref
Jenis Paduan OAT				
Jangka Panjang	1.266 (61,6%)	788 (38,4%)	<0,001	1,8 (1,6-2,0)
Jangka Pendek ^{ref}	1.039 (47,1%)	1.168 (52,9%)		Ref

Pada analisis stratifikasi didapatkan hasil bahwa hanya variabel usia dan variabel ko-infeksi TB-DM saja yang berpotensi sebagai *confounder*. Namun, secara substansi jenis paduan OAT juga mempunyai hubungan dengan kegagalan pengobatan dan nilai p value <0,001, sehingga diputuskan bahwa

variabel paduan OAT juga akan dimasukkan dalam analisis multivariabel untuk menentukan *confounder* yang sesungguhnya dalam studi ini. Sedangkan berdasarkan *test of homogeneity* bahwa semua variabel tidak berpotensi sebagai efek modifikasi karena nilai p *value* ≥ 0,05 (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis Stratifikasi Hubungan Ko-infeksi TB-HIV dengan Kegagalan Pengobatan TB RO di Indonesia Tahun 2022-2023

Variabel	Kategori	Strata OR	Crude OR	Adjusted OR	Δ OR	Test of Homogeneity
Usia	≥ 45 tahun	1,8	1,8	2,3	21,7%	0,647
	15-44 tahun	2,3				
Jenis Kelamin	Laki-Laki	1,6	1,8	1,8	0%	0,197
	Perempuan	2,8				
Ko-Infeksi TB-DM	DM Positif	1,1	1,8	2,0	10%	0,492
	DM Negatif	2,0				
Paduan OAT	Jangka Panjang	2,4	1,8	1,9	5%	0,246
	Jangka Pendek	1,5				

Analisis multivariabel yang dilakukan menunjukkan bahwa variabel usia terbukti secara statistik sebagai *confounder* dalam penelitian ini. Sedangkan variabel ko-infeksi TB-DM dan jenis paduan OAT tidak terbukti sebagai *confounder*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa ko-infeksi TB-HIV

berhubungan signifikan dengan terjadinya kegagalan pengobatan TB RO (p value <0,001) dengan *Adjusted Odds Ratio* (AOR) = 2,3 (95% CI: 1,9-6,2) untuk mengalami kegagalan pengobatan TB RO dibandingkan orang tanpa ko-infeksi TB-HIV setelah dikontrol variabel usia (Tabel 4)

Tabel 4. Full Model Ko-Infeksi TB-HIV dengan Kegagalan Pengobatan TB RO di Indonesia Tahun 2022-2023

Model	Variabel	Crude OR	Crude 95% CI	P-value
Model 1	HIV Positif	2,29	1,6 – 3,3	<0,001
	Usia ≥45 tahun	1,8	1,6 – 2,1	<0,001
	DM Positif	1,0	0,9 – 1,2	0,742
	OAT Jangka Panjang	1,7	1,5 – 2,0	<0,001
Model 2	HIV Positif	2,3	1,6 – 3,2	<0,001
	Usia ≥45 tahun	1,8	1,6 – 2,1	<0,001
	OAT Jangka Panjang	1,7	1,5 – 2,0	<0,001
Model 3	HIV Positif	2,3*	1,6 – 3,2	<0,001
	Usia ≥45 tahun	1,9	1,7 – 2,1	<0,001

*setelah dikontrol variabel usia, ko-infeksi TB-DM, dan jenis paduan OAT

Pembahasan

Pasien HIV merupakan kelompok paling rentan untuk terinfeksi TB, termasuk TB RO. Kelompok ini sangat berisiko untuk berkembang menjadi TB aktif dengan angka kematian yang sangat tinggi.⁴ Tanpa adanya pengobatan, biasanya kematian akan terjadi dalam waktu 1-3 bulan.¹⁶

