

**LEMBAR PENGESAHAN
LAPORAN HASIL PENELITIAN**

Judul : Rasio Neutrofil-Limfosit dan Status Nutrisi Sebagai Parameter Konversi Sputum Terapi TB MDR Sebelum dan Sesudah 3 Bulan Terapi OAT di RSUP H. Adam Malik

Nama : Putri Maria Regina

NPM : 20000079

Dosen Pembimbing I



Jabatan

Christiania Sr, M.Ked(Pcd), Sp.A)

Dosen Pembimbing II


(dr. Susi Sembiring Sp.An)

Dosen Penguji


(dr. Parluhutan Siagian, M.Ked(Paru), Sp.P(K))

Ketua PSSK Sarjana Kedokteran


(dr. Ade Pryta R. Simaremare M.Biomed)

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas HKBP Nommensen**


(Dr. Lee J. Simanjunta Sp. OG)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. TB dapat ditularkan dengan cara penderita TB bersin atau batuk yang keluar dalam bentuk droplet melalui udara dan kemudian dihirup oleh individu lain. Penyakit ini biasanya menyerang paru-paru (TB pulmoner), tetapi dapat pula menyerang bagian tubuh lainnya (TB ekstrapulmoner)¹. Penyakit ini dapat menginfeksi seluruh kalangan manusia tanpa memandang usia maupun jenis kelamin¹.

Pada tahun 2020, *World Health Organization* (WHO) memperkirakan angka kejadian TB di seluruh dunia mencapai 10 juta dengan 1,5 juta orang diantaranya meninggal, sehingga menyebabkan penyakit ini menjadi penyebab kematian terbesar ke-13 di dunia dan penyakit menular penyebab kematian terbesar ke-2 setelah COVID-19.² Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2022*, wilayah dengan kasus TB terbanyak berada di Asia Tenggara (45%), Afrika (23%), Pasifik Barat (18%), Mediterania Timur (8,1%), Amerika (2,9%), dan Eropa (2,2%). Indonesia (9,2%) termasuk dalam 30 negara dengan angka kejadian TB tertinggi dengan 351.936 kasus TB di Indonesia pada tahun 2020.¹ Prevalensi TB yang terdeteksi oleh Kemenkes pada tahun 2022 sebanyak 969.000 yang menunjukkan peningkatan sebanyak 61.98% dibandingkan dengan tahun sebelumnya. Hal ini menempatkan Indonesia menjadi negara kedua terbanyak penyumbang kasus TB di dunia setelah India (28%).¹ Pada tahun 2020, tercatat sebanyak 33.779 orang dengan kasus TB di provinsi Sumatera Utara yang menunjukkan peningkatan dibandingkan pada tahun 2019 dengan 189 kasus TB per 100.000 penduduk.^{3,4} Kota Medan menjadi salah satu wilayah di Sumatera Utara dengan jumlah kasus tertinggi, yaitu sebanyak 12.105 kasus pada tahun 2020 dan 2019 yang

menunjukkan peningkatan dibandingkan 2018 dengan jumlah kasus sebanyak 286.^{3,4}

Tuberkulosis dapat disembuhkan dengan melakukan pengobatan rutin tidak terputus sesuai dengan standar *Directly Observed Treatment Shortcourse* (DOTS) dengan pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) selama 6 bulan.^{4,5} Pengobatan TB sendiri bertujuan untuk menyembuhkan penderita, mencegah kematian dan kekambuhan, memutus rantai penularan, dan mencegah resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT).⁶ Salah satu cara yang diyakini efektif untuk menekan angka kejadian penderita TB paru adalah dengan meningkatkan kepatuhan penderita untuk senantiasa menjalani pengobatan yang bertujuan untuk menghindari timbulnya resistensi obat, kambuhnya penyakit, bahkan kematian.⁵ Lamanya masa pengobatan TB menimbulkan munculnya sikap ketidakpatuhan penderita TB dalam menjalani terapi OAT, sehingga hal ini dapat menyebabkan berkembangnya TB paru menjadi TB Resisten Obat (TB-RO) yang menjadikan pengobatan TB akan semakin lama untuk disembuhkan. Faktor yang berperan besar atas ketidakberhasilannya pengobatan TB adalah pedoman yang tidak tepat, ketidakpatuhan terhadap aturan minum obat, pengetahuan pasien yang buruk, tidak adanya pemantauan pengobatan, tidak tersedianya obat-obatan tertentu, kurangnya sarana dalam pengambilan obat, dukungan perawatan yang kurang baik, kondisi kejiwaan, dan kurang gizi.^{1,7}

Pada tahun 2019, diperkirakan ada 9,96 juta kasus TB paru di dunia dengan 465 ribu diantaranya adalah TB RO dan hanya 177.099 yang diobati dengan tingkat keberhasilan sebesar 45%. Dikatakan TB RO karena OAT sudah tidak mampu untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis* yang menginfeksi TB. Terdapat 5 kategori resistansi akan OAT, yaitu *Mono-resistant*, *Poly-resistant*, *Multi-Drugs Resistant Tuberculosis* (MDR), *Pre-Extensive Drug Resistant* (Pre-XDR), *Extensive Drug Resistant* (XDR), dan *Rifampicin Resistant* (RR). *Multi-Drugs Resistant Tuberculosis*/TB MDR merupakan jenis TB-RO yang resisten akan jenis Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama yang diyakini paling ampuh, yaitu rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa OAT lini pertama lainnya, seperti resisten akan HR, HRE, dan HRES.⁵ Terjadinya TB MDR dipengaruhi oleh

beberapa faktor lain, seperti pengobatan yang tidak adekuat karena tingkat resistensi dengan obat tersebut sudah tinggi, pemberian jenis obat yang tidak tepat, pemberian pengobatan tunggal saat pengobatan TB, konsumsi obat tidak teratur, dan penggunaan kombinasi obat yang tidak dicampur dengan baik. Selain itu, faktor lain seperti faktor imunitas dan genetik pejamu yang telah menjadi fokus penelitian sejak beberapa tahun terakhir dianggap memiliki pengaruh akan terjadinya TB MDR.⁸ Prinsip pengobatan TB RO adalah memastikan semua pasien yang terkonfirmasi TB RR/MDR segera mengakses pengobatan yang terdiri dari OAT lini pertama dan lini kedua yang harus segera dimulai dalam kurun waktu 7 hari setelah diagnosis ditegakkan. Pengobatan TB RO diberikan dengan cara rawat jalan dan diawasi setiap hari secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO).⁹

