

Prediktor faktor kekambuhan tuberkulosis di kabupaten Bantul

Predictors of tuberculosis recurrence in the district of Bantul

Nooria Sukmaningtyas¹, Ning Rintiswati², Riris Andono Ahmad¹

Purpose: The purpose of this research was to identify associated factors of TB recurrence. **Methods:** The study design was a retrospective cohort. We used TB cases registered in Bantul regency data in 2003-2014 that consisted of 3418 patients. Sampling was conducted by non-random methods with purposive sampling based on inclusion criteria of 904 samples. The variables measured were: age, sex, drug swallowing supervisor, health service facility, socioeconomic and sputum conversion. We used the Cox proportional hazard model for data analysis to determine the rate of occurrence and timing of the occurrence of an event. **Results:** Male sex (HR = 0.91; p-value = 0.17) age > 40 years (HR = 1.03; p-value = 0.59), low income (HR = 0.89; p-value = 0.11) were not predictors of TB recurrence, while hospital treatment (HR = 0.81; p-value = 0.00), no sputum conversion (HR = 0.58; p-value = 0.00), treatment failure (HR = 0.49; 95% CI: 0.37-0.64), and treatment of less than 6 months (HR = 0.008; 95% CI: 0.00-0.07) were predictors of TB recurrence. There were 56 (6.18%) of 904 patients who experienced relapse after cured or failed treatment. The average patient relapsed after 17 months of completion of the first treatment. **Conclusion:** Health facilities, sputum conversion, end-of-treatment status and duration of treatment are pulmonary TB recurrence factors, and as a result can be used to predict TB recurrence in the district of Bantul.

Keywords: tuberculosis; recurrence; DOTS programs; retrospective cohorts

Dikirim: 14 Juli 2016

Diterbitkan: 1 September 2016

¹Departemen Biostatistik, Epidemiologi, dan Kesehatan Populasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada (Email: nooria13@gmail.com)

²Pusat Kedokteran Tropis, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada

PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis (TB) tanpa pengobatan setelah 5 tahun dapat menyebabkan 50% penderita meninggal, 25% sembuh dengan daya tahan tubuh yang tinggi dan 25% sebagai kasus kronis yang tetap menular. Saat ini 60% pasien tuberkulosis mencari pengobatan di rumah sakit, sehingga penerapan strategi *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS) di rumah sakit juga sangat membantu penemuan pasien TB (1).

Indikator keberhasilan pengobatan TB di Kabupaten Bantul sudah baik, terlihat dari pencapaian angka konversi (80%) dan angka kesembuhan (85%) yang sudah mencapai target nasional. Namun, angka penemuan kasus TB belum mencapai target. Pada tahun 2012 di Kabupaten Bantul pasien baru TB sebesar 501 (3,6%) mengalami kekambuhan TB. Kekambuhan adalah keadaan penderita tuberkulosis yang sudah mendapatkan pengobatan dan telah dinyatakan sembuh, kemudian kembali dinyatakan BTA positif dan melakukan pengobatan kembali (1).

Kekambuhan dapat dijadikan ukuran penting dalam keberhasilan jangka panjang pengobatan. Kekambuhan rata-rata terjadi setelah 1-3 tahun pasien dinyatakan sembuh (2-4). Kekambuhan disebabkan oleh banyak faktor. Faktor sosial ekonomi yang berhubungan adalah kemiskinan (5), tingkat pendidikan, umur dan jenis kelamin. Gaya hidup yang tidak sehat seperti merokok dan mengonsumsi alkohol merupakan hal yang meningkatkan risiko kambuh pada penderita tuberkulosis (6).

Kekambuhan terjadi karena dua penyebab yaitu kambuh karena terinfeksi kuman baru (re-infeksi) dan kambuh karena kuman dalam tubuh aktif kembali (re-aktivasi). Penelitian ini tidak membedakan keduanya. Melihat kekambuhan TB yang sering terjadi, penelitian dengan tujuan untuk mengetahui faktor yang berhubungan dengan kekambuhan TB ini perlu dilakukan.

