

LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kesembuhan Pasien
Tuberkulosis Resistensi Obat yang Menjalani Pengobatan Jangka
Pendek di Kota Medan

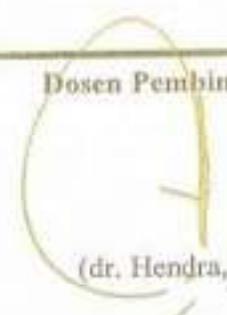
Nama : Charly Givya Putra Situmorang

NPM : 26000967

Dosen Pembimbing I


(dr. Ristaria P. Zaluchu, M.Med.Ed)

Dosen Pembimbing II


(dr. Hendra, MKT)

Dosen Penguji


(dr. Pantas Hasibuan, Sp.P (K-Onk))

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran


(dr. Ade Pryta Simaremare, M.Biomed)

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas HKBP Nommensen**


(Dr. dr. Leo J. Simanjuntak, Sp.OG)

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis resistensi obat (TB-RO) adalah bentuk tuberkulosis (TB) yang tidak merespons pengobatan standar TB. TB-RO menimbulkan ancaman serius terhadap pengendalian TB. Tingkat kelangsungan hidup selama dua tahun (*2 years survival rate*) dari seorang penderita TB resisten obat adalah 74.82% dan hal ini dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia pasien, riwayat konversi sputum, adanya komorbid HIV, serta efek samping pengobatan pada pasien. Dengan demikian, penting untuk mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kesembuhan dari pasien TB-RO.¹

Resistensi terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) umumnya berasal dari perubahan pada gen *M.Tuberculosis*. Perubahan yang sering terjadi dapat dipicu oleh kurangnya tingkat terapeutik obat, terutama akibat ketidaktepatan dalam mengikuti alur konsumsi obat. Ketidaktepatan penggunaan obat dapat menyebabkan perubahan pada gen-gen yang mengikat target OAT, seperti gen *Katg* pada isoniazid dan gen *RpoB* untuk resistensi rifampisin.²

Individu yang terinfeksi dalam jumlah besar populasi *M.Tuberculosis* yang resisten terhadap obat juga dapat berkontribusi pada resistensi. Terapi tuberkulosis yang tidak memadai dapat mengakibatkan proliferasi dan peningkatan banyaknya bakteri yang resisten terhadap obat. Penggunaan kemoterapi dalam jangka pendek pada pasien dengan resistensi obat dapat membuat bakteri menjadi lebih kuat terhadap obat yang digunakan, atau bahkan memperkuat efek resistensi. Penularan kuman yang resisten terhadap obat dalam populasi juga menjadi sumber kasus resistensi obat yang baru.³

Menurut data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2022 didapatkan 12.531 kasus TB-RO yang terkonfirmasi di Indonesia,

dengan 8.089 kasus sudah mendapatkan pengobatan. Namun/cakupan kesuksesan pengobatan TB-RO pada triwulan 1 dan 2 tahun 2023 masih belum mencapai target pengobatan, yaitu sebanyak 80%. Sumatera Utara sendiri masih berada di bawah 45%. Dengan mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi kesembuhan pasien TB-RO diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan pengobatan TB-RO.⁴

1.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian, apakah faktor-faktor yang mempengaruhi kesembuhan pasien TB-RO yang menjalani pengobatan jangka pendek di Kota Medan tahun 2021-2022?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui faktor-faktor yang berhubungan dengan kesembuhan pasien TB-RO yang menjalani pengobatan jangka pendek di Kota Medan

1.2.2 Tujuan Khusus

Yang menjadi tujuan khusus dari penelitian ini adalah mengetahui tingkat kesembuhan pasien TB-RO di Kota Medan yang menjalani pengobatan jangka pendek.