Infeksi TB dapat menyebabkan perubahan pada sistem imun tubuh berupa peningkatan jumlah neutrofil (neutrofilia) dan penurunan jumlah limfosit (limfopenia). Peningkatan rasio neutrofil-limfosit ini menunjukkan meningkatnya sitokin pro-inflamasi yang bekerja untuk meningkatkan respon yang terjadi ketika ada peradangan.¹⁰ Pemeriksaan rasio neutrofil-limfosit ini merupakan pemeriksaan laboratorium yang berpotensi menjadi prediktor pada pasien dengan dugaan terinfeksi bakteremia. Rasio neutrofil-limfosit didapatkan dengan segera dari hasil pemeriksaan darah lengkap yang merupakan bagian dari pemeriksaan laboratorium rutin.¹¹

Berdasarkan hasil penelitian oleh Delores Elisabeth Sormin dkk pada tahun 2018 mengenai rasio neutrofil-limfosit pada pasien tuberkulosis paru dan tuberkulosis resisten obat, yaitu dijelaskan bahwa terdapat perbedaan nilai NLR yang bermakna pada penderita TB paru dan TB RO.¹²

Penelitian lain yang dilakukan oleh Alius Cahyadi dkk pada tahun 2018 di RS Atma Jaya memperoleh hasil dari penelitiannya bahwa terdapat perbedaan nilai NLR yang bermakna, yaitu terdapat penurunan NLR setelah menjalani terapi fase intensif yang menandakan terjadinya perbaikan respon imunitas tubuh setelah menjalani terapi OAT.¹⁰

Berdasarkan hasil penelitian oleh Wina Astari Putri pada tahun 2020 mengenai gambaran status gizi pasien TB Paru yang menjalani rawat inap di RSUD

Arifin Achmad Pekanbaru, yaitu dijelaskan bahwa terdapat gambaran perbedaan status gizi berdasarkan pengukuran IMT pada tiap-tiap pasien TB paru.¹³

Berdasarkan hasil penelitian oleh Song Wan Mei dkk pada tahun 2021 mengenai hubungan antara indeks massa tubuh dan TB MDR yang baru didiagnosis di Shandong, China pada tahun 2004 hingga 2019 memperoleh hasil bahwa pasien dengan berat badan normal berisiko terkena TB MDR lebih rendah dibandingkan dengan pasien *underweight* dan *overweight*, sedangkan pasien dengan berat badan *underweight* berisiko tinggi untuk terkena *Isoniazid-Resistant Tuberculosis (INH)*, tetapi berisiko rendah untuk terkena *Streptomycin-Resistant Tuberculosis (SM)*.¹⁴

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dilakukan penelitian mengenai rasio neutrofil-limfosit dan status nutrisi sebagai parameter konversi sputum terapi TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di RSUP H. Adam Malik

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian adalah bagaimana rasio neutrofil-limfosit dan status nutrisi sebagai parameter konversi sputum terapi TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di RSUP H. Adam Malik.

1.3 Hipotesis

Adanya perbedaan rasio neutrofil-limfosit dan status nutrisi sebagai parameter konversi sputum terapi TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di RSUP H. Adam Malik.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bagaimana rasio neutrofil-limfosit dan status nutrisi sebagai parameter konversi sputum terapi TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di RSUP H. Adam Malik.

1.4.2 Tujuan Khusus

Yang menjadi tujuan khusus pada penelitian ini adalah :

- 1) Untuk mengetahui gambaran rasio neutrofil-limfosit pada pasien TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di RSUP H. Adam Malik
- 2) Untuk mengetahui gambaran status nutrisi pada pasien TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan menjalani terapi OAT di RSUP H. Adam Malik

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana untuk meningkatkan wawasan dan pengetahuan mengenai bagaimana rasio neutrofil-limfosit dan status nutrisi sebagai parameter konversi sputum terapi TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di RSUP H. Adam Malik.

1.5.2 Bagi Institusi

Untuk menambah referensi penelitian tentang rasio neutrofil-limfosit dan status nutrisi sebagai parameter konversi sputum terapi TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan, sehingga dapat digunakan sebagai bahan rujukan bagi peneliti selanjutnya.

1.5.3 Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan menjadi bahan informasi dan masukan bagi pelayanan kesehatan dalam penanganan TB MDR.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis (TB)

2.1.1 Definisi TB Paru

Tuberkulosis adalah penyakit granulomatosa kronis menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan bakteri berbentuk batang dan bersifat tahan asam, sehingga termasuk dalam kategori bakteri tahan asam (BTA). Penyakit ini paling sering menyerang paru-paru dengan sumber penularannya adalah melalui manusia yang terdiagnosa tuberkulosis aktif yang melepaskan mikobakteri yang ada dalam dahak.⁵

2.2 Tuberkulosis Resisten Obat (TB RO)

2.2.1 Klasifikasi TB RO

Terdapat 5 klasifikasi resistensi terhadap OAT, yaitu:⁹

1. *Monoresistant*

yaitu jenis TB yang resistan terhadap salah satu OAT, misalnya resistan isoniazid (H)

2. *Polyresistant*

yaitu jenis TB yang resistan terhadap lebih dari satu OAT selain kombinasi isoniazid (H) dan rifampisin (R), misalnya resistan isoniazid dan etambutol (HE), rifampisin etambutol (RE), isoniazid etambutol dan streptomisin (HES), rifampisin etambutol dan streptomisin (RES)

3. *Multi-Drug Resistant Tuberculosis (TB MDR)*

yaitu jenis TB yang resistan terhadap isoniazid (H) dan rifampisin (R) dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lainnya, misalnya resistan HR, HRE, HRES.

