



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBANDINGAN HASIL PENGOBATAN DAN EFEK SAMPING
OBAT ANTITUBERKULOSIS KATEGORI I ANTARA
PADUAN MENGGUNAKAN DOSIS HARIAN DENGAN
PADUAN MENGGUNAKAN DOSIS BERSELANG SEBAGIAN
PADA TUBERKULOSIS PARU**

TESIS

**WILLIAM
1406667261**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FARMAKOLOGI KLINIK
JAKARTA
2019**



UNIVERSITAS INDONESIA

**PERBANDINGAN HASIL PENGOBATAN DAN EFEK SAMPING
OBAT ANTITUBERKULOSIS KATEGORI I ANTARA
PADUAN MENGGUNAKAN DOSIS HARIAN DENGAN
PADUAN MENGGUNAKAN DOSIS BERSELANG SEBAGIAN
PADA TUBERKULOSIS PARU**

TESIS

**WILLIAM
1406667261**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Spesialis Farmakologi Klinik**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FARMAKOLOGI KLINIK
JAKARTA
JUNI 2019**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip dan dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar**

Nama : William

NPM : 1406667261

Tanda tangan :



Tanggal : 12 Juni 2019

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :
Nama : William
NPM : 1406667261
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik
Judul tesis : Perbandingan Hasil Pengobatan dan Efek Samping Obat Antituberkulosis Kategori I antara Paduan Menggunakan Dosis Harian dengan Paduan Menggunakan dosis Berselang Sebagian Pada Tuberkulosis Paru

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Spesialis Farmakologi Klinik (Sp.FK) pada Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : Prof. Dr. dr. Purwastyastuti, MSc., Sp.FK.

()

Pembimbing : dr. Instiaty, PhD., Sp.FK.

()

Pembimbing : dr. Heidy Agustin, Sp.P.(K).

()

Penguji : dr. Vivian Soetikno, PhD., Sp.FK.

()

Penguji : dr. Wawaimuli Arozal, PhD., M.Biomed.

()

Penguji : dr. Budhi Antariksa, PhD., Sp.P.(K).

()

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 12 Juni 2019

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kepada Tuhan Yesus Kristus, atas penyertaanNya selama saya menjalankan proses pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik hingga tesis ini selesai. Saya juga mau berterima kasih kepada semua orang maupun instansi yang telah menolong saya selama proses studi, yaitu:

1. Prof. Dr. dr. Purwastyastuti Ascobat, MSc, Sp.FK., dr. Instiaty, PhD, Sp.FK., dr. Heidy Agustin, Sp.P.(K)., dr. Vivian Soetikno, PhD., Sp.FK, dr. Wawaimuli Arozal, PhD, M.Biomed., dan dr. Budhi Antariksa, PhD, Sp.P.(K) sebagai pembimbing dan penguji saya. Terima kasih untuk bimbingannya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir saya ini dengan lebih mudah dan membuat hasil penulisan tugas akhir saya menjadi lebih baik.
2. Pihak rekam medik RSUP Persahabatan baik yang di MIK Pusat maupun di Griya Puspa serta bagian lain yang terkait yang telah banyak menolong saya dalam proses pengumpulan data penelitian.
3. Seluruh staf dosen Departemen Farmakologi Klinik dan Terapeutik FKUI yaitu Prof. dr. Amir Sjarif, SKM., Sp.FK., Prof Dr. dr. Armen Muchtar, Sp.FK., Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, Sp.FK., Prof. dra. Arini Setiawati, PhD., Prof. dr. Fransiscus D. Suyatna, PhD., Sp.FK., dr. Sulistia Gan, Sp.FK., dr. Suharti, Sp.FK., dr. Zunilda Djanun, MS., Sp.FK., Dr. dra. Ari Estuningtyas, Apt., M.Biomed., dr. Nafrialdi, PhD, Sp.PD., Sp.FK., Dr. Melva Louisa, S.Si., M.Biomed., dr. Dewi Selvina Rosdiana, M.Kes., dan dr. Anggi Gayatri, Sp.FK. Terima kasih telah banyak menyediakan waktu dan tenaga sehingga saya banyak mendapatkan ilmu farmakologi yang sangat bermanfaat untuk bekal saya di masa depan.
4. Seluruh karyawan Departemen Farmakologi Klinik dan Terapeutik FKUI, terutama Mbak Fitria Pudjianty dan Mbak Tri Medya Agustina. Terima kasih atas kesabarannya dan memudahkan seluruh proses administrasi akademik saya.
5. FK UKRIDA yang telah memberikan beasiswa sehingga saya mempunyai kesempatan menjalankan proses pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik di FKUI dan mengembangkan diri saya di FKUI.
6. dra. Azalia Arif, dr. Marina Astrid Rumawas, M.Biomed, dr. Yasavati Kurnia, MS, dr. Ferina Angelia, Sp.FK, dan dr. Diana Wijaya, Sp.FK yang telah memberikan

saya kesempatan melaksanakan pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik di FKUI serta selalu memberikan nasihat - nasihat yang membangun diri saya.

7. Seluruh teman - teman PPDS Farmakologi klinik yang sudah mendukung saya selama proses pendidikan terutama dr. Hani Susilo, dr. Dewi Sharon Simorangkir, dr. Rianyta Sandjaja, dr. Lie Grant, dr. Angelina Siane yang selalu saling membantu dan memberikan semangat selama menjalani proses pendidikan saya.
8. Papa Sudyanto, mama Hilda Wibowo, dan adik saya Wini Elia Wibowo yang selalu menyemangati saya selama proses pendidikan dan mengajarkan saya untuk tidak putus asa dalam menjalankan pendidikan saya.
9. Papa mertua Jeri Leo dan mama mertua Ester Cien Rissa Leo serta adik ipar saya Stefina Fransisca Leo dan Ferdinand Jerry Leo yang selalu mendukung proses penyelesaian tugas akhir ini supaya dapat selesai tepat waktu.
10. Istri saya tercinta dr. Deviana, Sp.THT-KL yang selalu menyemangati saya, setia, dan sangat sabar dalam menemani saya mengatasi kesulitan yang saya hadapi selama tugas akhir ini sehingga membuat segala sesuatunya menjadi mudah teratasi dengan cara yang menyenangkan.
11. Anak kami tercinta Clayton Joshua Leo Wibowo yang menjadi motivasi kami untuk selalu memberikan usaha yang terbaik dalam semua aspek kehidupan keluarga kami.

Meskipun bukan yang sempurna, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi banyak orang.

“Jangan pernah menyerah terhadap keadaan tetapi buatlah keadaan tersebut menyerah kepada kita”. (Ivan Stevanus Chandra).

Jakarta, 12 Juni 2019

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN UNTUK PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : William
NPM : 1406667261
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive-Free Right Rotalty*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Perbandingan Hasil Pengobatan dan Efek Samping Obat Antituberkulosis Kategori I antara Paduan Menggunakan Dosis Harian dengan Paduan Menggunakan Dosis Berselang Sebagian pada Tuberkulosis Paru

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada Tanggal : 12 Juni 2019

Yang menyatakan


(William)

ABSTRAK

Nama : William
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik
Judul : Perbandingan Hasil Pengobatan dan Efek Samping Obat Antituberkulosis Kategori I antara Paduan Menggunakan Dosis Harian dengan Paduan Menggunakan Dosis Berselang Sebagian pada Tuberkulosis Paru
Pembimbing : Purwastyastuti, Instiaty, Heidy Agustin

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) adalah penyebab utama kematian akibat infeksi di dunia. Sejak tahun 2008 - 2017 terdapat penurunan angka keberhasilan pengobatan TB di Indonesia (< 90%). Rekomendasi pengobatan TB di Indonesia adalah paduan obat antituberkulosis (OAT) dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) atau harian (2RHZE/4RH). Menurut WHO, paduan OAT RHZE/R3H3 mempunyai angka kegagalan dan kekambuhan yang lebih tinggi. Namun, penelitian meta-analisis RCT menyatakan bahwa kedua paduan OAT mempunyai angka kegagalan dan kekambuhan yang sama. Oleh karena itu, dilakukan penelitian untuk membandingkan hasil pengobatan dan efek samping antara paduan OAT 2RHZE/2RH dengan 2RHZE/4R3H3.

Metode: Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan desain *cross sectional* yang membandingkan hasil pengobatan dan efek samping antara paduan OAT 2RHZE/4RH dengan 2RHZE/4R3H3 pada pasien TB paru kategori I di RSUP Persahabatan periode Januari 2015 sampai Juni 2018. Data sekunder diambil dari rekam medik. Hasil pengobatan dinilai sesuai definisi dalam pedoman nasional penanggulangan TB di Indonesia dan WHO. Efek samping dinilai dari seluruh efek samping terkait OAT yang tercatat dalam rekam medik.

Hasil: Terdapat 175 pasien pada masing-masing kelompok. Pada kelompok paduan OAT 2RHZE/4RH terdapat 89.1% pasien berhasil, 13.1% sembuh, 76.0% pengobatan lengkap, 10.6% putus berobat, 0.6% gagal, dan tidak ada yang meninggal. Pada kelompok paduan OAT 2RHZE/4R3H3 terdapat 91.4% pasien berhasil, 39.4% sembuh, 52.0% lengkap, 8% putus berobat, tidak ada yang gagal, dan 0.6% meninggal. Tidak ada perbedaan bermakna untuk keberhasilan pengobatan ($p=0.470$, $OR=1.299$, $IK_{95\%};0.637-2.648$), putus berobat ($p=0.659$, $OR=0.758$, $IK_{95\%};0.365-1.577$), gagal ($p=1.000$), dan meninggal ($p=1.000$) di antara kedua kelompok. Namun, terdapat perbedaan bermakna untuk kesembuhan ($p=0.003$, $OR=2.358$, $IK_{95\%};1.375-5.206$) dan pengobatan lengkap ($p=<0.001$, $OR=0.342$, $IK_{95\%};0.217-0.540$). Sebagian besar pasien mengalami efek samping pengobatan (51.1%) terutama di tahap intensif (73.2%). Pada tahap lanjutan tidak ada perbedaan bermakna kejadian efek samping antara kedua kelompok ($p=0.324$, $OR=1.386$, $IK_{95\%};0.723-2.657$).

Kesimpulan: Kesembuhan kelompok paduan OAT 2RHZE/4R3H3 lebih baik daripada 2RHZE/4RH, sedangkan pengobatan lengkap sebaliknya. Tidak ada perbedaan bermakna untuk keberhasilan pengobatan, putus berobat, kegagalan, meninggal, dan kejadian efek samping pada tahap lanjutan di antara kedua kelompok.

Kata kunci: Tuberkulosis paru, paduan dengan dosis harian, paduan dengan dosis berselang sebagian, hasil pengobatan, efek samping.

ABSTRACT

Name : William
Study Program : Clinical Pharmacology Specialist.
Title : Comparison of Treatment Outcomes and Adverse Effects of Antituberculosis Drugs Category I between Daily Dose Combination and Part Daily Dose Combination in Pulmonary Tuberculosis.
Counsellor : Purwastyastuti, Instiaty, Heidy Agustin

Introduction: Tuberculosis (TB) is the main cause of death for infectious disease in the world. Since 2008 - 2017, there was a decline of TB success rate (< 90%) in Indonesia. Treatment of TB in Indonesia are using antituberculosis drugs with part daily dose combination (2RHZE/4R3H3) or daily dose combination (2RHZE/4RH). WHO concluded that 2RHZE/4R3H3 combination had higher failure and recurrence rate. However, a meta-analysis study showed that both combinations had same failure and recurrence rate. Therefore, this study is conducted to compare treatment outcomes and adverse effects between 2RHZE/4RH combination and 2RHZE/4R3H3 combination.

Method: This was an observational analytic study with cross sectional design which compared treatment outcomes and adverse effects between 2RHZE/4RH combination and 2RHZE/4R3H3 combination in pulmonary tuberculosis patient at RSUP Persahabatan period January 2015 until June 2018. Secondary data was taken from medical record. Treatment outcomes were assessed using definition in Indonesia National Guideline of TB and WHO. Adverse effects were assessed from all adverse effects that written in medical record.

Result: There are 175 patients in each group. In 2RHZE/4RH combination group, there were 89.1% patients succeed, 13.1% cured, 76.0% completed treatment, 10.6% lost to follow up, 0.6% failed and no one died. In 2RHZE/4R3H3 combination group, there were 91.4% patients succeed, 39.4% cured, 52.0% completed treatment, 8% lost to follow up, no one failed, and 0.6% died. There was no significant difference for success ($p=0.470$, $OR=1.299$, $IK95\%;0.637-2.648$), loss to follow up ($p=0.659$, $OR=0.758$, $IK95\%;0.365-1.577$), failure ($p=1.000$), and death rate ($p=1.000$) between two groups. However, there was a significant difference for cure ($p=0.003$, $OR=2.358$, $IK95\%;1.375-5.206$) and complete treatment rate ($p=<0.001$, $OR=0.342$, $IK95\%;0.217-0.540$) between two groups. Most patients had adverse effects (51,5%), especially in intensive phase (73,2%). In continuation phase, there was no significant difference of adverse effects event between two groups ($p = 0.324$, $OR= 1.386$, $IK95\%; 0.723-2.657$).

Conclusion: Cure rate was better in 2RHZE/4R3H3 group than 2RHZE/4RH group, for completed treatment on the contrary. There was no significant difference for success rate, loss to follow up rate, failure rate, death rate, and adverse effects event in continuation phase between two groups.

Key words: pulmonary tuberculosis, daily dose combination, part daily dose combination, treatment outcome, adverse effects.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
UCAPAN TERIMA KASIH.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Bagi Pendidikan	5
1.4.2. Bagi Penelitian	6
1.4.3. Bagi Masyarakat	6
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1. Tuberkulosis	7
2.1.1. Epidemiologi	7
2.1.2. Etiologi	8
2.1.3. Patogenesis	9
2.1.3.1. Penularan dan Faktor-Faktor yang Menentukan Penularan	9
2.1.3.2. Respon Pejamu Terhadap Infeksi Awal MTB.....	11
2.1.4. Manifestasi Klinis	13
2.1.4.1. TB Primer	13
2.1.4.2. TB Laten	15
2.1.4.3. TB Paru Aktif	15
2.1.4.4. Reaktivasi TB	16
2.1.4.5. TB Ekstraparu	17
2.1.5. Pemeriksaan Penunjang	18
2.1.6. Diagnosis	20
2.1.6.1. Definisi Pasien TB	21
2.1.6.2. Klasifikasi Pasien TB.....	22
2.1.7. Pengobatan	23
2.1.7.1. Paduan Pengobatan TB Kategori I	24
2.1.7.2. Kombinasi Dosis Tepat (KDT) dan Lepas (Kombipak)	25

2.1.7.3. Pemantauan Hasil Pengobatan	27
2.1.8. Hasil Pengobatan	29
2.1.9. Prognosis	30
2.2. Tinjauan Farmakoterapi Obat Antituberkulosis (OAT)	31
2.2.1. Rifampisin	31
2.2.1.1. Struktur, Farmakokinetik, Mekanisme Kerja	31
2.2.1.2. Pengaruh Farmakokinetik-Farmakodinamik Rifampisin Terhadap MTB.....	32
2.2.1.3. Interaksi dan Efek Samping	33
2.2.2. Isoniazid	34
2.2.2.1. Struktur, Farmakokinetik, Mekanisme Kerja	34
2.2.2.2. Pengaruh Farmakokinetik-Farmakodinamik Isoniazid Terhadap MTB	36
2.2.2.3. Interaksi dan Efek Samping	36
2.2.3. Pirazinamid	37
2.2.3.1. Struktur, Farmakokinetik, Mekanisme Kerja	37
2.2.3.2. Interaksi dan Efek Samping	38
2.2.4. Etambutol	39
2.2.4.1. Struktur, Farmakokinetik, Mekanisme Kerja	39
2.2.4.2. Interaksi dan Efek Samping	40
2.2.5. Mekanisme Interaksi Rifampisin dan Isoniazid	40
2.3. Penelitian Mengenai Paduan OAT Kategori I Pada TB Paru.....	40
2.4. Pengaruh OAT Terhadap Pertumbuhan Bakteri TB Dan Efek Samping	41
2.5. Kerangka Teori	44
2.6. Kerangka Konsep	45
BAB 3. METODE PENELITIAN	46
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian	46
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	46
3.3. Subyek Penelitian	46
3.3.1. Populasi Penelitian	46
3.3.2. Sampel Penelitian	46
3.4. Besar Sampel Penelitian	47
3.5. Variabel Penelitian	48
3.6. Definisi Operasional	48
3.7. Teknik Pengumpulan Data	53
3.8. Etik Penelitian	53
3.9. Alur Penelitian	54
3.10. Pengolahan, Analisis, dan Penyajian Data	54
BAB 4. HASIL PENELITIAN	55
4.1. Karakteristik Subyek Penelitian	55
4.1.1. Karakteristik Umum	55
4.1.2. Karakteristik Klinis	56
4.2. Perbandingan Hasil Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian	61
4.3. Perbandingan Efek Samping antara Kedua Kelompok Penelitian	63
4.4. Rekurensi	65

BAB 5. PEMBAHASAN	66
5.1. Karakteristik Subyek Penelitian	66
5.1.1. Karakteristik Umum	66
5.1.2. Karakteristik Klinis	67
5.1.2.1. Karakteristik Klinis Berdasarkan Diagnosis dan Komorbid	67
5.1.2.2. Karakteristik Klinis Berdasarkan Klasifikasi Bentuk Klinis TB Paru	69
5.1.2.3. Karakteristik Klinis Berdasarkan Durasi Gejala Batuk Sebelum Menggunakan OAT dan Selama Menggunakan OAT.....	70
5.1.2.4. Karakteristik Klinis Berdasarkan Lama Pengobatan	71
5.1.2.5. Karakteristik Klinis Berdasarkan Perbandingan Berat Badan Awal dan Akhir Pengobatan	71
5.2. Perbandingan Hasil Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian	72
5.2.1. Perbandingan Kesembuhan, Pengobatan Lengkap, dan Keberhasilan Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian.....	72
5.2.2. Perbandingan Kejadian Putus Obat antara Kedua Kelompok Penelitian	76
5.2.3. Perbandingan Kegagalan Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian	77
5.2.4. Perbandingan Kejadian Meninggal antara Kedua Kelompok Penelitian.	77
5.3. Perbandingan Kejadian Efek Samping antara Kedua Kelompok Penelitian	78
5.4. Rekurensi	79
 BAB 6. KESIMPULAN DAN SARAN	 80
6.1. Kesimpulan	80
6.2. Keterbatasan penelitian	80
6.3. Saran	80
 DAFTAR PUSTAKA	 82

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Dosis Anjuran OAT	25
Tabel 2.2.	Dosis Sediaan KDT untuk TB Kategori I	27
Tabel 3.1.	Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional	49
Tabel 4.1.	Karakteristik Umum Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin dan Kelompok Usia.	55
Tabel 4.2	Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Diagnosis	57
Tabel 4.3	Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Komorbid	58
Tabel 4.4.	Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Klasifikasi Bentuk Klinis TB Paru	58
Tabel 4.5.	Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Durasi Gejala TB Sebelum Menggunakan OAT, Durasi Hilangnya Gejala TB Selama Menggunakan OAT, Lama Pengobatan TB, dan Perbandingan Berat Badan Awal dan Akhir Pengobatan TB	60
Tabel 4.6.	Karakteristik klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Waktu Peningkatan Berat Badan	61
Tabel 4.7.	Perbandingan Hasil Pengobatan TB Paru Kasus Baru Berdasarkan Diagnosis TB Paru Bakteriologis dan Klinis	62
Tabel 4.8.	Perbandingan Hasil Pengobatan TB Paru Kasus Baru Berdasarkan TB Paru Bakteriologis	62
Tabel 4.9.	Karakteristik Klinis Subyek Penelitian yang Terdiagnosis TB Paru Bakteriologis Berdasarkan Pengobatan Lengkap dan Durasi Hilangnya Gejala Batuk Selama Pengobatan OAT.....	63
Tabel 4.10.	Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Keberhasilan Pengobatan dan Berat Badan	63
Tabel 4.11.	Efek Samping Akibat OAT	64
Tabel 4.12.	Efek Samping Akibat OAT Pada Tahap Lanjutan	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Mekanisme Antituberkulosis oleh Sistem Imunitas Tubuh.....	13
Gambar 2.2. Alur Dagnosis TB Paru Pasien Dewasa	21
Gambar 2.3. Struktur Kimia Rifampisin	31
Gambar 2.4. Struktur Kimia Isoniazid	34
Gambar 2.5. Struktur Kimia Pirazinamid	37
Gambar 2.6. Struktur Kimia Etambutol	39
Gambar 2.7. Kerangka Teori	44
Gambar 2.8. Kerangka Konsep	45
Gambar 3.1. Alur Penelitian	54

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Lembar Pengumpulan Data
- Lampiran 2 *Standard Operating Procedure (SOP)* TB Paru RSUP Persahabatan
- Lampiran 3 Analisis Statistik Data Hasil Pengobatan, Perbandingan Keberhasilan Pengobatan dengan Peningkatan Berat Badan, dan Efek Samping Tahap Lanjutan
- Lampiran 4 Persetujuan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Lampiran 5 Persetujuan Etik Penelitian Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan.

DAFTAR SINGKATAN

ADA	adenosine deaminase
AG	arabinogalaktan
AUC	<i>area under the curve</i>
BACTEC	<i>battle area clearance and training equipment consultant</i>
BB	berat badan
BTA	basil tahan asam
CFR	<i>case notification rate</i>
CI	<i>confidence interval</i>
CT-scan	<i>computed tomography scan</i>
DMSO	dimetilsulfoksida
DOT	<i>directly observed treatment</i>
DOTS	<i>directly observed treatment shortcourse</i>
E	Etambutol
ELISA	<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>
3-FR	3-formil rifampisin
H	Isoniazid (INH)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
ICT	<i>immunochromatography tuberculosis</i>
IFN- γ	interferon gamma
IGRA	<i>interferon-gamma release assay</i>
IK	indeks kepercayaan
IL	interleukin
KDT	kombinasi dosis tetap
LAM	lipoarabinomannan
LPA	<i>line probe assay</i>
MDR	<i>multi-drug resistance</i>
MGIT	<i>mycobacteria growth indicator tube</i>
MIC	<i>minimum inhibitory concentration</i>
MOTT	<i>Mycobacterium other than tuberculosis</i>
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NTM	<i>non-tuberculous Mycobacteria</i>
OAT	Obat antituberkulosis
PAP	peroksidase anti peroksidase
PCR	<i>polymerase chain reaction</i>
PPOK	Penyakit paru obstruktif kronik
PXR	<i>pregnane X receptor</i>
QA	<i>quality assurance</i>
R	Rifampisin
RCT	<i>randomized controlled trial</i>
RHZE/R3H3	Paduan OAT dosis berselang sebagian
RHZE/RH	Paduan OAT dosis harian
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat

TB	Tuberkulosis
TLR	<i>toll-like receptor</i>
TNF	<i>tumor necrosis factor</i>
TTK	tes tuberkulin kulit
USG	Ultrasonografi
WHO	<i>World Health Organization</i>
XDR	<i>extensively drug resistance</i>
Z	Pirazinamid

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu dari sepuluh penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia dan penyebab kematian utama akibat penyakit infeksi di dunia.¹ Menurut data WHO tahun 2017, insidens TB di dunia sekitar 10 juta jiwa. Dari jumlah tersebut diperkirakan sekitar 1,3 juta jiwa meninggal karena TB tanpa *human immunodeficiency virus* (HIV) dan 300.000 jiwa meninggal karena TB dengan HIV.¹

Indonesia menempati urutan ketiga tertinggi (8%) setelah India (27%) dan Cina (9%) untuk kategori negara dengan jumlah penyakit TB terbanyak di dunia yang kemudian diikuti oleh Filipina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%), Bangladesh (4%), dan Afrika Selatan (3%).¹ Pada tahun 2016, insidens TB di Indonesia meningkat menjadi sebesar 391/100.000 penduduk dibandingkan dengan tiga tahun sebelumnya sebesar 183/100.000 penduduk. Demikian juga, angka kematian pasien TB tanpa HIV meningkat menjadi sebesar 42/100.000 penduduk dibandingkan dengan tiga tahun sebelumnya sebesar 25/100.000 penduduk.² Pada tahun 2017 ditemukan jumlah kasus TB sebesar 425.089 kasus dan jumlah ini meningkat dibandingkan dengan tahun sebelumnya yang sebesar 360.565 kasus.³ Sejak tahun 2008 - 2017 terlihat adanya kecenderungan penurunan angka keberhasilan pengobatan semua kasus TB yaitu dari 89.5% menjadi 85.7%. Angka tersebut masih lebih rendah dari target keberhasilan pengobatan semua kasus TB di Indonesia yaitu 90% bahkan keberhasilan pengobatan TB di Jakarta hanya 78.5%.³

Dari data diatas, terlihat bahwa pengobatan TB di dunia termasuk Indonesia masih bermasalah. Hal ini disebabkan oleh beberapa hal yaitu kepatuhan (*compliance*) pasien terhadap pengobatan TB yang kompleks dan memiliki durasi pengobatan yang lama, efek samping obat antituberkulosis (OAT), munculnya kuman TB yang resisten terhadap obat TB (TB-MDR dan *extensively drug resistance-tuberculosis*/TB-XDR), dan adanya komorbid dengan penyakit lain seperti HIV dan diabetes mellitus. Ketidakepatuhan pasien TB dalam melakukan pengobatan merupakan penyebab utama kegagalan pengobatan TB. Hal ini karena ketidaknyamanan pasien TB dalam

mengonsumsi OAT setiap hari, jenis dan jumlah OAT yang terlalu banyak, durasi pengobatan yang lama, dan timbulnya efek samping akibat OAT.^{4,5}

Pengobatan TB yang sensitif OAT dibagi menjadi dua kategori yaitu kategori I (TB paru dan ekstraparu kasus baru) dan II (TB paru dan ekstraparu kasus kambuh, gagal pengobatan dengan OAT kategori I, dan putus berobat/*loss to follow up*).⁶

Sejak tahun 2008, WHO merekomendasikan pengobatan TB paru kategori I melalui tahap intensif selama 2 bulan menggunakan kombinasi rifampisin (R), isoniazid (H), pirazinamid (Z), dan etambutol (E) setiap hari (2RHZE) dan tahap lanjutan selama 4 bulan menggunakan kombinasi RH setiap hari (4RH). Meskipun demikian, paduan OAT dengan dosis berselang (*intermittent*) yaitu berselang penuh [2(RHZE)3/4(RH)3] dan berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) masih menjadi pilihan sebagai panduan nasional pengobatan TB pada beberapa negara yang mempunyai insidens TB yang tinggi seperti India dan Indonesia. Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian merupakan pilihan lain jika terdapat pengawasan terhadap pasien yang minum OAT atau tidak mempunyai komorbid HIV atau komorbid lain yang dapat mengganggu absorpsi OAT.^{6,7,8}

Pada tahun 2017, WHO tidak merekomendasikan lagi cara pemberian OAT menggunakan paduan dengan dosis berselang penuh untuk pasien TB kategori I karena meningkatkan kegagalan pengobatan TB, kekambuhan TB, dan timbulnya kuman TB yang resisten terhadap OAT. Selain itu, WHO juga menyatakan bahwa pemberian paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian mempunyai tingkat kegagalan pengobatan dan kekambuhan TB yang lebih tinggi dibanding paduan OAT menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH).⁸

Sejak tahun 2017, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia merekomendasikan paduan OAT untuk pengobatan TB paru kategori I di Indonesia adalah paduan OAT dengan dosis berselang sebagian atau dosis harian.⁶ Sebelumnya, paduan OAT yang direkomendasikan di Indonesia hanya paduan dengan dosis berselang sebagian.⁹ Paduan OAT kategori I yang disediakan oleh program nasional pengendalian TB di Indonesia adalah bentuk kombinasi dosis tetap (KDT) atau lepasan (kombipak). Bentuk KDT ini dibuat supaya pasien TB menjadi lebih nyaman dalam mengonsumsi OAT.⁶

Penelitian pengobatan TB menggunakan paduan dengan dosis harian oleh Aseffa A, dkk¹⁰ di Afrika menyatakan bahwa OAT baik dalam bentuk KDT maupun lepasan memberikan hasil pengobatan yang baik pada pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan awal sputum basil tahan asam (BTA) positif. Proporsi pasien TB paru kategori I yang sembuh sebesar 86.7% pada kelompok KDT dan 85.2% pada kelompok lepasan.¹⁰ Demikian pula, penelitian oleh Bartacek dkk¹¹ di Asia mendapatkan hasil proporsi kesembuhan sebesar 80.41% pada kelompok KDT dan 82.67% pada kelompok lepasan.¹¹ Kedua penelitian ini mendukung pernyataan WHO bahwa paduan OAT menggunakan dosis harian mempunyai hasil pengobatan yang baik.

