

TINJAUAN LITERATUR: KETERLAMBATAN MEMULAI PENGobatan SEBAGAI SALAH SATU FAKTOR RISIKO HASIL AKHIR PENGobatan TUBERKULOSIS YANG BURUK

Mikyal Faralina¹, Tri Yunis Miko Wahyono², Fikri Wijaya³

¹Program Magister Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia,
Kampus UI Depok, Indonesia.

²Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Lantai 1
Gedung A, Kampus UI Depok, Indonesia.

³Pusat Informasi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas
Indonesia, Kampus UI Depok, Indonesia.

Email: mikyal@gmail.com

ABSTRAK

Kata kunci :

TB, terlambat, delay
treatment initiation, hasil
pengobatan, poor
treatment outcome.

Penelitian dan literatur terdahulu menyatakan bahwa terlambat terdiagnosis atau memulai pengobatan dapat memperburuk penyakit, meningkatkan risiko kematian dan peluang penularan TB di masyarakat. Terdapat banyak penelitian terdahulu terhadap hubungan keterlambatan memulai pengobatan dengan hasil akhir pengobatan yang buruk, yang menunjukkan hasil yang bervariasi. Penelitian ini dilakukan untuk menelaah secara ilmiah efek keterlambatan memulai pengobatan TB dan TB RO terhadap hasil akhir pengobatan yang buruk. Penelusuran literatur dilakukan dengan dengan metode PICO (population, intervention, comparators and outcome). mengakses database elektronik yang bersumber dari Embase, Proquest dan PubMed. Tujuh artikel didapat setelah melalui tahapan inklusi dan eksklusi yang ditetapkan, dengan wilayah penelitian di wilayah Asia dan Afrika. Hasil telaah menunjukkan keterlambatan memulai pengobatan berhubungan dengan hasil akhir pengobatan yang buruk. Kondisi pasien dengan koinfeksi HIV menjadi faktor yang memiliki asosiasi signifikan yang paling banyak diikuti dengan laki – laki, usia lebih tua, pasien yang berobat di Rumah Sakit, status DM positif, Pendidikan rendah, smear negatif, resistan fluoroquinolon, pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya, tuna wisma, dan tidak bekerja. Terlambat memulai pengobatan dapat menjadi salah satu faktor risiko yang menyebabkan hasil akhir pengobatan yang buruk pada pengobatan TB maupun TB resistan obat Perlu ada intervensi dan upaya untuk mengurangi penundaan pengobatan dan meningkatkan hasil pengobatan, yaitu dengan mengatasi permasalahan yang teridentifikasi di atas, dan permasalahan lain termasuk pusat inisiasi pengobatan TB-MDR yang tidak memadai, sentralisasi inisiasi pengobatan, keterbatasan sumber daya manusia, kemampuan edukasi, dan jumlah/singkatnya interaksi antara petugas kesehatan dan pasien/keluarga pasien.

ABSTRACT

Keywords:

TB, delay treatment
initiation, hasil
pengobatan, poor
treatment outcome

Previous research and literature state that delayed diagnosis or initiation of treatment can worsen the disease, increase the risk of death, and the likelihood of TB transmission in the community. There have been numerous previous studies on the relationship between delayed treatment initiation and poor treatment outcomes, showing varied results. This research was conducted to scientifically examine the effects of delayed initiation of TB and drug-resistant TB treatment on poor treatment outcomes. Literature review were performed using the PICO method (population, intervention, comparators, and outcome), accessing

electronic databases from PubMed, Embase, and Proquest. Seven articles were obtained after going through the defined inclusion and exclusion stages, covering research that is conducted in Asia and Africa. The review results indicate that delayed initiation of treatment is associated with poor treatment outcomes. Patient conditions with HIV coinfection are the most frequent significantly associated factor, followed by males, older age, patients treated in hospitals, positive DM status, low education, negative smear, fluoroquinolone resistance, patients with previous treatment history, homelessness, and unemployment. Delayed treatment initiation can be one of the risk factors leading to poor treatment outcomes in both TB and drug-resistant TB treatment. There is a need for interventions and efforts to reduce treatment delays and improve treatment outcomes by addressing identified issues above, and other issues including inadequate TB-MDR treatment initiation centers, centralized initiation of treatment, limitations in human resources, educational capabilities, and the quantity/quality of interactions between health workers and patients/families.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular penyebab utama kesehatan yang buruk dan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Sebelum terjadinya pandemi virus corona (COVID-19), TBC merupakan penyebab tertinggi kematian di dunia yang disebabkan oleh satu agen infeksi tunggal yang mana peringkatnya di atas HIV/AIDS. Selain itu, TB juga merupakan penyebab utama kematian pada orang dengan HIV dan penyebab utama kematian terkait resistensi antimikroba 1. Jumlah kematian yang disebabkan oleh TBC di dunia pada tahun 2022 adalah 1,13 juta yaitu hampir dua kali lipat jumlah kematian yang disebabkan oleh HIV/AIDS (0,63 juta) dan Kematian pasien TBC yang dihubungkan sebagai dampak pandemi COVID-19 jauh lebih tinggi dibandingkan pasien HIV/AIDS. Kematian akibat HIV/AIDS menunjukkan tren terus menurun antara tahun 2019 dan 2022. Berdasarkan laporan tahunan Program TB Nasional Kementerian Kesehatan tahun 2023, kematian karena TBC di Indonesia pada tahun 2021 diperkirakan sebesar 144.000 atau 52 per 100.000 penduduk dan kematian TBC-HIV sebesar 6.500 atau 2,4 per 100.000 penduduk³.