1.3 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi institusi Kesehatan dengan cara memberikan umpan balik mengenai faktor yang mempengaruhi kesembuhan pasien TB-RO. Dengan umpan balik ini, institusi Kesehatan dapat menetapkan kebijakan dalam tatalaksana pasien TB-RO

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 TB-RO (Tuberkulosis Resistensi Obat)

2.1.1 Defenisi TB-RO

Tuberkulosis resistensi obat (TB-RO) adalah kondisi dimana bakteri penyebab tuberkulosis (*Mycobacterium tuberculosis*) menjadi kebal terhadap salah satu atau beberapa jenis obat yang biasanya digunakan untuk mengobati infeksi tuberkulosis. TB-RO terjadi ketika bakteri ini mengalami mutasi genetik yang membuatnya tidak lagi rentan terhadap efek obat-obatan tersebut. Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang umumnya menyerang paru-paru, tetapi juga dapat mempengaruhi bagian tubuh lain. Pengobatan TB yang efektif melibatkan regimen obat yang kompleks dan panjang, biasanya menggunakan kombinasi beberapa obat anti-TB selama periode waktu yang cukup lama, seperti 6 hingga 9 bulan atau lebih.⁵

Tuberkulosis yang resistan terhadap obat dikonfirmasi oleh tes laboratorium yang menunjukkan bahwa strain *Mycobacterium tuberculosis* dapat tumbuh secara in vitro bahkan dengan adanya satu atau lebih obat anti-tuberkulosis (OAT). Empat jenis resistensi OAT dapat dibedakan sebagai berikut :

1. *Mono-resistance* : resistensi terhadap salah satu OAT
2. *Poli-resistance* : resistensi terhadap lebih dari satu OAT, selain isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF) secara bersamaan
3. *Multidrug-resistance*: resistensi sekurang-kurangnya INH dan RIF
4. *Extensivedrug-resistance* : Multidrug-resistance ditambah resistensi terhadap salah satu golongan fluoroquinolone, dan sedikitnya satu dari tiga jenis obat lini kedua injeksi (kampreomisin, kanamisin dan amikasin).⁶

2.1.2 Patogenesis TB-RO

Patogenesis TB-RO melibatkan beberapa faktor yang mempengaruhi perkembangan resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis*. Berikut gambaran umum patogenesis TB-RO:

1. Resistensi Awal (Primary Resistance):

Primary Resistance terjadi ketika seseorang secara langsung terinfeksi dengan strain *M. Tuberculosis* yang resisten terhadap obat. Faktor yang berkontribusi terhadap Primary Resistance termasuk paparan strain yang telah memperoleh mutasi resistensi atau infeksi dengan strain *M. Tuberculosis* yang diobati sebelumnya dan pengembangan resistensi obat selama pengobatan sebelumnya.

2. Resistensi Sekunder (Acquired Resistance):

Acquired Resistance terjadi karena seseorang yang telah menjalani pengobatan TB menjadi resisten terhadap obat selama pengobatan. Faktor-faktor yang berperan dalam Acquired Resistance didapat antara lain ketidakpatuhan pasien terhadap obat yang sudah diresepkan, dosis obat yang tidak tepat, durasi pengobatan yang kurang memadai, dan pengobatan infeksi TB yang kurang efektif.

3. Mutasi Genetik:

Resistensi MDR-TB dikaitkan dengan mutasi genetik pada genom *Mycobacterium tuberculosis*, khususnya pada gen yang terlibat dalam target obat atau jalur metabolisme obat. Mutasi gen dapat menyebabkan perubahan target obat atau jalur metabolisme obat yang membuat obat tidak lagi efektif membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri.

4. Transfer Gen:

Transfer gen antar bakteri juga dapat berperan dalam perkembangan resistensi terhadap TB-RO. Melalui mekanisme horizontal, *Mycobacterium tuberculosis* dapat memperoleh faktor genetik resistensi obat dari bakteri TB resisten lainnya.