Penelitian pengobatan TB menggunakan paduan dosis berselang sebagian oleh Suryanto AA, dkk¹² di Sulawesi Selatan menyatakan bahwa OAT baik dalam bentuk KDT maupun lepasan mempunyai hasil pengobatan yang baik pada pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan awal sputum BTA positif. Proporsi pasien TB paru kategori I yang sembuh pada penelitian tersebut sebesar 92,4% pada kelompok KDT dan 91.4% pada kelompok lepasan dengan total proporsi kesembuhan kedua kelompok tersebut sebesar 91.9%. Proporsi kejadian kambuh pada penelitian tersebut sebesar 7%.¹² Selain itu, penelitian meta-analisis *randomized controlled trial* (RCT) oleh Johnston JC dkk⁷ menyatakan bahwa paduan OAT dengan dosis berselang sebagian mempunyai proporsi kegagalan, kekambuhan, dan resistensi terhadap OAT yang sama banyaknya dengan paduan OAT menggunakan dosis harian pada pasien TB paru. Kedua penelitian ini bertentangan dengan pernyataan WHO mengenai paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian mempunyai kegagalan pengobatan yang tinggi.

Penelitian oleh Aseffa dkk¹⁰, Bartacek dkk¹¹, Suryanto dkk¹², dan Johnston dkk⁷ menunjukkan bahwa kedua cara pemberian paduan OAT baik dengan dosis harian dan dosis berselang sebagian untuk pengobatan TB memberikan hasil pengobatan yang baik. Bahkan dari penelitian oleh Suryanto dkk¹² dibandingkan dengan penelitian oleh Aseffa dkk¹⁰ dan Bartacek dkk¹¹ terlihat bahwa proporsi kesembuhan paduan dengan dosis harian lebih rendah daripada paduan dengan dosis berselang sebagian.

Penelitian oleh Aseffa dkk¹⁰, Bartacek dkk¹¹, Suryanto AA dkk¹², dan Johnston dkk⁷ tidak membandingkan secara langsung mengenai hasil pengobatan antara paduan OAT

dengan dosis berselang sebagian dan paduan OAT dengan dosis harian. Sampai saat ini pun, belum ada penelitian di Indonesia yang membandingkan secara langsung antara paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dengan paduan OAT menggunakan dosis harian.

Alasan-alasan di atas yang membuat peneliti ingin melakukan penelitian mengenai perbandingan hasil pengobatan dan efek samping antara paduan OAT dosis harian dengan paduan OAT dosis berselang sebagian sehingga dapat menjadi masukan untuk panduan pengobatan TB paru kategori I di Indonesia.

1.2. Rumusan Masalah

1. Sejak tahun 2008, WHO merekomendasikan pengobatan TB kategori I menggunakan paduan dengan dosis harian daripada paduan dengan dosis berselang penuh ataupun sebagian karena paduan dosis berselang penuh atau sebagian mempunyai angka kegagalan pengobatan dan kekambuhan yang lebih tinggi daripada menggunakan paduan dengan dosis harian.^{6,7,8} Penelitian meta-analisis RCT oleh Johnston JC dkk⁷ mendapatkan hasil yang berbeda dengan rekomendasi WHO yaitu paduan OAT dengan dosis berselang sebagian mempunyai angka kegagalan dan kekambuhan yang sama banyaknya dengan paduan OAT dosis harian dan didukung oleh penelitian Suryanto dkk¹² yang menyatakan bahwa proporsi kesembuhan paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 91.9%.^{7,12} Bahkan, penelitian oleh Aseffa dkk¹⁰ dan Bartacek dkk¹¹ yang menggunakan paduan OAT dengan dosis harian mempunyai proporsi kesembuhan yang lebih rendah daripada penelitian Suryanto AA dkk¹² yang menggunakan paduan OAT dengan dosis berselang sebagian.^{10,11,12}
2. Sampai saat ini, belum ada penelitian di Indonesia yang membandingkan langsung mengenai hasil pengobatan dan efek samping antara paduan OAT dengan dosis berselang sebagian dan paduan OAT dengan dosis harian.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah membandingkan hasil pengobatan dan efek samping pengobatan pasien TB kategori I antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Menganalisa perbandingan kesembuhan pengobatan antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian pada TB kategori I.
2. Menganalisa perbandingan pengobatan lengkap antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian pada TB kategori I.
3. Menganalisa perbandingan keberhasilan pengobatan antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian pada TB kategori I.
4. Menganalisa perbandingan pasien TB kategori I yang putus obat (*loss to follow up*) sesudah menggunakan OAT antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian.
5. Menganalisa perbandingan kegagalan pengobatan antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian pada TB kategori I.
6. Menganalisa perbandingan pasien TB kategori I yang meninggal antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian.
7. Menganalisa perbandingan kejadian kemungkinan efek samping akibat pengobatan TB kategori I antara paduan OAT yang menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian.
8. Mengetahui proporsi rekurensi pasien TB kategori I yang menggunakan paduan OAT dengan dosis harian dan dosis berselang sebagian.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Pendidikan

1. Mendapatkan data mengenai analisa perbandingan hasil pengobatan dan efek samping pengobatan TB kategori I antara paduan OAT dengan dosis harian dan dosis berselang sebagian.

2. Dapat menjadi bahan informasi tambahan mengenai kejadian rekurensi pasien TB kategori I antara paduan OAT dengan dosis harian dan dosis berselang sebagian.

1.4.2. Bagi Penelitian

1. Mengembangkan penelitian yang berdasarkan metode *cross sectional* analitik khususnya untuk penyakit TB kategori I.
2. Dapat menjadi salah satu bahan acuan untuk dikembangkannya penelitian lebih lanjut mengenai hasil pengobatan, efek samping, dan rekurensi akibat obat TB.

1.4.3. Bagi Masyarakat

1. Meningkatkan keberhasilan pengobatan dan keamanan pengobatan penyakit TB kategori I serta mencegah kegagalan terapi penyakit TB kategori I.
2. Meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup penderita TB kategori I.
3. Dapat menjadi salah satu bahan acuan untuk pengembangan panduan pengobatan TB kategori I di Indonesia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis

TB adalah penyakit infeksi menular yang ditularkan dari satu orang ke orang lainnya melalui proses batuk dan menghirup droplet di udara yang mengandung bakteri penyebab tuberkulosis. Penyakit ini terutama mengenai paru tetapi dapat mengenai organ tubuh lainnya.¹³

2.1.1. Epidemiologi

Data WHO tahun 2017 menyebutkan bahwa insidens TB di dunia sekitar 10 juta jiwa dan sekitar 9% berkomorbid dengan HIV. Dari seluruh insidens TB tersebut diperkirakan sekitar 1,3 juta jiwa meninggal karena TB tanpa HIV dan 300.000 jiwa pada TB dengan HIV.¹ Insidens TB tertinggi terjadi di daerah Asia Tenggara (44%), Afrika (25%), dan Pasifik Barat (18%), sedangkan insidens TB terendah terjadi di daerah Mediterania Timur (7.7%), Amerika Serikat (2.8%), dan Eropa (2.7%).¹

Pada tahun 2016, insidens TB di Indonesia meningkat menjadi sebesar 391/100.000 penduduk dibandingkan dengan tiga tahun sebelumnya sebesar 183/100.000 penduduk. Demikian juga, angka kematian pasien TB tanpa HIV meningkat menjadi sebesar 42/100.000 penduduk dibandingkan dengan tiga tahun sebelumnya sebesar 25/100.000 penduduk.^{1,2} Pada tahun 2017 ditemukan jumlah kasus TB sebesar 425.089 kasus dan jumlah ini meningkat dibandingkan dengan tahun sebelumnya yang sebesar 360.565 kasus.³

Menurut jenis kelamin, pada masing-masing propinsi di seluruh Indonesia jumlah kasus TB pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu 1.4 kali. Pada tahun 2017, kasus tuberkulosis terbanyak ditemukan pada kelompok umur 25 - 34 tahun sebesar 17.2% diikuti kelompok umur 45 - 54 tahun sebesar 17.1% dan kelompok umur 35 - 44 tahun sebesar 16.4%. Proporsi TB terendah berada pada kelompok umur ≥ 65 tahun sebesar 9.3% dan kelompok umur 0 - 14 tahun sebesar 10.1%.³

Angka notifikasi kasus atau *case notification rate* (CFR) merupakan angka yang menunjukkan jumlah kasus TB yang dilaporkan dan diobati di antara 100.000 penduduk yang ada di suatu wilayah tertentu. Angka ini meningkat pada tahun 2017 sebesar 162/100.000 penduduk dibandingkan tahun sebelumnya sebesar 139/100.000 penduduk. Propinsi Jakarta menempati CFR yang tertinggi yaitu sebesar 366/100.000 penduduk diikuti Papua sebesar 312/100.000 penduduk dan Sulawesi Utara sebesar 252/100.000 penduduk. Propinsi yang mempunyai angka CFR terendah adalah Bali (83/100.000 penduduk), Daerah Istimewa Yogyakarta (93/100.000 penduduk), dan Jambi (110/100.000 penduduk). Bila dibandingkan dengan CFR pada tahun 2016 terdapat 32 propinsi (94.1%) yang mengalami kenaikan CFR dan 2 propinsi (5.9%) yang mengalami penurunan CFR.³

Untuk menilai pengobatan TB berhasil atau tidaknya memerlukan suatu indikator yang disebut dengan angka keberhasilan (*success rate*).³ Angka keberhasilan pengobatan TB merupakan jumlah semua kasus TB yang sembuh dan pengobatan lengkap di antara semua kasus TB yang dilaporkan dan diobati.³ Pada tahun 2017, angka keberhasilan pengobatan TB yang tertinggi berada di propinsi Gorontalo (97.1%) dan terendah berada di Maluku Utara (64%). Ada 8 propinsi yang mempunyai angka keberhasilan diatas 90% yaitu Gorontalo, Nusa Tenggara Barat, Sumatera Selatan, Kalimantan Timur, Kalimantan Selatan, Bengkulu, Jawa Timur, dan Banten. Propinsi Daerah Khusus Ibukota (DKI) Jakarta masih mempunyai angka keberhasilan pengobatan TB yang di bawah 90% yaitu sebesar 78.5%.³ Hasil pengobatan TB yang dianggap berhasil adalah pengobatan lengkap dan sembuh. Pada tahun 2017, pencapaian keberhasilan pengobatan TB sebesar 85.7%. Hal ini masih harus ditingkatkan untuk mencapai target angka keberhasilan minimal sebesar 90%.³

2.1.2. Etiologi

TB disebabkan oleh kuman dari kelompok *Mycobacterium* yaitu *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium* mempunyai beberapa spesies yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium leprae*, dan lain-lain. Spesies-spesies *Mycobacterium* ini dikenal sebagai basil tahan asam (BTA). Kelompok bakteri *Mycobacterium* selain *Mycobacterium tuberculosis* yang dapat menimbulkan gangguan pada saluran napas

dikenal sebagai *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT) atau *non-tuberculous Mycobacteria* (NTM) atau mikobakteria atipikal yang terkadang dapat mengganggu penegakan diagnosis dan pengobatan TB.^{9,14}

Mycobacterium tuberculosis (MTB) merupakan bakteri orde *Actinomycetales* seperti bakteri *Corynebacterium*, *Nocardia*, dan *Rhodococcus*. Bakteri ini berbentuk batang yang mempunyai panjang 1 - 4 μm dan lebar 0.3 - 0.6 μm yang tidak dapat bergerak, tidak mempunyai spora, dan bersifat *acid-fast bacili*.¹⁵ Bakteri ini bersifat aerob obligat sehingga umumnya ditemukan di lobus paru bagian atas yang kaya akan oksigen.¹⁵ Selain itu, MTB juga merupakan parasit intrasel fakultatif yang dapat berkembangbiak di dalam sel fagosit terutama makrofag dan monosit.¹⁶

MTB mempunyai dinding sel berupa asam mikolat yang membuat bakteri ini mempunyai keunikan yaitu *acid-fastness*, sangat hidrofobik, resisten terhadap keadaan kering, asam, basa, dan banyak antibiotik serta mempunyai kemampuan sebagai imunostimulan. MTB merupakan spesies mikobakteria yang mempunyai proses pertumbuhan yang lambat (*slow growing*) yaitu membutuhkan waktu sekitar 12 - 24 jam untuk membelah diri dan 21 hari untuk tumbuh dalam medium agar (*Lowenstein Jensen* dan *Ogawa*) ketika dikultur. Hal ini diduga karena bakteri ini mempunyai dinding sel seperti lilin yang impermeabel dan sintesis *ribonucleic acid* (RNA) yang lambat.^{9,16}

MTB sangat peka terhadap panas, sinar matahari, dan sinar ultraviolet sehingga sebagian besar kuman akan mati dalam waktu beberapa menit jika terpapar langsung oleh sinar ultraviolet dan dalam dahak yang mempunyai suhu 30 - 37°C. Sebaliknya, kuman ini tahan terhadap suhu rendah sehingga dapat hidup dalam jangka waktu lama pada suhu sekitar 4°C sampai minus 70°C.⁹

2.1.3. Patogenesis

2.1.3.1. Penularan dan Faktor-Faktor yang Menentukan Penularan TB

Penularan TB terjadi melalui inhalasi droplet yang mengandung basilus hidup yang dibatukkan dari seorang pasien terinfeksi TB dan droplet yang mengandung MTB ini dapat bertahan selama beberapa jam di udara. Bersin dan menyanyi juga dapat

mengeluarkan droplet yang mengandung MTB.¹³ Pasien TB dengan BTA negatif mengandung bakteri TB ≤ 5000 bakteri/cc sehingga sulit dideteksi melalui mikroskop. Tingkat penularan pasien TB dengan BTA positif sebesar 65%, pasien TB dengan BTA negatif dan biakan positif sebesar 26%, dan pasien TB dengan biakan negatif dan foto rontgen thoraks positif sebesar 17%.⁹

Faktor-faktor yang menentukan penularan TB antara lain:

- a. Keadaan imunitas pejamu (*host*), semakin rendah imunitas pejamu maka akan semakin mudah untuk terinfeksi TB.¹⁷
- b. Semakin beratnya infeksi TB yang dialami oleh pasien TB maka akan semakin banyak jumlah MTB yang dapat dikeluarkan oleh pasien tersebut saat batuk atau bersin.¹⁷
- c. Semakin banyak droplet mengandung MTB maka akan semakin mudah menyebabkan infeksi.¹⁷
- d. Keadaan ruangan yang kecil.¹⁷
- e. Ventilasi udara yang kurang baik akan menyebabkan MTB tidak dikeluarkan dari ruangan tersebut.¹⁷
- f. Tekanan udara yang positif di dalam ruangan pasien TB maka akan MTB untuk tersebar lebih mudah di sekitar ruangan.¹⁷
- g. Semakin lama dan sering berada dengan pasien TB maka akan lebih berisiko terinfeksi.¹⁷
- h. Semakin dekat jarak dengan pasien TB akan lebih berisiko terinfeksi.¹⁷

Penularan dapat dicegah dengan pengobatan yang efektif. Secara umum, risiko untuk terinfeksi pada seseorang yang berkontak erat dengan pasien TB sebesar 30%. Dengan alasan yang tidak diketahui dengan pasti, sekitar 90% pasien yang terinfeksi dengan MTB tidak menyebabkan penyakit TB, hanya 5 - 10% yang menjadi penyakit TB aktif, dan 5-10% mengalami reaktivasi TB.^{14,18,19} Setelah terinfeksi MTB maka respons setiap individu akan berbeda-beda yaitu tidak menimbulkan infeksi, terinfeksi kemudian segera dikeluarkan dari tubuh, terinfeksi MTB dan tetap berada di dalam tubuh tetapi tidak menimbulkan gejala TB (TB laten), atau timbul penyakit TB yang progresif.¹⁴

2.1.3.2. Respon Pejamu Terhadap Infeksi Awal MTB

Setelah MTB terhirup maka akan masuk ke dalam alveolus paru manusia lobus tengah dan bawah karena mempunyai ventilasi yang baik kemudian akan dikenali oleh sistem imunitas bawaan (Gambar 2.1).^{14,18}

Sel yang berperan penting pada sistem imunitas bawaan tubuh manusia terhadap MTB adalah makrofag dan sel dendritik. Makrofag, sel dendritik, dan sel imun lainnya akan mengenali struktur MTB melalui reseptor yang disebut *toll-like receptor* (TLR-2, TLR-4, dan TLR-9). Setelah berinteraksi dengan TLR tersebut maka akan mengaktifasi pembentukan sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin (IL-1B dan IL-12), dan oksida nitrit.¹⁴

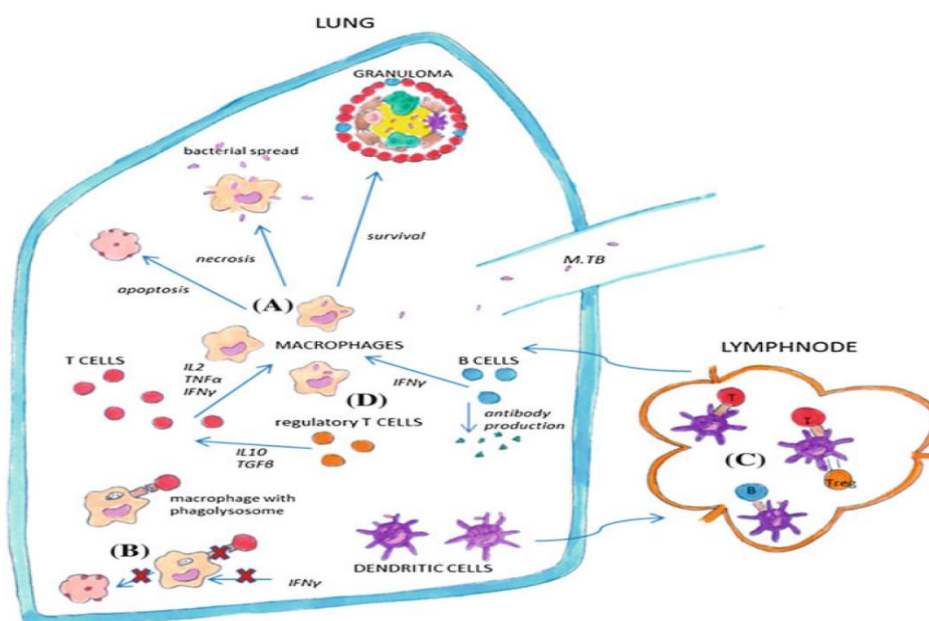
Bakteri TB yang dicerna oleh makrofag akan dihancurkan oleh fagosom-lisosom dan proses asidifikasi tetapi bakteri TB dapat melawan dan menghindari proses penghancurannya.¹⁴ Proses penghancuran bakteri TB oleh makrofag ini akan menyebabkan nekrosis sel, apoptosis sel, dan makrofag yang terinfeksi akan bertahan hidup. Jika sel mengalami nekrosis maka bakteri TB akan dikeluarkan dan akan dimakan kembali oleh makrofag baru atau menyebar ke bagian tubuh lain. Sel yang mengalami apoptosis tidak berbahaya dan bakteri TB di dalamnya akan mati bersamaan dengan makrofag. Makrofag terinfeksi yang bertahan hidup memungkinkan bakteri TB untuk tetap hidup bahkan melakukan proliferasi secara eksponensial sebelum aktivasi sel T kemudian membentuk granuloma.¹⁴ Siklus makrofag ini akan berlangsung terus-menerus. Jika bakteri TB berhasil dihancurkan semua maka hasil pemeriksaan tuberkulin kulit atau *interferon-gamma release assay* (IGRA) menjadi negatif.¹⁸

Sel dendritik merupakan mediator yang penting diantara makrofag dan sel T untuk proses fagositosis bakteri TB dan merangsang sel T *naive* setelah bakteri TB sampai di kelenjar limfe. Setelah bakteri TB terdapat di kelenjar limfe maka sel T-CD4⁺ akan teraktivasi dan bermigrasi ke paru untuk menghalangi pertumbuhan bakteri TB. Adanya peran penting sel T dalam sistem pertahanan tubuh terhadap bakteri TB inilah yang membuat pasien HIV lebih rentan untuk terkena infeksi TB. Semakin rendah nilai CD4⁺ maka pasien tersebut akan semakin mudah terinfeksi TB. Interferon gamma (IFN- γ) yang diproduksi oleh sel T teraktivasi mempunyai peranan penting juga dalam

mekanisme pertahanan tubuh terhadap bakteri TB yaitu aktivasi makrofag dan membunuh bakteri TB intrasel. Pada manusia yang kadar IFN- γ rendah akan rentan untuk terinfeksi TB.¹⁴

TNF- α merupakan sitokin yang dihasilkan oleh makrofag, sel dendritik, dan sel T berperan penting untuk pembentukan granuloma, induksi makrofag, dan mempunyai kemampuan mengatur sistem imunitas. Pasien yang menggunakan obat-obatan penghambat TNF- α berisiko tinggi mengalami infeksi dan reaktivasi TB. Saat ini dikemukakan bahwa pengaruh TNF- α terhadap pengurangan bakteri TB yang menginfeksi paru adalah dengan mempertahankan integritas granuloma melalui mengatur protein-protein untuk adhesi sel, menarik kemokin, serta mencegah penghancuran granuloma yang tergantung pada sel T dan penghancuran proses peradangan dengan merangsang IFN- γ untuk memproduksi CD4+ dan CD8+. Peran penting lainnya dari TNF- α adalah merangsang apoptosis makrofag yang mengandung bakteri TB sehingga akan mencegah penyebaran bakteri TB.¹⁴

Selain aktivasi sistem pertahanan tubuh seluler di atas, bakteri TB juga akan merangsang munculnya reaksi hipersensitivitas tipe lambat karena bakteri TB menghasilkan produk seperti tuberkulin dan dapat menghancurkan jaringan paru.²⁰ Hal ini akan membuat hasil positif pada pemeriksaan tuberkulin kulit dan IGRA. Bakteri TB dapat menyebar dari lokasi lesi primer (fokus Ghon) melalui saluran limfe dan atau sistem sirkulasi ke bagian tubuh lain seperti kelenjar limfe, apeks paru, ginjal, otak, tulang, dan lain-lain.^{17,18}



Gambar 2.1. Mekanisme antituberkulosis oleh sistem imunitas tubuh

Sumber: dikutip sesuai dengan aslinya dari kepustakaan No.14.