Selain itu, permasalahan lain dalam program TB adalah masih tingginya kasus TB Resistan Obat (TB RO). WHO memperkirakan kasus TB RO pada tahun 2021 adalah 450.000 orang dan 410.000 di tahun 2022 mengalami resisten rifampisin di seluruh dunia setiap tahunnya. Tantangan dalam penanggulangan TB RO di dunia diantaranya adalah jumlah penemuan yang masih di bawah target dan hasil akhir pengobatan yang masih rendah. UN high level meeting on TB menentukan target total pengobatan TB RO sebanyak 1.5 juta pasien selama 2018 – 2022, sedangkan saat ini total jumlah pasien TB RO yang telah diobati 2018 – 2022 baru mencapai 649.000 yaitu 43%, dan 825.00 (55%) untuk tahun 2018 – 2023. Tantangan lainnya adalah masih rendahnya angka keberhasilan pengobatan TB RO di global yaitu 60%. Tingginya angka putus berobat, yaitu lebih dari 25% sejak tahun 2011, merupakan penyebab utama menurunnya angka keberhasilan pengobatan. Di Indonesia, kematian yang lebih dari 15% merupakan penyebab kedua rendahnya angka keberhasilan pengobatan⁴). Berdasarkan laporan tahunan program TB pada tahun 2022

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

angka kematian pengobatan TB RO adalah 19%, LFU 17 % dan angka keberhasilan pengobatan 51%³.

Penemuan kasus dan inisiasi pengobatan TB yang cepat sangat penting untuk keberhasilan program pengendalian TB. Terlambat terdiagnosis atau memulai pengobatan dapat memperburuk penyakit, meningkatkan risiko kematian dan peluang penularan TB di masyarakat, pasien menjadi sumber penularan, diperkirakan setiap kasus infeksi dapat mengakibatkan 10-15 kasus infeksi sekunder⁵.

Menurut Kementerian Kesehatan dalam rencana akselerasi TB RO tahun 2020, tingginya kematian sering dihubungkan dengan keterlambatan diagnosis, kondisi klinis pasien DR-TB yang parah; keterlambatan dalam memulai pengobatan (termasuk karena menunggu hasil tes awal, mengantri untuk rawat inap saat memulai pengobatan), dan keterlambatan rujukan/penanganan pasien yang mengalami efek samping serius (Serious Adverse Events – SAE) ³. Dalam hal penelitian penelitian yang ada terkait faktor – faktor yang berkaitan dengan kematian TB resistan obat, keterlambatan memulai pengobatan seringkali bukan merupakan faktor signifikan yang berhubungan dengan hasil akhir pengobatan yang buruk (tidak diinginkan)^{6,7}.

Sehubungan dengan hal tersebut penulis bermaksud melakukan tinjauan literatur terkait Keterlambatan memulai pengobatan sebagai salah satu faktor risiko hasil akhir pengobatan TB yang buruk.

METODE

Proses tinjauan literatur dilakukan dengan menelusuri database elektronik yang memiliki database skala besar dengan banyak *academic journal* dan *current article*, yaitu Embase, Proquest dan dan PubMed. Pencarian dibatasi pada artikel yang terbit di tahun 2013 sampai 2023. Kata kunci yang digunakan peneliti pada tahap awal adalah “tuberculosis”, “tuberculosis” OR “drug resistant”, “therapy delay”, “delay treatment” OR “delay therapy” OR “therapy delay”, “death”, “death” OR “failure treatment”, “treatment failure” OR “treatment outcome”

Tabel 1. Populasi, Intervensi, Komparator, dan *Outcome*

PICO

Populasi :	Intervensi :	Komparator :	Outcome :
Pasien TB Resistan Obat yang memulai pengobatan dan memiliki hasil akhir pengobatan	Pasien TB Resistan Obat yang mengalami keterlambatan dalam memulai pengobatan TB RO	Pasien TB Resistan Obat yang tidak terlambat memulai pengobatan	Hasil akhir pengobatan meninggal, gagal dan LFU

Kriteria inklusi yang ditetapkan untuk inklusi pada proses tinjauan literatur ini yaitu 1) artikel yang berfokus pada pasien TB dan TB resistan Obat yang mengalami keterlambatan memulai pengobatan di Indonesia dan di dunia, 2) artikel dan tugas akhir yang berfokus pada hasil akhir pengobatan yang tidak diinginkan yaitu mencakup meninggal dunia, gagal pengobatan, LFU, 3)

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

artikel yang menggunakan bahasa Inggris dan bahasa Indonesia 4) artikel yang berjenis *research article*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu 1) artikel yang difokuskan pada pasien TB dan TB resistan obat pada kondisi khusus tertentu misal TB – HIV, TB – Diabetes melitus, TB pada pasien usia lanjut, TB di penjara, TB pada Wanita hamil, pasien TB dengan kondisi sakit keras, 2) artikel yang meneliti faktor – faktor penyebab terlambat pengobatan maupun faktor – faktor yang berhubungan dengan hasil akhir pengobatan yang tidak diinginkan, 4) artikel yang berjenis *non-peer reviewed research atau commentaries*. Pada tahap awal, literatur yang dipilih adalah artikel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi tersebut.