METODE

Desain penelitian yang digunakan adalah kohort retrospektif yang dilakukan di Kabupaten Bantul, Yogyakarta. Data yang digunakan adalah register TB kabupaten Bantul tahun 2003-2014 terdaftar ada 3418 pasien. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *non random* dengan *purposive sampling*. Berdasarkan kriteria inklusi terdapat 904 sampel. Pasien TB anak, pasien meninggal, data tidak lengkap tidak diikuti sertakan dalam penelitian ini (Gambar 1).

Variabel yang diukur adalah usia, jenis kelamin, fasilitas pelayanan kesehatan, konversi dahak, sosial ekonomi, status akhir pengobatan dan lama pengobatan. Analisis data menggunakan uji *cox regression proportional hazard* dengan tingkat kemaknaan $p \leq 0,05$. Jika nilai p lebih kecil dari 0,05 maka ada hubungan yang bermakna antara variabel tersebut, sedangkan hazard rasio (HR) digunakan untuk melihat kejadian kekambuhan TB. Analisis ini untuk menentukan kejadian serta kapan terjadinya suatu *event* (7).

HASIL

Berdasarkan hasil analisis, distribusi karakteristik pasien adalah sebagai berikut, 54,42% berusia lebih dari 40 tahun, 45,58% berusia di bawah 40 tahun. Pasien berjenis kelamin laki-laki sebesar 58,30%, sedangkan yang berjenis kelamin perempuan sebesar 41,70%. Fasilitas kesehatan yang banyak dikunjungi pasien adalah puskesmas yaitu sebesar 74,45%, sedangkan rumah sakit dan klinik hanya sebesar 25,55%. Pasien dengan konversi dahak setelah pengobatan fase intensif hanya berjumlah 16,37%, sedangkan 83,63% pasien tidak konversi dahak.

Berdasarkan status ekonomi, 43% pasien berpendapatan tinggi sedangkan 56,53% berpendapatan rendah. Sebesar 843 (93,25%) pasien sembuh setelah pengobatan lengkap dan hanya 61 (6,75%) yang mengalami kegagalan pengobatan. Seluruh pasien TB diawasi oleh anggota keluarga masing-masing selama pengobatan dan hanya pasien MDR saja yang pengobatan TB diawasi langsung oleh petugas kesehatan. Pasien yang mengalami kekambuhan sebesar 6,19%, sedangkan 93,81% pasien tidak mengalami kekambuhan.

Terdapat 93,25% pasien sembuh dalam pengobatan, hanya 52,21% pasien yang tepat pengobatan selama 6 bulan dan terdapat 6,19% pasien yang mengalami kekambuhan. Seluruh pasien dalam penelitian ini merupakan pasien yang melakukan pengobatan dipantau oleh keluarga.

Hasil analisis bivariat (Model 1) menunjukkan bahwa jenis kelamin, kelompok usia tahun, sosial ekonomi dan status pengobatan, bukan merupakan prediktor kekambuhan karena nilai $p\text{-value} > 0,05$, sedangkan fasilitas kesehatan, konversi dahak dan lama pengobatan merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kekambuhan karena memiliki nilai $p\text{-value} < 0,05$. Variabel tersebut tidak semuanya memiliki HR yang tinggi hanya pada variabel kelompok usia dan status pengobatan memiliki $HR > 1$, variabel lainnya

memiliki $HR < 1$, artinya variabel tersebut menjadi variabel protektif terhadap kekambuhan TB (Model 1).

Model 2 menunjukkan adanya perubahan risiko kekambuhan TB setelah variabel dianalisis secara bersamaan. Fasilitas kesehatan, konversi dahak, status pengobatan dan lama pengobatan adalah variabel yang berpengaruh terhadap kekambuhan TB. Terjadi perubahan HR pada fasilitas kesehatan naik menjadi $HR = 0,82$, lama pengobatan naik menjadi $HR = 0,08$ sedangkan konversi dahak turun menjadi $HR = 0,58$ dan status pengobatan menjadi turun $HR = 0,49$.

Variabel yang bermakna di Model 2 juga menunjukkan hal serupa pada Model 3. Perubahan HR hanya terjadi pada variabel fasilitas kesehatan yaitu menurun menjadi $HR = 0,81$ dan lama pengobatan menurun menjadi $HR = 0,00$, kedua variabel lainnya konversi dahak dan status pengobatan tetap.