2.1.4. Manifestasi Klinis

Gejala TB dapat muncul dalam waktu beberapa minggu sampai bulan, tetapi dapat muncul lebih awal pada anak-anak dan pasien dengan sistem imun menurun (*immunocompromised*). Gejala khas dari TB adalah demam (75%), keringat pada malam hari (45%), dan penurunan berat badan (55%), serta batuk yang merupakan gejala paling sering sebesar 95%.¹⁴

Setelah terjadi proses seluler, maka perkembangan penyakit TB setiap orang berbeda-beda karena tergantung dari keadaan imunitas orang tersebut. Manifestasi klinis penyakit TB terdiri dari TB primer, TB laten, TB paru, reaktivasi TB, dan TB ekstraparu.^{14,21,22}

2.1.4.1. TB Primer

TB primer adalah suatu istilah yang menggambarkan bahwa seseorang baru terinfeksi TB atau penyakit TB aktif yang sebelumnya orang tersebut belum pernah terkena infeksi TB.²³ TB primer ini umumnya tidak terdiagnosis karena tidak mempunyai gejala atau hanya gejala ringan yang tidak spesifik dan dapat sembuh sendiri. Gejala tersebut berupa demam, limfadenopati, efusi pleura minimal, sesak napas, pleuritis, dan nyeri

retrosternal. Gejala lainnya tetapi jarang adalah batuk, lemas, nyeri sendi, dan faringitis.^{14,21,22}

Kompleks primer yang mengandung granuloma biasanya terbentuk di lobus paru bagian tengah atau bawah disertai dengan limfadenopati hilus dan atau paratrakea serta timbul reaksi pleura. Kompleks primer ini biasanya berubah dalam waktu beberapa minggu atau bulan menjadi fibrosis dan kalsifikasi yang terdeteksi melalui pemeriksaan foto rontgen thoraks. Secara umum, perkembangan TB primer menjadi penyakit TB sangat rendah tetapi anak-anak dan pasien dengan sistem imun yang menurun lebih berisiko tinggi untuk menjadi penyakit TB aktif.¹⁴

Infeksi primer biasanya terdeteksi melalui pemeriksaan tuberkulin di kulit atau IGRA menjadi positif. Kedua pemeriksaan ini akan positif setelah 3 - 6 bulan terpajan dengan infeksi primer TB.¹⁴

Pemeriksaan foto rontgen thoraks umumnya normal, tetapi telah dilaporkan dalam 1 serial kasus dengan 517 pasien bahwa kelainan radiologis setelah hasil pemeriksaan tuberkulin positif dapat berupa:

- a. Adenopati hilus yang dapat ditemukan dalam waktu 1 minggu - 2 bulan setelah pemeriksaan tuberkulin di kulit positif. Adenopati hilus ini ditemukan pada 65% kasus infeksi primer TB.²²
- b. Efusi pleura ditemukan dalam waktu 3 - 4 bulan dan sesekali 1 tahun setelah infeksi primer TB. Efusi pleura ini ditemukan pada sekitar 30% kasus infeksi primer TB.²³
- c. Infiltrat paru ditemukan pada sekitar 27% kasus infeksi primer TB dan umumnya infiltrat ini akan berubah perlahan-lahan menjadi fibrosis atau kalsifikasi dalam waktu beberapa bulan sampai tahun. Infiltrat lebih sering terjadi di daerah perihilus dengan pembesaran hilus ipsilateral tetapi pembesaran hilus kontralateral juga kadang-kadang dapat terjadi. Selain itu, lokasi infiltrat dapat juga di lobus bawah dan atas paru dengan sedikit efusi pleura. Beberapa infiltrat dapat menjadi penyakit TB primer progresif dalam 1 tahun setelah infeksi primer TB.²²

2.1.4.2. TB Laten

Setelah terinfeksi bakteri TB maka sekitar 95% menjadi TB laten. TB laten tidak akan mempunyai gejala TB tetapi pemeriksaan tuberkulin di kulit dan IGRA dapat positif. Pada keadaan TB laten, bakteri TB tetap bertahan hidup selama beberapa tahun dalam fokus dan kompleks Ghon, granuloma kecil, atau kaseosa padat yang terdapat dalam aliran limfe dan darah. Meskipun hidup tetapi bakteri TB tidak bereplikasi. Ketika kondisi imunitas menurun maka bakteri TB akan bereplikasi dan menimbulkan penyakit TB aktif. Oleh karena itu, pasien dengan TB laten harus mendapatkan pengobatan untuk mencegah menjadi TB aktif.^{18,23}

Pengobatan untuk pasien TB laten adalah rifampisin atau isoniazid selama 4 - 9 bulan, atau kombinasi rifapentin dan isoniazid selama 3 bulan tetapi harus memenuhi kriteria tertentu yaitu:

- a. Pasien dengan pemeriksaan IGRA positif.²⁴
- b. Pasien dengan hasil pemeriksaan tuberkulin di kulit mempunyai indurasi ≥ 5 mm disertai dengan penyakit HIV, baru kontak dengan penderita TB aktif, pasien dengan fibrosis yang terlihat di foto rontgen thoraks (TB lama), penerima transplantasi organ, pasien dengan kondisi immunosupresif yaitu menggunakan prednison dosis > 15 mg/kg selama lebih dari 1 bulan atau menggunakan penghambat TNF- α .²³
- c. Pasien dengan hasil pemeriksaan tuberkulin di kulit mempunyai indurasi ≥ 10 mm disertai dengan berbagai keadaan seperti tinggal di negara yang prevalensi TB tinggi, pengguna obat-obat suntikan, dokter residen atau petugas kesehatan lainnya, anak-anak berusia < 4 tahun atau remaja yang berisiko tinggi mengalami penyakit TB aktif.²³
- d. Pasien dengan hasil pemeriksaan IGRA positif dan pemeriksaan tuberkulin di kulit mempunyai indurasi ≥ 15 mm serta tidak mempunyai faktor risiko apapun.²³

2.1.4.3. TB Paru Aktif

TB paru yang aktif dapat terjadi pada 5 - 10% pasien yang terinfeksi bakteri TB. Gejala klinis yang paling sering dari TB paru adalah batuk yang awalnya tidak ada dahak (non-produktif) tetapi dengan adanya proses inflamasi dan nekrosis jaringan maka dapat menghasilkan dahak (produktif). Batuk dapat menetap selama lebih dari 2 minggu pada

pasien non-HIV atau kapan pun pada pasien dengan HIV. Batuk produktif dapat menghasilkan dahak yang mukoid, mukopurulen, bercak darah, atau batuk darah (hemoptisis) masif. Batuk produktif ini dapat disertai dengan gejala sistemik yaitu demam selama lebih dari 2 minggu, keluar keringat pada malam hari, dan penurunan berat badan sekitar 1.5 kg/bulan tanpa sebab yang jelas.^{14,24,25} Meskipun demikian, tidak semua pasien TB mempunyai gejala batuk sehingga kecurigaan yang kuat terhadap TB perlu dilakukan terutama pada pasien dengan HIV, riwayat kontak erat dengan pasien TB paru, dan penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas.²⁵

Hemoptisis atau batuk darah merupakan gejala yang tidak sering dan biasanya terjadi karena penyakit sebelumnya yang tidak berhubungan dengan TB. Batuk darah dapat disebabkan oleh bronkiektasis TB, pecahnya pembuluh darah pada dinding kavitas akibat aneurisma *Rasmussen's*, infeksi bakteri atau jamur (*Aspergillus micetoma*) di dalam kavitas atau erosi di dalam saluran napas (bronkolitiasis).²⁴

Beberapa pasien dapat mempunyai gejala lain seperti lemas, malaise, nyeri dada karena inflamasi parenkim atau peregangan otot, sesak napas karena efusi pleura atau penyakit paru yang meluas, dan bunyi mengi (*wheeze*) karena TB endobronkial atau penekanan bronkus akibat tertekan oleh kelenjar limfe lokal yang membesar.^{14,21,25}

Pemeriksaan fisik yang dapat ditemukan pada TB paru adalah adanya peningkatan suhu tubuh ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$), peningkatan frekuensi nadi karena demam, ditemukan ronkhi di apeks paru atau bagian paru lain yang mengalami infeksi TB yang lebih terdengar jelas jika bernapas kuat, suara napas bronkial yang menunjukkan adanya konsolidasi, bunyi mengi karena sumbatan lokal, redup ketika dilakukan perkusi paru karena efusi pleura, dan jika penyakit sudah menjadi kronik maka dapat terjadi fibrosis luas yang menyebabkan trakea tertarik ke salah satu sisi paru (atelektasis).^{21,24,25}

2.1.4.4. Reaktivasi TB

Beberapa istilah lain yang telah digunakan untuk menggambarkan reaktivasi TB yaitu TB kronik, penyakit TB pasca primer, reinfeksi endogen, TB progresif tipe dewasa, dan TB *recrudescent*.²²

Sekitar 5 - 10% TB laten akan mengalami reaktivasi TB dan 15% nya dapat menjadi TB ekstraparu melalui penyebaran secara hematogen dan limfogen.²⁶ Kebanyakan reaktivasi TB ini terjadi sekitar 18 - 24 bulan setelah infeksi TB primer. Reaktivasi TB ini lebih sering terjadi pada lobus paru bagian atas segmen apeks posterior atau lobus paru bagian bawah segmen superior. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah oksigen yang sangat banyak di daerah tersebut yang memungkinkan untuk pertumbuhan bakteri TB atau aliran limfatik yang buruk sehingga menyebabkan pembuangan bakteri TB menjadi tidak baik.²²

Manifestasi klinis reaktivasi TB ini sama dengan TB paru aktif yaitu batuk dan atau demam lebih dari 2 minggu, keluar keringat malam hari, lemas, penurunan berat badan, nafsu makan menurun, sesak napas, dan nyeri dada. Demam biasanya terjadi pada malam hari dengan pola demam hilang saat pagi hari kemudian semakin meningkat sepanjang hari dengan puncak demam terjadi pada sore hari. Batuk dapat tanpa dahak atau dengan dahak berwarna kuning atau kuning kehijauan yang bercampur bercak darah. Keluhan awal umumnya batuk yang ringan kemudian perlahan-lahan menjadi berat sehingga dapat menjadi tidak terdiagnosis saat awal penyakit dan berisiko menjadi sumber penularan TB.²² Pada pemeriksaan fisik didapatkan adanya suara ronkhi atau *pleural friction rub* dan peningkatan suhu tubuh. Pemeriksaan foto rontgen thoraks dapat ditemukan adanya infiltrat di lobus paru bagian atas dan kavitas. Selain itu, dapat ditemukan hasil pemeriksaan tuberkulin di kulit yang positif pada 85% kasus.²⁶

2.1.4.5. TB Ekstraparu

TB ekstraparu biasanya mempunyai gejala yang tidak spesifik seperti penurunan berat badan sekitar 1.5 kg/bulan yang tidak diketahui penyebabnya, keluar keringat malam hari, dan demam lebih dari 2 minggu. Gejala lainnya tergantung dari organ tubuh yang terkena. Beberapa jenis TB ekstraparu yang paling sering adalah meningitis TB, limfadenitis TB, TB pada tulang dan persendian, TB milier/diseminata, TB peritoneum, empiema TB, dan TB dengan efusi perikardial. Meningitis TB dan TB milier/diseminata merupakan bentuk TB ekstraparu yang akut dan berat yang terjadi langsung setelah infeksi primer. Kedua jenis TB ekstraparu ini dapat bersifat fatal dan umumnya terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Jika dicurigai terjadi kedua jenis TB ekstraparu ini

maka pengobatan harus segera dilakukan tanpa menunggu hasil pemeriksaan bakteriologis.²⁵

2.1.5. Pemeriksaan Penunjang

Semua pasien yang dicurigai menderita TB paru harus dilakukan pemeriksaan bakteriologis melalui dahaknya.²⁵ Pemeriksaan dahak ini dilakukan dengan mikroskopis langsung, biakan, atau tes diagnostik cepat.^{1,9}

Pemeriksaan dahak secara mikroskopis yang menggunakan pewarnaan *Ziehl-Nielsen* bertujuan untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan, dan menentukan potensi penularan.⁹ Pemeriksaan dahak secara mikroskopis untuk penegakkan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 3 sampel dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan berurutan berupa sewaktu-pagi-sewaktu (SPS):

- a. Sewaktu: dahak pasien terduga TB ditampung saat pertama kali berkunjung ke fasilitas pelayanan kesehatan. Pada saat pulang, pasien terduga TB tersebut membawa pulang pot untuk menampung dahak pagi hari pada hari ke-2.⁹
- b. Pagi: Segera setelah bangun tidur pada pagi hari ke-2, dahak ditampung di dalam pot yang dibawa pulang kemarin lalu diserahkan ke petugas kesehatan di fasilitas pelayanan kesehatan.⁹
- c. Sewaktu: dahak ditampung di fasilitas pelayanan kesehatan pada hari ke-2, saat menyerahkan dahak pagi hari.⁹

Pemeriksaan biakan bakteri TB dilakukan untuk menegakkan diagnosis pasien TB dengan kondisi tertentu seperti pasien TB ekstraparu, TB anak, TB dengan hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung BTA negatif. Pemeriksaan biakan bakteri TB dilakukan dengan menggunakan medium padat *egg base (Lowenstein Jensen, Ogawa, Kudoh)* dan *agar base (Middle Brook)*.²⁷ Hasil biakan ini membutuhkan waktu yang cukup lama yaitu sekitar 3 - 6 minggu jika dalam medium padat, sedangkan jika menggunakan *high performance liquid chromatography (HPLC)* sekitar 4 - 14 hari.²¹ Pemeriksaan biakan ini dilakukan di fasilitas kesehatan yang mempunyai sarana laboratorium yang terpantau mutunya.⁹

Metode tes diagnostik cepat yang direkomendasikan oleh WHO hanya *Xpert[®]MTB/RIF assay* dan lebih akurat daripada pemeriksaan dahak dengan mikroskopik. Pemeriksaan ini akan memberikan hasil dalam waktu 2 jam dan telah direkomendasikan oleh WHO sejak tahun 2010 untuk mendiagnosis TB paru pada orang dewasa. Sejak tahun 2013, pemeriksaan ini direkomendasikan untuk diagnosis TB paru anak dan untuk mendiagnosis bentuk yang spesifik dari TB ekstraparu.¹ Selain itu, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk uji kepekaan rifampisin sehingga dapat mengetahui ada atau tidaknya resistensi bakteri TB terhadap rifampisin. Uji kepekaan obat harus dilakukan di laboratorium yang telah tersertifikasi atau lulus uji pemantapan mutu/*quality assurance* (QA).^{1,9} *Rapid molecular test* lainnya yang dapat digunakan untuk mendeteksi TB dan resistensi OAT adalah *line probe assay* (LPA) yang dibagi menjadi LPA lini I yang direkomendasikan tahun 2008 dapat mendeteksi resistensi terhadap rifampisin dan isoniazid; dan LPA lini II yang direkomendasikan tahun 2016 dapat mendeteksi resistensi terhadap fluorokuinolon dan OAT suntikan.¹

Jika pasien tidak dapat mengeluarkan dahak atau hasil *Xpert[®]MTB/RIF assay* negatif dan HIV positif, atau adanya kecurigaan TB ekstraparu. Meskipun pemeriksaan ini tidak spesifik untuk TB tetapi adanya infiltrat, pembesaran kelenjar getah bening lokal, atau kavitas sangat mendukung untuk diagnosis TB. Indikasi lain pemeriksaan ini adalah untuk mendiagnosis komplikasi TB (efusi pleura, pneumothoraks, atau hemoptisis yang sering atau parah) dan penyakit paru lain yang bersamaan dengan TB (kanker paru, bronkiektasis, abses paru, atau pneumokoniosis).²⁵

Selain pemeriksaan di atas, pemeriksaan penunjang lain yang dapat digunakan untuk membantu diagnosis TB paru adalah rontgen thoraks, tes tuberkulin kulit (TTK), IGRA, kultur darah, histopatologi, laju endap darah, enzim *adenosine deaminase* (ADA), *Computed tomography scan* (CT-scan), *magnetic resonance imaging* (MRI), Ultrasonografi (USG), *Battle area clearance and training equipment consultant* (BACTEC), *mycobacteria growth indicator tube* (MGIT), *polymerase chain reaction* (PCR), *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), *immunochromatography tuberculosis* (ICT), *mycodot*, dan uji peroksidase anti peroksidase (PAP).^{9,21,25,27}

2.1.6. Diagnosis

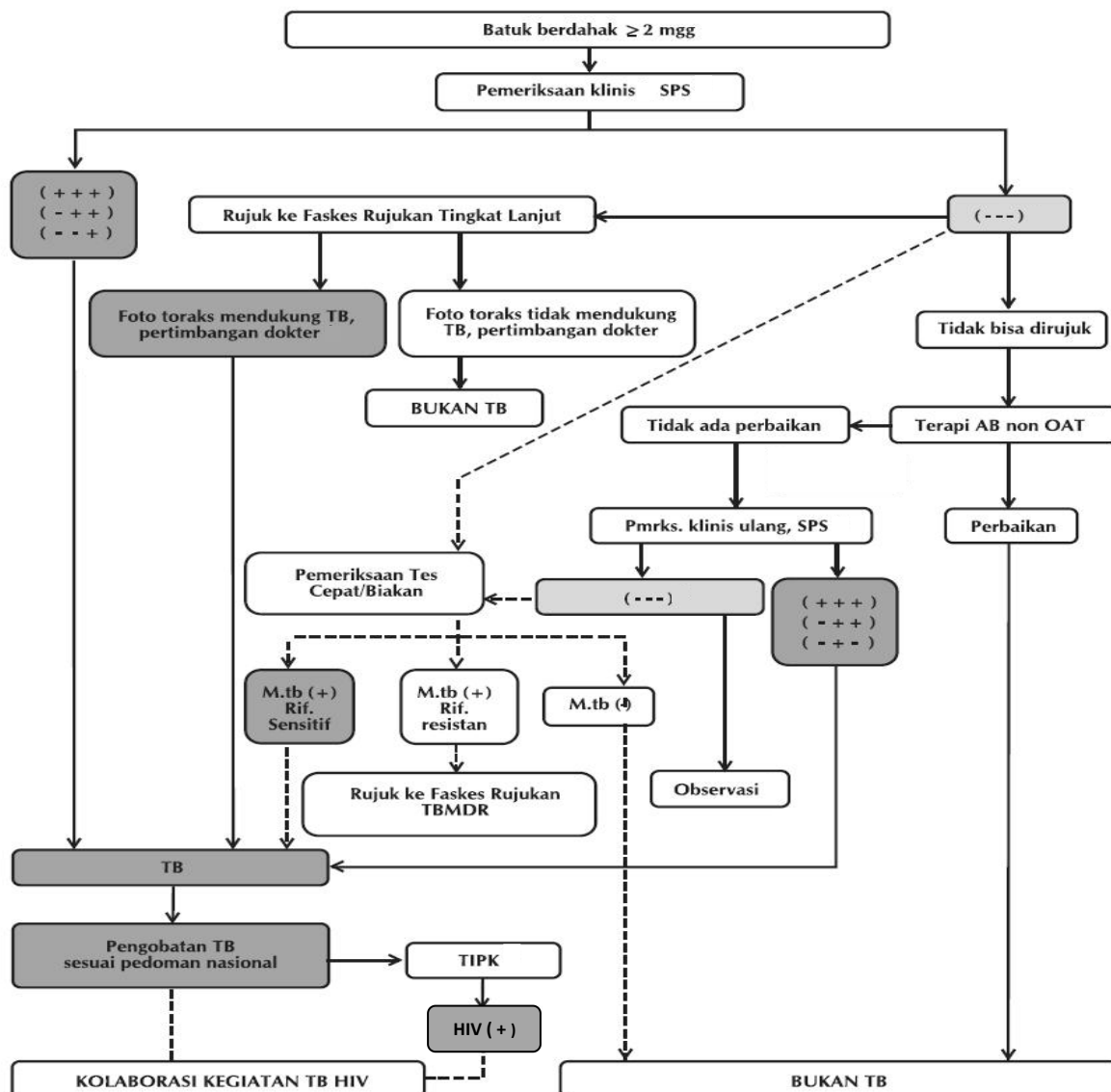
Diagnosis TB adalah upaya untuk menegakkan dan menetapkan seseorang sebagai pasien TB dengan keluhan dan gejala penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Diagnosis TB paru pada orang dewasa ditegakkan dengan terlebih dahulu melakukan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis dapat meliputi pemeriksaan mikroskopis langsung, biakan, atau *rapid diagnostic test*.⁹

Penegakan diagnosis berdasarkan pemeriksaan dahak secara mikroskopis langsung dilakukan dengan mengambil sampel dahak SPS. Ditetapkan sebagai pasien TB jika terdapat minimal 1 hasil BTA yang positif pada pemeriksaan dahak SPS.⁹

Apabila pemeriksaan bakteriologis hasilnya negatif maka penegakan diagnosis TB dilakukan secara klinis menggunakan pemeriksaan klinis dan penunjang (minimal foto rontgen thoraks) yang sesuai dan ditetapkan oleh dokter yang telah terlatih.⁹ Alur diagnosis TB paru dapat dilihat pada gambar 2.2 di bawah ini.

Penegakan diagnosis TB tidak boleh hanya berdasarkan hasil pemeriksaan serologis, tes tuberkulin kulit, dan foto rontgen thoraks saja karena dapat menyebabkan *underdiagnosis* atau *overdiagnosis*.⁹ Supaya tidak terjadi hal tersebut maka pertimbangan dokter untuk menetapkan dan memberikan pengobatan TB berdasarkan pada:

- a. Keluhan, gejala, dan kondisi klinis yang sangat mendukung TB.⁹
- b. Kondisi pasien tertentu yang perlu segera diberikan pengobatan seperti meningitis TB, TB milier, pasien TB dengan HIV, dan lain-lain.⁹



Catatan: AB, Antibiotik; TIPK, tes HIV atas inisiatif pemberi pelayanan kesehatan dan konseling.

Gambar 2.2. Alur diagnosis TB paru pasien dewasa

Sumber: dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan No. 9

2.1.6.1. Definisi Pasien TB

Definisi pasien TB diperlukan untuk menetapkan diagnosis pasien TB sehingga dapat dilakukan pemantauan pengobatan yang sesuai. Definisi pasien TB sebagai berikut:

- Pasien terduga TB adalah pasien yang mempunyai gejala dan tanda mendukung TB.^{9,28}
- Pasien TB yang ditetapkan secara bakteriologis adalah pasien TB yang spesimen biologisnya mempunyai hasil positif melalui pemeriksaan mikroskopis langsung, biakan, atau tes diagnostik cepat seperti *Xpert*[®]*MTB/RIF*. Yang termasuk dalam

kelompok pasien ini adalah pasien TB paru dengan BTA positif, pasien TB paru dengan hasil biakan MTB positif, pasien TB dengan hasil tes diagnostik cepat positif, pasien TB anak yang terdiagnosis dengan pemeriksaan bakteriologis, dan pasien TB ekstraparu yang terkonfirmasi secara bakteriologis.^{9,28}

- c. Pasien TB terdiagnosis secara klinis adalah pasien TB yang tidak memenuhi kriteria untuk ditetapkan secara bakteriologis tetapi telah didiagnosis sebagai TB aktif oleh dokter dan diputuskan untuk diberikan pengobatan TB secara lengkap. Yang termasuk dalam kelompok ini adalah pasien TB paru dengan BTA negatif dan hasil pemeriksaan foto rontgen thoraks mendukung TB, TB anak yang terdiagnosis dengan sistem skoring, dan TB ekstraparu yang terdiagnosis secara klinis, laboratoris, dan histologis tanpa konfirmasi bakteriologis. Pasien TB yang terdiagnosis secara klinis kemudian hasil pemeriksaan bakteriologis sebelum atau setelah memulai pengobatan ditemukan positif maka harus diklasifikasikan sebagai TB paru terkonfirmasi bakteriologis.^{9,28}

2.1.6.2. Klasifikasi Pasien TB

Pasien TB yang ditetapkan secara bakteriologis atau klinis selanjutnya dapat diklasifikasikan menurut lokasi penyakit, riwayat pengobatan sebelumnya, dan status HIV.^{9,28}

- Klasifikasi pasien TB berdasarkan lokasi penyakit:
 1. TB paru adalah TB yang terjadi di parenkim paru atau cabang trakeobronkial. TB milier dianggap sebagai TB paru karena mempunyai lesi di paru. Pasien dengan limfadenitis TB di rongga dada (hilus atau mediastinum) atau efusi pleura tanpa gambaran foto rontgen thoraks mendukung ke arah TB maka diklasifikasikan sebagai TB ekstraparu. Pasien yang menderita TB paru sekaligus TB ekstraparu harus diklasifikasikan sebagai TB paru.^{9,28}
 2. TB ekstraparu adalah TB yang mengenai organ lain selain paru seperti pleura, kelenjar limfe, abdomen, saluran kencing, kulit, tulang dan persendian, dan meningen.^{9,28}
- Klasifikasi pasien TB berdasarkan riwayat pengobatan:
 1. Pasien TB kasus baru adalah pasien yang belum pernah diobati sebagai TB atau sudah mengonsumsi OAT dalam waktu kurang dari 1 bulan.^{9,28}

2. Pasien TB kasus rekuren adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap kemudian saat ini terdiagnosis kembali sebagai TB secara klinis atau bakteriologis baik karena reaktivasi strain MTB yang sama (kambuh) atau terinfeksi ulang oleh strain MTB yang berbeda (reinfeksi).^{9,28,29}
 3. Pasien TB yang gagal pengobatan adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan dinyatakan gagal pada waktu pengobatan terakhir.^{9,28}
 4. Pasien TB yang putus obat (*loss to follow up*) adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB kemudian dinyatakan *loss to follow up*.^{9,28}
 5. Pasien TB lainnya adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB tetapi tidak diketahui hasil akhir pengobatannya.^{9,28}
 6. Pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan TB sebelumnya.^{9,28}
- Klasifikasi berdasarkan status HIV:
 1. Pasien TB dengan HIV positif adalah pasien TB dengan hasil pemeriksaan HIV positif pada saat terdiagnosis TB atau sebelumnya.^{9,28}
 2. Pasien TB dengan HIV negatif adalah pasien TB dengan hasil pemeriksaan HIV negatif pada saat terdiagnosis TB atau sebelumnya.^{9,28}
 3. Pasien TB dengan status HIV yang tidak diketahui adalah pasien TB yang tidak mempunyai hasil pemeriksaan HIV baik pada saat terdiagnosis TB atau sebelumnya.^{9,28}

2.1.7. Pengobatan

Salah satu upaya untuk mengendalikan TB adalah dengan melakukan pengobatan TB. Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan dan memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup pasien TB, mencegah terjadinya kematian atau dampak buruk selanjutnya karena TB, mencegah kekambuhan TB, menurunkan risiko penularan TB, mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap OAT, dan mencegah penularan TB yang resisten terhadap OAT.⁶

Pengobatan TB harus dilakukan secara adekuat dengan menggunakan kombinasi minimal 4 macam obat untuk mencegah resistensi, diberikan dengan dosis yang tepat,

dikonsumsi secara teratur sampai selesai pengobatan, dan pengobatan harus diberikan dalam jangka waktu yang cukup.⁶

Pengobatan TB yang sensitif OAT dibagi menjadi dua kategori:

1. Kategori I yaitu TB paru dan ekstraparu kasus baru. Pengobatan dilakukan selama minimal 6 bulan yang dibagi menjadi 2 bulan tahap intensif dan 4 bulan tahap lanjutan.⁶
2. Kategori II yaitu TB paru dan ekstraparu kasus kambuh, gagal pengobatan dengan paduan OAT kategori I, dan putus berobat/*loss to follow up*. Pengobatan dilakukan selama minimal 8 bulan yang dibagi menjadi 3 bulan tahap intensif dan 5 bulan tahap lanjutan.⁶