Adanya ko-infeksi TB-HIV menyebabkan imunitas seseorang menjadi rendah sehingga apabila tidak dilakukan pengobatan dengan

seksama, tentunya akan berpengaruh terhadap keberhasilan pengobatan pada penderitanya. Hal ini disebabkan oleh infeksi kuman HIV yang membuat kuman TB semakin kuat untuk menginfeksi di saat sistem kekebalan seseorang terus menurun.¹⁶ Adanya kuman TB akan membuat tubuh manusia memproduksi sitokin proinflamasi yang menyebabkan peningkatan replikasi dan keragaman virus HIV sehingga terjadi pelepasan imunitas tubuh. Efek sinergis ini dapat

menjadi alasan utama tingginya kegagalan pengobatan, terutama angka kematian di antara pasien TB RO dengan ko-infeksi TB-HIV.⁸

Ko-infeksi TB-HIV juga menyebabkan malabsorpsi obat anti-TB dan resistensi rifamisin. Pasien yang terinfeksi HIV dengan MDR-TB memiliki angka kematian yang sangat tinggi. Oleh karena itu, diperlukan pengobatan antiretroviral dan antimikobakteri agar menekan terjadinya kegagalan pengobatan, bahkan kematian pada penderitanya.¹⁷ Risiko ini akan semakin bertambah ketika pasien TB tidak melakukan pengobatan dengan rutin. Fungsi antibiotik TB untuk melawan virus TB menjadi terhenti sehingga meningkatkan terjadinya resistensi dan keparahan TB hingga kematian.

Hasil studi ini menunjukkan bahwa orang dengan ko-infeksi TB-HIV akan berisiko 2,3 kali lebih tinggi untuk mengalami kegagalan pengobatan TB RO di Indonesia. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Koroma tahun 2024 yang menunjukkan bahwa risiko orang HIV positif untuk mengalami kegagalan pengobatan TB *Multidrug Resistant* (MDR) sebesar 2,2 lebih tinggi dibanding yang negatif HIV.¹⁸

Data hasil studi ini juga menunjukkan bahwa usia secara statistik terbukti signifikan sebagai *confounder* dalam hubungan ko-infeksi

TB-HIV terhadap kegagalan pengobatan TB-RO di Indonesia. Adanya variabel usia sebagai *confounder* memungkinkan terjadinya perbedaan risiko ko-infeksi TB-HIV menurut kelompok usia. Kelompok usia tertentu mungkin memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena HIV dan sebagai akibatnya juga akan berisiko mengalami ko-infeksi TB.

Usia juga memiliki korelasi dengan kegagalan pengobatan TB-RO. Kemungkinan kegagalan pengobatan TB-RO dapat bervariasi tergantung pada usia. Pasien usia ≥ 45 tahun cenderung memiliki kondisi kesehatan lain yang memperburuk hasil pengobatan dan tingkat imunitas yang menurun sehingga memengaruhi efektivitas pengobatan. Hal ini sejalan dengan penelitian Koroma tahun 2024 yang menyebutkan bahwa pasien berusia 46 tahun ke atas rentan terhadap kondisi medis yang mendasarinya seperti hipertensi, diabetes, malnutrisi, dan terapi immunosupresif.¹⁸ Seperti yang terungkap dalam penelitian Belachew, dkk tahun 2022, bahwa pada studi ini menunjukkan hampir 23% pasien *Multidrug-Resistant/ Rifampicin-Resistant Tuberculosis* (MDR/RR-TB) mengalami hasil pengobatan yang tidak berhasil dan usia yang lebih tua berkorelasi secara signifikan dengan

hasil tersebut, serta orang dengan usia ≥ 45 tahun akan berisiko 3,3 kali lebih tinggi dibanding usia < 25 tahun.¹¹