Artikel yang didapat dari setiap database disimpan ke dalam website rayyan.id untuk selanjutnya dilakukan screening terhadap kesamaan judul dan penulis (duplikasi). Setelah itu, dilakukan penilaian pada pada artikel dan tugas akhir yang eligible berdasarkan judul dan abstrak. Pada tahap akhir, artikel yang tidak lengkap dihapus dari daftar, dan dinilai berdasarkan jumlah sampel, teknik dan pengambilan sampel, potensi bias yang mungkin muncul, serta kesesuaian uji statistik yang digunakan. Artikel yang telah melalui tahap uji kelayakan dicatat dalam table yang berisi nama penulis, tahun terbit, tempat penelitian, design studi, Teknik sampling, variable yang diteliti, besar sample dan hasil penelitian berupa dampak keterlambatan pengobatan pada hasil akhir pengobatan yang buruk.

*Strengthening the reporting of observational studies in Epidemiology (STROBE) checklist*⁸ digunakan untuk penilaian kualitas masing – masing artikel. Penilaian dilakukan oleh penulis pertama secara mandiri. Setelah dilakukan penilaian awal berdasarkan 22 poin STROBE, penilaian kualitas penelitian dilakukan berdasarkan 7 kriteria, yaitu berdasarkan desain studi yang digunakan, ukuran sampel, *responses rate*, pengukuran outcome, analisis statistik, kontrol variabel perancu (confounding), keterbatasan penelitian. Skor yang akan diberikan untuk setiap studi yang ditelaah antara 0 hingga 7 poin (0 jika tidak ada). Nilai ≥ 6 poin dianggap berkualitas tinggi.