Pengobatan tahap intensif bertujuan untuk menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien secara efektif dan mengurangi pengaruh dari sebagian kecil kuman TB yang mungkin sudah resisten sejak sebelum pasien mendapatkan pengobatan.⁶ Pada umumnya, dengan pengobatan secara teratur dan tanpa adanya penyulit maka daya penularan sudah menurun setelah pengobatan selama 2 minggu. Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa kuman TB yang masih ada dalam tubuh pasien, khususnya kuman *persisten* sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan.⁶

2.1.7.1. Paduan Pengobatan TB Paru Kategori I

Obat antituberkulosis lini pertama yang dianjurkan oleh WHO adalah rifampisin, isoniazid, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin. OAT lini pertama yang bersifat bakteristatik hanya etambutol, sedangkan yang lainnya bersifat bakterisid.^{9,30}

Pengobatan tahap intensif TB kategori II menggunakan 5 kombinasi OAT yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin. Suntikan streptomisin hanya diberikan pada dua bulan pertama tahap intensif (56 hari) lalu bulan berikutnya dilanjutkan tanpa streptomisin (28 hari). Pengobatan tahap lanjutan menggunakan 3 kombinasi OAT yaitu rifampisin, isoniazid, dan etambutol.⁶

Berbeda dengan pengobatan TB kategori II, pengobatan tahap intensif TB paru kategori I tidak menggunakan suntikan streptomisin sehingga hanya menggunakan 4 kombinasi

OAT yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol. Pengobatan tahap lanjutannya hanya menggunakan kombinasi 2 obat yaitu rifampisin dan isoniazid.^{19,30}

Paduan pengobatan TB paru kategori I yang dianjurkan oleh pedoman nasional TB Indonesia adalah paduan dengan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) atau dosis harian (2RHZE/4RH3)⁹, sedangkan WHO saat ini lebih menganjurkan paduan dengan dosis harian.⁸ Paduan dengan dosis berselang sebagian boleh diberikan jika terdapat pengawas minum obat atau *directly observed treatment* (DOT).⁸ Pengobatan TB diberikan dengan menghitung dosis berdasarkan berat badan pasien (Tabel 2.1).³⁰

Tabel 2.1. Dosis anjuran OAT

Obat	Dosis harian		Dosis 3x/minggu	
	Kisaran (mg/kg)	dosis Maksimum (mg)	Kisaran (mg/kg)	dosis Maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4 - 6)	300	10 (8 -12)	900
Rifampisin	10 (8 - 12)	600	10 (8 - 12)	600
Pirazinamid	25 (20 - 30)	-	35 (30 - 40)	-
Etambutol	15 (15 - 20)	-	30 (25 - 35)	-
Streptomisin	15 (12 - 18), Usia > 60 tahun dan BB < 50 kg: 10 mg/kg/hari	-	15 (12 - 18), Usia > 60 tahun dan BB < 50 kg: 10 mg/kg/hari	1000

Sumber: telah diolah kembali dari kepustakaan No.30

2.1.7.2. Kombinasi Dosis Tepat (KDT) dan Lepas (Kombipak)

Paduan OAT disediakan oleh program nasional penanggulangan TB Indonesia dalam bentuk paket KDT dan lepasan. Tablet OAT-KDT merupakan kombinasi dari 4 OAT (RHZE) atau 2 OAT (RH). Paket OAT lepasan terdiri dari rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol. Paket OAT lepasan ini disediakan untuk digunakan pada pasien yang terbukti mengalami efek samping akibat penggunaan OAT-KDT sebelumnya. Paduan OAT dalam bentuk paket diberikan untuk mempermudah pemberian obat dan menjamin keberlangsungan pengobatan sampai selesai karena satu paket untuk satu pasien.⁹

Dosis sediaan KDT dalam satu tablet adalah rifampisin 150 mg, isoniazid 75 mg, pirazinamid 400 mg, dan etambutol 275 mg. Dosis sediaan lepasan per tablet adalah isoniazid 300 mg, rifampisin 450 mg, pirazinamid 500 mg, dan etambutol 250 mg. Pemberian dosis sediaan KDT dihitung berdasarkan berat badan. Sediaan KDT pada tahap lanjutan mempunyai dosis isoniazid yang lebih tinggi daripada tahap intensif (Tabel 2.2).⁶ Dosis rata-rata untuk pasien dewasa yang menggunakan sediaan KDT adalah 3 tablet KDT yang mengandung isoniazid 225 mg, rifampisin 450 mg, pirazinamid 1200 mg, dan etambutol 825 mg untuk tahap intensif sedangkan untuk tahap lanjutan mengandung isoniazid 450 mg dan rifampisin 450 mg. Dosis rata-rata pasien dewasa menggunakan sediaan lepasan mempunyai dosis isoniazid dan pirazinamid yang lebih tinggi serta dosis etambutol yang lebih rendah dari sediaan KDT. Pada tahap intensif memerlukan dosis isoniazid 300 mg, rifampisin 450 mg, pirazinamid 1500 mg dan etambutol 750 mg, sedangkan tahap lanjutan memerlukan dosis isoniazid 600 mg dan rifampisin 450 mg. Dosis obat yang diberikan disesuaikan dengan berat badan pasien.¹²

WHO sudah sejak lama menyarankan menggunakan KDT karena mempunyai beberapa keuntungan yaitu:

- a. KDT dapat mencegah resistensi akibat penggunaan OAT tunggal dan resistensi ini lebih sering terjadi pada penggunaan sediaan lepasan.^{9,30}
- b. Pasien menjadi lebih mudah dan nyaman mengkonsumsi OAT karena jumlah tablet yang ditelan lebih sedikit.^{9,30}
- c. Dosis obat dapat disesuaikan dengan berat badan sehingga menjamin efektivitas obat dan mengurangi efek samping.^{9,30}
- d. Mengurangi kesalahan persepan (*prescription error*) karena penulisan dosis yang dianjurkan lebih mudah.^{9,30}
- e. Meningkatkan kepatuhan pasien dalam minum obat.^{9,30}

Menurut meta-analisis berbagai penelitian RCT oleh Gallardo CR dkk, KDT mempunyai hasil pengobatan yang sama baiknya dengan sediaan lepasan. Efek samping dan resistensi terhadap OAT juga tidak berbeda bermakna antara sediaan KDT dan lepasan tetapi rekurensi lebih sering terjadi dengan menggunakan sediaan KDT.³¹

Tabel 2.2. Dosis sediaan KDT untuk TB kategori I

Berat badan (Kg)	Tahap intensif tiap hari selama 56 hari dengan RHZE (150/75/400/275)	Tahap lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu dengan RH (150/150)
30 - 37	2 tablet	2 tablet
38 - 54	3 tablet	3 tablet
55 - 70	4 tablet	4 tablet
≥ 71	5 tablet	5 tablet

Sumber: dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan No.6.

2.1.7.3. Pemantauan Hasil Pengobatan

Semua pasien TB paru harus dipantau selama proses pengobatan untuk menilai respons pengobatan, kepatuhan pasien dalam minum OAT, pengobatan sudah lengkap atau belum, dan efek samping yang muncul selama pengobatan. Pemantauan selama pengobatan ini dilakukan oleh tenaga kesehatan atau pendamping pasien TB. Salah satu indikator yang cukup berguna untuk menilai hasil pengobatan adalah berat badan pasien yang harus dipantau setiap bulan dan dosis OAT perlu disesuaikan lagi dengan berat badan saat pasien kontrol.^{9,25}

Meskipun sudah banyak modalitas molekuler untuk mendiagnosis TB tetapi modalitas tersebut belum tervalidasi baik untuk memantau pengobatan TB. Pemantauan pengobatan dapat dilakukan secara bakteriologis, klinis, dan radiologis.²⁵

a. Pemantauan secara bakteriologis

Pemeriksaan dahak secara mikroskopis merupakan modalitas yang lebih baik daripada pemeriksaan radiologis untuk memantau kemajuan pengobatan TB. Selama melakukan pemeriksaan dahak ini maka penggunaan OAT harus tetap dilanjutkan.^{9,25} Hasil pemeriksaan dahak dianggap positif jika terdapat minimal satu pemeriksaan dahak memberikan hasil positif.⁹

Pemeriksaan dahak untuk memantau kemajuan pengobatan TB kategori I dilakukan pada akhir tahap intensif (bulan ke-2), bulan ke-5, dan bulan ke-6. Jika didapatkan hasil positif pada bulan ke-5 atau ke-6 maka diartikan sebagai gagal pengobatan dan perlu dilakukan pemeriksaan biakan dan sensitivitas terhadap OAT serta dilakukan klasifikasi ulang dan perubahan paduan pengobatan. Pemeriksaan dahak yang masih positif pada

akhir tahap intensif maka diulang lagi pemeriksaannya pada akhir bulan ke-3 dan jika masih positif maka dilakukan pemeriksaan biakan dan sensitivitas terhadap OAT karena terduga TB resisten terhadap OAT. Jika fasilitas kesehatan tidak mempunyai peralatan yang memadai untuk melakukan pemeriksaan biakan dan sensitivitas terhadap OAT maka pemeriksaan dahak secara mikroskopik dilakukan kembali pada akhir bulan ke-5 dan ke-6. Jika didapatkan hasil positif pada kedua bulan tersebut maka dianggap gagal pengobatan. Selain itu, gagal pengobatan juga diartikan jika ditemukan TB-MDR kapan pun selama menjalankan pengobatan TB.³⁰

Pemeriksaan dahak pada bulan ke-5 dan ke-6 tidak perlu dilakukan jika pemeriksaan dahak saat awal pengobatan dan bulan ke-2 mempunyai hasil negatif. Pemeriksaan dahak pada akhir tahap intensif juga dianjurkan pada pasien TB dengan hasil pemeriksaan dahak saat awal pengobatan mempunyai hasil negatif bertujuan untuk menilai kepatuhan minum OAT atau adanya kemungkinan resistensi.³⁰

b. Pemantauan secara klinis

Pasien dengan TB ekstraparu, TB paru dengan pemeriksaan dahak saat awal pengobatan memberikan hasil negatif, atau TB paru yang tidak dilakukan pemeriksaan dahak saat awal pengobatan maka untuk memantau kemajuan pengobatan dilakukan dengan penilaian secara klinis. Berat badan dapat menjadi indikator yang cukup berguna untuk menilai perbaikan secara klinis.^{25,30}

Pasien TB yang mengalami penurunan berat badan atau tidak mengalami peningkatan berat badan atau mengalami peningkatan berat badan yang sangat sedikit dalam 2 bulan pertama pengobatan TB mempunyai risiko kegagalan pengobatan, kekambuhan dan kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mengalami peningkatan berat badan dalam 2 bulan pertama pengobatan TB. Pasien TB yang mengalami peningkatan berat badan sekitar 1 kg dalam bulan pertama pengobatan TB dan 3 kg dalam 4 bulan pertama pengobatan TB mempunyai hasil pengobatan yang baik. Sebaliknya, pasien TB yang mengalami penurunan berat badan sekitar 1 kg dalam bulan pertama pengobatan TB dan peningkatan berat badan sangat sedikit (0,4 kg) dalam 4 bulan pertama pengobatan mempunyai hasil pengobatan yang buruk. Selain itu, penurunan berat badan ≥ 2 kg dalam bulan pertama pengobatan TB berisiko mengalami toksisitas terhadap

OAT.³² Oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan berat badan setiap bulan untuk memantau perkembangan pengobatan TB dan meramalkan hasil pengobatan TB.^{25,30,32}

c. Pemantauan secara radiologis

Pemeriksaan foto rontgen thoraks dapat menjadi pemeriksaan tambahan yang berguna untuk memantau hasil pengobatan TB tetapi tidak sebaik pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan rontgen thoraks dapat dilakukan setelah 2 bulan pengobatan TB dan pada akhir pengobatan TB. Bagi pasien TB dengan hasil pemeriksaan bakteriologis positif di awal pengobatan maka pemeriksaan rontgen thoraks yang dilakukan setelah 2 bulan pengobatan dapat berguna tetapi bukan yang terpenting. Berbeda dengan pasien TB yang hasil pemeriksaan bakteriologis di awal pengobatan negatif maka pemeriksaan rontgen thoraks yang dilakukan setelah 2 bulan pengobatan dan pada akhir pengobatan sangat diperlukan untuk memantau hasil pengobatan. Umumnya, pemeriksaan rontgen thoraks ini tidak perlu dilakukan lagi setelah pengobatan lengkap.^{17,32}

2.1.8. Hasil Pengobatan

Keberhasilan pengobatan TB dinyatakan berdasarkan banyaknya pasien TB yang mengalami kesembuhan dan pengobatan lengkap.³ Semua pasien TB yang terdiagnosis secara bakteriologis ataupun klinis harus dinilai hasil pengobatannya berdasarkan 6 kategori di bawah ini, yaitu:

- a. Sembuh adalah pasien TB dengan hasil pemeriksaan bakteriologis positif pada saat awal pengobatan kemudian hasil pemeriksaan bakteriologis pada akhir pengobatan yaitu bulan ke-5 atau ke-6 dan minimal pada salah satu pemeriksaan sebelumnya menjadi negatif.^{28,30}
- b. Pengobatan lengkap adalah pasien TB yang telah menyelesaikan pengobatan secara lengkap selama 6 bulan tanpa adanya bukti kegagalan tetapi tidak ada bukti hasil pemeriksaan bakteriologis pada akhir pengobatan dan pada salah satu hasil pemeriksaan bakteriologis sebelumnya negatif baik karena pemeriksaan tidak dilakukan maupun hasil pemeriksaan tidak ada.^{28,30}
- c. Kegagalan pengobatan adalah pasien TB yang hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopis atau biakan tetap positif pada bulan ke-5 atau lebih selama pengobatan atau ditemukannya TB-MDR selama menjalankan pengobatan TB pada waktu

kapan pun, atau mempunyai respons parsial, atau perburukan keadaan klinis dan atau radiologis.^{28,30}

- d. Meninggal adalah pasien TB yang meninggal karena penyebab apapun sebelum memulai pengobatan atau selama proses pengobatan.^{28,30}
- e. Putus berobat atau *lost to follow up* adalah pasien TB yang tidak memulai pengobatan atau pengobatannya terputus selama 2 bulan berturut-turut atau lebih.^{28,30}
- f. Tidak dievaluasi adalah pasien TB yang tidak diketahui hasil akhir pengobatannya yang terdiri dari pasien pindah berobat ke tempat lain dan tidak diketahui hasil pengobatannya di tempat pindah tersebut.^{28,30}

2.1.9. Prognosis

TB merupakan penyakit yang dapat disembuhkan. Meskipun demikian, TB masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia terutama di negara-negara dengan tingkat ekonomi rendah dan sedang. Secara umum, prognosis TB tergantung dari berbagai faktor yaitu faktor penjamu (variasi genetik, penyakit penyerta, koinfeksi dengan HIV, kepatuhan pengobatan, dan akses ke pusat pelayanan kesehatan), faktor bakteri patogen (kekuatan virulensi MTB dan resistensi MTB terhadap OAT), dan tempat terjadinya infeksi TB (paru atau ekstraparu).¹⁴

Penelitian di Pakistan oleh Hague G, dkk³³ menyatakan bahwa prognosis yang buruk dari TB paru disebabkan karena ketidakpatuhan pasien dalam melakukan pengobatan sehingga membutuhkan perawatan yang lebih lama di rumah sakit. Selain itu, terdapat beberapa faktor lain seperti pengobatan yang terlambat dan terganggu, keterlambatan pasien TB paru yang mengalami komplikasi untuk dirujuk ke pusat pelayanan kesehatan, riwayat merokok, dan berat badan yang rendah.³³

Kebanyakan pasien di Indonesia menghentikan pengobatan TB karena sudah merasa lebih sehat, kurangnya dana untuk pengobatan, timbul efek samping akibat OAT, dan perasaan bosan saat menelan OAT. Selain itu, rumitnya prosedur untuk mendapatkan pengobatan TB dan menghabiskan waktu yang cukup lama untuk mendapatkan OAT juga menjadi alasan bagi pasien TB untuk menghentikan pengobatan TB. Beberapa dari

pasien mengeluhkan petugas kesehatan yang bersikap kurang bersahabat sehingga membuat pasien tidak mau kembali untuk berobat.³⁴

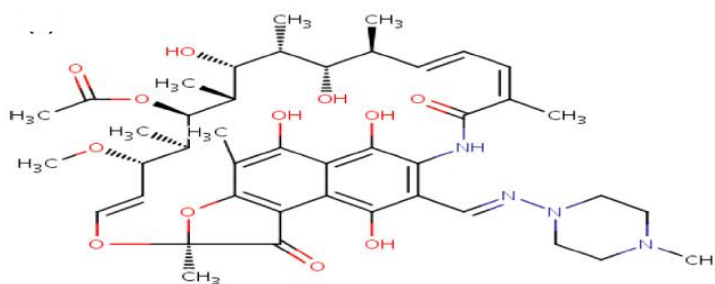
Faktor-faktor lain yang ikut berperan menyebabkan ketidakpatuhan pasien dalam melakukan pengobatan TB di Indonesia adalah pengetahuan pasien yang kurang mengenai penyakit dan pengobatan TB yang memerlukan waktu lama, pasien tidak mengetahui bahwa ada keluarganya yang menjadi pengawas minum obat (DOT), kurangnya biaya untuk konsultasi dan melakukan perjalanan ke pusat pelayanan kesehatan, dan seringkali pasien menganti-ganti tempat untuk berobat selama pengobatan TB.³⁵

Kepatuhan pasien untuk melakukan pengobatan TB di Indonesia dapat ditingkatkan jika terdapat fasilitas edukasi yang baik mengenai penyakit dan pengobatan TB, efek samping OAT, menurunkan biaya perjalanan dan konsultasi, serta tenaga kesehatan yang lebih bersahabat dan kompeten untuk memotivasi pasien dalam melakukan pengobatan.^{34,35}

2.2. Tinjauan Farmakoterapi Obat Antituberkulosis (OAT)

2.2.1. Rifampisin

2.2.1.1. Struktur, Farmakokinetik, dan Mekanisme Kerja



Gambar 2.3. Struktur kimia rifampisin

Sumber: dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan No.36

Rifampisin [3-(4-metil-1-piperazinil-iminometil)] mempunyai rumus molekul $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$ dan berat molekul 822.953 g/mol. Rifampisin sangat sedikit larut dalam air, aseton, dan eter tetapi mudah larut dalam dimetilsulfoksida (DMSO), etanol, metanol, kloroform, dan tetrahidrofuran.^{37,38}

Rifampisin merupakan derivat semisintetik dari rifampin b yaitu suatu kelompok antibiotik makrosiklik yang dikenal dengan nama rifamisin. Rifampisin bersifat bakterisidal dan menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan negatif. Terhadap kuman gram positif, kerja rifampisin tidak sekuat penisilin G tetapi sedikit lebih kuat dibandingkan eritromisin, linkomisin, dan sefalotin. Rifampisin menghambat pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* dengan *minimum inhibitory concentration* (MIC) sebesar 0.06-0.25 mg/L. Rifampisin terutama aktif pada sel yang sedang tumbuh dengan menghambat enzim *DNA-dependant RNA polymerase* mikobakteria dan mikroorganisme lainnya sehingga menekan awal terbentuknya rantai dalam sintesis RNA. Inti RNA dari eukariot tidak mengikat rifampisin dan sintesis RNAnyanya tidak dipengaruhi. Rifampisin dapat menghambat sintesis RNA mitokondria mamalia tetapi diperlukan kadar yang lebih tinggi dari kadar untuk penghambatan kuman.^{39,40}

Bioavailabilitas rifampisin sekitar 68% dan makanan akan menurunkan penyerapannya sebesar 26% sehingga setelah 6 jam maka hampir semua obat akan berbentuk desasetil rifampisin yang mempunyai aktivitas bakteri penuh. Rifampisin akan mengalami sirkulasi enterohepatik. Sekitar 75% rifampisin akan terikat protein plasma. Rifampisin memiliki kemampuan autoinduksi sehingga akan menurunkan *area under the curve* (AUC) rifampisin sebesar 38% setelah pemberian berulang. Rifampisin memiliki kemampuan penetrasi yang baik ke dalam jaringan sehingga kadarnya yang efektif dapat tercapai dalam berbagai organ tubuh termasuk cairan otak tetapi kadarnya dalam otak hanya 5% dibandingkan dengan kadarnya dalam plasma, hal ini mungkin disebabkan oleh aktivitas dari P-glikoprotein. Waktu paruhnya berkisar antara 2-5 jam dan mencapai kadar puncak dalam waktu 2-4 jam. Pada pemberian rifampisin berulang maka waktu paruh ini akan memendek sampai kira-kira 40% dalam waktu 14 hari karena autoinduksi rifampisin. Rifampisin didistribusi ke seluruh tubuh. Luasnya distribusi rifampisin dapat terlihat dengan warna merah jingga pada urin, tinja, ludah, sputum, air mata, dan keringat. Rifampisin dan metabolitnya diekskresikan melalui empedu, urin, dan ASI.^{39,40}

2.2.1.2. Pengaruh Farmakokinetik-Farmakodinamik Rifampisin terhadap MTB

Aktivitas bakterisidal rifampisin dapat dioptimalkan dengan rasio AUC/MIC yang tinggi. Walaupun demikian, efek pasca antibiotik rifampisin dan pencegahan resistensi

oleh rifampisin lebih dioptimalkan oleh rasio *maximum concentration* (C_{max})/MIC yang tinggi. Oleh karena itu, durasi kadar rifampisin untuk tetap berada diatas MIC tidak begitu penting. Hal ini menunjukkan bahwa waktu paruh rifampisin bukan menjadi hal yang terpenting untuk mengoptimalkan pengobatan. Ternyata ada hubungan yang linear antara dosis rifampisin dengan kemampuannya membunuh bakteri TB, seperti dosis 1200 mg/hari mempunyai kemampuan membunuh kuman TB sebesar dua kali lipat lebih tinggi daripada dosis 600 mg/hari. Jika pasien dapat mentoleransi rifampisin dengan dosis yang tinggi (20 mg/kgbb/hari) maka dapat meningkatkan aktivitas bakterisidal rifampisin dan menurunkan kejadian resistensi Dosis rifampisin yang tinggi ini masih diteliti karena berhubungan dengan efek samping imunologis *flu-like syndrome* yang berbahaya. Dosis rifampisin yang tinggi tidak boleh diberikan dengan pemberian setiap hari tetapi minimal dua kali seminggu.³⁹

2.2.1.3. Interaksi dan Efek Samping

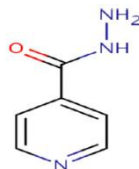
Rifampisin merupakan induser kuat berbagai enzim sitokrom P450 yaitu CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, dan CYP3A5. Induksi enzim CYP3A4 oleh rifampisin diperantarai oleh *pregnane X receptor* (PXR) yang berikatan dengan DNA untuk meningkatkan pembentukan enzim CYP3A4. Oleh karena itu, obat-obat yang dimetabolisme melalui enzim - enzim tersebut akan dipengaruhi seperti obat hipoglikemik oral, kortikosteroid, warfarin, kontrasepsi oral, asam valproat, nortriptilin, sertralin, barbiturat, benzodiazepin, penghambat β -adrenergik, kloramfenikol, ketokonazol, siklosporin, dapson, digoksin, diltiazem, enalapril, fenitoin, flukonazol, haloperidol, itrakonazol, makrolid, nifedipin, kuinidin, rapamisin simvastatin, teofilin, dan verapamil. Pemberian rifampisin bersamaan dengan ketokonazol dan asam para aminosalisilat akan menurunkan kadar rifampisin sehingga harus diberi interval waktu 12 jam jika ingin digunakan bersamaan. Rifampisin juga akan mengganggu metabolisme vitamin D sehingga akan menyebabkan osteomalasia. Disulfiram dan probenesid akan menghambat ekskresi dari rifampisin.^{39,40,41,42} Antasida yang mengandung aluminium hidroksida akan memperlambat absorpsi rifampisin.⁴² Bioavailabilitas rifampisin akan menurun sebesar 30% jika diberikan bersamaan dengan isoniazid.⁴³ Rifampisin akan meningkatkan risiko hepatotoksitas isoniazid terutama pada asetilator lambat.^{39,40}

Selain menginduksi enzim sitokrom P450, rifampisin juga menginduksi P-glikoprotein yang merupakan suatu transporter pengeluaran obat dari dalam sel. Induksi P-glikoprotein oleh rifampisin juga diperantarai oleh PXR. Obat - obat yang merupakan substrat P-glikoprotein adalah obat - obat kanker, rifampisin, siklosporin, deksametason, digoksin, diltiazem, eritromisin, indinavir, loperamid, morfin, saquinavir, takrolimus, dan terfenadin. Perlu diingat, bahwa kebanyakan obat tersebut juga merupakan substrat dari CYP3A4 sehingga dapat dengan mudah dipengaruhi oleh rifampisin.⁴¹

Efek samping rifampisin dapat bersifat minor dan mayor. Efek samping minor adalah mual, muntah, nyeri abdomen, cairan tubuh berwarna merah jingga, gatal, lemas, pusing, sakit kepala, sesak napas, dan ataksia. Efek samping mayor adalah reaksi hipersensitivitas berat, hepatotoksik (peningkatan enzim transaminase hati dan bilirubin), dan *flu-like syndrome* seperti demam, mialgia, menggigil, trombositopenia, leukopenia, eosinofilia, anemia hemolitik, agranulositosis, vaskulitis, nefritis interstitial akut, nekrosis tubular akut, dan syok.^{39,42} Rifampisin dapat melewati sawar darah plasenta sehingga pemberian obat ini pada waktu kehamilan sebaiknya dihindari meskipun efek teratogenik tidak diketahui.³⁹

2.2.2. Isoniazid

2.2.2.1. Struktur, Farmakokinetik, dan Mekanisme Kerja



Gambar 2.4. Struktur kimia isoniazid

Sumber: dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan No.36.