5. Penggunaan Obat yang Tidak Tepat:
Pengobatan TB yang tidak sesuai dengan pedoman, seperti dosis yang tidak cukup atau lamanya pengobatan yang tidak mencukupi, dapat menciptakan lingkungan seleksi di mana hanya bakteri yang tahan terhadap obat akan bertahan hidup dan berkembang.
6. Pengobatan Tidak Teratur atau Tidak Lengkap:
Ketaatan pasien terhadap regimen pengobatan adalah faktor penting dalam pengobatan TB-RO. Jika pasien tidak mengikuti pengobatan dengan ketat atau berhenti sebelum regimen selesai, bakteri yang selamat bisa berkembang lebih lanjut dan mungkin mengembangkan resistensi.
7. Penggunaan Obat Obat yang Tidak Efektif:
Pemakaian obat-obatan yang tidak efektif atau kurang efektif dalam pengobatan TB-RO dapat memberikan kesempatan bagi bakteri yang resisten untuk berkembang dan menggantikan populasi bakteri yang sensitif terhadap obat.
8. Kontaminasi Silang:
Dalam beberapa situasi, kontaminasi silang atau penularan bakteri yang sudah resisten dari satu individu ke individu lain dapat menyebabkan penyebaran resistensi obat.
9. Keadaan Immunodefisiensi:
Individu dengan sistem kekebalan yang lemah, seperti mereka yang memiliki HIV/AIDS, memiliki risiko lebih tinggi terkena TB-RO. Imunitas yang rendah dapat membuat pengobatan menjadi lebih sulit dan bakteri lebih cenderung mengembangkan resistensi.
10. Ketahanan Lingkungan dan Lingkungan yang Buruk:
Lingkungan yang buruk, termasuk kurangnya akses ke pengobatan yang memadai, kebersihan yang buruk, dan kondisi perumahan yang

tidak memadai, dapat menciptakan lingkungan yang mendukung penularan TB-RO

11. Faktor Lingkungan dan Sosial:

Faktor lingkungan dan social, seperti akses terbatas untuk diagnosis dan pengobatan yang memadai, kepatuhan yang buruk, dan penyebaran beberapa strain yang resisten terhadap obat di masyarakat juga dapat berperan dalam perkembangan TB-RO.

Perkembangan TB-RO melibatkan interaksi yang kompleks antara faktor-faktor tersebut. Proses ini melibatkan pemilihan dan pengembangan strain *M. tuberculosis* yang resistan terhadap obat, baik melalui mutasi genetik atau transfer gen, sehingga mengurangi efektivitas pengobatan. Memahami patogenesis TB-RO sangat penting untuk merancang strategi pengendalian dan pengobatan yang lebih efektif untuk mengatasi tantangan yang ditimbulkan oleh resistensi obat pada TB.⁷

2.1.3 Faktor Risiko TB-RO

Faktor risiko yang berkontribusi terhadap berkembang TB-RO meliputi:

1. Riwayat Pengobatan Terdahulu

Pasien yang telah diobati untuk TB dan mengalami kegagalan pengobatan atau ketidakpatuhan terhadap pengobatan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan TB-RO. Penggunaan obat yang tidak tepat, dosis yang tidak memadai, atau ketidakpatuhan dapat menyebabkan berkembangnya bakteri yang resisten terhadap obat.⁸

2. Kontak Langsung dengan Penderita TB-RO

Interaksi dengan orang yang sudah terinfeksi atau memiliki TB-RO meningkatkan resiko penularan dan infeksi dengan strain resisten obat.

3. Lingkungan Penularan Tinggi

Berada di lingkungan dengan prevalansi TB yang tinggi, seperti penjara, rumah sakit, atau panti jompo dapat meningkatkan risiko mengembangkan TB-RO

4. Kepatuhan Terhadap Pengobatan

Ketidakpatuhan terhadap pengobatan TB, termasuk mengabaikan atau melewatkan dosis, dapat menyebabkan berkembangnya resistensi obat dan resiko berkembangnya TB-RO

5. Keterbatasan Akses Terhadap Perawatan

Faktor-faktor seperti keterbatasan akses ke pelayanan kesehatan, keterlambatan diagnosis, dan pengobatan yang tidak adekuat dapat meningkatkan risiko berkembangnya TB-RO.⁹