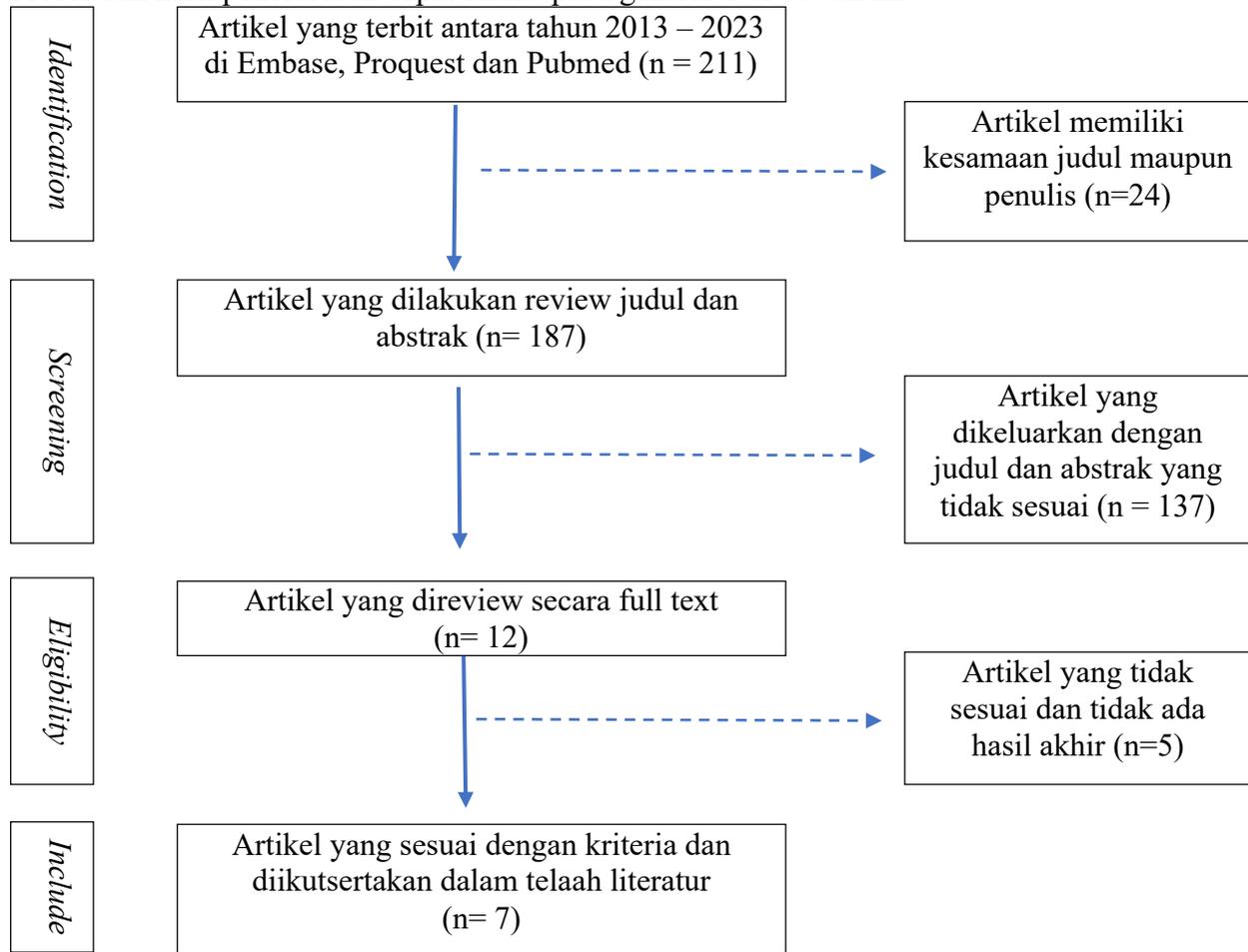
HASIL DAN PEMBAHASAN

Tinjauan literatur yang dilakukan menghasilkan 211 penelitian yang dipublikasi antara tahun 2013 – 2023. Setelah dilakukan pengecekan duplikasi, literatur memiliki judul dan nama penulis sama dikeluarkan. Tahap penyaringan (*screening*) dilakukan dengan menelaah kesesuaian judul dan abstrak berdasarkan PICO yang telah dijelaskan di atas. Artikel yang tidak sesuai dikeluarkan.

Pada tahap *eligibility*, penulis mereview seluruh artikel yang sesuai secara *full text* dan menghapus artikel yang tidak lengkap/tidak ada hasil, serta kesesuaian uji statistik yang digunakan. Setelah melalui tahap tersebut, penulis mendapatkan 7 artikel dengan teks lengkap yang sesuai dengan kriteria inklusi yang ditetapkan.

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

Proses dan hasil penelusuran dapat dilihat pada gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Alur Literatur review dengan metode PRISMA

Tinjauan literatur dilakukan terhadap 7 artikel. Informasi nama peneliti, tahun terbit, judul penelitian, tempat penelitian, desain studi, Teknik sampling, variabel yang diteliti, besar sampel, hasil penelitian dan penilaian kualitas dirangkum pada tabel 2. Tahun publikasi berada pada rentang 2014 – 2021, dengan lokasi tersebar di dua benua 43% di Asia dan 57% di Afrika. Sampel penelitian berkisar dari 330 – 18.100 pasien TB maupun TB MDR, dengan lama penelitian berkisar antara 1 – 5 tahun.

Keterlambatan memulai pengobatan

Berdasarkan penelitian terdahulu, terlambat terdiagnosis atau memulai pengobatan dapat memperburuk penyakit, meningkatkan risiko kematian dan peluang penularan TB di masyarakat pasien menjadi sumber penularan, karena setiap kasus infeksi akan mengakibatkan 10-15 kasus infeksi sekunder¹⁶. Banyak literatur mengenai hubungan antara keterlambatan memulai pengobatan dan hasil akhir pengobatan TB maupun TB RO dengan hasil hubungan asosiasi yang bervariasi.

Pemilihan titik potong terlambat memulai pengobatan (seringkali 1 bulan atau median) di hampir semua penelitian untuk penundaan pengobatan terlalu subjektif berdasarkan kondisi masing

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

– masing populasi penelitian atau standar di suatu negara⁹. Hasil telaah menemukan bahwa 6 dari 7 artikel memilih median hari keterlambatan pengobatan sebagai titik potong menentukan definisi keterlambatan memulai pengobatan. dengan range median 35 – 105 hari, yaitu secara berurutan dari yang paling kecil : 35 hari¹⁴, 53 dan 103 hari⁹, 60 hari¹², 84 hari¹³ 100 hari¹¹, 105 hari¹⁵. 1 penelitian di India menggunakan titik potong 30 hari^{14, 9, 12,13,11,15},

Hasil akhir pengobatan yang buruk (tidak diinginkan)

Hasil akhir pengobatan yang buruk atau tidak diinginkan dalam pengobatan TB adalah berdasarkan pedoman WHO, yaitu Meninggal, Gagal dan LTFU atau tidak ada hasil. Penelitian yang ditelaah menggunakan definisi yang sama dengan beberapa variasi diantaranya penelitian di Ethiopia yang hanya menghitung hasil akhir pengobatan meninggal dan gagal sebagai hasil akhir pengobatan yang buruk (tidak diinginkan).

Tujuh artikel yang telaah memiliki pemilihan variable covariat yang bervariasi. Tercatat 32 jenis covariat selain keterlambatan memulai pengobatan, yaitu (sesuai urutan paling banyak muncul) 1) usia dan gender terdapat pada enam dari tujuh literatur yang ditelaah, 2) tempat tinggal dan status HIV pada lima literatur; 3) pendidikan dan status resistansi pada tiga literatur; 4) regimen, lokasi pengobatan, delay total, status pernikahan, bentuk TB, hasil smear, pekerjaan, dan BMI pada dua literatur; selebihnya muncul pada satu publikasi yaitu : 5) status DM, Tipe resistansi, keparahan penyakit, kavitasi, Tindakan sebelum ke faskes, cara diagnosis, peningkatan berat badan pada bulan ke 2, edukasi pengobatan, riwayat pengobatan, penghasilan keluarga, area (berdasarkan dukungan pemerintah setempat), kelompok risiko, konversi dahak dan kepatuhan berobat.

Hasil juga menunjukkan bahwa semua artikel; menyatakan bahwa keterlambatan memulai pengobatan berhubungan dengan hasil akhir pengobatan yang buruk. Kondisi pasien dengan koinfeksi HIV menjadi faktor yang memiliki asosiasi signifikan yang paling banyak yaitu pada penelitian di Ethiopia, Rwanda, Guinea Bissau, dan Kyrgyz Republic dengan range aOR 1,93 – 8,46 kali¹⁰⁻¹⁴. Penelitian di Dalian, China dan Kyrgyz Republic menyatakan bahwa keterlambatan memulai pengobatan menyebabkan hasil akhir yang buruk signifikan pada pasien laki – laki^{9,14}.