Isoniazid (piridin-4-karbohidrazid) mempunyai rumus molekul $C_3H_7N_3O$ dengan berat molekul 137.059 g/mol. Obat ini mudah larut dalam air, metanol, etanol, aseton, dan etilasetat tetapi tidak larut dalam eter dan benzen.^{44,45}

Isoniazid merupakan obat utama untuk tuberkulosis. Semua pasien yang terinfeksi dengan basil TB sensitif dengan isoniazid harus diberikan obat ini. Kombinasi isoniazid, pirazinamid, dan rifampisin pada penggunaan jangka pendek akan meningkatkan

kecepatan remisi. Secara *in vitro*, isoniazid bersifat tuberkulostatik dan tuberkulosid dengan kadar hambat minimal sekitar 0.025-0.05 µg/mL. Pembelahan kuman masih berlangsung 2-3 kali sebelum dihambat sama sekali dengan obat ini. Efek bakterisidnya hanya terlihat pada kuman yang sedang tumbuh aktif.^{39,40}

Isoniazid memasuki basil TB dengan proses difusi pasif. Obat ini tidak bersifat toksik secara langsung terhadap basil TB tetapi harus diaktivasi menjadi bentuk toksiknya terhadap basil TB melalui KatG yang merupakan enzim katalase-peroksidase. Isoniazid yang teraktivasi akan bergabung dengan NAD⁺ dan NADP⁺ basil TB yang selanjutnya akan menghambat jalur penting basil TB dalam pembentukan asam mikolat (dinding sel) dan asam nukleat. Produk lain dari hasil aktivasi oleh KatG isoniazid adalah superoksida, H₂O₂, alkil hidroperoksida, dan radikal NO yang juga memiliki peranan dalam efek mikrobakterisidal isoniazid.^{39,40}

Isoniazid memiliki bioavailabilitas oral sekitar 100% pada dosis 300 mg. Farmakokinetik isoniazid digambarkan dengan model kompartemen pertama. Kadar puncak obat tercapai dalam waktu 1-2 jam. Metabolisme isoniazid di hati oleh enzim NAT-2 (arilamin N-asetiltransferase-2). Kecepatan metabolisme isoniazid dalam tubuh manusia dibagi menjadi dua yaitu asetilator cepat dan asetilator lambat. Kecepatan metabolisme ini dipengaruhi oleh faktor genetik. Pada pasien yang tergolong asetilator cepat, kadar isoniazid dalam sirkulasi berkisar antara 30-40% dari kadar pasien yang asetilator lambat. Waktu paruh keseluruhan populasi antara 1-4 jam dengan waktu paruh rata-rata untuk asetilator cepat adalah 70 menit dan untuk asetilator lambat sekitar 2-5 jam. Isoniazid diekskresikan melalui urin sekitar 75-95% dalam waktu 24 jam dalam bentuk asetilisoniazid dan asam isonikotinat.^{39,40}

Isoniazid mudah berdifusi ke dalam sel dan semua cairan tubuh. Obat terdapat dalam kadar yang cukup di dalam cairan pleura dan asites. Selain itu, kadar isoniazid dalam cairan serebrospinal sama dengan kadarnya dalam plasma sehingga sangat baik untuk pengobatan meningitis TB.^{40,42}

2.2.2.2. Pengaruh Farmakokinetik-Farmakodinamik Isoniazid terhadap MTB

Kemampuan isoniazid untuk membunuh kuman MTB tergantung dari rasio AUC/MIC. Munculnya kuman MTB yang resisten, tergantung dari rasio AUC/MIC dan rasio C_{max} /MIC. Oleh karena AUC sebanding dengan rasio dosis/klirens maka efikasi suatu obat tergantung dari dosis dan klirens obat. Pada pasien TB yang mengalami polimorfisme genetik pada enzim NAT-2 maka pemberian dosis total isoniazid per hari perlu diberikan dalam dosis terbagi yang lebih sering untuk mencegah resistensi.³⁹

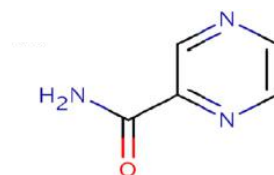
2.2.2.3. Interaksi dan Efek Samping

Isoniazid merupakan penghambat poten CYP2C9, CYP3A4, dan penghambat lemah CYP2D6, tetapi isoniazid menginduksi CYP2E1 sehingga obat yang dimetabolisme oleh enzim-enzim tersebut akan berinteraksi dengan isoniazid.^{39,40} Obat - obat yang dapat berinteraksi dengan isoniazid dan meningkatkan potensi toksisitas dari obat kedua yang diberikan bersamaan dengan isoniazid adalah asetaminofen, karbamazepin, diazepam, etosuksimid, isofluran, enfluran, fenitoin, teofilin, warfarin, dan vinkristin.⁴² Selain itu, isoniazid juga dapat menurunkan bioavailabilitas rifampisin sebesar 30% jika diberikan secara bersamaan.⁴³

Efek samping isoniazid dapat bersifat minor dan mayor. Efek samping minor adalah mual, muntah, nyeri ulu hati, peningkatan sementara enzim transaminase hati, atralgia, sakit kepala, insomnia, euforia, agitasi, cemas, somnolen, jerawat, gatal, dan demam. Efek samping mayor adalah psikosis, kebingungan, koma, kejang tipe konvulsif, vaskulitis, neuropati perifer, dan *lupus-like syndrome*. Neuritis perifer merupakan efek samping yang paling sering dan terjadi pada dosis 5 mg/kg/hari. Untuk mencegah gejala neuritis perifer dan gangguan saraf lainnya maka dapat diberikan piridoksin.^{39,40} Efek samping yang paling berbahaya adalah koma dan kejang tipe *grand mal* yang dapat terjadi pada dosis ≥ 30 mg/kg. Jika dosis isoniazid yang diminum tidak diketahui dengan pasti maka dosis piridoksin sebesar 70 mg/kg dapat diberikan dalam waktu 5 - 15 menit secara intravena. Pasien yang mengalami kejang akibat toksisitas isoniazid maka dapat diberikan benzodiazepin.³⁹

2.2.3. Pirazinamid

2.2.3.1. Struktur, Farmakokinetik, dan Mekanisme Kerja



Gambar 2.5. Struktur kimia pirazinamid

Sumber: dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan No.36.

Pirazinamid (pirazin-2-karboksamid) mempunyai rumus molekul $C_5H_5N_3O$ dengan berat molekul 123.115 g/mol. Pirazinamid merupakan analog sintetik dari nikotinamid yang tidak larut dalam air.^{39,40,46} Pirazinamid merupakan *time dependant* antibiotik dan hanya aktif pada suasana yang asam (pH 5.5). Selain itu, pirazinamid juga hampir tidak mempunyai aktivitas bakterisid terhadap MTB yang sedang tumbuh melainkan terhadap MTB yang tidak sedang tumbuh (*persister*).⁴⁷ Pirazinamid dapat melewati sawar darah otak dan kadarnya dalam cairan serebrospinal sama dengan di dalam plasma.⁴²

Pirazinamid akan masuk ke dalam sel bakteri TB kemudian akan diubah menjadi asam pirazoat yang aktif oleh enzim pirazinamidase yang dihasilkan oleh MTB. Asam pirazoat akan dikeluarkan kembali melalui proses difusi pasif dan efluks lemah MTB. Jika di luar sel mempunyai suasana yang asam maka sebagian kecil asam pirazoat akan berubah menjadi asam HPOA dalam bentuk proton dan siap untuk masuk ke dalam sel. Suasana yang asam akan mempermudah asam pirazoat masuk ke dalam sel dan mekanisme efluks MTB menjadi lemah sehingga asam pirazoat terakumulasi di dalam sel MTB. Asam HPOA akan menyebabkan suasana di dalam sitoplasma menjadi asam dan menghambat kerja enzim-enzim yang penting sedangkan asam pirazoat sendiri akan menghambat sintesis RNA. Pada pH yang netral atau basa maka 99.9% POA dalam bentuk anion yang tidak dapat masuk ke dalam sel. Hal ini yang menjelaskan alasan pirazinamid hanya bekerja pada suasana asam dan tidak aktif pada suasana basa atau netral.⁴⁷

Pirazinamid berperan penting dalam mengurangi durasi pengobatan TB dari 9 - 12 bulan menjadi 6 bulan karena pirazinamid membunuh MTB yang masih belum terbunuh

oleh OAT lain. Pemberian pirazinamid lebih dari 2 bulan tidak memberikan efek tambahan yang berarti karena proses inflamasi yang menyebabkan suasana menjadi asam sudah berkurang setelah 2 bulan.^{39,47}

Pirazinamid mudah diserap melalui usus dengan bioavailabilitas sekitar > 90% dan tersebar luas ke seluruh tubuh dengan volume distribusi 4.3 L/kg untuk setiap peningkatan berat badan 10 kg diatas 50 kg. Absorpsi melalui saluran cerna dari pirazinamid dibedakan menjadi dua kelompok yaitu kelompok absorpsi cepat (56%) dengan kecepatan absorpsi 3.56/jam dan kelompok absorpsi lambat (44%) dengan kecepatan absorpsi 1.25/jam. Dosis 1 gram akan menghasilkan kadar sekitar 45 µg/mL setelah dua jam pemberian obat. Pirazinamid terkonsentrasi sebesar 20 kali lipat di epitel paru. Asam pirazoat yang aktif akan mengalami hidrosilasi menjadi asam hidropirazoat yang merupakan metabolit utama. Waktu paruh pirazinamid sekitar 10-16 jam. Pirazinamid diekskresikan melalui ginjal dan akan menurun pada gangguan ginjal sehingga harus dilakukan penyesuaian dosis. Hemodialisis akan menghilangkan pirazinamid dari tubuh sehingga obat ini harus diberikan dengan dosis baru setelah hemodialisis. Pertumbuhan MTB dalam monosit dihambat sempurna pada kadar 12.5 µg/mL.^{39,40}

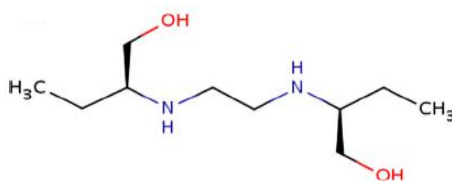
2.2.3.2. Interaksi dan Efek Samping

Beberapa obat dapat meningkatkan toksisitas pirazinamid, yaitu probenesid, rifampisin, isoniazid, dan etionamid. Kombinasi pirazinamid dan zidovudin dapat menurunkan efikasi pirazinamid. Pirazinamid dapat menurunkan kadar siklosporin. Selain itu, pirazinamid dapat meningkatkan kadar asam urat sehingga perlu diberikan allopurinol dan kolkisin untuk pengobatan gout.⁴²

Efek samping dari pirazinamid dapat bersifat minor dan mayor. Efek samping minor adalah mual, muntah, anoreksia, hiperurisemia, atralgia, gatal, dermatitis. Efek samping mayor adalah reaksi hipersensitivitas berat, rhabdomyolisis disertai mioglobinuria, gagal ginjal, artritis gout, dan hepatotoksik (peningkatan enzim transaminase hati dan bilirubin).^{39,40,42}

2.2.4. Etambutol

2.2.4.1. Struktur, Farmakokinetik, dan Mekanisme Kerja



Gambar 2.6. Struktur kimia etambutol

Sumber: dikuiip sesuai aslinya dari kepustakaan No.36.

Etambutol [(+)-2,2'-(ethylenediimino) di-1-butanol dihydrochloride] mempunyai rumus molekul $C_{10}H_{26}Cl_2N_2O_2$ dengan berat molekul sekitar 277.23 g/mol. Etambutol mudah larut dalam air, kloroform, dan metilenklorida dan sukar larut dalam benzen.⁴⁸

Etambutol bersifat tuberkulostatik sehingga obat ini hanya aktif terhadap sel yang sedang bertumbuh.⁴³ Etambutol mengganggu pembentukan dinding sel MTB dengan menghambat pembentukan arabinan yaitu arabinogalaktan (AG) dan lipoarabinomannan (LAM). Etambutol mengganggu pemanfaatan donor arabinosil untuk pembentukan arabinan dengan menghambat enzim arabinosiltransferase (EmbA, EmbB, dan EmbC) atau pembentukan akseptor arabinosa MTB. EmbA dan EmbB dibutuhkan untuk pembentukan AG sedangkan EmbC untuk pembentukan LAM dan viabilitas dari MTB. Penghambatan pembentukan AG akan mengurangi reseptor arabinan untuk asam mikolat. Kompleks mikolilAG-peptidoglikan merupakan komponen utama dinding sel MTB yang berguna sebagai penghalang (*barrier*) permeabel hidrofobik. LAM merupakan molekul penting pada permukaan dinding sel MTB untuk interaksi antara pejamu dengan patogen.^{36,49}

Pada pemberian oral sekitar 75-80% etambutol akan diserap melalui saluran cerna dan kadarnya dalam eritrosit 1-2 kali kadar dalam plasma. Oleh karena itu, eritrosit menjadi tempat depot etambutol sehingga dilepaskan sedikit-sedikit ke dalam plasma. Kadar puncak dalam plasma dicapai dalam waktu 2-4 jam setelah pemberian etambutol. Dosis tunggal 15 mg/kg menghasilkan kadar dalam plasma sekitar 5 $\mu\text{g/mL}$ pada 2-4 jam. Waktu paruh etambutol sekitar 3-4 jam. Dalam waktu 24 jam, sekitar 50% etambutol yang diberikan akan diekskresikan dalam bentuk asal melalui urin, 10% sebagai

metabolit berupa derivat aldehid dan asam karboksilat. Klirens ginjal untuk etambutol sekitar 8.6 ml/menit/kg yang menandakan bahwa obat ini selain mengalami filtrasi glomerulus juga disekresi melalui tubuli. Meskipun etambutol tidak dapat menembus sawar darah otak yang sehat tetapi pada meningitis tuberkulosa dapat ditemukan kadar terapi dalam cairan otak sekitar 10 - 50% dari kadarnya dalam plasma.^{40,42}

2.2.4.2. Interaksi dan Efek Samping

Antasida dapat menurunkan kadar maksimum etambutol sebanyak 28% sehingga pemberian kedua obat harus diberi interval yang lebih lama. Etionamid dapat meningkatkan risiko toksisitas etambutol.⁴²

Efek samping etambutol adalah penurunan tajam penglihatan, hiperurisemia, ruam kulit, demam, gatal, nyeri sendi, gangguan saluran cerna, malaise, sakit kepala, disorientasi, halusinasi, rasa kaku, kesemutan, leukopenia, dan anafilaksis. Efek samping paling penting adalah penurunan tajam penglihatan yang biasanya bilateral, hilangnya kemampuan membedakan warna, mengecilnya lapang pandang, dan skotoma sentral maupun perifer, yang disebut sebagai neuritis retrobulbar sehingga sebaiknya dilakukan pemeriksaan mata sebelum dimulai pemberian etambutol.⁴⁰

2.2.5. Mekanisme Interaksi Rifampisin dan Isoniazid

Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa isoniazid tunggal atau dalam kombinasi dengan etambutol dan pirazinamid dapat mengurangi bioavailabilitas rifampisin. Dalam suasana asam, sebagian rifampisin akan didegradasi menjadi 3-formil rifampisin (3-FR) yang tidak dapat diserap dan bersifat inaktif. Isoniazid akan mempercepat degradasi rifampisin menjadi 3-FR kemudian bereaksi secara reversibel membentuk 3-FR hidrazon.⁴³

2.3. Penelitian mengenai Paduan OAT Kategori I pada TB Paru

Saat ini, WHO lebih menganjurkan paduan dengan dosis harian karena paduan dengan dosis berselang sebagian mempunyai tingkat kegagalan pengobatan dan kekambuhan yang lebih tinggi dibanding paduan dengan dosis harian.⁸ Meskipun demikian, penggunaan paduan dengan dosis berselang sebagian masih dilakukan di Indonesia sejak adanya program *directly observed treatment shortcourse* (DOTS).

Pernyataan WHO di atas berlainan dengan hasil penelitian pada pasien TB paru oleh Suryanto dkk¹² di Sulawesi Selatan yaitu paduan OAT dengan dosis berselang sebagian mempunyai hasil pengobatan yang baik dengan proporsi kesembuhan pada kelompok KDT sebesar 92,4% dan pada kelompok kombipak sebesar 91,4% dengan total proporsi kesembuhan kedua kelompok tersebut sebesar 91,9%. Total proporsi kejadian kambuh pada penelitian tersebut sebesar 7%.¹² Selain itu, penelitian meta-analisis RCT oleh Johnston JC dkk⁷ menyatakan bahwa paduan OAT dengan dosis berselang sebagian mempunyai proporsi kegagalan, kekambuhan, dan resistensi terhadap OAT yang sama banyaknya dengan paduan OAT yang menggunakan dosis harian pada pasien TB paru. Penelitian meta-analisis RCT oleh Menzies D dkk⁵⁰ juga menyatakan hal yang sama seperti penelitian oleh Johnston JC dkk⁷ mengenai hasil pengobatan. Menzies D dkk⁵⁰ juga menyatakan bahwa penggunaan rifampisin dengan durasi yang lebih pendek (1 - 2 bulan) akan meningkatkan kegagalan pengobatan dan kekambuhan dibandingkan dengan durasi yang lebih panjang (≥ 8 bulan).

Selain itu, pada pasien TB paru yang sudah mengalami resistensi terhadap isoniazid tunggal atau poliresisten terhadap OAT lainnya pada saat awal dimulainya pengobatan maka akan lebih meningkatkan kegagalan pengobatan dan kekambuhan TB paru terutama jika menggunakan rifampisin dengan durasi yang lebih pendek (1 - 2 bulan).⁵⁰

2.4. Pengaruh OAT terhadap Pertumbuhan Bakteri TB dan Efek Samping

Rifampisin merupakan obat yang paling penting untuk pengobatan TB saat ini. Penelitian secara *in vitro* oleh Chan CY dkk⁵¹ menunjukkan bahwa rifampisin dapat menekan pertumbuhan bakteri TB (*postantibiotic effects*) yang paling lama yaitu rata-rata selama 67,8 jam, sedangkan isoniazid dapat menekan pertumbuhan bakteri TB selama rata-rata 18,1 jam. Kombinasi rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan etambutol yang biasa digunakan untuk pengobatan TB paru kategori I tahap intensif dapat menekan pertumbuhan bakteri TB rata-rata selama 125,9 jam. Durasi ini lebih pendek satu hari dibandingkan dengan kombinasi rifampisin dan isoniazid yaitu rata-rata selama 159,8 jam. Dari penelitian *in vitro* ini, dapat terlihat bahwa pengaruh pasca antibiotik OAT untuk menekan pertumbuhan bakteri TB dengan durasi yang lama dapat memberikan interval dosis yang lebih lama tanpa mengurangi efikasi terapinya. Hal ini akan mengurangi biaya yang dikeluarkan oleh pasien, mengaktifkan DOTS untuk

meningkatkan kepatuhan pasien dalam mengonsumsi OAT, dan memberikan hasil pengobatan yang memuaskan, serta mengurangi efek samping OAT.⁵¹

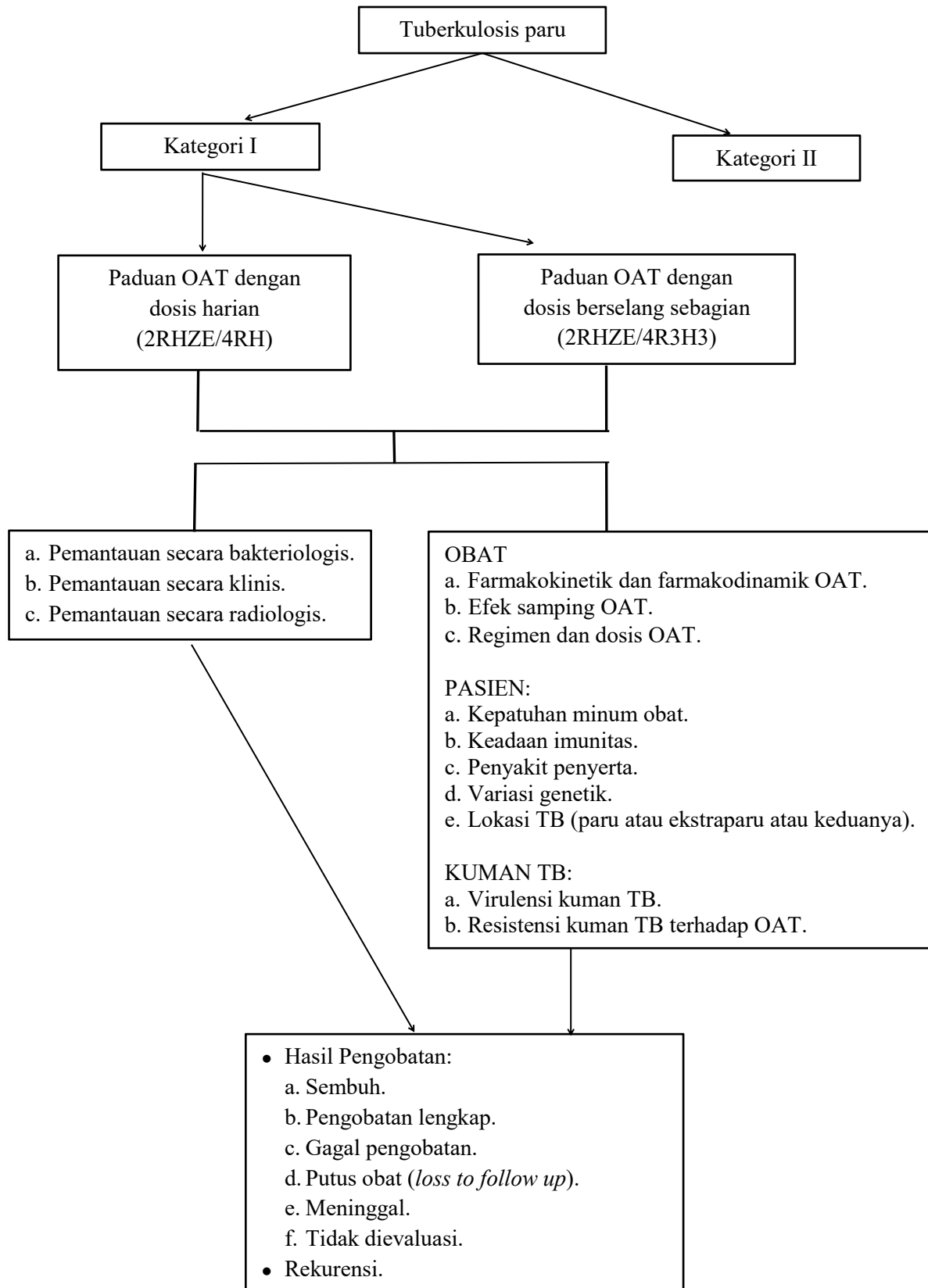
Penelitian *in vitro* oleh Chan CY dkk⁵¹ memberikan hasil yang menguntungkan untuk pemberian OAT dengan paduan dosis berselang sebagian yang saat ini masih digunakan di Indonesia karena pengaruh penekanan pertumbuhan bakteri TB pasca pemberian kombinasi rifampisin dan isoniazid hampir selama 1 minggu.^{6,51}

Penelitian *in vitro* oleh Gumbo T dkk⁵² membandingkan pemberian rifampisin tunggal dengan dosis setara 600 mg setiap hari, 2100 mg dua kali seminggu, dan 4200 mg satu kali seminggu. Hasil penelitian tersebut adalah pemberian rifampisin dengan dosis setara 600 mg dapat menekan pertumbuhan bakteri TB selama 5,7 hari, rifampisin dosis setara 2100 mg selama 23,7 hari, dan rifampisin dosis setara 4200 mg selama > 25 hari. Melalui penelitian ini, dapat terlihat bahwa penekanan pertumbuhan bakteri TB tergantung dari besar dosis rifampisin yang diberikan. Jika ingin memberikan rifampisin dengan dosis berselang maka besar dosis rifampisin tersebut harus lebih besar daripada dosis yang diberikan setiap hari.⁵²

Efek samping OAT lebih banyak dialami oleh pasien yang menggunakan paduan dengan dosis harian daripada dosis berselang. Rekurensi dan penggantian paduan kombinasi OAT lebih sering terjadi pada pasien yang mengalami efek samping dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami efek samping. Efek samping yang dapat dialami berupa gangguan saluran cerna, hepatitis atau peningkatan enzim transaminase, nyeri sendi, gangguan neuropati perifer, kelemahan umum, reaksi alergi kulit, vertigo, dan gangguan penglihatan. Gangguan saluran cerna merupakan efek samping yang paling sering ditemui dengan gejala berupa nyeri ulu hati, anoreksia, muntah, dan rasa terbakar. Pasien yang mengalami efek samping mempunyai hasil pengobatan yang kurang baik karena mengurangi kepatuhan pasien dalam mengonsumsi OAT. Meskipun demikian, sekitar > 5% pasien yang mengonsumsi OAT akan mengalami efek samping dan masing-masing OAT mempunyai risiko menyebabkan efek samping.^{53,54}

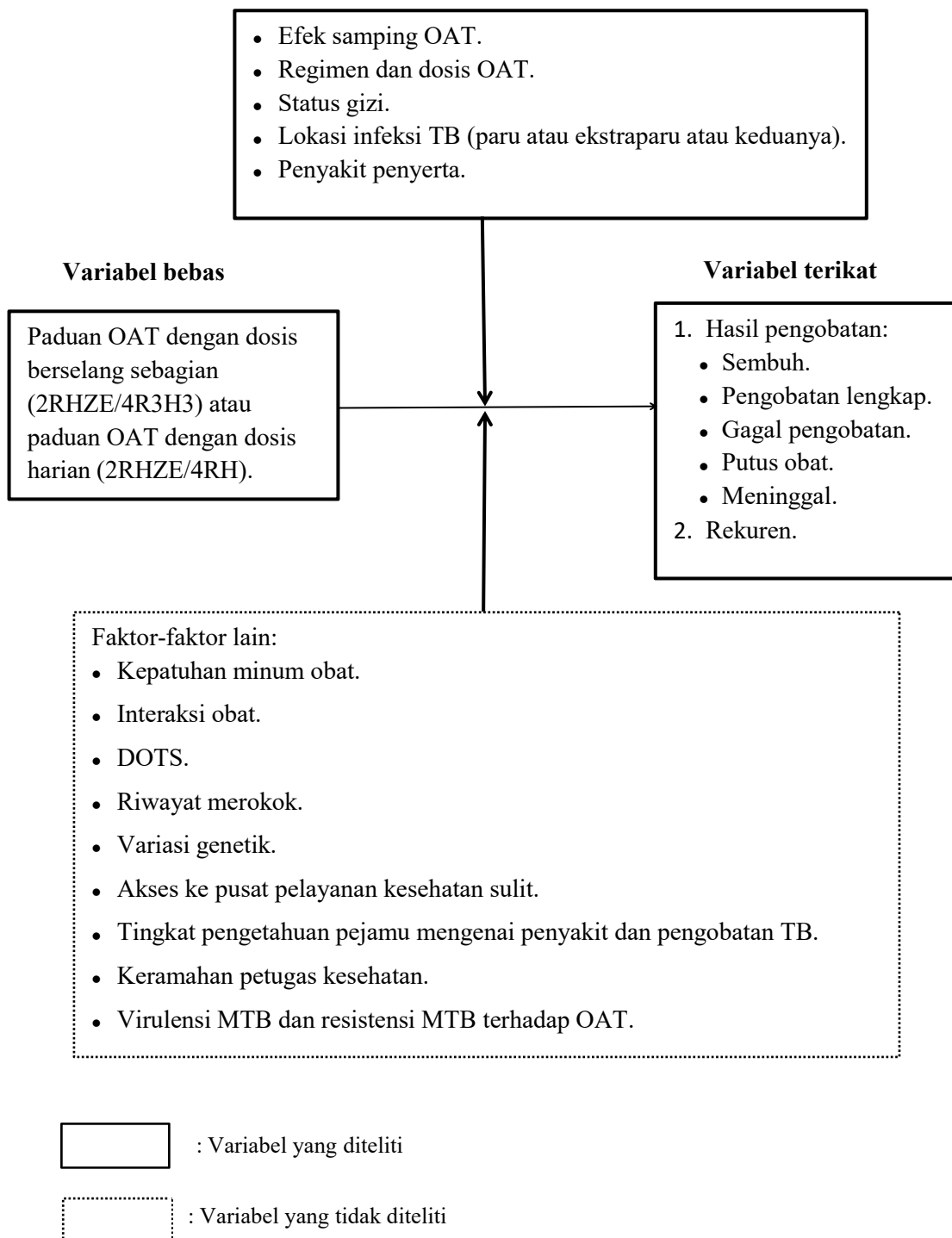
Dari berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemberian paduan OAT dengan dosis berselang sebagian dan dosis harian mempunyai keberhasilan pengobatan yang sama baiknya tetapi efek samping yang berbeda. Meskipun demikian, belum ada penelitian di Indonesia yang membandingkan secara langsung antara paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dengan paduan OAT menggunakan dosis harian.