6. Infeksi HIV

Pasien dengan HIV memiliki sistem kekebalan yang lemah, meningkatkan risiko mengembangkan TB-RO

7. Faktor Sosial Ekonomi

Faktor sosial ekonomi yang rendah, seperti kemiskinan, kurangnya Pendidikan dan kondisi hidup yang buruk, dapat mempengaruhi akses terhadap perawatan TB yang memadai dan meningkatkan risiko pengembangan TB-RO.¹⁰

8. Ketahanan Tubuh yang Rendah

Kondisi kesehatan yang melemahkan sistem kekebalan, seperti malnutrisi, diabetes, dan penggunaan obat imunosupresan, dapat meningkatkan risiko TB-RO.

9. Penggunaan Obat yang Tidak Terkendali

Penggunaan obat anti TB yang tidak terkontrol, seperti penggunaan yang tidak tepat atau tanpa pengawasan medis, dapat mempercepat perkembangan resistensi obat dan meningkatkan risiko TB-RO.¹¹

2.1.4 Tatalaksana TB-RO

Pengobatan dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) memiliki dua tujuan utama. Pertama, membutuhkan penghancuran cepat bakteri ekstraseluler yang hidup dirongga paru-paru, yang aktif secara metabolik dan terus berkembang biak. Ini diperlukan mendapatkan hasil sputum yang negative dan mencegah penyebaran penyakit. Kedua, membutuhkan sterilisasi lengkap dan eliminasi basil replikasi yang tidak aktif pada lesi tertutup dalam kondisi asam dan anoksik, serta membunuh basil semidormant yang hidup secara intraseluler di jaringan lain. Karena bakteri tersebut dapat bertahan dan menyebabkan kekambuhan tuberkulosis. INH adalah obat dengan aktivitas yang kuat melawan bakteri yang aktif membelah, sedangkan RIF dan PZA memiliki aktivitas sterilisasi terbaik terhadap bakteri yang tidak membelah. Alasan ini juga serta sebagai pertimbangan pencegahan resistensi, mendukung penggunaan terapi kombinasi dalam pengobatan tuberkulosis.¹²

Tatalaksana TB-RO adalah pendekatan yang melibatkan penggunaan kombinasi obat yang efektif untuk mengobati tuberkulosis yang resisten terhadap obat konvensional. Pengobatan TB-RO lebih rumit jika dibandingkan dengan pengobatan tuberkulosis biasa karena penyakit ini tidak bereaksi terhadap obat-obatan yang sudah biasa digunakan untuk mengobati tuberkulosis.¹³

Pengobatan TB-RO harus dimulai dalam waktu 7 hari setelah diagnosis pasien. Pengobatan pasien TB-RO sejak awal dilakukan secara rawat jalan dan diawasi langsung setiap hari oleh Pengawas Menelan Obat (PMO). Menurut rekomendasi WHO tahun 2020, pengobatan TB-RO di Indonesia saat ini menggunakan metode injeksi kombinasi tanpa obat, dibagi menjadi dua kategori yaitu jangka pendek (9-11 bulan) dan jangka panjang (18-24 bulan).

Pasien yang sudah terdiagnosis TB RO dan menjalani pengobatan juga dapat kembali menjadi terduga TB RO. Beberapa kriteria terduga TB RO yang telah mendapatkan pengobatan sebelumnya adalah sebagai berikut:

1. Pasien TB RO yang gagal pengobatan
2. Pasien TB RO kasus kambuh
3. Pasien TB RO yang kembali setelah putus berobat

Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis telah merevisi kelompok obat OR-TB sesuai rekomendasi WHO pada tahun 2018. Kelompok obat TB-RO ini didasarkan pada penelitian ekstensif yang dilakukan WHO mengenai kegunaan dan efek samping penggunaan obat-obatan tersebut. Kelompok obat anti tuberkulosis yang saat ini digunakan di Indonesia disajikan pada Tabel 2.1 di sebagai berikut.