4. *Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis* (TB pre-XDR)

yaitu jenis TB MDR yang disertai dengan resistan terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon atau salah satu dari OAT injeksi lini kedua

5. *Extensive Drug Resistant Tuberculosis* (TB XDR)

yaitu jenis TB MDR yang disertai dengan resistan terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua

2.2.2 Mekanisme Resistensi Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Terjadinya resistensi terhadap OAT merupakan keadaan di mana *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebabkan TB sudah tidak dapat lagi dibunuh dengan OAT. Hal tersebut disebabkan oleh manusia itu sendiri sebagai akibat dari pengobatan pasien TB yang tidak adekuat maupun penularan dari pasien TB RO. Tidak hanya itu, munculnya strain resisten yang ditransmisikan oleh penderita TB MDR juga menjadi faktor penyebab terjadinya resisten OAT. Strain yang resisten ini muncul akibat adanya perubahan atau mutasi pada gen-gen tertentu dalam genom *Mycobacterium tuberculosis*. Gen-gen ini merupakan target dari mekanisme kerja OAT.¹⁵

Karakteristik yang dimiliki oleh *Mycobacterium tuberculosis* adalah pertumbuhannya yang lambat dan dorman yang berkontribusi besar dalam kronisitas infeksi yang ditimbulkannya, sehingga berdampak pada lamanya masa pengobatan dan menjadi kendala terutama dalam pembiakan basil gram positif tersebut. Keadaan dormansi ini merupakan hasil dari penghambatan jalur metabolisme bakteri yang diakibatkan oleh aktivasi sistem imun seluler. Mekanisme ini merupakan bentuk pertahanan akan terjadinya infeksi, tetapi tidak bisa untuk mengeradikasi infeksi. Jika sistem imun tubuh menurun dan terjadi proses penuaan, maka infeksi dapat teraktivasi.¹⁵

Kemampuan yang dimiliki *Mycobacterium tuberculosis* untuk mengembangkan resistensi akan berbagai OAT ini diakibatkan oleh dinding sel yang hidrofobik yang berperan sebagai barrier permeabilitas. Pada paparan OAT

yang tidak adekuat, bakteri akan rentan untuk mati dan bermutasi, kemudian berkembang biak dengan cepat tanpa persaingan nutrisi yang signifikan.¹⁵

2.3 TB MDR

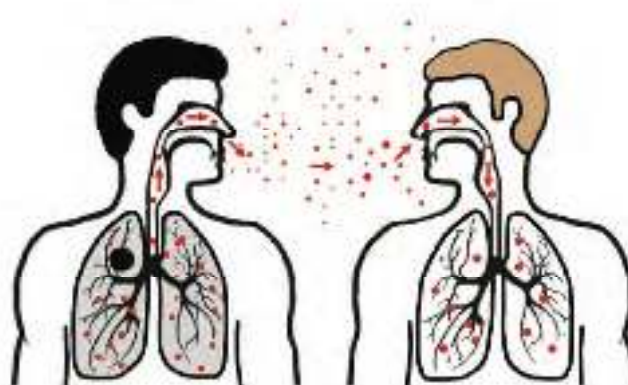
2.3.1 Definisi TB MDR

TB MDR atau *Multi Drugs Resistant Tuberculosis* adalah jenis TB RO yang kebal terhadap isoniazid dan rifampisin, dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resistan HR (isoniazid & rifampisin), HRE (isoniazid, rifampisin, & etambutol), dan HRES (isoniazid, rifampisin, etambutol, & streptomisin).⁵

2.3.2 Etiologi TB MDR

TB paru merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. TB MDR merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang kebal terhadap OAT. Baik TB paru maupun TB MDR, memiliki cara transmisi yang sama, yaitu melalui droplet yang keluar ke udara ketika seseorang yang terdiagnosa TB sedang berbicara, batuk, maupun bersin. Terdapat 3 faktor yang menentukan transmisi *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu:

- 1) Jumlah organisme yang keluar
- 2) Konsentrasi organisme di udara, ditentukan oleh volume ruang dan ventilasi
- 3) Lama seseorang menghirup udara yang telah terkontaminasi



Gambar 2.1 Transmisi Droplet Pada TB¹⁶

Faktor utama penyebab terjadinya resistensi terhadap OAT adalah akibat pengobatan yang bersifat tidak adekuat dan tidak sesuai standar. Terdapat beberapa faktor yang menjadi pendukung terjadinya TB MDR, salah satunya dari sisi petugas kesehatan. Faktor penyebab terjadinya resistensi dari sisi petugas kesehatan adalah dengan diagnosis yang salah, pemberian dosis dan jenis obat yang tidak adekuat, serta edukasi pasien yang tidak tepat. Adapun pasien yang tidak mematuhi anjuran petugas kesehatan, tidak teratur mengonsumsi OAT berdasarkan panduan, serta tidak menyelesaikan pengobatan lengkap turut menjadi penyebab dalam terjadinya resistensi OAT.^{5,9}

2.3.3 Epidemiologi TB MDR

Secara geografis, sebagian besar orang terdiagnosa TB dilaporkan terjadi di wilayah Asia Tenggara dengan persentase sebanyak 44%, Afrika 25%, dan Pasifik Barat 18%. Sebanyak 8 negara turut menyumbang dua pertiga dari total global dengan persentase sebanyak 8,5% dari Indonesia. Pada tahun 2015, didapati sebanyak 331.703 kasus dan meningkat sebanyak 69% menjadi 562.049 di tahun 2019.