Fasilitas Kesehatan. Fasilitas kesehatan berhubungan dengan kekambuhan, dalam hal ini RS/Klinik. Keberadaan puskesmas sebagai sarana pengobatan memiliki risiko 20% lebih besar dari pada di rumah sakit.

Secara teori tidak ada perbedaan pengobatan TB di puskesmas atau RS/klinik karena prosedur dan tata-laksana penemuan hingga pengobatan sama di setiap UPK pemerintah maupun swasta (program DOTS), nilai ini menunjukkan bahwa kasus kekambuhan TB pada tahun 2003-2014 di puskesmas memiliki proporsi kekambuhan yang lebih tinggi. Puskesmas menjadi fasilitas utama yang disediakan pemerintah dalam penanggulangan pengobatan TB dengan program DOTS. Sebanyak 74,45% pasien melakukan pengobatan TB di puskesmas dan 25,55% melakukan pengobatan di RS/Klinik (1,5).

Konversi Dahak. Pasien yang tidak konversi dahak memiliki risiko kekambuhan 0,59 kali lebih besar dibanding pasien yang tidak konversi dahak secara statistik signifikan $p\text{-value} > 0,05$. Pasien TB dengan riwayat pengobatan konversi dahak memiliki perbedaan risiko sebesar 41% dibanding pasien yang tidak konversi dahak. Model 2 dan model 3 menunjukkan penurunan risiko kekambuhan pada pasien yang tidak konversi dahak menjadi $HR = 0,58$. Pada model 1 dan model 3, rentang CI menjadi lebih dekat dibandingkan model 2, namun model 1 memiliki HR yang lebih tinggi dibandingkan model 3, sehingga pada model ini konversi dahak menunjukkan risiko yang lebih besar terkait kekambuhan TB. Menurut Departemen Kesehatan, apabila pada akhir fase intensif (bulan ketiga) menunjukkan BTA positif maka diduga resisten

terhadap OAT, sehingga perlu dilakukan uji resistensi obat pada dahak pasien (5).

Tabel 1. Analisis multivariabel

Variabel	Model 1	Model 2	Model 3
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Jenis Kelamin	0,84 (0,73-0,96)	0,91 (0,79-1,04)	-
Kelompok Usia	1,1 (0,96-1,25)	1,03 (0,90-1,18)	-
Fasilitas Kesehatan	0,80* (0,68-0,93)	0,82* (0,71-0,96)	0,81* (0,70-0,94)
Konversi dahak	0,59** (0,50-0,71)	0,58* (0,48-0,70)	0,58* (0,49-0,70)
Sosial Ekonomi	0,90 (0,79-1,03)	0,89 (0,78-1,02)	-
Status pengobatan	1,25 (0,92-1,71)	0,49* (0,37-0,65)	0,49* (0,37-0,64)
Lama pengobatan	0,05* (0,04-0,08)	0,008* (0,00-0,01)	0,008* (0,00-0,07)

Keterangan: *nilai signifikan. Hazard rasio dianalisis menggunakan *cox proportional*

Status Pengobatan. Pasien yang gagal pengobatan memiliki risiko kekambuhan 1,25 kali lebih besar dibanding pasien yang sembuh, namun tidak menunjukkan angka yang bermakna. Pasien TB yang memiliki riwayat TB sebelumnya dan gagal pengobatan memiliki perbedaan risiko sebesar 25% lebih besar dibanding pasien yang sembuh. Model 2 dan model 3 menunjukkan perubahan angka risiko kekambuhan menjadi $HR = 0,49$ dan menunjukkan angka yang bermakna. Pada model 3, rentang CI menjadi lebih jauh 0,01 poin dibandingkan model 2, namun model 1 memiliki HR yang lebih tinggi dibandingkan model 3, sehingga pada model 2 status pengobatan lebih menunjukkan besarnya risiko kekambuhan TB.

Sebanyak 48% dari 74% pasien kambuh merupakan pasien yang mengalami kegagalan berobat dan besarnya risiko kekambuhan adalah 4,1 kali dibanding yang tidak gagal pengobatan (6). Di Vietnam, diantara pasien yang telah sembuh, terdapat 8,6% pasien kambuh, sedangkan total terdapat 15% telah meninggal atau kambuh setelah berhasil diobati (8). Pasien yang gagal dalam pengobatan umumnya adalah orang-orang dengan pengobatan gagal sebelumnya.