Tabel 2.1. Pengelompokan Obat TB-RO¹⁴

Grup A	Levofloksasin / Moxifloksasin Bedaquiline Linezolid	Lfx / Mfx Bdq Lzd
Grup B	Clofazimine Sikloserin atau Terizidone	Cfz Cs Trd
Grup C	Etabutol Delamanid Pirazinamid Imipenem-silastatin Meropenem Amikasin atau Streptomisin Etionamid atau Protionamide <i>p-aminosalicylic acid</i>	E Dlm Z Ipm-Cln Mpm Amk S Eto Pto PAS

Penentuan kombinasi pengobatan untuk pasien OR-TB didasarkan pada banyak kriteria dan kondisi pasien yang berbeda. Protokol pengobatan berikut (Gambar 1) menjadi dasar untuk menentukan pilihan kombinasi pengobatan untuk pasien TB-RO berdasarkan kriteria yang ditetapkan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis.

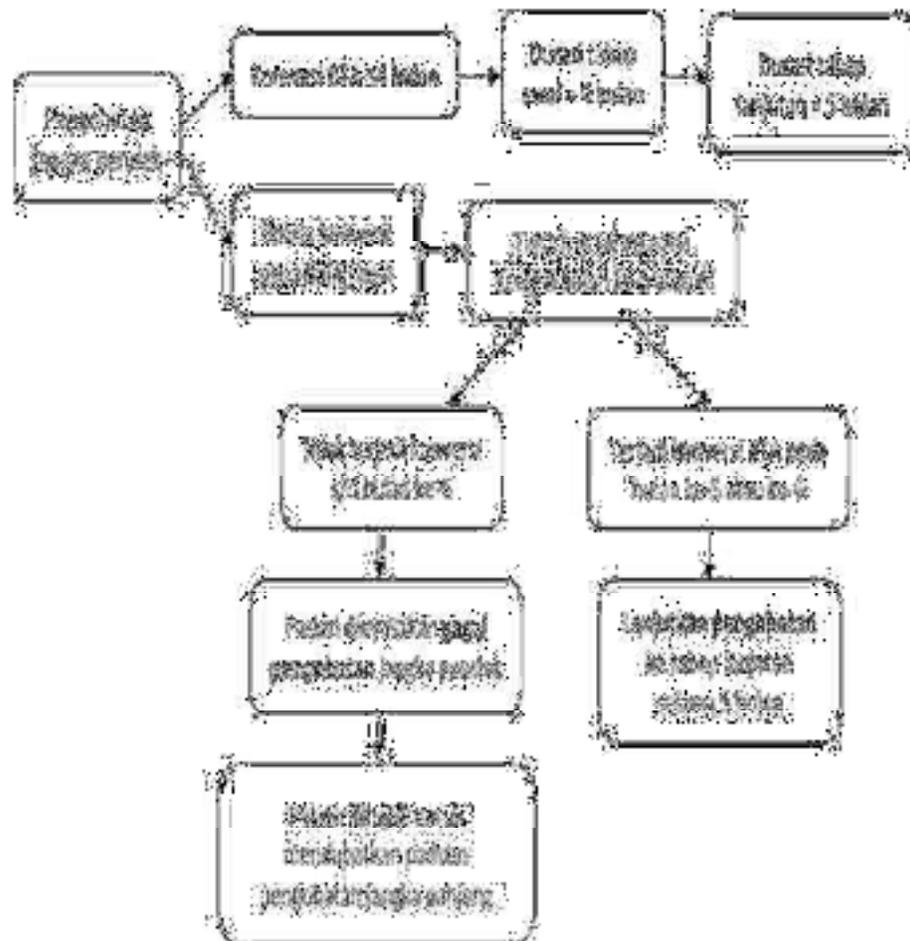
Keterangan:

1. Hasil LPA ditunggu maksimal selama 7 hari. Bila diatas 7 hari hasil LPA belum keluar, maka pengobatan harus segera dilakukan berdasarkan kriteria yang sudah tersedia di kotak.
2. Resistensi INH dengan mutasi salah satu dari inhA atau katG (tetapi tidak keduanya) dapat diberikan panduan pengobatan jangka pendek.
3. Yang termasuk kasus TB paru berat ialah:
 - kerusakan pada parenkimal yang luas (lesi sangat lanjut dengan definisi luas lesi melebihi lesi lanjut sedang, tetapi kavitas ukuran lebih dari 4 cm). Lesi lanjut sedang didefinisikan sebagai luas sarang-sarang yang berupa bercak tidak melebihi luas satu paru, bila ada kavitas ukurannya tidak melebihi 4 cm, bila ada konsolidasi tidak lebih dari 1 lobus atau
 - terdapat kavitas di kedua lapang paru.
4. Yang termasuk kasus TB ekstraparu berat ialah TB meningitis, TB tulang (osteoarticular), TB spondylitis, TB milier, TB pericarditis, TB abdomen.
5. Pasien dapat dipertimbangkan untuk pindah dari panduan pengobatan jangka Panjang ke panduan jangka pendek bila bukan merupakan kasus TB-RO dan pasien tidak hamil.

Pengobatan TB-RO dengan Paduan jangka Pendek

Pada tahun 2019, WHO mengeluarkan rekomendasi terkait penggunaan panduan pengobatan TB-RO dengan panduan jangka pendek dengan jangka waktu 9-11 bulan masa pengobatan. Skema pemberian panduan jangka pendek adalah sebagai berikut

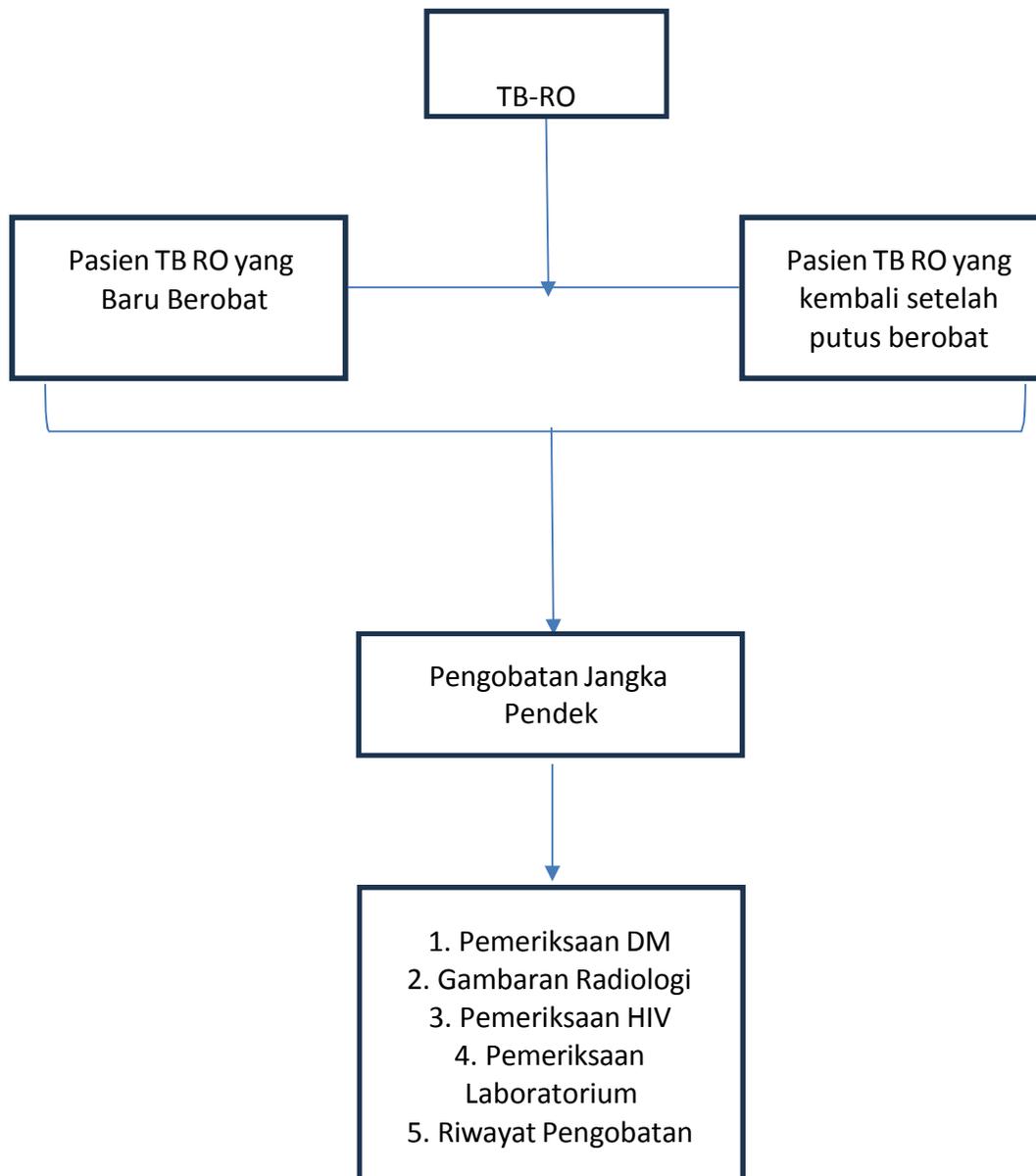
Gambar 2.2. Skema Pemberian Paduan Pengobatan TB-RO Jangka Pendek.