Sehubungan dengan hal tersebut agar variabel usia tidak menyebabkan bias dalam hubungan ko-infeksi TB-HIV terhadap kegagalan pengobatan TB-RO, maka variabel usia diperhitungkan dalam analisis multivariabel agar efek usia dapat terkontrol. Hasil penelitian ini menunjukkan nilai COR = 1,8 (95% CI: 1,3 - 2,6), tetapi setelah dikontrol/ di *adjust* dengan variabel usia nilai AOR = 2,3 (95% CI: 1,6 - 3,2). Hal ini menunjukkan adanya *underestimate* risiko sebelum di *adjust*. Dengan kata lain, bahwa risiko sebesar 2,3 kali merupakan besar risiko sesungguhnya dalam hubungan ko-infeksi TB-HIV terhadap kegagalan pengobatan TB RO karena efek usia sudah dikontrol.

Kegagalan pengobatan TB RO pada pasien dengan koinfeksi HIV juga dapat disebabkan oleh faktor lainnya, seperti jenis kelamin, ko-infeksi TB-DM (Diabetes Mellitus), dan jenis paduan OAT. Studi Keng Tok tahun 2020 yang menerangkan bahwa laki-laki akan berisiko 1,47 untuk mengalami kegagalan pengobatan dibandingkan perempuan. Hal ini dapat terjadi karena laki-laki cenderung kurang patuh dalam pengobatan dan memiliki risiko interaksi lebih tinggi terhadap paparan TB.¹³

Penelitian Blanco tahun 2016 juga menyimpulkan bahwa pasien TB dengan hiperglikemia memiliki peluang 3 kali lebih tinggi untuk mendapatkan hasil pengobatan yang buruk. Adanya penggunaan rifampisin akan mengurangi efektivitas obat oral anti diabetes (sulfonil urea) dan berdampak pada gangguan imunitas dari pasien tersebut.¹⁴

Perbedaan jenis paduan OAT berpengaruh terhadap *probabilitas survival*. Berdasarkan studi Wulandari tahun 2024 menunjukkan bahwa *probabilitas survival kumulatif* penderita TB RO dengan paduan OAT jangka panjang (18-20 bulan) hanya sebesar 5,38%. Persentase tersebut lebih rendah dibandingkan *probabilitas survival kumulatif* penderita TB RO dengan paduan OAT jangka pendek (9-11 bulan) sebesar 15,58%. Hal ini dapat terjadi akibat kondisi keparahan yang meningkat atau tingkat kepatuhan pengobatan yang menurun.¹⁵ Adapun paduan pengobatan TB RO di Indonesia ada 3 skema yaitu jangka pendek (9-11 bulan), jangka panjang (18-20 bulan) dan paduan BPAL.⁴

Pada studi ini menunjukkan bahwa variabel jenis kelamin, ko-infeksi TB-DM, dan jenis paduan OAT tidak terbukti secara statistik sebagai *confounder* dalam penelitian ini. Dengan kata lain, variabel jenis kelamin, ko-infeksi TB-

DM, dan jenis paduan OAT tidak menyebabkan bias dalam estimasi hubungan antara ko-infeksi TB-HIV dengan kegagalan pengobatan TB RO. Secara statistik dengan memasukkan atau mengeluarkan variabel jenis kelamin, ko-infeksi TB-DM, dan jenis paduan OAT dari model analisis tidak akan mempengaruhi estimasi hubungan causal pada penelitian ini.

Kesimpulan

Pasien TB RO dengan ko-infeksi TB-HIV memiliki risiko 2,3 kali lebih tinggi terhadap terjadinya kegagalan pengobatan TB RO di Indonesia, setelah dikontrol variabel usia.