Faktor – faktor signifikan lainnya adalah usia, pasien berobat di RS¹⁰, status DM positif⁹, Pendidikan rendah, smear negatif resistan fluoroquinolon, pasien dengan Riwayat pengobatan sebelumnya, tuna wisma, dan pengangguran⁹⁻¹⁴.

Satu penelitian di Yangon Vietnam¹ menyatakan keterlambatan memulai pengobatan menyebabkan hasil akhir yang buruk, akan tetapi menjadi tidak signifikan setelah penyesuaian dengan faktor risiko lainnya. Hubungan yang tidak signifikan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Swiss oleh Heibling P, tahun 2014^{15,16}.

Pembahasan

Tabel 2. Hasil temuan Tinjauan literatur

No	Nama Peneliti/ Tahun Terbit	Judul Penelitian	Tempat Penelitian	Desain Studi, Teknik Sampling, Variabel dan Besar Sampel	Hasil	Quality Assessment (0-7 poin)
1	Haoqiang J et.al 2021	Cut-off Points of Treatment Delay to predict Poor	Dalian, China – Asia	• Desain : Cohort retrospective	• Ketika waktu inisiasi pengobatan >53 hari, risiko	Tinggi

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

		outcomes among New Pulmonary TB cases in Dalian China : A Cohort Study		<ul style="list-style-type: none"> • Sampling : total sampling patient come to the selected HC during 1 Jan 2014 – 31 Dec 2019 • Variabel : <ul style="list-style-type: none"> - Karakteristik Demografi : usia, gender, wilayah tempat tinggal, pekerjaan. - Status Kesehatan : DM, jenis resistansi, keparahan, kavitasi pada paru paru • Sample size : 18.100 new TB patients 	<p>insidensi <i>poor treatment outcome</i> meningkat secara signifikan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pasien TB paru yang delay treatment laki – laki, berusia lebih tua, dan memiliki DM memiliki risiko untuk mengalami <i>poor treatment outcome</i> dibanding kelompok <i>reference</i> nya. 	
2	Abyot Asres, et al 2018	Delays to treatment initiation is associated with Tuberculosis treatment outcomes among patients on directly observed treatment shortcourse in Southwest Ethiopia : a follow up study	Southwest Ethiopia - Afrika 14 Health centers	<ul style="list-style-type: none"> • Desain: Cohort prospective • Sampling : Proportional sampling berdasarkan wilayah • Variabel : Gender, Usia, Pendidikan, tempat pengobatan, Tindakan sebelum datang ke faskes, cara diagnosis, status HIV, perubahan BB pada bulan kedua pengobatan, delay total, informasi ttg pengobatan 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien dengan keterlambatan pengobatan >30 hari risiko ketidak berhasilan pengobatannya menjadi 2x lipat • usia >65 tahun 3,83 x • ko-infeksi HIV 1,93 x • pengobatan di RS 3,78x 	Tinggi

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

				<ul style="list-style-type: none"> • Sample size : 735 pasien TB baru 		
3	J- C.S Ngabonziza et al 2020	Reduction of diagnostic and treatment delays reduces rifampicin-resistant tuberculosis mortality in Rwanda	Rwanda - Afrika	<ul style="list-style-type: none"> • Desain : longitudinal retrospective analysis • Sampling : Proportional Sampling • Variabel : Gender, usia, provinsi, status HIV, Riwayat pengobatan TB, Uji kepekaan pertama, tempat pengobatan, regimen, hasil akhir pengobatan • Sample size : 730 pasien 	<ul style="list-style-type: none"> • Total delay minimum 100 hari secara independent berhubungan dengan kematian aOR 2,45, 95% CI 1,35 – 4,46 • Koinfeksi HIV aOR 2,27, usia >54 th aOR 4,48 • Pengurangan waktu delay diagnosis dan pengobatan dapat mengurango kematian pada RR TB • Ketika delay (diagnosis) lama, pemberian regimen secara empiris dihubungkan dengan angka kematian yang lebih rendah. 	Tinggi
4	Senedu Bekele G, et al 2016	Total delay is associated with unfavorable treatment outcome among pulmonary Tuberculosis patients in West Gojjam Zone, Northwest Ethiopia: A prospective Cohort study	West Gojjam Zone - North west Ethiopia - Afrika	<ul style="list-style-type: none"> • Desain: Cohort prospektif • Sampling : random sampling to select study sites. All eligible sample in the selected HC • Variabel : Gender, usia, tempat tinggal, Pendidikan, status pernikahan, pekerjaan, penghasilan keluarga bulanan, status HIV, bentuk TB. 	<ul style="list-style-type: none"> • Median total delay adalah 60 hari • Total delay >60 hari lebih memungkinkan mengalami hasil pengobatan yang tidak baik 2,33 x • Status HIV positif 8,46 x 	Tinggi