Dilaporkan sebanyak hampir setengah juta orang terkena TB RR dengan 78% diantaranya terkena TB MDR menjadikan TB MDR sebagai ancaman bagi kesehatan masyarakat di dunia. Pada tahun 2015 hingga 2020, secara global diperkirakan jumlah orang yang terdiagnosa TB MDR/RR relatif stabil, tetapi terdapat peningkatan kasus pada tahun 2021. TB MDR diperkirakan meningkat sebanyak 3,1% dari 437.000 kasus tahun 2020, yaitu sebesar 450.000 kasus baru pada tahun 2021 yang diduga sebagai akibat dari COVID-19. Pada tahun 2021 proporsi orang terdiagnosa TB MDR/RR diperkirakan sebanyak 3,6% pada kasus baru dan 18% pada orang yang pernah menjalani pengobatan sebelumnya.^{1,17}

2.3.4 Penegakan Diagnosa TB MDR

Beberapa jenis uji laboratorium mikrobiologis yang dapat digunakan dalam memastikan diagnosis dan memantau pengobatan TB RO: ^{5,9}

1. Jenis Pemeriksaan Mikrobiologi untuk TB RO

Beberapa jenis pemeriksaan laboratorium mikrobiologi yang dapat digunakan dalam menegakkan diagnosis maupun pemantauan pengobatan TB RO:

1) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan TCM dengan alat Xpert MTB/RIF adalah sebuah tes amplifikasi asam nukleat yang otomatis dalam mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* complex dan gen resistansi terhadap rifampisin (*rpoB*). Tes ini memberikan hasil dalam waktu sekitar 2 jam. Adapun hasil pemeriksaan TCM terdiri dari :

- a) MTb terdeteksi dengan hasil rifampisin berupa:
 - Rifampisin resisten terdeteksi atau dengan hasil “Rif Res”
 - Rifampisin resisten tidak terdeteksi atau dengan hasil “Rif Sen”
 - Rifampisin resisten indeterminate atau dengan hasil “Rif Indet”
- b) Mtb tidak terdeteksi atau dengan hasil “negatif”
- c) Hasil tes tidak valid, no result, atau error yang disebut sebagai hasil gagal

Jumlah spesimen sputum yang dibutuhkan untuk pemeriksaan TCM dengan kualitas yang optimal adalah 2. Kualitas sputum yang optimal didefinisikan sebagai sputum mukopurulen dengan volume sebanyak 3-5 ml. sebagai contoh sputum dapat diambil dari Sewaktu-Pagi, Pagi-Sewaktu, dan Sewaktu-Sewaktu dengan jarak minimal 2 jam antara waktu pengambilan. Satu sputum diperiksa dengan TCM, satu sputum lainnya akan disimpan untuk uji ulang jika hasil TCM tidak dapat dipastikan atau jika terdapat hasil *indeterminate, invalid, error, no result*, serta *Rif Resistance* pada kelompok risiko TB RO yang rendah. Beberapa kemungkinan hasil pengulangan:

- a) Hasil TCM kedua adalah Rif Res, maka pasien terkonfirmasi Rif Res
- b) Hasil TCM kedua adalah rif Sen, maka pasien dinyatakan sebagai pasien TB Rif Sen

- c) Hasil TCM kedua adalah Neg, Indeterminate, Error, Invalid, no result, maka tidak diperbolehkan pengujian ulang yang menandakan bahwa Mtb telah terkonfirmasi, tetapi resistansi terhadap Rifampisin tidak diketahui.

2) Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan BTA menggunakan mikroskop menggunakan teknik pewarnaan Ziehl-Neelsen. Tes ini merupakan bagian penting dari uji kepekaan yang dilakukan segera setelah pasien didiagnosis menderita TB Rifampisin Resistan (TB RR), sebelum pasien memulai pengobatan TB RO. Selain itu, pemeriksaan mikroskopis juga dilakukan sebagai bagian dari tes *follow-up* biakan selama masa pengobatan yang dijadwalkan. Hasil pemeriksaan mikroskopis dapat berupa hasil positif (dengan skala scanty +1, +2, +3) juga hasil negatif.

3) Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan kultur bertujuan untuk membiakkan dan mengidentifikasi bakteri Mtb dengan menggunakan media padat (Lowenstein Jensen/LJ) atau dengan media cair (Mycobacteria Growth Indicator Tube/MGIT). Kultur menggunakan media padat lebih ekonomis dibandingkan media cair, tetapi membutuhkan waktu yang lebih lama yaitu sekitar 3-8 minggu. Sebaliknya, ketika menggunakan media cair, hasil kultur dapat diketahui dalam waktu 1-2 minggu, tetapi membutuhkan biaya yang lebih mahal. Hasil pengujian kultur dengan media padat adalah positif (dengan gradasi) atau negatif, sedangkan hasil pengujian kultur dengan media cair adalah positif (tanpa gradasi) atau negatif.

4) Pemeriksaan Uji Kepekaan Secara Fenotipik

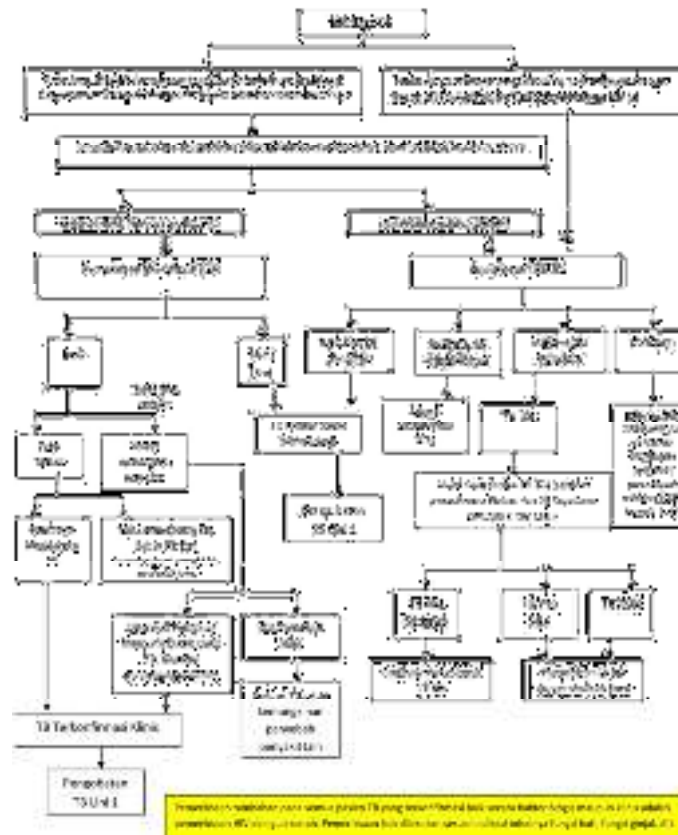
Uji resistensi Mycobacterium tuberculosis complex dilakukan untuk mengetahui apakah Mtb resistan terhadap OAT. Metode fenotipik dan genotipik digunakan dalam pemeriksaan laboratorium untuk uji resistensi

