

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di negara berkembang. Hampir sepertiga penduduk dunia terinfeksi TB dan penyakit ini menimbulkan kematian hampir 3 juta orang per tahun dengan kasus tertinggi kedua setelah Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome (HIV/AIDS). TB merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi ini biasanya menyerang paru, namun bisa juga menyerang bagian tubuh lain. (Soni et al., 2020).

Pengobatan TB yang efektif memerlukan kombinasi obat TB bakterisida dan/atau bakteriostatik. Kombinasi rejimen ini merupakan terapi standar yang direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Terapi standar terdiri dari 2 tahap yaitu tahap awal/fase intensif dan tahap lanjutan. Pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) pada tahap awal bertujuan untuk menurunkan secara cepat jumlah kuman TB yang terdapat dalam tubuh pasien dan meminimalisasi risiko penularan. Tahap awal juga bertujuan untuk memperkecil pengaruh sebagian kecil kuman TB yang mungkin sudah resisten terhadap OAT sejak sebelum dimulai pengobatan. Durasi pengobatan tahap awal pada pasien sensitif obat adalah dua bulan. (Verma & Kaplowitz, 2013), (Faiz & Haque, 2020)

Pengobatan dilanjutkan dengan tahap lanjutan. Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa kuman TB yang tidak mati pada tahap awal sehingga dapat mencegah kekambuhan. Durasi tahap lanjutan berkisar antara 4-6 bulan. Pada fase intensif, pasien diberikan kombinasi 4 obat berupa Rifampisin (RIF), Isoniazid (INH), Pirazinamid (PZA) dan Etambutol (E) selama 2 bulan dilanjutkan dengan pemberian Isoniazid dan Rifampisin selama 4 bulan pada fase lanjutan. (Faiz & Haque, 2020), (Soedarsono et al., 2020)

Tantangan dalam pengobatan tuberkulosis terletak pada perlunya durasi pengobatan yang lama, pemberian obat yang berulang-ulang, dan toksisitas yang terkait. OAT memiliki efek samping ringan hingga berat. Efek samping yang timbul tidak hanya menyebabkan kematian dan kesakitan tetapi juga menyebabkan terhentinya pengobatan yang berdampak tidak tercapainya kesembuhan bahkan resistensi obat dapat timbul yang pada akhirnya menyebabkan kegagalan terapi. Salah satu komplikasi penting yang terkait dengan terapi OAT adalah hepatotoksitas. (Faiz & Haque, 2020), (Soedarsono et al., 2020)

Hepatitis imbas obat (HIO) dilaporkan terjadi pada 5 sampai 28 persen pasien yang menjalani pengobatan. Penelitian yang dilakukan oleh Perwitasari dkk menemukan bahwa insidensi hepatotoksitas di Indonesia dilaporkan mencapai 50 persen. Sebagian besar penelitian sebelumnya fokus pada pasien TB paru, sementara data terkait pasien TB ekstra paru masih terbatas. Tiga dari obat lini pertama yang digunakan untuk mengobati TB (INH, RIF, dan PZA) diketahui memiliki risiko HIO, meskipun hepatotoksitas dari RIF bersifat khusus dan paling kecil kemungkinannya. (Sun et al., 2016)

Sulit untuk mengukur risiko HIO berdasarkan variabilitas definisi yang digunakan, studi populasi, faktor risiko yang ada bersamaan, dan penggunaan terapi kombinasi. Namun, bila sebagai monoterapi untuk pengobatan TB laten, tingkat hepatotoksitas diperkirakan dengan INH dan 0,3%–2% dengan RIF. Risiko yang terkait dengan PZA secara individual sulit secara pasti karena obat ini tidak digunakan sebagai monoterapi, namun obat lini pertama yang paling sering menyebabkan kerusakan hati dan perkiraan risikonya yang dikaitkan berkisar antara 4,7%–58% bila dikombinasikan dengan agen lain. (Aithal, 2013)



HIO dapat berakibat serius, seperti gagal hati akut dan kematian. Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Molla dkk menunjukkan bahwa HIO juga dapat memengaruhi tingkat kesembuhan pasien TB dan berisiko lebih tinggi untuk mengalami kegagalan pengobatan, putus obat, serta mengalami relaps. Penelitian yang mengevaluasi faktor yang memengaruhi tingkat kesembuhan secara komprehensif, termasuk status pengobatan (baru, kambuh, putus obat) dan resistensi obat, masih jarang dilakukan di Indonesia. Memahami faktor yang memengaruhi HIO terhadap tingkat kesembuhan pasien TB menjadi penting untuk meningkatkan efektivitas pengobatan TB, mencegah terjadinya HIO dan komplikasi seriusnya serta meningkatkan kualitas hidup pasien TB. (Gupta et al., 2022), (Freire et al., 2023), (Molla et al., 2021)

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu "bagaimana faktor risiko hepatitis imbas obat terhadap tingkat kesembuhan pada pasien tuberkulosis paru?"