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

				<ul style="list-style-type: none"> • Sample size : 706 pasien TB baru di 29 HC dan 1 RS 		
5	J Virefeldt et al 2014	Treatment delay affects clinical severity of tuberculosis : a longitudinal cohort study.	Guinea Bissau - Afrika	<ul style="list-style-type: none"> • Desain : Cohort prospektif • Sampling : total sampling patient come to the selected HC • Variabel : gender, usia, status pernikahan, Pendidikan, tempat tinggal, status HIV, hasil pemeriksaan smear, BMI, ethnic group, agama • Sample size : 973 pasien TB baru 	<ul style="list-style-type: none"> • Median delay pengobatan adalah 12,1 minggu • Risk factor yang ditemukan hubungan : Pendidikan rendah, HIV-1, HIV -2 koinfeksi, dan smear negative. 	Tinggi
6	Bolot Kyrbashov et al 2021	Time to Treatment and Risk Factors for Unsuccessful Treatment Outcomes among People Who Started Second-Line Treatment for Rifampicin-Resistant or Multi-Drug-Resistant Tuberculosis in the Kyrgyz Republic, 2021.	Kyrgyz Republic - Asia	<ul style="list-style-type: none"> • Desain : Cohort prospective • Sampling : total sampling patient come to the selected HC during 1 Jan 2014 – 31 Dec 2019 • Variabel : gender, usia, wilayah, tempat tinggal, kelompok risiko, status HIV, Tipe sakit TB • Sample size : 535 	<ul style="list-style-type: none"> • Secara keseluruhan, 136 pasien (25%) mempunyai hasil akhir pengobatan yang tidak berhasil. • Faktor risiko yang menyebabkan adalah tunawisma, resistensi terhadap flurokuinolon, status HIV yang tidak diketahui, riwayat pengobatan TBC, jenis kelamin laki-laki, dan pengangguran. • Hasil pengobatan dan interval dari diagnosis hingga memulai pengobatan patut dipuji. • Pengurangan lebih lanjut dalam hasil yang tidak berhasil 	Tinggi

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

					dapat dicapai melalui memastikan diagnosis tepat waktu dan akses terhadap SL-DST dan dengan mengurangi proporsi orang yang mangkir (LTFU)	
7	Ye Minn Htun et al 2018	<i>Delay in treatment initiation and treatment outcomes among adult patients with multidrug-resistant tuberculosis at Yangon Regional Tuberculosis Centre, Myanmar: A retrospective study</i>	Yangon, Vietnam - Asia	<ul style="list-style-type: none"> • Desain : Cohort retrospective • Sampling : systematic random sampling • Variabel : delay pengobatan, tipe pasien MDR, BMI, hasil pemeriksaan smear, konversi dahak, hasil akhir pengobatan, kepatuhan berobat • Sample size : 330 pasien MDR TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Penundaan pasca diagnosis dalam memulai pengobatan pada pasien TB-MDR cukup lama. • Median delay adalah 105 hari • Hasil penelitian menunjukkan bahwa pusat inisiasi pengobatan TB-MDR yang tidak memadai, sentralisasi inisiasi pengobatan, keterbatasan sumber daya manusia, merupakan faktor sistem kesehatan yang menunda inisiasi pengobatan tepat waktu dan implementasi program pengendalian TB yang efektif. • Perlunya intervensi segera untuk mengurangi keterlambatan pengobatan dan meningkatkan hasil pengobatan, termasuk 	Tinggi

					meningkatkan kapasitas diagnostik dengan Xpert MTB/RIF di tingkat kota, perluasan pusat inisiasi pengobatan MDR-TB yang terdesentralisasi, memastikan tenaga kesehatan produktif yang terdiri dari tenaga kesehatan terlatih, dan memberikan pendidikan kesehatan dan konseling kepatuhan pengobatan kepada pasien dan anggota keluarga.
--	--	--	--	--	--

Pembahasan

Berdasarkan literatur, keterlambatan diagnosis dan memulai pengobatan TB dapat mengakibatkan penyakit TB menjadi lebih serius, masa penularan menjadi lebih panjang dan meningkatkan risiko kemungkinan hasil pengobatan yang buruk, termasuk kematian dan resistensi obat⁹ Telaah literatur yang dilakukan penulis pada tujuh artikel ini menunjukkan hal yang serupa, bahwa keterlambatan memulai pengobatan berhubungan dengan hasil akhir pengobatan yang tidak diinginkan atau buruk, yaitu meninggal dan gagal dan *loss to follow up*.

Kondisi pasien dengan koinfeksi HIV menjadi faktor yang memiliki hubungan signifikan yang paling banyak yaitu pada lima dari tujuh pada penelitian, yakni di Ethiopia, Rwanda, Guinea Bissau, dan Kyrgyz Republic dengan range aOR 1,93 – 8,46 kali⁹⁻¹³. Penelitian tahun 2014 oleh Shankar, et.al menyatakan koinfeksi HIV secara independen meningkatkan risiko hasil yang tidak diinginkan karena interaksi dan toksisitas obat yang kompleks dan tumpang tindih serta sindrom inflamasi pemulihan kekebalan terkait TB¹⁷. Selain itu, peningkatan risiko juga dapat dihubungkan dengan kondisi keberadaan program kolaborasi TB/HIV yang baik, penelitian yang ada memperkirakan hasil yang lebih buruk jika tidak ada intervensi TB/HIV tersebut¹⁹.