2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.7. Kerangka teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.8. Kerangka konsep

BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain *cross sectional* pada pasien TB paru kategori I yang menggunakan paduan OAT dengan dosis harian dan dosis berselang sebagian. Hasil penelitian ini disajikan secara deskriptif dan analitik.

3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan (RSUP Persahabatan). Waktu penelitian dimulai sejak tanggal Agustus 2018 - Mei 2019.

3.3. Subyek Penelitian

3.3.1. Populasi penelitian

Populasi penelitian adalah seluruh pasien TB yang mendapat terapi OAT kategori I dan berobat ke poliklinik rawat jalan dan rawat inap RSUP Persahabatan pada periode Januari 2015 - Juni 2018.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang diambil dari rekam medis pasien dengan menggunakan cara *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi:

1. Usia \geq 18 tahun.
2. Pasien yang didiagnosis TB paru kasus baru secara bakteriologis atau klinis.
3. Mendapat terapi KDT/lepasan RHZE setiap hari pada fase intensif selama 2 bulan.
4. Mendapat terapi lepasan RH setiap hari pada fase lanjutan selama 4 bulan atau mendapat terapi KDT RH seminggu 3x pada fase lanjutan selama 4 bulan.

Kriteria Eksklusi:

1. Pasien sedang hamil.
2. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal.

3. Pasien dengan penyakit hati.
4. Pasien TB-MDR dan XDR.
5. Pasien TB dengan HIV dan diabetes mellitus.
6. Pasien TB paru kategori I yang tidak dievaluasi.

3.4. Besar Sampel Penelitian

Besar sampel penelitian pada penelitian ini dihitung berdasarkan rumus:

$$n_1 = n_2 = \left[\frac{Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right]^2$$

$n_{1,2}$ = besar sampel minimal.

P_1 = proporsi kesembuhan TB kategori I menggunakan paduan OAT dengan dosis berselang sebagian (92.4 %=0.924).

P_2 = proporsi kesembuhan TB kategori I menggunakan paduan OAT dengan dosis harian (82,67% =0.8267).

$Z\alpha$ = tingkat kemaknaan, yang digunakan sebesar 5% sehingga $Z\alpha = 1.96$.

$Z\beta$ = *power*, yang digunakan sebesar 80% sehingga $Z\beta = 0.842$.

$Q_1 = 1 - P_1$, $Q_2 = 1 - P_2$,

$P = 1/2 (P_1 + P_2)$.

$Q = 1 - P$.

Proporsi kesembuhan TB kategori I menggunakan paduan OAT dengan dosis berselang sebagian di Indonesia sebesar 92.4 % (0.924). Proporsi kesembuhan TB kategori I menggunakan paduan OAT dengan dosis harian di Asia sebesar 82,67% (0.8267).

Berdasarkan hal tersebut, perhitungan besar sampel sebagai berikut:

$P_1 = 0.924$, $P_2 = 0.827$, $Q_1 = 0.076$, $Q_2 = 0.173$.

$P = 1/2 (0.924 + 0.827) = 0.8755$, $Q = 0.1245$.

$$\begin{aligned} n_1 = n_2 &= \frac{[1.96 \sqrt{(2 \times 0.8755 \times 0.1245)} + 0.842 \sqrt{(0.924 \times 0.076) + (0.827 \times 0.173)}]^2}{(0.924 - 0.827)^2} \\ &= 174.468. \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan di halaman sebelumnya didapatkan besar sampel minimal sebesar 175 orang. Pada penelitian ini digunakan besar sampel minimal untuk kelompok paduan OAT dengan dosis harian dan kelompok paduan OAT dengan dosis berselang sebagian masing-masing sebesar 175 orang. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* hingga jumlah sampel terpenuhi.

3.5. Variabel Penelitian

1. Variabel terikat adalah hasil pengobatan, efek samping, dan rekurensi TB paru kategori I yang menggunakan paduan OAT dengan dosis harian dan paduan OAT dosis berselang sebagian.
2. Variabel bebas adalah paduan OAT dengan dosis harian dan paduan OAT dengan dosis berselang sebagian.

3.6. Definisi Operasional

Definisi operasional penelitian ini akan dijelaskan melalui tabel 3.1 di halaman berikutnya. Dalam tabel akan dijelaskan mulai dari variabel penelitian, definisi operasional, cara pengukuran parameter penelitian, skala ukur, dan cara interpretasi hasil penelitian (hasil ukur).

Tabel 3.1 Identifikasi variabel dan definisi operasional

No	Variabel	Definisi operasional	Cara ukur	Skala ukur	Hasil ukur
Karakteristik umum subyek penelitian					
1	Jenis kelamin.	Laki - laki atau perempuan yang tercatat dalam rekam medik.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. Laki - laki 2. Perempuan
2	Usia.	Lama waktu hidup sampai tahun data diambil.	Mengumpulkan data rekam medik dan penghitungan kalender.	Kategorik nominal.	1. 18-24 tahun 2. 25-34 tahun 3. 35-44 tahun 4. 45-54 tahun 5. 55-64 tahun 6. ≥ 65 tahun
Karakteristik klinis subyek penelitian					
1.	Diagnosis.	TB paru kasus baru (kategori I) adalah pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari 1 bulan (4 minggu). 1. TB paru bakteriologis: Diagnosis TB paru berdasarkan hasil pemeriksaan dahak BTA/biakan/tes diagnostik cepat positif. 2. TB paru klinis: Pasien TB paru yang tidak memenuhi kriteria untuk ditetapkan secara bakteriologis tetapi telah didiagnosis sebagai TB aktif oleh dokter dan diputuskan untuk diberikan pengobatan TB secara lengkap. Definisi ini mengikutsertakan pasien yang didiagnosis berdasarkan kelainan radiologis rontgen thoraks atau hasil histologis tanpa ada hasil pemeriksaan bakteriologis.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. TB paru bakteriologis 2. TB paru klinis
2.	Komorbid.	Satu atau lebih penyakit tambahan yang terjadi bersamaan dengan penyakit TB paru pada satu orang dalam satu waktu yang sama.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. Infeksi paru akut (pneumonia komunitas, jamur, amuba), MOTT 2. Penyakit paru kronik (PPOK, bronkiektasis, asma bronkial) 3. Penyakit autoimun (psoriasis, pemfigoid bulosa, rheumatoid arthritis) 4. Malnutrisi 5. Keganasan 6. Tuberkuloma

No	Variabel	Definisi operasional	Cara ukur	Skala ukur	Hasil ukur
3.	Bentuk klinis TB paru.	Karakteristik TB paru berdasarkan lokasi organ yang terkena baik terinfeksi di daerah paru saja atau paru disertai satu atau lebih organ lain atau organ lain selain paru yang sesuai dengan kriteria WHO masih dianggap sebagai TB paru (TB milier dan TB laring).	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. TB paru tunggal 2. TB paru dan ekstraparu: Limfadenitis TB, TB tulang, Pleuritis TB, TB usus, Mediastinitis TB 3. TB milier 4. TB laring
4.	Durasi gejala TB (batuk) sebelum OAT.	Lamanya gejala batuk sebelum penegakan diagnosis TB paru.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. < 3 minggu 2. 3-6 minggu 3. 7-12 minggu 4. 13-24 minggu 5. > 24 minggu 6. Tidak diketahui
5.	Durasi hilangnya gejala TB (batuk) selama pengobatan OAT.	Lamanya gejala batuk menghilang setelah dimulainya OAT.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. < 4 minggu 2. 4-8 minggu 3. 9-12 minggu 4. 13-16 minggu 5. 17-20 minggu 6. 21-24 minggu 7. > 24 minggu 8. Tidak diketahui
6.	Lama pengobatan TB.	Rentang waktu antara awal dengan akhir pengobatan TB.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. < 6 bulan 2. 6-8 bulan 3. 9-11 bulan 4. \geq 12 bulan
7.	Perbandingan berat badan awal dan akhir pengobatan TB.	Perbandingan antara berat badan sebelum dimulainya OAT dengan setelah selesai OAT dan berat badan dianggap meningkat atau menurun jika terdapat selisih sekitar 1 kg.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. Naik 2. Turun 3. Tetap 4. Tidak diketahui

No	Variabel	Definisi operasional	Cara ukur	Skala ukur	Hasil ukur
Variabel Dependen/ Terikat					
1.	Hasil pengobatan.	<p>Keluaran yang dialami oleh pasien setelah mendapatkan pengobatan menggunakan OAT paduan dosis harian atau dosis berselang sebagian:</p> <ol style="list-style-type: none"> Keberhasilan pengobatan: jumlah pasien sembuh dan pengobatan lengkap: <ul style="list-style-type: none"> Sembuh: pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan bakteriologis positif pada awal pengobatan yang hasil pemeriksaan bakteriologis pada akhir pengobatan yaitu akhir bulan ke-5 atau lebih menjadi negatif dan pada salah satu pemeriksaan sebelumnya menjadi negatif. Pengobatan lengkap: pasien TB yang telah menyelesaikan pengobatan secara lengkap selama 6 bulan atau lebih tanpa adanya bukti kegagalan seperti berat badan tidak bertambah, keluhan tidak berkurang, dan lain-lain tetapi tidak ada bukti hasil pemeriksaan bakteriologis pada akhir pengobatan dan pada salah satu hasil pemeriksaan bakteriologis sebelumnya negatif baik karena pemeriksaan tidak dilakukan maupun hasil pemeriksaan tidak ada. Gagal pengobatan: pasien TB yang hasil pemeriksaan sputumnya tetap positif atau kembali positif pada bulan ke-5 atau lebih, atau keadaan klinis/radiologis tidak mengalami perbaikan pada akhir pengobatan, atau ditemukannya TB-MDR selama menjalankan pengobatan TB pada waktu kapan pun, atau perburukan keadaan klinis/radiologis selama pengobatan. Pasien putus obat (<i>loss to follow up</i>): pasien TB yang pengobatannya terputus terus-menerus selama 2 bulan atau lebih. Meninggal: pasien TB yang meninggal oleh sebab apapun selama pengobatan. 	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	<ol style="list-style-type: none"> Berhasil Gagal Putus obat (<i>loss to follow up</i>) Meninggal

No	Variabel	Definisi operasional	Cara ukur	Skala ukur	Hasil ukur
2.	Rekurensi.	Pasien TB yang sebelumnya pernah mendapatkan pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap kemudian saat ini terdiagnosis kembali sebagai TB secara klinis atau bakteriologis baik karena reaktivasi strain MTB yang sama (kambuh) atau terinfeksi ulang oleh strain MTB yang berbeda (reinfeksi).	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. Rekuren 2. Tidak rekuren
3.	Efek samping.	Suatu respons terhadap obat yang berbahaya dan tidak disengaja yang terjadi pada dosis yang biasanya digunakan untuk profilaksis, diagnosis, atau pengobatan penyakit atau untuk memodifikasi fungsi fisiologis.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. Gangguan saluran cerna (mual, muntah, nyeri ulu hati) 2. Gangguan muskuloskeletal (nyeri sendi, mialgia) 3. Kelemahan umum (asthenia, sakit kepala, demam) 4. Gangguan neurologis (kesemutan, neuropati perifer) 5. Kelainan kulit (pruritus, rash, dan jerawat) 6. Gangguan fungsi hati dan empedu (peningkatan enzim transaminase, peningkatan bilirubin) 7. Gangguan fungsi ginjal 8. Efek samping lainnya (vertigo, hiperurisemia)
Variabel independent/bebas					
1.	Paduan OAT.	Kombinasi obat antituberkulosis yang digunakan untuk pengobatan tuberkulosis paru yang dibagi menjadi tahap intensif menggunakan dosis harian selama 2 bulan dan tahap lanjutan menggunakan dosis harian atau berselang (3x seminggu) selama 4 bulan.	Mengumpulkan data rekam medik.	Kategorik nominal.	1. Paduan OAT tahap lanjutan dengan dosis harian. 2. Paduan OAT tahap lanjutan dengan dosis berselang

3.7. Teknik Pengumpulan Data

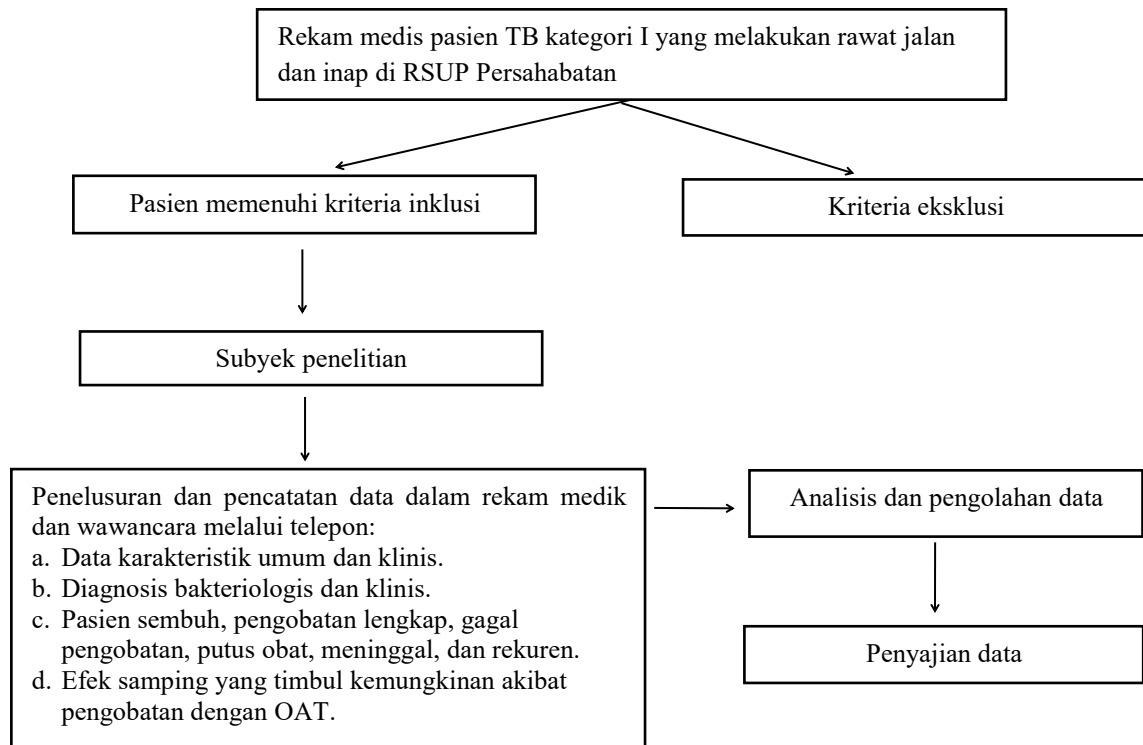
Data dikumpulkan dari rekam medik pasien yang sedang melakukan rawat inap di bangsal perawatan dan rawat jalan di poliklinik TB RSUP Persahabatan. Dari rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi akan diambil datanya meliputi:

- a. Karakteristik umum/data demografi (usia dan jenis kelamin).
- b. Karakteristik klinis: durasi gejala batuk sebelum pengobatan TB, durasi gejala batuk hilang selama pengobatan TB, komorbid (kecuali diabetes mellitus dan HIV), lama pengobatan, dan berat badan.
- c. Paduan OAT: kombinasi menggunakan dosis harian atau dosis berselang sebagian.
- d. Hasil pengobatan: dinilai dari hasil anamnesis, hasil pemeriksaan fisik, hasil pemeriksaan radiologis (rontgen thoraks) awal dan akhir pengobatan, hasil pemeriksaan bakteriologis awal dan akhir pengobatan. Hasil pengobatan dibagi menjadi: berhasil, gagal pengobatan, pasien putus obat (*loss to follow up*), dan meninggal.
- e. Efek samping: dinilai dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium (peningkatan enzim transaminase, bilirubin, asam urat, dan lain-lain).
- f. Rekurensi: dinilai dari data rekam medis atau wawancara melalui telepon dengan pasien atau keluarga pasien.

3.8. Etik Penelitian

Semua data yang diambil dari rekam medis pasien akan dijaga kerahasiaannya sedemikian rupa dan persetujuan dari komite etik untuk melakukan penelitian di lingkungan rumah sakit dilakukan melalui komite etik penelitian RSUP Persahabatan dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI).

3.9. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.10. Pengolahan, Analisis, dan Penyajian Data

Analisis data terdiri dari analisis deskriptif dan inferensial. Analisis deskriptif dilakukan dengan menggunakan sebaran frekuensi dan persentase. Analisis inferensial dilakukan dengan menggunakan uji *chi-square* dan jika tidak memenuhi uji *chi-square* digunakan uji *exact Fischer* atau *Kolmogorov-Smirnov*.

BAB 4

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelusuran data rekam medis penderita TB paru di RSUP Persahabatan sejak bulan Januari 2015 sampai Juni 2018 didapatkan jumlah sampel yang memenuhi besar sampel minimal yaitu sebanyak 175 sampel untuk masing-masing kelompok paduan OAT yang memenuhi kriteria inklusi.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang membandingkan hasil pengobatan dan efek samping antara paduan OAT menggunakan dosis harian dengan paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian pada TB paru kategori I. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan analitik.

4.1. Karakteristik Subyek Penelitian

4.1.1 Karakteristik Umum

Karakteristik subyek penelitian meliputi jenis kelamin dan kelompok usia yang dapat dilihat pada tabel 4.1. Secara keseluruhan, jumlah pasien laki-laki (50.3%) sedikit lebih banyak daripada perempuan (49.7%) dan pasien dalam penelitian ini paling banyak berada pada kelompok usia produktif yaitu 18-54 tahun (89.3%).

Tabel 4.1. Karakteristik umum subyek penelitian berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia

Karakteristik Umum	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n= 175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n= 175		Total n=350	
	n	%	n	%	n	%
Jenis kelamin						
Laki-laki	73	41.7	103	58.9	176	50.3
Perempuan	102	58.3	72	41.1	174	49.7
Kelompok Usia						
18-24 tahun	57	32.6	55	31.4	112	32.0
25-34 tahun	55	31.4	54	30.9	109	31.1
35-44 tahun	25	14.3	27	15.4	52	14.9
45-54 tahun	19	10.9	21	12.0	40	11.4
55-64 tahun	12	6.9	10	5.7	22	6.3
≥ 65 tahun	7	4.0	8	4.6	15	4.3

4.1.2. Karakteristik Klinis

Karakteristik klinis subyek penelitian meliputi diagnosis, komorbid, klasifikasi bentuk klinis TB paru, durasi gejala batuk sebelum OAT, durasi gejala batuk hilang setelah menggunakan OAT, lama pengobatan TB, perbandingan antara berat badan awal pengobatan dengan akhir pengobatan.

Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan diagnosis dapat dilihat pada tabel 4.2. Secara keseluruhan, diagnosis paling banyak adalah TB paru klinis (53.1%). Meskipun demikian, kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian lebih banyak terdiagnosis sebagai TB paru bakteriologis (61.7%) dibandingkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian yang lebih banyak terdiagnosis sebagai TB paru klinis (68%).

Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan komorbid dapat dilihat pada tabel 4.3. Pada penelitian ini didapatkan komorbid yang paling sering untuk penyakit menular adalah infeksi paru akut (pneumonia komunitas, jamur, amuba) dan MOTT sebesar 5.1% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 5.7% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Secara keseluruhan, proporsi pasien penelitian yang mendapatkan komorbid penyakit infeksi paru akut (pneumonia komunitas, jamur, amuba) dan MOTT sebesar 5.4%. Pada penelitian ini didapatkan komorbid dengan penyakit tidak menular yang paling sering adalah penyakit paru kronik (PPOK, bronkiektasis, dan asma bronkial) sebesar 4% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 6.9% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Secara keseluruhan, proporsi pasien penelitian yang mendapatkan komorbid penyakit paru kronik (PPOK, bronkiektasis, dan asma bronkial) juga sebesar 5.4%.

Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan klasifikasi bentuk klinis TB paru dapat dilihat di tabel 4.4. Bentuk klinis TB paru yang paling banyak pada kedua kelompok adalah TB paru tunggal yaitu sebanyak 140 pasien (80%) pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan sebanyak 124 pasien (70.9%) pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Secara keseluruhan, proporsi pasien penelitian yang mempunyai bentuk klinis TB paru tunggal sebesar

75.4%. Kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian mempunyai bentuk klinis TB paru dan ekstraparu paling sering adalah pleuritis TB (8%) dan limfadenitis TB (6.3%), sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian juga sama yaitu pleuritis TB (16%) dan limfadenitis TB (9.1%). Secara keseluruhan dalam penelitian ini, bentuk klinis TB paru dan ekstraparu paling sering adalah pleuritis TB (12%) dan limfadenitis TB (7.7%). Pada bentuk klinis kombinasi TB paru dan ekstraparu terdapat empat pasien pada masing - masing kelompok yang mempunyai dua lokasi TB ekstraparu. Selain itu, terdapat 1 pasien TB milier disertai TB tulang pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian.

Tabel 4.2 Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan diagnosis

Karakteristik Klinis	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175		Total n=350	
	n	%	n	%	n	%
	Diagnosis					
TB paru klinis	119	68.0	67	38.3	186	53.1
TB paru bakteriologis	56	32.0	108	61.7	164	46.9
- Sputum BTA	28	16.0	45	25.7	73	20.9
- Kultur sputum	6	3.4	22	12.6	28	8.0
- Sputum BTA dan kultur sputum	14	8.0	36	20.6	50	14.3
- <i>GenXpert</i>	6	3.4	3	1.7	9	2.6
- <i>GenXpert</i> dan kultur sputum	1	0.6	0	0.0	1	0.3
- <i>GenXpert</i> dan sputum BTA	1	0.6	1	0.6	2	0.6
- <i>GenXpert</i> , sputum BTA, dan kultur sputum	0	0.0	1	0.6	1	0.3

Tabel 4.3 Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan komorbid

Karakteristik Klinis	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175		Total n=350	
	n	%	n	%	n	%
	Komorbid					
Infeksi paru akut (pneumonia komunitas, jamur, amuba), MOTT	9	5.1	10	5.7	19	5.4
Penyakit paru kronik (PPOK, bronkiektasis, asma bronkial)	7	4.0	12	6.9	19	5.4
Malnutrisi	5	2.9	3	1.7	8	2.3
Keganasan	3	1.7	3	1.7	6	1.7
Penyakit autoimun (psoriasis, pemfigoid bulosa, rheumatoid arthritis)	0	0.0	3	1.7	3	0.9
Komorbid keseluruhan	24	13.7	31	17.7	55	15.7

Tabel 4.4. Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan klasifikasi bentuk klinis TB paru

Karakteristik Klinis	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175		Total n=350	
	n	%	n	%	n	%
	Bentuk Klinis TB Paru					
TB paru tunggal	140	80.0	124	70.9	264	75.4
TB paru dan ekstraparu:	34*	18.6*	49*	27.9*	85	24.3
- Pleuritis TB	14	8.0	28	16.0	42	12.0
- Limfadenitis TB	11	6.3	16	9.1	27	7.7
- TB tulang	4	2.3	3	1.7	7	2.0
- Mediastinitis TB	3	1.7	2	1.1	5	1.4
- TB usus	2	1.1	0	0.0	2	0.6
TB laring	3	1.7	5	2.9	8	2.3
TB milier	1**	0.6	1	0.6	2	0.6

* Terdapat 4 pasien (2.3%) yang mempunyai 2 lokasi TB ekstraparu.

** Terdapat 1 pasien dengan TB milier disertai TB tulang.

Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan durasi gejala batuk sebelum OAT, durasi hilangnya gejala batuk selama pengobatan OAT, dan lama pengobatan yang dapat dilihat pada tabel 4.5.

Pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian yang mengalami gejala batuk sebelum OAT ≥ 3 minggu sebanyak 75.6%, sedangkan kelompok paduan OAT

menggunakan dosis berselang sebagian sebanyak 74.6%. Secara keseluruhan, sebanyak 75.1% pasien dalam penelitian ini mengalami batuk selama ≥ 3 minggu sebelum diberikan OAT.

Secara keseluruhan dalam penelitian ini, durasi hilangnya gejala batuk selama pengobatan dengan OAT lebih banyak terjadi dalam waktu ≤ 8 minggu (60.6%) dan lebih banyak terjadi pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian (65.9%) dibandingkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (56.4%).

Pada penelitian ini, kedua kelompok paduan OAT mempunyai lama pengobatan tersering adalah 6-8 bulan (62%). Kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian yang mempunyai lama pengobatan 6-8 bulan sebesar 55.4% sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 68.6%.

Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan perbandingan berat badan awal dan akhir pengobatan dapat dilihat pada tabel 4.5 dan 4.6. Pada penelitian ini, kedua kelompok penelitian sebagian besar mengalami peningkatan berat badan setelah akhir pengobatan TB paru (86%) yaitu sebesar 83.8% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sedangkan untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 88.2% (tabel 4.5). Peningkatan berat badan terutama terjadi saat tahap intensif (64.1%) baik kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian (62.8%) maupun dosis berselang sebagian (65.3%) (tabel 4.6).

Tabel 4.5. Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan durasi gejala TB sebelum menggunakan OAT, durasi hilangnya gejala TB selama menggunakan OAT, lama pengobatan TB, dan perbandingan berat badan awal dan akhir pengobatan TB

Karakteristik Klinis	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175		Total n=350	
	n	%	n	%	n	%
Durasi gejala TB (batuk) sebelum OAT						
Tidak ada data	56	32.0	22	12.6	78	22.3
Ada data:	119	78.0	153	87.4	272	77.7
< 3 minggu	29	24.4	39	25.5	68	25.0
3-6 minggu	37	31.1	57	37.3	94	34.6
7-12 minggu	30	25.2	35	22.9	65	23.9
13-24 minggu	13	10.9	16	10.5	29	10.7
> 24 minggu	10	8.4	6	3.9	16	5.9
Durasi hilangnya gejala TB (batuk) selama pengobatan dengan OAT						
Tidak ada data	46	26.3	10	5.7	56	16.0
Ada data:	129	73.7	165	94.3	294	84.0
< 4 minggu	32	24.8	32	19.4	64	21.8
4-8 minggu	53	41.1	61	37.0	114	38.8
9-12 minggu	19	14.7	31	18.9	50	17.0
13-16 minggu	8	6.2	13	7.9	21	7.1
17-20 minggu	5	3.9	7	4.2	12	4.0
21-24 minggu	5	3.9	4	2.4	9	3.0
> 24 minggu	7	5.4	17	10.3	24	8.2
Lama pengobatan TB						
< 6 bulan	18	10.3	15	8.6	33	9.4
6-8 bulan	97	55.4	120	68.6	217	62.0
9-11 bulan	36	20.6	21	12.0	57	16.3
≥ 12 bulan	24	13.7	19	10.9	43	12.3
Perbandingan berat badan awal dan akhir pengobatan TB						
Tidak ada data	2	1.1	5	2.9	7	2.0
Ada data:	173	98.9	170	97.1	343	98.0
Naik	145	83.8	150	88.2	295	86.0
Tetap	16	9.3	9	5.3	25	7.3
Turun	12	6.9	11	6.5	23	6.7

Tabel 4.6. Karakteristik klinis subyek penelitian berdasarkan waktu peningkatan berat badan

Peningkatan berat badan	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=145		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=150		Total n=295	
	n	%	n	%	n	%
	Tahap intensif	91	62.8	98	65.3	189
Tahap lanjutan	54	37.2	52	34.7	106	35.9

4.2. Perbandingan Hasil Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian

Hasil pengobatan TB dapat dilihat pada tabel 4.7 dan 4.8. Kesembuhan pengobatan TB dinilai berdasarkan diagnosis TB paru bakteriologis, didapatkan proporsi kesembuhan pada kelompok paduan OAT dengan dosis harian sebesar 41.1% sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 63.9%. Setelah dilakukan uji *chi square*, terdapat perbedaan bermakna di antara kedua kelompok ($p=0.005$, $OR=2.358$, interval kepercayaan/IK 95%; 1.310-4.919) (tabel 4.8).

Hasil pengobatan lengkap dinilai pada seluruh pasien penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=< 0.001$, $OR=0.342$, IK 95%; 0.217-0.540) dengan proporsi pengobatan lengkap untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 76% sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 52% (tabel 4.7).

Keberhasilan pengobatan TB pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 89.1% sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 91.4%. Total keberhasilan pengobatan menggunakan kedua paduan OAT tersebut sebesar 90.2%. Setelah dilakukan uji *chi square*, tidak didapatkan perbedaan bermakna di antara kedua kelompok ($p=0.470$, $OR=1.299$, IK 95%; 0.637-2.648) (tabel 4.7).

Jumlah pasien pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian yang mengalami putus obat (*loss to follow up*) sebesar 10.3%, sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 8%. Setelah dilakukan uji *chi square* tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok ($p=0.458$, $OR=0.758$, IK95%; 0.365-1.577) (tabel 4.7).

Pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian terdapat satu pasien yang mengalami gagal pengobatan (0.3%) tetapi tidak ada yang meninggal. Pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian tidak ada yang mengalami gagal pengobatan tetapi ada satu pasien penelitian yang meninggal pada kelompok tersebut (0.6%). Setelah dilakukan uji *Fisher's exact* terhadap pasien yang mengalami gagal pengobatan dan meninggal diantara kedua kelompok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dengan nilai p masing-masing adalah $p=1.000$ (tabel 4.7).

Tabel 4.7. Perbandingan hasil pengobatan TB paru kasus baru berdasarkan diagnosis TB paru bakteriologis dan klinis

Hasil pengobatan	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175		Total n=350		Nilai p	OR (IK 95%)
	n	%	n	%	n	%		
Keberhasilan pengobatan	156	89.1	160	91.4	316	90.3	0.470	1.299 (0.637-2.648)
- Sembuh	23	13.1	69	39.4	92	26.3	< 0.001	4.302 (2.524-7.331)
- Lengkap	133	76.0	91	52.0	225	64.0	< 0.001	0.342 (0.217-0.540)
Putus berobat (<i>loss to follow up</i>)	18	10.3	14	8.0	32	9.1	0.458	0.758 (0.365-1.577)
Gagal pengobatan	1	0.6	0	0.0	1	0.3	1.000	-
Meninggal	0	0.0	1	0.6	1	0.3	1.000	-

*IK, interval kepercayaan

Tabel 4.8. Perbandingan hasil pengobatan TB paru kasus baru berdasarkan TB paru bakteriologis

Hasil pengobatan	TB paru bakteriologis pada Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=56		TB paru bakteriologis pada Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=108		Total n=158		Nilai p	OR (IK 95%)
	n	%	n	%	n	%		
Keberhasilan pengobatan	52	92.9	99	91.7	151	95.5	0.789	1.182 (0.347-4.022)
- Sembuh	23	41.1	69	63.9	92	58.2	0.005	2.358 (1.310-4.919)
- Lengkap	29	51.8	30	27.8	59	37.3	0.002	0.358 (0.183-0.701)
Putus Obat	4	7.1	8	7.4	12	7.6	1.000	1.040 (0.299-3.616)
Meninggal	0	0.0	1	0.9	1	0.6	1.000	-

*IK, interval kepercayaan

Proporsi pasien TB paru bakteriologis dengan hasil pengobatan lengkap yang mengalami gejala batuk menghilang selama pengobatan dengan OAT dapat dilihat pada tabel 4.9. Dalam waktu ≤ 8 minggu, sebesar 70.8% pasien pada kelompok paduan OAT yang menggunakan dosis harian sudah tidak mengalami batuk, sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 46.4%.

Tabel 4.9. Karakteristik klinis subyek penelitian yang terdiagnosis TB paru bakteriologis berdasarkan pengobatan lengkap dan durasi hilangnya gejala batuk selama pengobatan OAT

Durasi Hilangnya Gejala Batuk Selama Pengobatan dengan OAT	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n= 24		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n= 28		Total n=52	
	n	%	n	%	n	%
	≤ 8 minggu	17	70.8	13	46.4	30
> 8 minggu	7	29.2	15	53.6	22	42.3

Hubungan keberhasilan pengobatan dengan berat badan dapat dilihat pada tabel 4.10. Kelompok paduan OAT yang menggunakan dosis harian yang mengalami keberhasilan pengobatan disertai peningkatan berat badan sebesar 84.5% sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 89.8% (tabel 4.10).

Tabel 4.10. Karakteristik Klinis Subyek Penelitian Berdasarkan Keberhasilan Pengobatan dan Berat Badan

Berat Badan	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=173				Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=170				Total n=343	
	Berhasil n=155		Tidak berhasil n=18		Berhasil n=157		Tidak berhasil n=13		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Naik	131	84.5	14	77.8	141	89.8	9	69.2	295	86.0
Tidak naik	24	15.4	4	22.2	16	10.2	4	30.8	48	14.0

* Jumlah pasien yang mengalami keberhasilan pengobatan berbeda dengan tabel 4.7 karena ada 1 pasien pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 3 pasien pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian tidak ada data berat badan di akhir pengobatan.

4.3. Perbandingan Efek Samping antara Kedua Kelompok Penelitian

Efek samping akibat OAT dapat dilihat pada tabel 4.11. Sebagian besar pasien penelitian mengalami efek samping akibat OAT yaitu sebanyak 179 pasien (51.1%). Efek samping sebagian besar terjadi pada tahap intensif yaitu sebanyak 131 pasien

(75.7%), sisanya sebanyak 42 pasien (23.5%) terjadi pada tahap lanjutan dan 6 pasien (3.3%) tidak didapatkan data waktu kejadian efek samping.

Secara keseluruhan, efek samping tersering adalah gangguan saluran cerna (mual, muntah, nyeri ulu hati) sebesar 24.0% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 34.9% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Efek samping tersering berikutnya adalah kelainan kulit (*rash*, *pruritus*, jerawat) untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 10.9% sedangkan untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 13.1%, dan gangguan muskuloskeletal (nyeri sendi, mialgia) masing - masing sebesar 10.9% untuk kedua kelompok paduan OAT.

Efek samping akibat OAT pada tahap lanjutan dapat dilihat pada tabel 4.12. Pada tahap lanjutan, didapatkan kejadian efek samping sebanyak 42 dari total keseluruhan 350 pasien (12.0%) dengan 18 pasien (10.3%) terdapat pada paduan OAT menggunakan dosis harian dan 24 pasien (13.7%) terdapat pada paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Setelah dilakukan uji *chi-square* tidak didapatkan perbedaan bermakna di antara kedua kelompok ($p=0.324$, $OR=1.386$, $IK_{95\%}; 0.723-2.657$) dengan efek samping tersering untuk kedua kelompok adalah gangguan saluran cerna (4.9%).

Tabel 4.11. Efek samping akibat OAT

Karakteristik Klinis	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175		Total n=350	
	n	%	n	%	n	%
	Gangguan saluran cerna (mual, muntah, nyeri ulu hati)	42	24.0	61	34.9	103
Kelainan kulit (<i>pruritus</i> , <i>rash</i> , dan jerawat)	19	10.9	24	13.7	43	12.3
Gangguan muskuloskeletal (nyeri sendi, mialgia)	19	10.9	23	13.1	42	12.0
Gangguan hati dan empedu (peningkatan enzim transaminase, peningkatan bilirubin)	7	4.0	11	6.3	18	5.1
Kelemahan umum (asthenia, sakit kepala, demam)	11	6.3	6	3.4	17	4.9
Gangguan neurologis (kesemutan, neuropati perifer)	1	0.6	10	5.7	11	3.1
Gangguan fungsi ginjal	1	0.6	2	1.1	3	0.9
Efek samping lainnya (vertigo, hiperurisemia)	13	7.4	8	4.6	21	6.0
Efek samping keseluruhan	78	44.6	101	57.7	179	51.1

Tabel 4.12. Efek samping akibat OAT pada tahap lanjutan

Karakteristik Klinis	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175		Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175		Total n=350		Nilai p	OR (IK 95%)
	n	%	n	%	n	%		
	Efek samping keseluruhan	18	10.3	24	13.7	42		
Gangguan saluran cerna (mual, muntah, nyeri ulu hati)	5	2.9	12	6.9	17	4.9		
Kelemahan umum (asthenia, sakit kepala, demam)	3	1.7	4	2.3	7	2.0		
Kelainan kulit (<i>pruritus</i> , <i>rash</i> , dan jerawat)	2	1.1	2	1.1	4	1.1		
Gangguan muskuloskeletal (nyeri sendi, mialgia)	2	1.1	2	1.1	4	1.1		
Gangguan neurologis (kesemutan, neuropati perifer)	1	0.6	3	1.7	4	1.1		
Gangguan hati dan empedu (peningkatan enzim transaminase, peningkatan bilirubin)	0	0.0	1	0.6	1	0.3		
Gangguan fungsi ginjal	1	0.6	0	0.0	1	0.3		
Efek samping lainnya (vertigo, hiperurisemia)	1	0.6	2	1.1	3	0.9		

4.3. Rekurensi

Rekurensi TB paru dialami oleh 3 pasien pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 2 pasien pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Waktu munculnya rekurensi pada kedua kelompok tersebut adalah > 1 tahun setelah selesai pengobatan TB kategori I sebelumnya. Sebagai tambahan, pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian terdapat 1 pasien yang mengalami rekurensi menjadi limfadenitis TB (TB ekstraparu) setelah 4 bulan selesai pengobatan TB kategori I.

BAB 5

PEMBAHASAN

Saat ini, Indonesia merupakan negara ketiga dengan jumlah penderita TB terbanyak di dunia. Pada tahun sebelumnya, Indonesia menjadi negara kedua dengan jumlah penderita TB terbanyak di dunia.¹ Pengobatan TB di Indonesia masih belum mencapai target keberhasilan pengobatan yang ditetapkan oleh program pengendalian TB nasional yaitu sekitar 90% sehingga masih perlu meningkatkan kualitas pengobatannya.³

Panduan pengendalian TB Indonesia tahun 2017 merekomendasikan pengobatan TB paru kategori I dengan paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian atau dosis harian.⁶ Namun sejak tahun tersebut, WHO tidak lagi merekomendasikan pengobatan tuberkulosis paru kategori I dengan paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian karena tingkat kegagalan dan kekambuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan paduan menggunakan dosis harian.⁸

Penelitian ini mempunyai tujuan untuk menganalisa perbandingan hasil pengobatan dan efek samping yang muncul antara kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dengan kelompok paduan OAT menggunakan paduan dosis harian. Selain itu, juga untuk mengetahui gambaran rekurensi yang terjadi antara paduan OAT menggunakan dosis harian dengan dosis berselang sebagian. Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi tambahan untuk panduan nasional tuberkulosis di Indonesia dan WHO serta beberapa negara lainnya yang mempunyai insidens TB tertinggi.

5.1. Karakteristik Subyek Penelitian

5.1.1. Karakteristik Umum

Secara keseluruhan dalam penelitian ini, jumlah pasien laki-laki (50.3%) sedikit lebih banyak daripada perempuan (49.7%) (tabel 4.1). Hal ini sesuai dengan data profil kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 dan data di WHO *global report* tahun 2017. Menurut data di profil kesehatan Indonesia, jumlah laki - laki yang mengidap penyakit tuberkulosis sebesar 1.4 kali lebih banyak daripada perempuan sedangkan data di WHO *global TB report* (2018) menyatakan bahwa pada tahun 2017 daerah Asia Tenggara

mempunyai insiden TB lebih banyak terjadi pada laki-laki daripada perempuan dengan perkiraan jumlah kasus sekitar ≥ 200.000 kasus/tahun.^{1,3}

Secara keseluruhan dalam penelitian ini, didapatkan proporsi terbesar berada pada kelompok usia produktif yaitu 18-54 tahun (89.72%) (tabel 4.1). Hal ini sesuai dengan data di profil kesehatan Republik Indonesia tahun 2017, data di WHO *Global TB report* (2018), dan penelitian oleh Aseffa dkk¹⁰. Menurut data di profil kesehatan Republik Indonesia tahun 2017 menyatakan bahwa penderita tuberkulosis terbanyak berada di rentang usia 15-54 tahun sebesar 66.1% dan data dari WHO menyatakan bahwa insiden TB di Asia Tenggara terbanyak pada rentang usia 15-54 tahun dengan perkiraan sebanyak ≥ 200.000 kasus/tahun.^{1,3}

5.1.2. Karakteristik Klinis

5.1.2.1. Karakteristik Klinis Berdasarkan Diagnosis dan Komorbid

Tuberkulosis paru dapat didiagnosis sebagai TB paru bakteriologis (mikroskopis sputum BTA positif atau kultur sputum BTA positif atau *GenXpert* positif) dan TB paru klinis (mikroskopis sputum BTA negatif atau kultur sputum BTA negatif atau *GenXpert* negatif atau hasil radiologis dan pemeriksaan klinis mengarah ke TB sesuai dengan kriteria diagnosis WHO).^{9,28}

Pada penelitian ini, sebagian besar kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian terdiagnosis secara klinis (68%) sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebagian besar terdiagnosis secara bakteriologis (61.7%) (Tabel 4.2). Hal tersebut akan membuat perbedaan terhadap hasil pengobatan TB paru terutama kesembuhan dan pengobatan lengkap. Jika pasien terdiagnosis sebagai TB paru klinis maka pasien yang mempunyai hasil pengobatan yang baik akan dikategorikan sebagai pengobatan lengkap bukan sembuh sesuai dengan definisi hasil pengobatan oleh panduan nasional Indonesia dan WHO.

Secara keseluruhan dalam penelitian ini, sebagian besar pasien terdiagnosis sebagai TB paru klinis yaitu sebesar 54.9% (tabel 4.2). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Campos LC dkk⁵⁵ di Brazil bahwa pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan mikroskopis sputum BTA negatif atau kultur sputum BTA negatif sebanyak 65.2%.

Pemeriksaan mikroskopis BTA bukan pemeriksaan yang sensitif untuk kuman tahan asam dan hanya sekitar 57% TB paru kasus baru yang mempunyai hasil pemeriksaan mikroskopis BTA positif. Kultur sputum BTA merupakan teknik pemeriksaan yang lebih baik daripada pemeriksaan mikroskopis BTA tetapi membutuhkan waktu yang lama (2-8 minggu) untuk menumbuhkan kuman TB dalam medium kultur sehingga hal ini jarang digunakan untuk melakukan diagnosis. Menurut WHO, kasus TB paru dengan hasil pemeriksaan bakteriologis negatif dapat mencapai 30-60% dari seluruh kasus TB. Oleh karena itu, diagnosis secara klinis dapat lebih sering terjadi.⁵⁵

Penyakit menular dan tidak menular merupakan penyakit yang sering menjadi komorbid untuk penyakit TB terutama pada daerah yang endemik dengan TB. Komorbid ini dapat memperburuk prognosis penyakit TB.⁵⁶ Oleh karena itu, sebaiknya dilakukan pengawasan terhadap pengobatan TB yang lebih ketat pada pasien dengan komorbid tersebut.

Pada penelitian ini didapatkan komorbid yang paling sering untuk penyakit menular adalah infeksi paru akut (pneumonia komunitas, jamur, amuba) dan MOTT sebesar 5.1% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 5.7% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Secara keseluruhan, proporsi pasien penelitian yang mendapatkan komorbid penyakit infeksi paru akut (pneumonia komunitas, jamur, amuba) dan MOTT sebesar 5.4% (tabel 4.3). Penelitian oleh Lin GM dkk⁵⁷ di Hualien, Taiwan menyatakan bahwa pasien TB paru yang mendapat komorbid pneumonia komunitas yang dirawat di rumah sakit sebesar 4.6% dan penelitian oleh Babita dkk⁵⁸ di India menyatakan bahwa sebanyak 20% pasien TB paru mempunyai sputum yang terinfeksi dengan jamur dan *Candida albicans* merupakan jamur yang paling sering menjadi komorbid penyakit TB.^{57,58} MOTT dan amuba hanya ditemukan masing-masing satu kasus pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian. Kedua kuman ini bukan merupakan komorbid tersering pada pasien TB paru dan belum ada penelitian yang menyatakan adanya hubungan antara kedua kuman ini dengan kejadian TB paru ataupun sebaliknya.

Pada penelitian ini didapatkan komorbid dengan penyakit tidak menular yang paling sering adalah penyakit paru kronik (PPOK, bronkiektasis, dan asma bronkial) sebesar

4% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 6.9% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Secara keseluruhan, proporsi pasien penelitian yang mendapatkan komorbid penyakit paru kronik (PPOK, bronkiektasis, dan asma bronkial) juga sebesar 5.4% (tabel 4.3). Penelitian oleh Lee CH dkk⁵⁹ di Taiwan menyatakan bahwa pasien PPOK berisiko 2.5 kali lipat mengalami penyakit TB paru dengan *hazard ratio* sebesar 2.468 dan penelitian oleh Inghammar M dkk⁶⁰ di Swedia juga menyatakan hal yang sama yaitu pasien PPOK berisiko 3x lipat untuk terkena penyakit TB paru dengan *hazard ratio* 3.0 (CI 95% 2.4 to 4). Penelitian oleh Garg K dan Karahyla JK⁶¹ menyatakan sebanyak 69 pasien TB yang mempunyai komorbid asma ternyata 21 pasien (30.4%) diantaranya mengalami TB paru setelah mengalami penyakit asma dan 49 pasien lainnya (69.6%) mengalami penyakit asma setelah mengalami penyakit TB paru. PPOK dan asma dapat menyebabkan TB paru karena berhubungan dengan penggunaan kortikosteroid inhalasi dosis tinggi dan kortikosteroid oral.^{61,62} Penelitian oleh Ko JM dkk⁶³ di Korea Selatan menyatakan sebanyak 25% pasien TB paru mempunyai komorbid bronkiektasis, demikian juga penelitian oleh Xu JF dkk⁶⁴ di Cina menyebutkan bahwa penyebab utama bronkiektasis di Cina adalah penyakit TB paru (31.17%). Bronkiektasis muncul karena infeksi TB yang mengenai bronkus dan bronkiolus paru dapat menyebabkan kerusakan jalan napas. Selain itu, pembesaran kelenjar getah bening endobronkial dan peribronkial dapat menyumbat jalan napas mengakibatkan genangan sekret bersamaan dengan infeksi sekunder yang akhirnya menyebabkan kerusakan jalan napas.⁶²

5.1.2.2. Karakteristik Klinis Berdasarkan Klasifikasi Bentuk Klinis TB Paru

Bentuk klinis TB paru menurut WHO adalah TB yang hanya mengenai parenkim paru (TB paru tunggal), TB yang mengenai parenkim paru dan organ lainnya (TB paru dan ekstraparu), TB laring, dan TB milier.

Pada penelitian ini didapatkan bentuk klinis TB paru yang paling banyak adalah bentuk TB paru tunggal sebesar 80% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 70.9% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Secara keseluruhan, proporsi pasien penelitian yang mempunyai bentuk klinis TB paru tunggal sebesar 75.4%. Kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian mempunyai bentuk klinis TB paru dan ekstraparu paling sering adalah pleuritis TB (8%) dan

limfadenitis TB (6.3%), sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian juga sama yaitu pleuritis TB (16%) dan limfadenitis TB (9.1%). Secara keseluruhan dalam penelitian ini, bentuk klinis TB paru dan ekstraparu paling sering adalah pleuritis TB (12%) dan limfadenitis TB (7.7%) (tabel 4.4). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ranzani OT dkk⁶⁵ di Brazil bahwa bentuk klinis TB paru tunggal merupakan bentuk yang paling banyak (80.4%). Bentuk klinis gabungan TB paru dan ekstraparu yang paling sering adalah pleuritis TB (49.4%) dan limfadenitis TB (18.7%). Bentuk klinis gabungan TB paru dan ekstraparu dapat meningkatkan mortalitas dua kali lebih tinggi daripada bentuk klinis TB paru tunggal atau TB ekstraparu tunggal, sedangkan TB milier meningkatkan mortalitas sebesar 4 kali.⁶⁵

5.1.2.3. Karakteristik Klinis Berdasarkan Durasi Gejala Batuk Sebelum Menggunakan OAT dan Selama Menggunakan OAT

Durasi gejala batuk sebelum OAT yang paling sering didapatkan dalam penelitian ini sesuai dengan gejala klinis umum TB paru yang tercantum dalam panduan nasional dan WHO yaitu batuk lebih dari 2 minggu.^{8,9} Pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian yang mengalami gejala batuk sebelum OAT ≥ 3 minggu sebanyak 75.6% sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebanyak 74.6%. Secara keseluruhan, sebanyak 75.1% pasien dalam penelitian ini mengalami batuk selama ≥ 3 minggu sebelum diberikan OAT (tabel 4.5).

Percikan dahak akibat batuk dari pasien TB merupakan sumber penularan untuk penyakit TB paru itu sendiri sehingga jika gejala batuk dapat hilang dalam 2 bulan pertama selama pengobatan TB paru maka akan mengurangi risiko penularan pada orang sehat. Hal ini sesuai dengan panduan nasional tuberkulosis di Indonesia bahwa jika pasien melakukan pengobatan secara teratur maka daya penularan sudah sangat menurun dalam 2 minggu.⁸ Dalam penelitian ini, durasi hilangnya gejala batuk selama pengobatan dengan OAT lebih banyak terjadi dalam waktu ≤ 8 minggu (60.6%) dan lebih banyak terjadi pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian (65.9%) dibandingkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (56.4%) (tabel 4.5). Hal ini kemungkinan karena pasien dalam kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian mempunyai kepatuhan dalam meminum OAT lebih baik

daripada pasien TB dalam kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian.