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui faktor risiko hepatitis imbas obat terhadap tingkat kesembuhan pada pasien tuberkulosis paru.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengidentifikasi faktor risiko terhadap kejadian hepatitis imbas obat anti tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru.
2. Mengidentifikasi tingkat kesembuhan pasien tuberkulosis paru.
3. Menganalisis pengaruh hepatitis imbas obat anti tuberkulosis terhadap tingkat kesembuhan pasien tuberkulosis paru.

1.4 Hipotesa Penelitian

Terdapat hubungan faktor risiko hepatitis imbas obat pasien tuberkulosis paru terhadap tingkat kesembuhan.

1.5 Manfaat Penelitian



1.5.1 Manfaat Akademis

1. Hasil penelitian ini diharapkan mampu membantu mahasiswa kedokteran, dokter spesialis paru dan tenaga kesehatan lainnya untuk lebih memahami tentang hepatitis imbas obat anti tuberkulosis, termasuk faktor-faktor risikonya, dampaknya terhadap pasien tuberkulosis dan penatalaksanaannya.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mengembangkan kurikulum pendidikan kedokteran yang lebih komprehensif tentang tuberkulosis dan hepatitis imbas obat anti tuberkulosis.

1.5.2 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini dapat membuka peluang penelitian baru tentang hepatitis imbas obat anti tuberkulosis, seperti penelitian tentang mekanisme terjadinya hepatitis imbas obat anti tuberkulosis, pengembangan obat baru untuk pencegahan dan pengobatan hepatitis imbas obat anti tuberkulosis, dan penelitian tentang intervensi non-farmakologis untuk mencegah hepatitis imbas obat anti tuberkulosis.

1.5.2 Manfaat Pengabdian Masyarakat

1. Hasil penelitian ini dapat membantu dokter untuk meningkatkan kualitas pelayanan pasien TB, termasuk pencegahan dan penatalaksanaan hepatitis imbas obat anti tuberkulosis.
2. Meningkatkan kualitas pelayanan pasien TB, diharapkan angka kesembuhan pasien TB dapat ditingkatkan.
3. Mencegah dan menatalaksana hepatitis imbas obat anti tuberkulosis, diharapkan kualitas hidup pasien TB dapat ditingkatkan.



BAB II

METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain retrospektif. Observasi dilakukan dengan pengambilan data rekam medis pada pasien tuberkulosis paru yang mengalami kejadian hepatitis imbas obat di RSUD Labuang Baji dan RSUP Wahidin Sudirohusodo.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Labuang Baji dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Pengumpulan data dan sampel pada pasien tuberkulosis paru yang mengalami hepatitis imbas obat. Waktu penelitian dilakukan bulan Januari – Maret 2025.

2.3 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien tuberkulosis paru yang terdiagnosis di RSUD Labuang Baji dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah semua pasien tuberkulosis paru yang mengalami HIO yang terdata di RSUD Labuang Baji dan RSUP Wahidin Sudirohusodo antara Juni 2023 sampai Juni 2024 melalui rekam medis dan memenuhi kriteria inklusi. Besar sampel diambil dengan perhitungan *total sampling*.

2.5 Besar Sampel

Minimal besar sampel dihitung menggunakan rumus uji kesesuaian:

$$n1 = n2 = \frac{Z^2 p(1-p)}{d^2}$$
$$n1 = n2 = \frac{1.96^2 (0.06)(1-0.06)}{0.05^2}$$
$$N1 = N2 \sim 86.6 \sim 87 \text{ orang}^*$$

Keterangan:

n = jumlah subjek

p = proporsi penderita HIO pada terapi OAT = 0.06

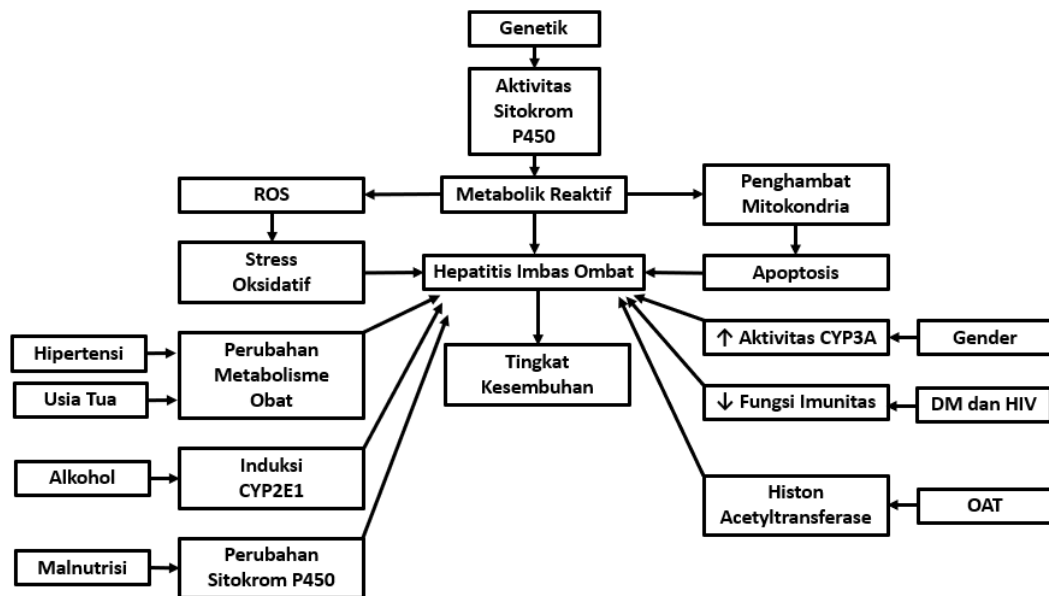
Z = deviasi standar normal pada α dengan signifikansi 0.05 = 1.96

d = perbedaan 5% bermakna

Berdasarkan perhitungan rumus diatas, maka minimal sampel penelitian ini adalah 86,6 sampel (87 sampel)

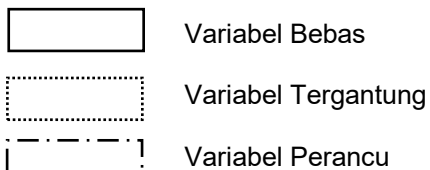
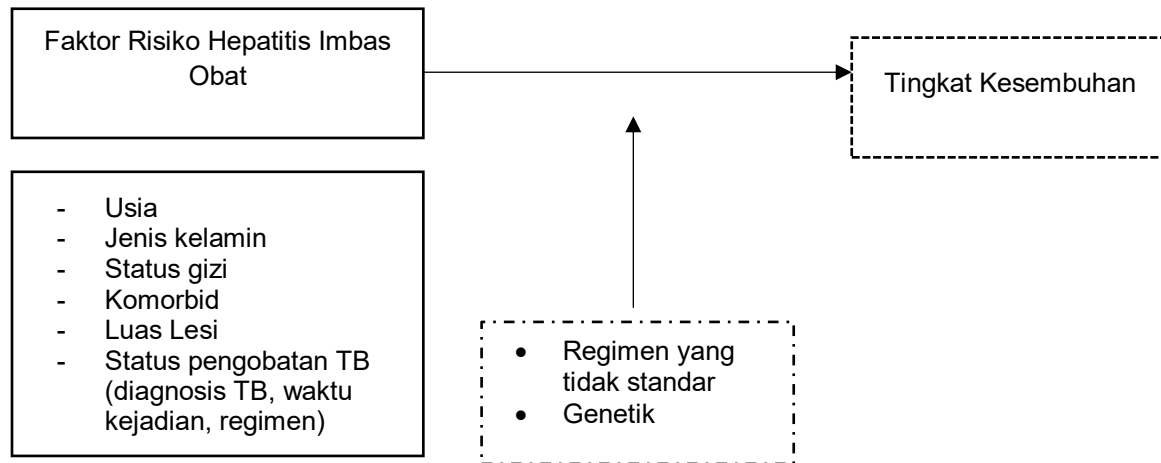


2.6 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep



2.8 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi

2.8.1 Kriteria inklusi

Kriteria inklusi adalah sampel atau populasi yang memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam penelitian. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien tuberkulosis paru yang mengalami hepatitis imbas obat dan terdata di RSUD Labuang Baji dan RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

2.8.2 Kriteria eksklusi

Kriteria eksklusi adalah sampel atau populasi yang tidak memenuhi syarat untuk masuk dalam penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini antara lain:

1. Pasien TB paru yang menggunakan obat hepatotoksik selain OAT.
2. Pasien yang data rekam medisnya tidak lengkap.
3. Pasien TB paru yang memiliki penyakit hepatitis kronik.
4. Pasien TB paru yang menggunakan regimen tidak standar.