Pasien TB RR/MDR yang tidak memenuhi kriteria di atas akan mendapatkan pengobatan TB RO dengan paduan jangka panjang. Kriteria penentuan pasien yang mendapat terapi kombinasi RO jangka pendek Pada terapi kombinasi RO jangka pendek, kriteria pasien tuberkulosis RR/MDR yang layak mendapat pengobatan kombinasi ini adalah:

- a. Tidak resisten terhadap fluoroquinolon
- b. Belum ada obat sebelumnya paparan/TB terbatas (kecuali resistensi INH dengan mutasi InhA atau KatG)
- c. Tidak hamil atau menyusui
- d. Tidak ada kasus TBC paru berat
- e. Tidak ada kasus TBC luar paru berat
- f. Penderita TB-RO (paru atau luar paru) yang terinfeksi HIV
- g. Anak-anak di atas 6 tahun di antara pasien TB RR/MDR yang tidak memenuhi kriteria di atas akan menerima pengobatan anti-TB kombinasi TB-RO jangka panjang

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain Observasional Analitik dengan desain penelitian *cross sectional*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat

Penelitian ini akan dilaksanakan di RSUD Pirngadi Medan.

3.2.2 Waktu

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan November-Desember 2023

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien TB-RO.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien TB-RO di RSUD Pirngadi Medan yang tercatat sebagai pasien TB RO di rekam medik rumah sakit tersebut pada tahun 2021-2022.

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel Penelitian

Sampel dari penelitian ini adalah anggota dari populasi terjangkau penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi

3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Penelitian ini menggunakan data rekam medik. Pemilihan sampel dalam penelitian ini dilakukan dengan teknik total sampling.