M. tuberculosis Indonesia. Metode fenotipik bisa menggunakan media padat (LJ) maupun media cair (MGIT). Saat ini, uji resistensi secara konvensional dalam Program Penanggulangan TB hanya dilakukan menggunakan media cair (MGIT). Program TB bertujuan untuk membangun kemampuan pemeriksaan uji kepekaan terhadap obat-obatan baru yang andal dan direkomendasikan oleh WHO 2018, seperti bedaquiline, linezolid, clofazimine, delamanid, dan pyrazinamide. Uji kepekaan terhadap etionamid/protionamide dapat disimpulkan dari hasil uji kepekaan molekuler terhadap INH, yang menunjukkan adanya mutasi pada gen inhA dengan LPA lini satu.

2. Diagnosis TB resistan obat (TB RO) dipastikan berdasarkan uji kepekaan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks menggunakan metode fenotipik maupun genotipik. Diagnosis TB MDR diawali dengan penemuan pasien terduga TB MDR, yaitu pasien yang memiliki risiko tinggi resistan terhadap OAT. Kriteria terduga TB MDR menurut program manajemen TB RO di Indonesia: ^{5,9}

- 1) Pasien TB yang tidak berhasil dalam pengobatan kategori 2
Pasien TB yang masih memiliki hasil positif pada pemeriksaan sputum pada bulan ke-5 atau akhir pengobatan
- 2) Pasien TB kategori 2 yang tidak mengalami konversi setelah 3 bulan pengobatan
Pasien TB yang masih memiliki hasil positif pada pemeriksaan sputum setelah tahap awal pengobatan
- 3) Pasien TB yang sebelumnya diobati secara tidak standar dan menggunakan obat kuinolon dan injeksi lini kedua minimal selama 1 bulan
Pasien TB yang sebelumnya diobati tidak sesuai dengan paduan OAT standar
- 4) Pasien TB kategori 1 yang gagal
Pasien TB yang masih memiliki hasil positif pada pemeriksaan sputum pada bulan ke-5 atau akhir pengobatan

- 5) Pasien TB kategori 1 yang masih positif setelah 3 bulan pengobatan (tidak mengalami konversi)
Pasien TB yang masih memiliki hasil positif pada pemeriksaan sputum setelah tahap awal pengobatan
- 6) Pasien TB yang mengalami kekambuhan (relaps) pada kategori 1 dan 2
Pasien TB yang sebelumnya dinyatakan sembuh atau berhasil diobati dan saat ini didiagnosa TB berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis serta klinis
- 7) Pasien TB yang kembali setelah tidak mengikuti pengobatan (lalai berobat)
Pasien TB yang sebelumnya diobati dan tidak melanjutkan pengobatan selama dua bulan berturut-turut
- 8) Memiliki riwayat kontak erat dengan pasien TB-MDR
Terduga TB yang sebelumnya memiliki riwayat atau masih kontak erat dengan pasien TB-RO
- 9) Pasien ko-infeksi TB-HIV yang tidak merespons secara klinis maupun bakteriologis terhadap OAT (jika diagnosis awal tidak menggunakan TCM)



Gambar 2.2 Alur Diagnosis TB Resistan Obat⁹

2.3.5 Tatalaksana TB MDR/RR

Memastikan seluruh pasien yang sudah terkonfirmasi sebagai TB MDR/RR dan bisa mendapatkan pengobatan dengan cepat dan sesuai dengan standar yang berlaku dan berkualitas merupakan strategi penanganan pasien TB RO.⁵

Pada tahun 2022, WHO menyatakan bahwa berdasarkan pembuktian oleh uji acak TB-PRACTICAL, yaitu uji coba klinis acak terkontrol fase 2-3 untuk mengevaluasi rejimen pengobatan singkat yang mengandung bedaquiline dan pretomanid yang dikombinasikan dengan OAT yang sudah ada dan yang digunakan ulang (misalnya linezolid dan klofazimin) untuk pengobatan TB-MDR/RR dan ZeNix, yaitu uji coba acak fase 3 yang dilakukan untuk menilai keamanan dan efektivitas berbagai dosis dan jangka waktu pengobatan linezolid plus bedaquiline dan pretomanid pada pasien TB-MDR/RR dengan resistensi tambahan terhadap fluorokuinolon (dengan atau tanpa resistensi terhadap obat yang dapat diinjeksi)

atau pada orang yang tidak responsif terhadap pengobatan TB-MDR/RR, Guidelines Development Group (GDG) menyimpulkan bahwa rejimen BPaLM yang terdiri dari bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg od – 26 minggu) dan moksifloksasin lebih direkomendasikan daripada rejimen jangka panjang yang saat ini digunakan untuk pasien terdiagnosa TB-MDR/RR.¹⁸