Selain kondisi ko-infeksi HIV, hasil signifikan lainnya adalah pada pada pasien laki – laki^{8,13} yaitu pada penelitian yang dilakukan di Dalian, China dan Kyrgyz Republic. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian Mengesha et al di Ethiopia Selatan dimana laki-laki dua kali lebih mungkin mendapatkan hasil pengobatan TBC yang buruk dibandingkan perempuan²⁰. Hal ini mungkin disebabkan oleh paparan laki-laki yang relatif lebih tinggi terhadap kebiasaan merokok, bepergian jarak jauh karena alasan ekonomi dan konsumsi alkohol dibandingkan dengan perempuan. Namun temuan ini bertentangan dengan laporan penelitian yang dilakukan di kota Woldia tahun 2020 yang menyatakan sebaliknya²¹.

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

Faktor – faktor signifikan lainnya adalah usia, Penjelasan yang mungkin mengenai peningkatan hasil pengobatan yang buruk terkait dengan peningkatan usia mungkin disebabkan dengan peningkatan usia berhubungan dengan meningkatnya kemungkinan terkena penyakit penyerta, kepatuhan yang buruk, dan kemunduran psikologis secara umum, serta ketidakmampuan mencapai fasilitas Kesehatan^{8-10, 20}.

Pasien yang berobat di Rumah Sakit juga memiliki hubungan dengan hasil akhir pengobatan tidak diinginkan, hal tersebut dikaitkan dengan proporsi penundaan yang lebih tinggi untuk memulai pengobatan anti-TB (keterlambatan pasien sampai ke RS), dan pemberian pengobatan dengan rawat inap^{8,9,22}. Faktor faktor signifikan lainnya adalah status DM positif, pendidikan rendah, *smear* negatif, resistan fluoroquinolon, pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya, tuna wisma, dan pengangguran⁹⁻¹⁴.

Satu penelitian di Yangon Vietnam menyatakan keterlambatan memulai pengobatan menyebabkan hasil akhir yang buruk, akan tetapi menjadi tidak signifikan setelah penyesuaian dengan faktor risiko lainnya. Hubungan yang tidak signifikan ini konsisten dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan di Swiss oleh Heibling P, tahun 2014^{15,16}.

KESIMPULAN

Terlambat memulai pengobatan dapat menjadi salah satu faktor risiko yang menyebabkan hasil akhir pengobatan yang buruk pada pengobatan TB maupun TB resistan obat. Pada prinsipnya, setiap pasien harus selalu menerima perawatan yang efektif sesegera mungkin, karena kegagalan dalam mengobati penyakit dengan cepat dapat memperburuk kondisi penyakitnya dan menyebabkan penyakit lebih sulit diobati sehingga dapat berakibat buruk hingga kematian. Kondisi pasien dengan koinfeksi HIV menjadi faktor yang memiliki asosiasi signifikan yang paling banyak, kemudian faktor gender yaitu pada pasien laki – laki, usia, pasien yang berobat di Rumah Sakit, status DM positif, Pendidikan rendah, *smear* negatif, resistan fluoroquinolon, pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya, tuna wisma, dan tidak bekerja.

Perlu ada intervensi dan upaya untuk mengurangi penundaan pengobatan dan meningkatkan hasil pengobatan, diantaranya dengan mengatasi permasalahan yang teridentifikasi di atas dan permasalahan lain termasuk pusat inisiasi pengobatan TB-MDR yang tidak memadai, sentralisasi inisiasi pengobatan, keterbatasan sumber daya manusia, kemampuan edukasi, dan jumlah/singkatnya interaksi antara petugas kesehatan dan pasien/keluarga pasien^{11,15}

DAFTAR PUSTAKA

1. Fact Sheet Global TB Report 2022,WHO 2022, <https://www.who.int/publications/m/item/global-tuberculosis-report-2022-factsheet>
2. Global TB Report 2023 https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-tuberculosis/global-tuberculosis-report-2023/global-tb-report-2023-factsheet.pdf?sfvrsn=f0dfc8a4_4&download=true
3. Indonesia. Laporan Tahunan Program Penanggulangan TB tahun 2022, Kementerian Kesehatan, 2023.
4. Indonesia. Rencana Akselerasi Penanggulangan TB Resistan Obat Tahun 2019 – 2020, Kementerian Kesehatan RI, 2019
5. Paramasivam S, Thomas B, Chandran P, Thayyil J, George B, Sivakumar CP. Diagnostic delay and associated factors among patients with pulmonary tuberculosis in Kerala. *J Family*