Prevalensi TB resisten OAT di antara kasus TB baru adalah sebesar 2%, dan 12% diantara kasus pengobatan ulang (kambuh) (5). Terdapat 12 dari 16 orang yang kambuh karena re-infeksi yang kambuh di Cape Town, Afrika Selatan (9).

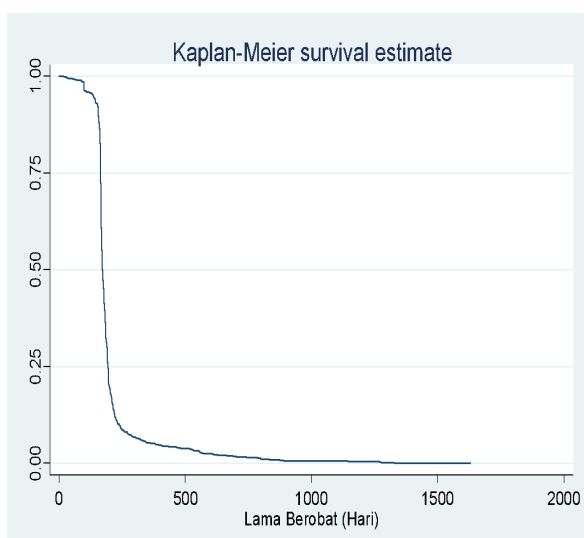
Kasus kekambuhan ditemukan 10%-30% dari semua kasus TB yang lemah dalam melaksanakan program pengendalian tuberkulosis, terutama pasien yang tidak menggunakan obat rifampisin setidaknya 6 bulan, dimana hal ini memberi kontribusi besar ter-

hadap penularan infeksi di dalam rumah (10). Pasien kambuh TB lebih banyak ditemukan daripada pasien baru BTA positif di Afrika Selatan (11).

Lama pengobatan. Lama pengobatan memiliki memiliki $p\text{-value}=0,00$ dan HR 0,12 artinya pasien yang melakukan pengobatan lebih/kurang dari 6 bulan akan lebih besar 0,12 kali berisiko mengalami kekambuhan dibanding dengan pasien TB yang berobat tepat waktu 6 bulan.

Pengobatan TB selama kurang/lebih dari 6 bulan memiliki HR 0,05 dan $p\text{-value}>0,00$, artinya pengobatan kurang/lebih dari 6 bulan 0,05 kali lebih besar dibandingkan dengan pengobatan 6 bulan. Pasien yang menyelesaikan pengobatan dengan kurang/lebih dari 6 bulan (tidak tepat waktu) memiliki perbedaan risiko kekambuhan sebesar 5% dengan pasien yang menyelesaikan pengobatan tepat 6 bulan model 2, menunjukkan risiko kekambuhan pada pasien dengan lama pengobatan kurang/lebih dari 6 bulan meningkat menjadi 0,08, artinya risiko kekambuhan karena faktor lama pengobatan meningkat 3%.

Pasien TB di India mengalami kekambuhan di satu tahun pertama setelah pengobatan(3) sebanyak 8,6% pasien TB di Vietnam melakukan pengobatan kembali (kambuh) pada 19 bulan pertama setelah kesembuhan (4). Pada penelitian *systematic review* angka kekambuhan terbesar terjadi di India yaitu sebanyak 10% dimana jumlah ini merupakan yang paling tinggi diantara negara-negara lain (12).



Gambar 2. Grafik Kaplan-Meier Survival

Pada pasien yang dinyatakan kambuh, terdapat 20 (35%) pasien telah mengalami kekambuhan pada satu tahun pertama setelah selesai pengobatan kategori 1. Rentang waktu yang dibutuhkan pasien TB untuk

kambuh rata-rata 500 hari atau 17 bulan setelah pengobatan pertama tanpa memisahkan pasien yang gagal berobat, putus berobat, pindah atau *default*. Ada juga pasien yang butuh waktu 1500 hari untuk mengalami kekambuhan TB.

SIMPULAN

Konversi dahak, fasilitas kesehatan, status akhir berobat dan lama berobat merupakan faktor penyebab kekambuhan, sehingga hal ini tepat untuk memprediksi kekambuhan pada pasien TB di Kabupaten Bantul. Rata-rata pasien kambuh setelah 17 bulan selesai pengobatan pertamanya.