2.9 Variabel Dan Definisi Operasional Variabel

2.9.1 Identifikasi Variabel

Variabel Bebas: faktor risiko hepatitis imbas obat yang terdiri dari usia, jenis kelamin, status gizi, riwayat alkohol, komorbid, riwayat pengobatan OAT. Variabel kebiasaan merokok tidak dianalisis karena telah diketahui secara luas sebagai faktor risiko terhadap kejadian tuberkulosis paru dan hepatitis imbas obat.

Variabel Tergantung: pasien menggunakan regimen yang tidak standar dan genetik.

Variabel Perancu: tingkat kesembuhan penyakit tuberkulosis.

2.9.2 Definisi Operasional

Beberapa definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Hepatitis imbas obat (HIO) adalah Peningkatan alanin aminotransferase (ALT) atau aspartat aminotransferase (AST) sebesar 3 kali atau lebih dari batas atas normal (ULN) disertai gejala (nyeri perut, mual, muntah, kelelahan yang tidak dapat dijelaskan atau penyakit kuning) atau peningkatan 5 kali atau lebih dari ALT atau AST tanpa gejala, yang terjadi selama pengobatan obat anti tuberkulosis yang didiagnosis oleh dokter spesialis Paru.

Objektif:

tingkatan ALT atau AST sebesar 3 kali atau lebih dengan gejala

tingkatan ALT atau AST sebesar 5 kali atau lebih tanpa gejala

terbentuknya ikterus tanpa sebab lain yang jelas



2. Pasien tuberkulosis adalah pasien yang terdiagnosis tuberkulosis paru dan sedang menjalani pengobatan anti tuberkulosis.

Kriteria Objektif:

Memiliki hasil pemeriksaan klinis, mikrobiologis, radiologis, atau histologis yang menunjukkan adanya infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*.

3. Usia adalah jumlah tahun yang telah dilalui oleh individu sejak tanggal lahir hingga tanggal mulai pengobatan. Usia diukur dalam satuan tahun dan dibagi menjadi 2 kategori:
- Usia < 50 tahun
 - Usia ≥ 50 tahun
4. Jenis Kelamin adalah kategori biologis yang membedakan individu berdasarkan karakteristik fisik dan genetik yang terkait dengan reproduksi. Dalam penelitian ini, jenis kelamin diukur dan dikategorikan sebagai berikut:
- Laki-laki: Individu yang teridentifikasi sebagai laki-laki berdasarkan karakteristik biologis.
 - Perempuan: Individu yang teridentifikasi sebagai perempuan berdasarkan karakteristik biologis.
5. Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah ukuran yang digunakan untuk menilai status berat badan seseorang berdasarkan tinggi dan berat badan. IMT dihitung dengan rumus $\text{Berat Badan (kg)} / \text{Tinggi Badan (m)}^2$
- Kategori IMT:
- <18,5 kg
 - ≥18,5 kg
6. Penyakit Penyerta adalah kondisi medis yang ada secara bersamaan dengan tuberkulosis dan dapat memengaruhi perjalanan penyakit. Penyakit penyerta yang dimaksud mencakup:
1. Diabetes Mellitus (DM): Suatu kondisi kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan sekresi insulin atau respons sel terhadap insulin.
Kriteria Objektif: Pasien yang memiliki riwayat DM yang terdiagnosis oleh dokter berdasarkan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah (puasa atau HbA1c).
 2. Hipertensi: Suatu kondisi di mana tekanan darah dalam arteri meningkat secara kronis.
Kriteria Objektif: Pasien yang memiliki tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg berdasarkan pengukuran tekanan darah yang dilakukan oleh tenaga medis.
 3. Infeksi HIV: Infeksi oleh virus *human immunodeficiency virus* yang dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh.

Kriteria Objektif: Pasien yang terdiagnosis HIV melalui hasil tes serologi yang valid.

Merujuk pada ukuran dan tingkat penyebaran infeksi TB dalam jaringan paru atau jaringan lainnya yang terlibat.

Kriteria Objektif:



Lesi Tidak Luas: Lesi yang terlihat pada pemeriksaan radiologi (seperti rontgen dada atau CT scan) yang menunjukkan lesi infiltrat tidak melebihi luas satu paru dan kavitas dengan diameter kurang dari 4 cm.

Lesi Luas: Lesi yang menunjukkan penyebaran yang lebih besar, termasuk terdapat kavitas berukuran ≥ 4 cm, kavitas bilateral dan lesi infiltrat melebihi luas satu paru, yang menunjukkan infeksi yang lebih parah.