3.5 Kriteria Inklusi dan Ekslusi

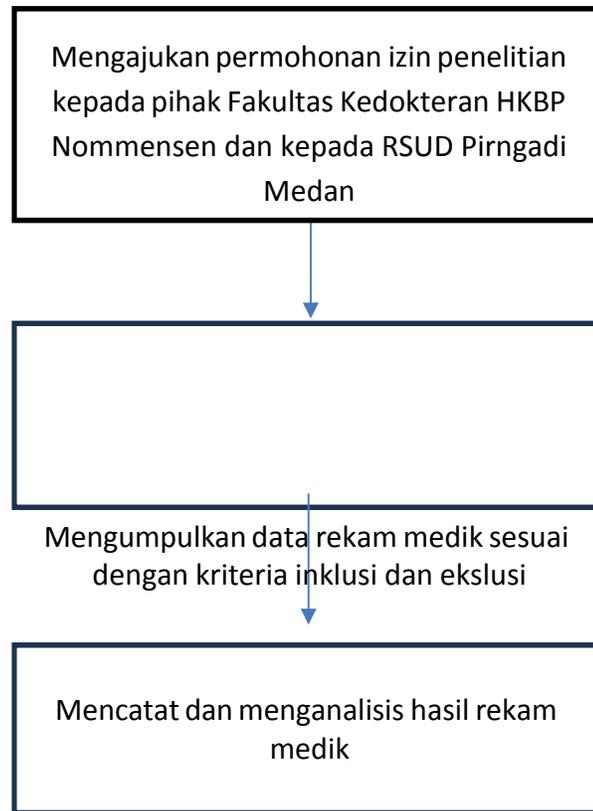
3.5.1 Kriteria Inklusi

Pasien yang terdiagnosis TB-RO yang menjalani pengobatan jangka pendek yang tercatat di RSUD Pirngadi Medan pada 1 Januari 2021 sampai dengan 31 Desember 2022.

3.5.2 Kriteria Ekslusi

- Pasien TB RO yang belum selesai menjalani masa pengobatan sebanyak 1 kali siklus pada saat pengumpulan data
- Pasien TB RO yang awalnya mendapatkan pengobatan jangka panjang, lalu dipindahkan ke dalam kelompok yang mendapatkan pengobatan jangka pendek.
- Pasien yang loss to follow up sebelum selesai menjalani pengobatan jangka pendek

3.6 Cara Kerja



3.7 Identifikasi Variabel

Variabel dalam penelitian ini adalah hasil dari pemeriksaan penunjang pasien TB-RO yang memiliki data rekam medik lengkap. Variabel ini menggunakan skala ukur nominal.

3.8 Definisi Operasional

No	Variable	Difeni Operasional	Alat Ukur	Skala Ukur	Skor dan Kategori
1.	Usia	Usia pasien TB-RO yang menjadi subjek dalam penelitian ini.	Checklist Observasi Rekam medik	Numerik	Catatan Usia Dalam Checklist Observasi Rekam Medik
2.	Jenis Kelamin	Jenis kelamin pasien TB-RO	Checklist Observasi Rekam medik	Nominal	Laki-laki Perempuan
3.	Riwayat Penyakit DM	Hasil pemeriksaan DM pasien TB-RO	Checklist Observasi Rekam medik	Nominal	-Ya -Tidak
4.	Riwayat Terjangkit HIV	Pasien TB-RO terkena HIV atau tidak	Checklist Observasi Rekam medik	Nominal	-Ya -Tidak
5.	Riwayat Pengobatan	Riwayat pengobatan pasien TB-RO sebelum terkonfirmasi TB RO	Checklist Observasi Rekam medik	Nominal	-Pasien Baru -Pasien Berobat Ulang

6.	Gambaran Radiologi	Gambaran pemeriksaan awal radiologi pasien TB-RO	Checklist Observasi Rekam medik	Kategorik	-Kavitasi -Fibrosis

3.9 Analisis Data

Data karakteristik pasien TB RO yang menjadi unit analisis dalam penelitian ini dianalisis frekuensinya dan disajikan dalam bentuk angka dan presentasi. Data hubungan antara faktor-faktor yang mempengaruhi kesembuhan pasien TB RO dengan kesembuhan pasien TB RO dianalisis dengan analisis statistika bivariat menggunakan uji statistic *chi-square*. Berikut adalah contoh tabel untuk analisis bivariat..

Variable	TB RO Jangka Pendek yang Gagal Sembuh BTA+ n(%)	TB RO Jangka Pendek yang Sembuh BTA n(%)	Total	P value
Riw DM (+)				
Riw DM (-)				
Total				