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor yang berhubungan dengan kekambuhan TB

Metode: Desain penelitian adalah kohort retrospektif dengan menggunakan data register TB kabupaten Bantul tahun 2003-2014 dan yang terdaftar ada 3418 pasien. Variabel yang diukur adalah usia, jenis kelamin, pengawas menelan obat, fasilitas pelayanan kesehatan, sosial ekonomi dan konversi dahak. Analisis data menggunakan *cox proportion hazard model* untuk menentukan kejadian serta kapan terjadinya suatu *event*. **Hasil:** Jenis kelamin laki-laki (HR=0,91 $p\text{-value}=0,17$) usia >40 tahun (HR=1,03 $p\text{-value}=0,59$), penghasilan rendah (HR=0,89 $p\text{-value}=0,11$) bukan merupakan prediktor kekambuhan TB, sedangkan pengobatan di rumah sakit (HR=0,81 $p\text{-value}=0,00$), tidak konversi dahak (HR=0,58 $p\text{-value}=0,00$), kegagalan pengobatan (HR=0,49 95%CI 0,37-0,64), dan pengobatan kurang/lebih dari 6 bulan (HR=0,008 95%CI 0,00-0,07) merupakan prediktor kekambuhan TB. Terdapat 56 (6,18%) dari 904 pasien yang mengalami kekambuhan setelah sembuh atau gagal dalam pengobatan. Rata-rata pasien kambuh setelah 17 bulan selesai pengobatan pertamanya. **Simpulan:** Fasilitas kesehatan, konversi dahak, status akhir pengobatan dan lama pengobatan merupakan faktor kekambuhan TB paru, sehingga tepat untuk memprediksi kekambuhan TB di Kabupaten Bantul.

Kata kunci: tuberkulosis; kekambuhan; program DOTS; kohort retrospektif

PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Jakarta : Kementerian Kesehatan RI, 2014.
2. Lee PH, Lin HC, Huang AS, Wei SH, Lai MS, Lin HH. Diabetes and risk of tuberculosis relapse: nationwide nested case-control study. *PloS one*. 2014 Mar 24;9(3):e92623.
3. Yatin D, Usha D, Chhaya D. Relapse following directly observed therapy short course (DOTS)-a follow up study. *Indian journal of tuberculosis*. 2000;47(4):233-6.
4. Datiko DG, Lindtjørn B. Tuberculosis recurrence in smear-positive patients cured under DOTS in southern Ethiopia: retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2009 Dec;9(1):348.
5. Kemenkes. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksanan Tuberkulosis. Jakarta : Kementrian Kesehatan R1. 2013.
6. Dooley KE, Lahlou O, Knudsen J, Elmessaoudi MD, Cherkaoui I, El Aouad R. Risk factors for tuberculosis treatment failure, default, or relapse and outcomes of retreatment in Morocco. *BMC public health*. 2011 Dec;11(1):140.
7. Kleinbaum, DG, Klein, M. *Survival Analysis*. Atlanta : Springer. 2005.
8. Vree M, Huong NT, Duong BD, Sy DN, Van LN, Hung NV, Co NV, Borgdorff MW, Cobelens FG. Survival and relapse rate of tuberculosis patients who successfully completed treatment in Vietnam. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2007 Apr 1;11(4):392-7.
9. van Rie A, Warren R, Richardson M, Victor TC, Gie RP, Enarson DA, Beyers N, van Helden PD. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *New England Journal of Medicine*. 1999 Oct 14;341(16):1174-9.
10. Chaisson, RE, Churchyard, GJ. Recurrent Tuberculosis: Relapse, Reinfection, and HIV. *The Journal of Infectious Disease*. 2010. pp. 201: 653-655.
11. Verver S, Warren RM, Beyers N, Richardson M, van der Spuy GD, Borgdorff MW, Enarson DA, Behr MA, van Helden PD. Rate of Infection Tuberculosis after Successful Treatment is Higher than Rate of New Tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005 pp. 171: 1430-1435.
12. Azhar GS. DOTS for TB relapse in India: A systematic review. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2012 Apr;29(2):147.