8. Waktu Kejadian HIO adalah periode yang mengacu pada waktu antara dimulainya terapi OAT dan munculnya gejala atau tanda klinis yang menunjukkan terjadinya hepatotoksitas akibat obat.

Kategori waktu kejadian:

- <14 hari
- ≥ 14 hari

9. Regimen OAT adalah kombinasi spesifik dari obat-obatan yang dikonsumsi pasien untuk mengobati infeksi TB yang dirancang sesuai dengan kondisi pasien.

Kategori regimen OAT:

- 3 regimen
- 4 regimen

10. Tingkat kesembuhan pasien tuberkulosis adalah keadaan pasien tuberkulosis yang berhasil menyelesaikan pengobatan dengan obat anti tuberkulosis dan dinyatakan sembuh pada akhir pengobatan.

Kriteria Objektif:

- a. Sembuh: pasien menyelesaikan pengobatan dan pada akhir pengobatan hasil pemeriksaan bakteriologis negatif pada tb paru bakteriologis atau perbaikan klinis pada tb paru klinis.
- b. Tidak sembuh: pasien tidak menyelesaikan pengobatan atau pada akhir pengobatan hasil pemeriksaan bakteriologis masih positif pada tb paru bakteriologis atau tidak terjadi perbaikan klinis pada tb paru klinis.

2.10 Prosedur Penelitian

Pengumpulan data penelitian dilakukan dengan cara menggali riwayat rekam medis dengan melihat data demografis, riwayat penyakit dan gejala pasien, menggali pemeriksaan laboratorium (misalnya pemeriksaan ALT, AST, bilirubin) selama pengobatan tuberkulosis, mengumpulkan data terkait pengobatan tuberkulosis seperti jenis, kombinasi dan durasi pengobatan,

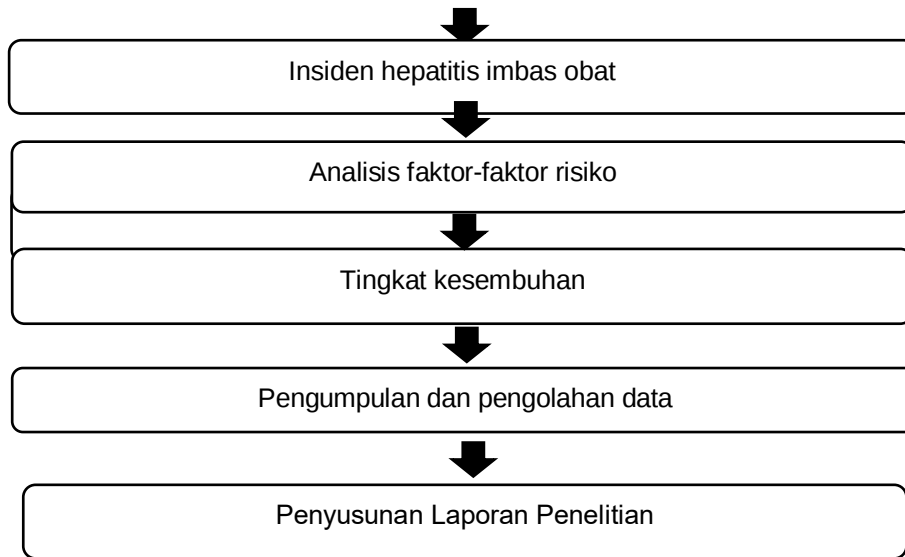


Penelitian

Populasi pasien tuberkulosis paru



Kriteria Inklusi & Eksklusi



Gambar 3. Alur Penelitian

2.12 Organisasi Penelitian

Susunan organisasi pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

Peneliti Utama : dr. Muh. Ridho Akbar

Peneliti merupakan peserta Program Pendidikan Dokter spesialis Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUH-RSUP Wahidin Sudirohusodo.

Pembimbing Materi I : Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISIR, MHPE

Pembimbing Materi II: dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)

2.13 Etik Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah mendapatkan sertifikat etik atau *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Surat permohonan penelitian dari Unit Pengelola Karya Tulis Ilmiah (UP-KTI) dan SMF Pulmonologi dan Respiratori RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar untuk diproses dan kemudian diserahkan kepada Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Pada setiap tindakan diperlukan persetujuan tertulis (*informed consent*) dari pasien atau keluarganya. Kepada subjek dan keluarganya diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan penelitian serta manfaat yang diharapkan dari penelitian ini. Setelah memahami dengan jelas, subjek atau keluarganya diminta untuk menandatangani surat persetujuan tidak keberatan untuk diikutsertakan dalam penelitian ini.