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

- Med Prim Care. 2017 Jul-Sep;6(3):643-648. doi: 10.4103/2249-4863.222052. PMID: 29417023; PMCID: PMC5787970.
6. Aminah, Nenden Siti. Faktor yang Berhubungan dengan Keberhasilan Pengobatan Pasien TB Resistan Obat (TB RO) dengan Paduan Shorter Treatment Regimen (STR) di Indonesia Tahun 2017-2019. Depok:FKM-UI, 2020
 7. Deviernur, Shena Masyita . Faktor- Faktor yang Mempengaruhi Kematian Pasien Tuberkulosis Resistan Obat (TB RO) selama Masa Pengobatan di Indonesia. Depok : FKM-UI, 2023
 8. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 4(10): e297. doi:10.1371/journal.pmed. 0040297
 9. Ji H, et. al. Cut-off Points of Treatment Delay to Predict Poor Outcomes Among New Pulmonary Tuberculosis Cases in Dalian, China: A Cohort Study. *Infect Drug Resist*. 2021 Dec 19;14:5521-5530. doi: 10.2147/IDR.S346375. PMID: 34984007; PMCID: PMC8702986.
 10. Asres, A., Jerene, D. & Deressa, W. Delays to treatment initiation is associated with tuberculosis treatment outcomes among patients on directly observed treatment short course in Southwest Ethiopia: a follow-up study. *BMC Pulm Med* 18, 64 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0628-2>
 11. Ngabonziza JS, Habimana YM, Decroo T, Migambi P, Dushime A, Mazarati JB, Rigouts L, Affolabi D, Ivan E, Meehan CJ, Van Deun A, Fissette K, Habiyambere I, Nyaruhirira AU, Turate I, Semahore JM, Ndjeka N, Muvunyi CM, Condo JU, Gasana M, Hasker E, Torrea G, de Jong BC. Reduction of diagnostic and treatment delays reduces rifampicin-resistant tuberculosis mortality in Rwanda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020 Mar 1;24(3):329-339. doi: 10.5588/ijtld.19.0298. PMID: 32228764.
 12. Gebreegziabher SB, Bjune GA, Yimer SA (2016) Total Delay Is Associated with Unfavorable Treatment Outcome among Pulmonary Tuberculosis Patients in West Gojjam Zone, Northwest Ethiopia: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* 11(7): e0159579. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159579>
 13. Virenfeldt J, Rudolf F, Camara C, et al : Treatment delay affects clinical severity of tuberculosis: a longitudinal cohort study :*BMJ Open* 2014;4:e004818. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004818
 14. Kyrbashov B, Kulzhabaeva A, Kadyrov A, Toktogonova A, Timire C, Satyanarayana S, Istamov K. Time to Treatment and Risk Factors for Unsuccessful Treatment Outcomes among People Who Started Second-Line Treatment for Rifampicin-Resistant or Multi-Drug-Resistant Tuberculosis in the Kyrgyz Republic, 2021. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Aug 10;8(8):407. doi: 10.3390/tropicalmed8080407. PMID: 37624346; PMCID: PMC10459505.
 15. Htun YM, Khaing TMM, Aung NM, Yin Y, Myint Z, Aung ST, Soonthornworasiri N, Silachamroon U, Kasetjaroen Y, Kaewkungwal J. Delay in treatment initiation and treatment outcomes among adult patients with multidrug-resistant tuberculosis at Yangon Regional Tuberculosis Centre, Myanmar: A retrospective study. *PLoS One*. 2018 Dec 31;13(12):e0209932. doi: 10.1371/journal.pone.0209932. PMID: 30596734; PMCID: PMC6312206.
 16. Helbling P, Altpeter E, Egger J-M, Zellweger J-P. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2014; 144:w14053.

Tinjauan Literatur: Keterlambatan Memulai Pengobatan sebagai Salah Satu Faktor Risiko Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis yang Buruk

<https://doi.org/10.4414/smw.2014.14053> PMID: 25474040

17. Shankar EM, Vignesh R, Ellegård R, Barathan M, Chong YK, Bador MK, Rukumani DV, Sabet NS, Kamarulzaman A, Velu V, Larsson M. HIV-Myco**ba**cterium tuberculosis co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis. *Pathog Dis*. 2014 Mar;70(2):110-8. doi: 10.1111/2049-632X.12108. Epub 2013 Nov 25. PMID: 24214523.
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020 (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>).
19. Houben RMGJ, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PloS Medicine* 2016 (<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>, accessed 15 August 2022).
20. Alemu A, Bitew ZW, Worku T, Gamtesa DF, Alebel A. Predictors of mortality in patients with drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Jun 28;16(6):e0253848. doi: 10.1371/journal.pone.0253848. PMID: 34181701; PMCID: PMC8238236.
21. Kigozi G, Heunis C, Chikobvu P, Botha S, van Rensburg D. Factors influencing treatment default among tuberculosis patients in a high burden province of South Africa. *Int J Infect Dis*. 2017 Jan;54:95-102. doi: 10.1016/j.ijid.2016.11.407. Epub 2016 Nov 25. PMID: 27894985.
22. Mengesha MM, Gebremichael MA, Watumo D, Hallström IK, Jerene D (2022) Poor adult tuberculosis treatment outcome and associated factors in Gibe Woreda, Southern Ethiopia: An institution-based cross-sectional study. *PLOS Glob Public Health* 2(3): e0000161. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000161>
23. Getie A, Alemnew B. Tuberculosis Treatment Outcomes and Associated Factors Among Patients Treated at Woldia General Hospital in Northeast Ethiopia: An Institution-Based Cross-Sectional Study. *Infect Drug Resist*. 2020 Oct 6;13:3423-3429. doi: 10.2147/IDR.S275568. PMID: 33116661; PMCID: PMC7547773.
24. Sacks LV, Pendle S. Factors related to in-hospital deaths in patients with tuberculosis. *Arch Intern Med*. 1998 Sep 28;158(17):1916-22. doi: 10.1001/archinte.158.17.1916. PMID: 9759688.



This work is licensed under a
Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License