Uji kepekaan obat (*Drug Susceptibility Testing/DST*) terhadap fluorokuinolon sangat disarankan, tetapi tidak boleh ditunda inisiasi pengobatannya; bila tercatat resisten terhadap fluorokuinolon setelah dimulainya BPaLM, moksifloksasin harus dihentikan dan regimen dilanjutkan dengan BPaL saja (tanpa moksifloksasin). Jika hasil DST fluorokuinolon tidak tersedia, GDG menilai kemungkinan manfaat mempertahankan moxifloxacin sebagai bagian dari rejimen lebih besar daripada kerugiannya. Rejimen BPaLM juga lebih disarankan pemakaiannya daripada penggunaan rejimen 9 bulan yang saat ini direkomendasikan dengan 4 bulan etionamid atau dengan 2 bulan linezolid, dan lebih dari rejimen 18 bulan lebih lama pada pasien TB-MDR/RR-TB paru tanpa resistensi terhadap fluorokuinolon.¹⁸

Rekomendasi rejimen ini berlaku untuk hal-hal berikut ini:

- a. Orang dengan TB MDR/RR atau TB MDR/RR dan resisten terhadap fluorokuinolon (TB pre-XDR)
- b. Orang dengan TB paru terkonfirmasi dan semua bentuk TB ekstraparu kecuali TB SSP, *osteoarticular*, dan TB diseminata (TB milier)
- c. Orang dewasa dan remaja berusia 14 tahun ke atas
- d. Semua orang tanpa memandang status HIV
- e. Pasien dengan paparan kurang dari 1 bulan sebelumnya terhadap bedaquiline, linezolid, pretomanid, atau delamanid. Bila paparan lebih dari 1 bulan, pasien-pasien ini masih dapat menerima rejimen ini bila resistensi terhadap obat-obat spesifik dengan paparan tersebut telah disingkirkan

Rekomendasi ini tidak berlaku untuk wanita hamil dan menyusui karena terbatasnya bukti mengenai keamanan penggunaan pretomanid. Dosis yang direkomendasikan untuk linezolid adalah 600 mg sekali sehari, baik untuk rejimen BPaLM maupun BPaL.¹⁸

2.4 Sel Leukosit

Leukosit atau yang biasa disebut sel darah putih merupakan sel berinti yang terdiri atas granulosit dan agranulosit yang berfungsi dalam sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi. Neutrofil, eosinophil, dan basofil termasuk dalam jenis granulosit atau polimorfonuklear (PMN), sedangkan monosit dan limfosit termasuk dalam jenis agranulosit.¹⁹

Fungsi leukosit adalah sebagai pelindung tubuh dari terjadinya infeksi yang menyebabkan sel darah ini lebih banyak di jaringan. Normalnya, kadar leukosit di tubuh sebanyak 4.500 – 11.000/mm³. Kadar leukosit yang meningkat atau yang biasa disebut leukositosis dapat terjadi akibat kerusakan pada jaringan atau infeksi. Apabila terjadi inflamasi pada jaringan tubuh, leukosit akan berpindah ke jaringan yang sedang mengalami inflamasi melalui dinding kapiler dengan cara menembus pori-pori membran kapiler darah yang disebut dengan diapedesis secara amoebid.^{19,20}

2.5 Hitung Jenis Leukosit

A. Sel Neutrofil

Neutrofil memiliki bentuk bulat dengan ukuran 12-15 μm dengan sitoplasma berwarna kemerahan dan granula halus berwarna keunguan. Dari kelima jenis leukosit, neutrofil merupakan jenis sel darah putih yang paling banyak jumlahnya dalam sirkulasi darah dan merupakan jenis sel yang paling utama dalam kondisi terjadinya inflamasi akut yang bekerja dengan cara menghancurkan mikroba, terutama yang telah teropsonisasi, dan mengangkat jaringan-jaringan yang sudah rusak. Neutrofil segmen merupakan neutrofil yang matur, sedangkan neutrofil batang merupakan neutrofil imatur yang mampu bermultiplikasi secara cepat selama terjadinya infeksi akut. Setelah memasuki jaringan, neutrofil akan bekerja 1-2 hari dan sebagian besar akan mati.¹⁹

Jenis Sel Neutrofil	%
Segmen	50-65%
Batang	0-5%
Neutrofil Total	50-70%

Tabel 2.1 Jenis Sel Neutrofil²⁰

B. Sel Limfosit

Limfosit merupakan sel imunitas adaptif yang menjadi satu-satunya sel dalam tubuh yang berfungsi untuk ekspresi reseptor antigen spesifik untuk penentu tiap antigen yang berbeda, sehingga menjadi jenis leukosit yang paling banyak jumlahnya setelah neutrofil. Limfosit diproduksi di sumsum tulang, limpa, dan kelenjar limfoid.

Jenis limfosit yang matang di sumsum tulang disebut dengan limfosit B. Limfosit B ini merupakan bagian dari imunitas humoral (produksi antibodi) yang secara umum memiliki fungsi utamanya adalah membentuk antibodi. Jenis limfosit yang matang di timus disebut dengan limfosit T, yang bertanggungjawab dalam imunitas seluler, yaitu dengan cara mengatur dan mengaktifkan respon imun dan inflamasi dengan cara melepaskan sitokin. Pada orang dewasa sehat, normalnya kadar limfosit di tubuh sebanyak 1.000 – 4.800 μ l, dimana sebanyak 75-80% jumlah limfosit dalam darah merupakan limfosit T, dan sebanyak 10-15% merupakan limfosit B.²⁰

Terdapat sekelompok limfosit yang tidak memiliki penanda T maupun B, yang disebut dengan “*natural killer cells*” yang secara kimiawi menyerang sel asing atau sel kanker tanpa sensitisasi sebelumnya. Sel T dan sel B yang matur selanjutnya akan menuju organ limfoid perifer seperti kelenjar getah bening, limpa, serta jaringan limfoid mukosa dan kulit untuk menjadikannya inaktif.¹⁹

Jenis Sel Limfosit	%
Limfosit T	75-80%
Limfosit B	10-15%
Limfosit Total	20-40%

Tabel 2.2 Jenis Sel Limfosit²⁰

2.6 Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL)