Saran

Peningkatan penemuan kasus/ skrining ko-infeksi TB-HIV. Pengawasan dan pendampingan pada pasien ko-infeksi TB-HIV, terutama pada kelompok risiko tinggi terhadap kegagalan pengobatan TB RO seperti usia ≥ 45 tahun, pasien ko-infeksi TB-DM, dan pasien dengan paduan OAT jangka panjang.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyelesaian penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Bhargava A, Bhargava M, Pai M. Tuberculosis: a biosocial problem that requires biosocial solutions. *The Lancet*. 2024 Jun 8;403(10443):2467–9.
2. Kemenkes RI. Kepmenkes No. HK.01.07/Menkes/755/2019 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata laksana Tuberkulosis. 2019.
3. Forsman LD, Schön T, Simonsson USH, Bruchfeld J, Larsson M, Juréen P, et al. Intra- And extracellular activities of trimethoprim-sulfamethoxazole against susceptible and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Dec 1;58(12):7557–9.
4. Kemenkes RI. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia. 2024.
5. Kemenkes RI. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2022. 2022.
6. Handari RD. Analisis Survival: Hubungan Komorbid HIV Terhadap Kematian Pasien Tuberkulosis Resistan Obat Dewasa di Indonesia tahun 2021-2022. Universitas Indonesia; 2024.
7. Muluneh MA, Zeru AB, Derseh BT, Molla Kebede A. Survival Status and

- Predictors of Mortality among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Saint Peter's Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* [Internet]. 2021 [cited 2024 Nov 18];2021. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8437643/#sec4>
8. Mollel EW, Chilongola JO. Predictors for Mortality among Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients in Tanzania. *J Trop Med* [Internet]. 2017 [cited 2024 Nov 18];2017:9241238. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5541808/>
 9. Moges S, Lajore BA. Mortality and associated factors among patients with TB-HIV co-infection in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Nov 18];24(1):1–14. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-09683-5>.
 10. Tola A, Mishore KM, Ayele Y, Mekuria AN, Legese N. Treatment Outcome of Tuberculosis and Associated Factors among TB-HIV Co-Infected Patients at Public Hospitals of Harar Town, Eastern Ethiopia. A five-year retrospective study. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Dec 10 [cited 2024 Nov 18];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31822286/>
 11. Belachew T, Yaheya S, Tilahun N, Gebrie E, Seid R, Nega T, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcome and Associated Factors at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital: A Ten-Year Retrospective Study. *Infect Drug Resist*. 2022;15:2891–9.
 12. Bastos ML, Cosme LB, Fregona G, do Prado TN, Bertolde AI, Zandonade E, et al. Treatment outcomes of MDR-tuberculosis patients in Brazil: A retrospective cohort analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Nov 14;17(1).
 13. Keng Tok PS, Liew SM, Wong LP, Razali A, Loganathan T, Chinna K, et al. Determinants of unsuccessful treatment outcomes and mortality among tuberculosis patients in Malaysia: A registry-based cohort study. *PLoS One*. 2020 Apr 1;15(4).
 14. Boillat-Blanco N, Ramaiya KL, Mganga M, Minja LT, Bovet P, Schindler C, et al. Transient hyperglycemia in patients with tuberculosis in Tanzania: Implications for diabetes screening algorithms. *Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited

- 2024 Nov 18];213(7):1163–72.
Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/213/7/1163/2912154>
15. Wulandari EB. Analisis Keberhasilan Paduan Pengobatan Menggunakan Bedaquiline Pada Pasien Tuberkulosis Resisten Obat Provinsi DKI Jakarta. Universitas Indonesia; 2024.
 16. Hasanah NA. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kematian pada Pasien Tuberkulosis Multi Drug Resistance (TB-MDR) Selama Masa Pengobatan di Indonesia Tahun 2010-2014 [Internet]. Universitas Indonesia; 2017 [cited 2024 Nov 5]. Available from: <https://lib.ui.ac.id/detail.jsp?id=20457345>.
 17. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, Laserson KF, Holtz TH, Finlay A, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis - The perfect storm. In: Journal of Infectious Diseases. 2007.
 18. Koroma JA, Elduma AH, Sesay U, Gebru GN. Factors associated with unfavorable treatment outcomes among multidrug-resistant tuberculosis patients, Sierra Leone: a cross-sectional secondary data analysis. BMC Infect Dis. 2024 Dec 1;24(1).