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) merupakan biomarker inflamasi sederhana yang kuat, sehingga dapat digunakan sebagai indikator inflamasi sistemik. Biomarker inflamasi ini bekerja dengan cara menggabungkan dua aspek sistem imun, yaitu respon imun bawaan (*innate immune response*), terutama antara neutrofil, dan sistem imun adaptif (*adaptive immune response*), yaitu limfosit. Peningkatan jumlah neutrofil menandakan sedang terjadinya proses peradangan nonspesifik, sedangkan jumlah limfosit yang rendah menandakan tidak adekuatnya regulasi kekebalan tubuh seseorang.²¹ Perhitungan nilai RNL didapat dari pembagian jumlah neutrofil dan limfosit absolut dengan rumus:

$$\text{RNL} = \frac{\text{Jumlah neutrofil absolut}}{\text{Jumlah limfosit absolut}}$$

RNL telah diuji dan terbukti berhubungan dengan hasil, sehingga dapat digunakan sebagai faktor prognostik yang valid dalam berbagai proses inflamasi akut maupun kronis.²² RNL termasuk tindakan yang sederhana dan relatif murah serta dapat secara rutin dilakukan di rumah sakit tanpa ada tambahan biaya. Peningkatan yang terjadi pada nilai RNL berkaitan dengan meningkatnya jumlah neutrofil (neutrofilia) dan penurunan jumlah limfosit (limfopenia) di dalam perifer. Kondisi dimana terjadinya neutrofilia dan limfopenia secara bersamaan merupakan tanda terjadinya infeksi bakteri.²¹

2.7 Status Nutrisi

2.7.1 Definisi Status Nutrisi

Status nutrisi (*nutritional status*) merupakan kondisi ketika asupan gizi yang di dapat dari asupan makanan (*intake*) dengan kebutuhan zat gizi yang diperlukan (*required*) untuk metabolisme tubuh dalam keadaan seimbang. Setiap orang membutuhkan asupan gizi yang berbeda-beda, tergantung pada usia, jenis kelamin, aktivitas fisik, serta berat badannya.^{23,24}

2.7.2 Penilaian Status Nutrisi

Penilaian status gizi pada orang dewasa dapat dilakukan dengan 2 cara, yaitu secara langsung dan secara tidak langsung. Penilaian status gizi yang dilakukan secara langsung terdiri dari antropometri, klinis, biokimia, dan biofisik. Penilaian status gizi yang dilakukan secara tidak langsung adalah dengan cara survey konsumsi makanan, *statistic vital*, dan faktor ekologi. Salah satu cara penilaian status gizi yang relatif mudah untuk dilakukan adalah penilaian secara langsung, yaitu antropometri.²⁵

Seseorang dengan status nutrisi yang kurang (*underweight*) dapat menurunkan sistem imun pada tubuh, sehingga dapat meningkatkan risiko terkena penyakit, salah satunya meningkatkan risiko terkena TB paru akibat kurangnya protein, kalori, serta asupan zat besi. Namun, apabila kelebihan berat badan (*overweight* dan obesitas) hal ini juga dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit degeneratif. Salah satu parameter antropometri yang dapat dilakukan untuk menentukan status nutrisi seseorang adalah dengan menggunakan indeks massa tubuh (IMT).²⁵

Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan suatu alat ukur sederhana yang digunakan untuk mengklasifikasikan status gizi berdasarkan perhitungan kurang atau lebihnya berat badan seseorang. Penilaian menggunakan IMT ini tidak dapat digunakan pada seseorang yang masih dalam keadaan bertumbuh, seperti bayi, anak, remaja, serta pada seseorang dengan keadaan khusus, seperti edema, asites, dan hepatomegali. Ibu hamil yang mengalami penambahan berat badan, dan olahragawan yang sebagian besar tubuhnya terdiri dari otot juga tidak dapat menggunakan pengukuran IMT sebagai parameter dalam menentukan status nutrisi.^{25,26} Perhitungan IMT dapat dilakukan menggunakan dua parameter, yaitu dengan cara berat badan dalam kilogram (kg) dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (m²) dengan rumus:²⁵

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

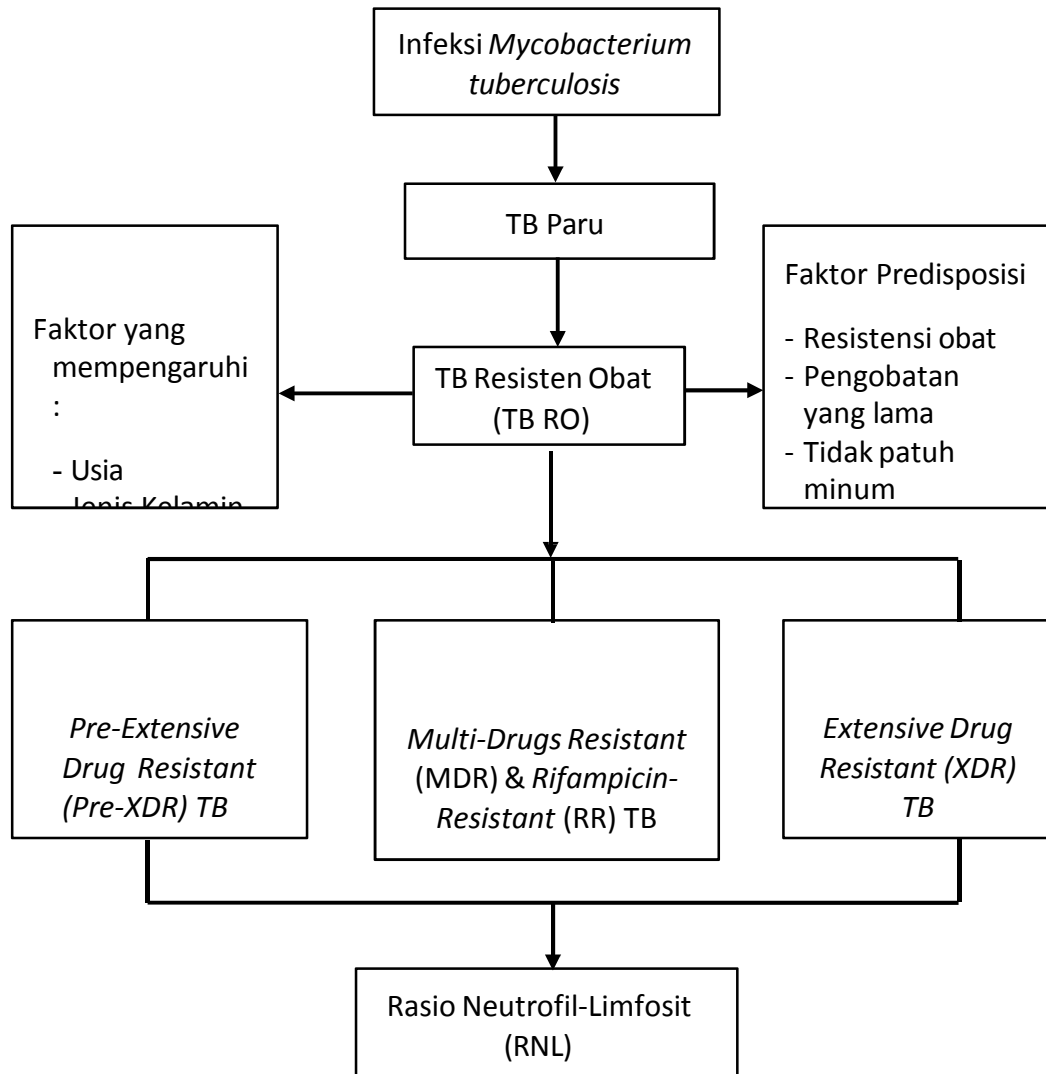
KLASIFIKASI	IMT
Berat badan kurang (<i>underweight</i>)	< 18,5
Normal	18,5 – 22,9
Kelebihan berat badan (<i>overweight</i>)	23 – 24,9
Obesitas I	25 – 29,9
Obesitas II	≥ 30

Tabel 2.3 Klasifikasi IMT Menurut WHO²⁷

KLASIFIKASI		IMT
Kurus	Berat	< 17,0
	Ringan	17,0 – 18,4
Normal		18,5 – 25,0
Gemuk	Ringan	25,1 – 27,0
	Berat	> 27

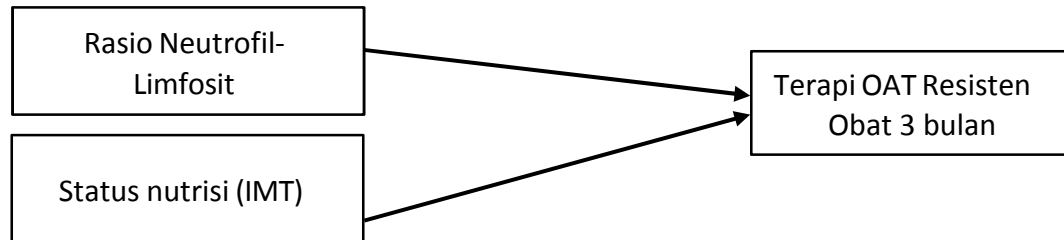
Tabel 2.4 Klasifikasi IMT Menurut KEMENKES²⁷

2.8 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan metode *cross sectional*.

3.2 Tempat & Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan September - Oktober 2023.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien TB MDR.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah semua pasien TB MDR yang sedang menjalani pengobatan selama periode Oktober 2022 - Maret 2023 di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan.

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel

Sampel yang digunakan pada penelitian ini diambil dari data rekam medis pasien TB MDR di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan periode Januari - Maret 2023 yang memenuhi kriteria inklusi.

3.4.2 Cara Pemilihan Sampel

Teknik pemilihan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan teknik *total sampling* yang memenuhi kriteria.

3.5 Kriteria Inklusi & Eksklusi

3.5.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien TB MDR yang berusia ≥ 18 tahun
- b. Pasien yang sudah menjalani terapi OAT minimal 3 bulan

3.5.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien yang menderita penyakit TB Ekstraparu

3.6 Prosedur Kerja

1. Survei awal rekam medis
2. Pengajuan *Ethical Clearance*
3. Pengajuan surat penelitian
4. Menentukan subjek yang memenuhi kriteria
5. Mengumpulkan data berdasarkan kriteria inklusi rekam medis rumah sakit
6. Melakukan analisis data
7. Melaporkan hasil penelitian

3.7 Identifikasi Variabel

3.7.1 Variabel Bebas : Terapi OAT RO

3.7.2 Variabel Terikat : Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) & Status Nutrisi

3.8 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Skala Ukur	Hasil Ukur
1.	Rasio Neutrofil- Limfosit (RNL)	Parameter laboratorium yang digunakan sebagai penanda terjadinya peradangan	Rekam medis	Numerik	- < 2,91
2.	Status Nutrisi (IMT)	Parameter sederhana untuk mengukur status nutrisi seseorang	Rekam medis	Kategorik	- <i>Underweight</i> (<18,5) - Normal (18,5 – 22,9) - <i>Overweight</i> (23 – 24,9) - Obesitas 1 (25 – 29,9) - Obesitas 2 (≥30)

Tabel 3.1 Definisi Operasional

3.9 Analisis Data

Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan tahap analisis berikut:

3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menggambarkan distribusi frekuensi variabel yang akan diteliti dan akan diolah untuk mengetahui rasio neutrofil-limfosit dan status nutrisi sebagai parameter konversi sputum terapi TB MDR sebelum dan sesudah 3 bulan terapi OAT di RSUP H. Adam Malik.

3.9.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat makna dan besar perbedaan antar variabel dengan menggunakan uji t berpasangan atau *t-test paired*.