5.1.2.4. Karakteristik Klinis Berdasarkan Lama Pengobatan

Pada penelitian ini, kedua kelompok paduan OAT mempunyai lama pengobatan tersering adalah 6-8 bulan (62%). Kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 55.4% dan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 68.6% (tabel 4.5). Hal ini sesuai dengan panduan pengendalian tuberkulosis di Indonesia dan WHO bahwa lama pengobatan untuk pasien TB paru kategori I adalah 6 bulan. Selain itu, juga sesuai dengan penelitian oleh Tattevin P dkk⁶⁶ di Perancis bahwa sebagian besar TB paru diobati menggunakan lama pengobatan selama 6 bulan (90.9%) dengan median 6-9 bulan. Rifampisin yang ditemukan pada tahun 1957 merupakan obat yang penting untuk penyakit TB karena dapat memperpendek durasi pengobatan TB menjadi 9 bulan yang sebelumnya memerlukan waktu 18-24 bulan dan meningkatkan keberhasilan pengobatan TB. Pirazinamid yang ditemukan pada akhir tahun 1940 masih menjadi kontroversi dalam penggunaannya karena hepatotoksitasnya tetapi jika digunakan dalam dosis yang lebih rendah dan dikombinasi dengan rifampisin dan isoniazid ternyata obat ini dapat memperpendek durasi pengobatan TB menjadi 6 bulan saja.^{67,68} Hal ini karena pirazinamid dapat membunuh kuman MTB yang dorman dan semidorman dalam medium yang asam serta membuat sputum pasien TB menjadi steril dari kuman MTB dalam waktu 2 bulan. Selain itu juga dapat menurunkan kejadian rekurensi.^{69,70}

5.1.2.5. Karakteristik Klinis Berdasarkan Perbandingan Berat Badan Awal dan Akhir Pengobatan

Pada penelitian ini, kedua kelompok penelitian sebagian besar mengalami peningkatan berat badan setelah akhir pengobatan TB paru (86%) (tabel 4.5) terutama saat tahap intensif (64.1%) (tabel 4.6). Kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian yang mengalami peningkatan berat badan setelah akhir pengobatan TB paru sebesar 83.8% sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 88.2% (tabel 4.5). Oleh karena itu, angka keberhasilan pengobatan TB paru kedua kelompok penelitian juga baik, yang akan diuraikan pada pembahasan di subbab

selanjutnya. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Phan MN dkk⁷¹ di Amerika Serikat yang menyatakan sebanyak 64.2% pasien TB mengalami peningkatan berat badan minimal 5% dari berat badan awal pada akhir pengobatan TB. Demikian juga penelitian oleh Sadana P dkk⁷² di India mendapatkan hasil yang sama yaitu sebanyak 75.2% pasien TB kategori I mengalami peningkatan berat badan pada akhir pengobatan dengan keberhasilan pengobatan sebesar 75.6% untuk pasien tersebut.

Peningkatan berat badan selama pengobatan TB merupakan suatu indikator yang berguna untuk menilai keberhasilan pengobatan TB.^{25,30} Pasien TB yang mengalami penurunan berat badan atau tidak mengalami peningkatan berat badan atau hanya mengalami peningkatan berat badan sedikit saja dalam 2 bulan pertama pengobatan TB mempunyai risiko kegagalan pengobatan TB, kekambuhan, dan kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang mengalami peningkatan berat badan dalam 2 bulan pertama pengobatan TB. Pasien TB yang mengalami peningkatan berat badan sekitar 1 kg dalam bulan pertama pengobatan TB dan 3 kg dalam 4 bulan pertama pengobatan TB mempunyai hasil pengobatan yang baik. Sebaliknya, pasien TB yang mengalami penurunan berat badan sekitar 1 kg dalam bulan pertama pengobatan TB dan peningkatan berat badan sangat sedikit (0,4 kg) dalam 4 bulan pertama pengobatan mempunyai hasil pengobatan yang buruk. Selain itu, penurunan berat badan ≥ 2 kg dalam bulan pertama pengobatan TB berisiko mengalami toksisitas terhadap OAT.³³

5.2. Perbandingan Hasil Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan hasil pengobatan berupa kesembuhan, pengobatan lengkap, keberhasilan pengobatan, putus berobat, gagal pengobatan, dan meninggal.

5.2.1. Perbandingan Kesembuhan, Pengobatan Lengkap, dan Keberhasilan Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian

Kesembuhan pengobatan TB dinilai berdasarkan diagnosis TB paru bakteriologis, didapatkan proporsi kesembuhan pada kelompok paduan OAT dengan dosis harian sebesar 41.1% sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 63.9%. Perbandingan kesembuhan diantara kedua kelompok penelitian didapatkan hasil yang berbeda bermakna ($p=0.005$) (tabel 4.8). Proporsi kesembuhan dalam penelitian ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian-penelitian yaitu

penelitian oleh Bartacek dkk¹¹ di Asia dan Aseffa dkk¹⁰ di Afrika yang menggunakan paduan OAT dengan dosis harian dalam sediaan lepasan dapat memberikan kesembuhan masing - masing sebesar 82.7% dan 85.2%. Demikian juga, penelitian oleh Suryanto dkk¹² di Sulawesi Selatan dan Lienhardt dkk⁷³ di 11 lokasi sekitar Afrika, Asia, dan Amerika latin menyatakan bahwa proporsi kesembuhan paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dalam sediaan KDT masing - masing sebesar 92.4% dan 93.9%. Rendahnya angka kesembuhan kedua kelompok penelitian ini disebabkan oleh pemeriksaan bakteriologis pada akhir tahap intensif (2 bulan) dan atau akhir pengobatan (≥ 5 bulan) dalam penelitian ini terkadang tidak dapat dilakukan terutama pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian. Hal tersebut karena pasien sudah tidak batuk lagi setelah mendapatkan pengobatan OAT atau tidak dapat mengeluarkan dahak meskipun sudah diinduksi sehingga tidak ada spesimen dahak yang dapat diperiksa dan hasil pengobatan akan dianggap lengkap bukan sembuh sesuai dengan definisi hasil pengobatan TB oleh WHO dan pedoman nasional pemberantasan TB di Indonesia.

Dalam waktu ≤ 8 minggu (2 bulan) kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian yang mempunyai hasil pengobatan lengkap ternyata sebanyak 70.8% pasien sudah tidak mengalami gejala batuk, berbeda dengan kelompok paduan OAT yang menggunakan dosis berselang sebagian hanya sebanyak 46.4% (tabel 4.9). Hal ini kemungkinan karena kepatuhan pasien dalam meminum OAT pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dalam 2 bulan pertama pengobatan TB (tahap intensif) lebih baik daripada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dan akan mengurangi daya penularan TB. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Proano A, dkk⁷⁴ di Peru yang menyatakan bahwa proporsi gejala batuk akan menghilang setelah pengobatan yang adekuat dalam waktu 2 minggu sebesar 42% dan dalam waktu 2 bulan sebesar 65%.⁷⁴ Peningkatan frekuensi batuk berhubungan dengan pemeriksaan bakteriologis yang positif sehingga gejala batuk yang sudah berhenti berhubungan dengan jumlah kuman TB dalam dahak dan konversi dahak menjadi negatif saat dibiakkan. Hal ini menunjukkan bahwa ada atau tidaknya gejala batuk akan menggambarkan respons pengobatan TB terutama dalam 2 bulan pertama pengobatan TB.⁷⁴

Hasil pengobatan lengkap dinilai pada seluruh pasien penelitian didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.001$) dengan proporsi pengobatan lengkap untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 76% sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 52%. Hal ini disebabkan oleh sebagian besar kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian (68%) terdiagnosis sebagai TB paru klinis dibandingkan dengan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (38.3%) (tabel 4.7).

Meskipun demikian, menurut panduan di profil kesehatan Indonesia tahun 2017, indikator yang digunakan untuk evaluasi pengobatan TB di Indonesia adalah keberhasilan pengobatan (*success rate*). Keberhasilan pengobatan merupakan jumlah pasien yang mengalami kesembuhan dan mendapatkan pengobatan lengkap. Pada penelitian ini, total keberhasilan pengobatan dari kedua kelompok sebesar 90.3% (tabel 4.7). Angka ini sesuai dengan target keberhasilan pengobatan TB di Indonesia yaitu sebesar 90%.³ Keberhasilan pengobatan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 89.1% sedangkan kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 91.4%. Setelah dilakukan uji *chi square* ternyata tidak didapatkan perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok paduan OAT ($p=0.470$) (tabel 4.7).

Keberhasilan pengobatan untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian meta-analisis oleh Kasozi S dkk⁵ yang menyebutkan proporsi keberhasilan pengobatan menggunakan paduan OAT dengan dosis harian sebesar 90% (IK 95%; 84-95).

Tingginya proporsi kesembuhan dan keberhasilan pengobatan TB pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian *in vitro* oleh Chan CY dkk⁵¹ yang menunjukkan bahwa pemberian OAT tunggal atau kombinasi OAT dapat menekan pertumbuhan bakteri TB dalam jangka waktu tertentu atau yang dikenal sebagai pengaruh pasca pemberian antibiotik (*postantibiotic effect*). OAT yang mempunyai durasi penekanan pertumbuhan bakteri TB paling pendek adalah etambutol (1.8 jam) dan pirazinamid (1.9 jam). Rifampisin merupakan OAT yang paling penting untuk pengobatan TB saat ini karena rifampisin

dapat membunuh bakteri TB yang tidak bereplikasi dan rifampisin mempunyai durasi penekanan pertumbuhan bakteri TB yang paling lama yaitu sekitar 67.8 jam (2.8 hari), sedangkan isoniazid dapat menekan pertumbuhan bakteri TB hanya selama 18.1 jam (< 1 hari). Meskipun demikian, kombinasi rifampisin dan isoniazid dapat menekan pertumbuhan bakteri TB cukup lama yaitu 159.8 jam atau sekitar satu minggu.^{51,75} Penelitian *in vitro* oleh Gumbo dkk⁵² mendukung penelitian Chan CY dkk⁵¹ yang menyatakan bahwa semakin besar dosis pemberian rifampisin maka akan menekan pertumbuhan bakteri TB lebih lama karena rifampisin merupakan antibiotik yang bersifat *concentration dependant* dan pengaruh pasca antibiotik rifampisin meningkat secara linier dengan rasio C_{max}/MIC .⁵² Oleh karena itu, waktu paruh dan durasi kadar rifampisin untuk tetap berada diatas MIC ($T > MIC$) tidak begitu penting. Hal yang terpenting untuk mengoptimalkan pengaruh pasca antibiotik rifampisin dan pencegahan resistensinya adalah rasio C_{max}/MIC yang tinggi.³⁹ Selain itu, pencapaian kadar mantap rifampisin intraseluler hanya memerlukan waktu 15 menit yang tergantung dari kadar rifampisin yang diberikan sehingga dapat langsung membunuh bakteri TB, sedangkan isoniazid membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mulai membunuh kuman TB.^{52,75}

Isoniazid merupakan salah satu OAT yang selalu digunakan selama pengobatan OAT karena efektivitasnya baik, harganya murah, dan jarang menimbulkan efek samping. Meskipun demikian, isoniazid tidak boleh diberikan tunggal untuk pengobatan TB karena dapat menimbulkan kekambuhan dan resistensi terhadap isoniazid.⁶⁷ Isoniazid digunakan untuk membunuh bakteri TB yang sedang tumbuh. Isoniazid mempunyai kemampuan membunuh bakteri TB tergantung pada rasio AUC_{0-24}/MIC .³⁹ Oleh karena itu, daya bunuh isoniazid terhadap kuman TB lebih dipengaruhi oleh lamanya pajanan obat diatas MIC ($T > MIC$) dan kadar obat diatas MIC ($C > MIC$).

Dengan melihat keberhasilan pengobatan yang tidak berbeda bermakna di antara kedua kelompok penelitian menunjukkan bahwa kualitas pengobatan paduan OAT menggunakan dosis harian tidak lebih rendah daripada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Selain itu, peningkatan berat badan yang merupakan salah satu indikator penting untuk keberhasilan pengobatan dialami oleh kedua kelompok penelitian. Proporsi pasien penelitian yang berhasil dan mengalami peningkatan berat badan adalah 84.5% untuk kelompok paduan OAT menggunakan

dosis harian dan 89.8% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (tabel 4.10). Total proporsi kedua kelompok penelitian yang mengalami keberhasilan pengobatan disertai peningkatan berat badan sebesar 87.2%.

Kedua bentuk sediaan OAT yang digunakan dalam penelitian ini yaitu KDT dan lepasan tidak mempengaruhi hasil pengobatan karena menurut meta-analisis berbagai penelitian RCT oleh Gallardo CR dkk³¹, bentuk sediaan KDT mempunyai hasil pengobatan yang sama baiknya dengan sediaan lepasan.³¹ Demikian juga untuk dosis yang digunakan dalam penelitian ini sesuai dengan dosis yang direkomendasikan oleh WHO dan panduan nasional penanggulangan tuberkulosis di Indonesia yang dihitung sesuai dengan berat badan pasien.

5.2.2. Perbandingan Kejadian Putus Obat antara Kedua Kelompok Penelitian

Kebanyakan pasien di Indonesia menghentikan pengobatan TB karena sudah merasa lebih sehat, kurangnya dana untuk pengobatan, timbul efek samping akibat OAT, dan perasaan bosan saat menelan OAT. Selain itu, rumitnya prosedur untuk mendapatkan pengobatan TB dan menghabiskan waktu yang cukup lama untuk mendapatkan OAT juga menjadi alasan bagi pasien TB untuk menghentikan pengobatan TB.³⁵

Pada penelitian ini, didapatkan perbandingan hasil pengobatan untuk kejadian putus obat antara kedua kelompok penelitian tidak berbeda bermakna ($p=0.458$) (tabel 4.7). Hasil pengobatan pasien yang mengalami putus obat pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 10.3%. Hal ini sesuai dengan penelitian oleh Nwachukwu NO dkk⁷⁶ di Nigeria yang juga menggunakan paduan OAT dengan dosis harian. Pada penelitian oleh Nwachukwu NO dkk⁷⁶ tersebut terdapat 22 pasien TB paru (13.3%) yang mengalami putus obat dan sebagian besar terjadi pada saat tahap lanjutan yaitu sebanyak 17 pasien (77.3%). Hasil pengobatan pasien yang mengalami putus obat pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dalam penelitian ini sama dengan penelitian Suryanto dkk¹² di Sulawesi Selatan yang juga menggunakan paduan OAT dengan dosis berselang sebagian yaitu sebesar 8%.

Pasien yang mengalami putus obat dalam penelitian ini disebabkan oleh alasan sudah merasa lebih sehat, adanya efek samping akibat OAT, dan pasien menyangkal bahwa dirinya menderita penyakit TB paru.

5.2.3. Perbandingan Kegagalan Pengobatan antara Kedua Kelompok Penelitian

Pada penelitian ini, terdapat satu pasien yang mengalami kegagalan pengobatan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sedangkan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian tidak ada yang mengalami kegagalan pengobatan. Perbandingan kegagalan pengobatan kedua kelompok paduan OAT ini tidak berbeda bermakna ($p=1.000$) (tabel 4.7). Hal ini sesuai dengan penelitian meta-analisis RCT oleh Johnston JC dkk⁷ yang menyatakan bahwa paduan OAT dengan dosis berselang sebagian mempunyai proporsi kegagalan yang tidak berbeda bermakna dengan paduan OAT yang menggunakan dosis harian pada pasien TB paru dengan *incidence rate ratio* sebesar 1.5 (IK95%; 0.4-5.4). Satu pasien yang mengalami kegagalan pengobatan dalam penelitian ini dikarenakan pasien tersebut mengalami TB-MDR.

5.2.4. Perbandingan Kejadian Meninggal antara Kedua Kelompok Penelitian

Perbandingan hasil pengobatan untuk kejadian meninggal antara kedua kelompok penelitian tidak berbeda bermakna ($p=1.000$) (tabel 4.7). Pada penelitian ini, tidak ada pasien yang meninggal dalam kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian (tabel 4.7) dan hal ini sebanding dengan penelitian RCT oleh Lienhardt dkk⁷³ di 11 lokasi dari negara Afrika, Asia, dan Amerika Latin yang juga menggunakan paduan OAT dengan dosis harian, melaporkan bahwa proporsi pasien yang meninggal sebesar 0.007%. Penelitian oleh Munteanu dkk⁷⁷ di Romania juga mendukung hasil penelitian ini karena tidak ada pasien yang meninggal dalam penelitian tersebut.

Pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian terdapat satu pasien yang meninggal (0.6%) (tabel 4.7). Hasil ini sebanding dengan penelitian oleh Suryanto dkk¹² di Sulawesi Selatan dengan proporsi meninggal sebesar 1.3%. Pasien yang meninggal dalam penelitian ini disebabkan oleh penyakit TB itu sendiri, pasien mempunyai kuman TB yang berada di tiga lokasi yaitu paru, mediastinum, dan kelenjar getah bening leher. Bentuk klinis gabungan TB paru dan ekstraparu dapat meningkatkan

mortalitas dua kali lebih tinggi daripada bentuk klinis TB paru tunggal atau TB ekstraparu tunggal.⁶⁵

5.3. Perbandingan Kejadian Efek Samping antara Kedua Kelompok Penelitian

Pada penelitian ini, sebagian besar pasien mengalami efek samping akibat OAT sebesar 51.1% (tabel 4.11). Meskipun demikian, tidak ada pasien yang memerlukan penggantian OAT akibat efek samping yang dialami. Sebagian besar efek samping terjadi pada tahap intensif (75.7%).

Pada penelitian ini didapatkan hasil efek samping yang paling sering adalah gangguan saluran cerna (mual, muntah, nyeri ulu hati) sebesar 34.9% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dan 24.6% untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian (tabel 4.11). Efek samping tersering berikutnya adalah kelainan kulit (*rash*, *pruritus*, jerawat) untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian sebesar 13.1% sedangkan untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian sebesar 10.9%, dan gangguan muskuloskeletal (nyeri sendi, mialgia) masing - masing sebesar 10.9% untuk kedua kelompok paduan OAT (tabel 4.11). Hal ini sesuai dengan penelitian oleh penelitian oleh Bartacek dkk¹¹ di Mesir, India, Pakistan, Filipina, dan Thailand yang menggunakan paduan OAT dengan dosis harian mendapatkan hasil bahwa efek samping paling sering adalah gangguan saluran cerna (59.4%), kelainan kulit (47.5%) dan gangguan muskuloskeletal (29.1%). Demikian juga, penelitian oleh Gravendeel JMT dkk⁷⁸ di Sulawesi Selatan yang menggunakan paduan OAT dengan dosis berselang sebagian didapatkan hasil efek samping paling sering adalah gangguan saluran cerna (47%), kelainan kulit (42%) dan gangguan muskuloskeletal (20%). Meskipun demikian, kejadian efek samping gangguan saluran cerna, kelainan kulit, dan gangguan muskuloskeletal tersebut sebagian besar terjadi pada tahap intensif yaitu masing - masing sebesar 79.6%, 83.7%, dan 66.7%. Pada saat tahap intensif, kedua kelompok penelitian menggunakan kombinasi OAT yang sama yaitu 2RHZE.

Pada tahap lanjutan, tidak didapatkan perbedaan bermakna untuk kejadian efek samping di antara kedua kelompok tersebut ($p=0.324$) dengan proporsi sebesar 10.3% pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian dan 13.7% pada kelompok paduan

OAT menggunakan dosis berselang sebagian. Efek samping tersering pada kedua kelompok adalah gangguan saluran cerna (mual, muntah, nyeri ulu hati) sebesar 4.9% (tabel 4.12).

5.4. Rekurensi

Pada penelitian ini, peneliti dapat memberikan gambaran kejadian rekurensi TB paru. Rekurensi TB paru dialami oleh 2 pasien pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dan 3 pasien pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian. Waktu munculnya rekurensi pada kedua kelompok tersebut adalah > 1 tahun setelah selesai pengobatan TB kategori I. Sebagai tambahan, pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian terdapat 1 pasien yang mengalami rekurensi menjadi limfadenitis TB (TB ekstraparu) setelah 4 bulan selesai pengobatan TB kategori I. Hal ini sesuai dengan penelitian *systematic review* dan meta-analisis oleh Johnston JC dkk⁷ yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan bermakna untuk perbandingan kejadian rekurensi antara paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dengan dosis harian (*incidence ratio* 1.2 dengan IK95%; 0.6-2.3).

BAB 6

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

- Hasil kesembuhan pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian lebih baik daripada kelompok OAT menggunakan dosis harian. Sedangkan, untuk hasil pengobatan lengkap terjadi sebaliknya.
- Tidak ada perbedaan bermakna untuk keberhasilan pengobatan, putus obat, kegagalan pengobatan, dan meninggal di antara kedua kelompok penelitian.
- Pada kedua kelompok penelitian, sebagian besar pasien mengalami efek samping pengobatan (51.1%). Pada tahap lanjutan, tidak ada perbedaan bermakna untuk kejadian efek samping di antara kedua kelompok penelitian dengan efek samping tersering adalah gangguan saluran cerna.
- Pada kelompok paduan OAT menggunakan dosis harian terdapat 3 pasien yang mengalami rekurensi sebagai TB paru tunggal sedangkan untuk kelompok paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian terdapat 2 pasien yang mengalami rekurensi sebagian TB paru tunggal dan 1 pasien mengalami rekurensi sebagai TB ekstraparu tunggal (limfadenitis TB).

6.2. Keterbatasan Penelitian

- Penelitian ini menggunakan data rekam medis sehingga mempunyai keterbatasan seperti proses pencatatan yang tidak lengkap.
- Kepatuhan dalam melakukan pengobatan TB yaitu kepatuhan mengambil obat dan meminum obat dapat menjadi faktor risiko menurunnya angka kesembuhan dan keberhasilan pengobatan TB. Peneliti tidak dapat menilai kepatuhan pasien dalam meminum obat TB.
- Selain itu, data radiologis juga tidak tertulis secara lengkap dalam rekam medis pasien sehingga tidak dapat diketahui masalah pasien dari hasil rontgen paru.

6.3. Saran

- Untuk mengevaluasi hasil pengobatan TB umumnya menggunakan pemeriksaan bakteriologis terhadap dahak pasien. Setelah melakukan pengobatan, umumnya

gejala batuk akan menghilang dalam 2 bulan pertama pengobatan sehingga sulit bagi pasien TB untuk mengeluarkan dahak. Sebaiknya dilakukan penelitian mengenai cara evaluasi pengobatan TB yang lebih baik jika pasien TB tidak dapat mengeluarkan dahak.

- Penelitian observasional prospektif untuk menganalisa perbandingan efek samping dan rekurensi antara paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian dengan dosis harian.
- Penelitian prospektif untuk membandingkan kejadian rekurensi pada pasien TB paru kasus baru sebaiknya dilakukan selama ≥ 2 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson L, Baddeley A, Dean A, Dias HM, Floyd K, Baena IG et al. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO. 2018:p.1-265.
2. Sutarjo US, Johan PR, Budiono CS, Kurniasih N, Wardah, Ismandari F dkk. Profil kesehatan Indonesia 2015. Jakarta: KemKes RI. 2016:160-7.
3. Sutarjo US, Budijanto D, Kurniawan R, Yudianto, Hardhana B, Siswanti T. Profil kesehatan Indonesia 2017. Jakarta: KemKes RI. 2018:159-65.
4. Van Den Boogard J, Kibiki GS, Kisanga ER, Boeree MJ, Aarnoutse RE. New drugs against tuberculosis: Problems, progress, and evaluation of agents in clinical development. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):849-62.
5. Kazosi S, Clark J, Suhail AR. Intermittent versus daily pulmonary tuberculosis treatment regimens: A meta-analysis. *Clin Med Res.* 2015;13(3-4):117-38.
6. Subuh HM, Waworuntu W, Surya A, Armanda AJ, Lukitosari E, Isbaniah F dkk. Pengobatan pasien tuberkulosis. Jakarta: KemKes RI Dirjen P3L. 2017:p.1-116.
7. Johnston JC, Campbell JR, Menzies D. Effect of intermittency on treatment outcome in pulmonary tuberculosis: An update systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;xx(xx):1-20.
8. Schunemann H, Aung ST, Bonsu F, Chakaya J, Chesire L, Cirillo D et al. Treatment of tuberculosis: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care 2017 update. Geneva: WHO. 2017:p.1-56.
9. Subuh M, Priohutomo S, Widaningrum C, Uyainah A, Yuwono A, Nawas A dkk. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta: KemKes RI Dirjen P3L. 2014:p.1-150.
10. Aseffa A, Chukwu JN, Vahedi M, Aguwa EN, Bedru A, Mebrahtu T. Efficacy and safety of 'fixed dose' versus 'loose' drug regimens for treatment of pulmonary tuberculosis in two high TB-burden African country: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2016;11(6):1-13.
11. Bartacek A, Schutt D, Panosch B, Borek M. Comparison of a four-drugs fixed dose combination regimen with a single tablet regimen in smear-positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(6):760-6.
12. Suryanto AA, van den Broek J, Matta M, de Soldenhoff R, van der Werf. Is there an increased risk of TB relapse in patients treated with fixed-dose combination drugs in Indonesia. *Int J Tuberc lung Dis;*12(2):174-9.
13. Campo M and Kawamura LM. What is tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:7-8.
14. Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J. Tuberculosis in adults and children. London: Springer. 2015:p.1-65. [Diunduh 12 Agustus 2018]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK344402/>.
15. Eleanor M, Aditya T, Kumar AE, Dan MM. Review on *Mycobacterium tuberculosis*. *RRJMB.* 2016:9-17.
16. Sakamoto K. The pathology of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Vet Pathol.* 2012;49(3):432-9.
17. Centers for Disease control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis:What the clinician should know. 6th ed. Atlanta: USA. 2013:p.1-302.

18. Long R and Schwartzman K. Pathogenesis and transmission of tuberculosis. In: Canadian tuberculosis standards. 7th ed. Canada: Public Health Agency of Canada. 2014:p.2-19.
19. Wani RLS. Tuberculosis 2: Pathophysiology and microbiology of pulmonary tuberculosis. SSMJ. 2013;6(1):10-2.
20. Dannenberg Jr AM. Liquefaction and cavity formation in pulmonary TB: A simple method in rabbit skin to test inhibitors. Tuberculosis. 2009;89:243-47.
21. Knechel NA. Tuberculosis: Pathophysiology, clinical feature, and diagnosis. AACCN. 2009;29(2):34-43.
22. Pozniak A. Clinical manifestation and complication of tuberculosis. WKH. 2018. [diunduh tgl 13 Agustus 2018]. URL: <https://pdfs.semanticscholar.org/7723/086f14ec71d45b527deb625d3f3d32c1bf61.pdf>.
23. Centers for Disease control and Prevention. Deciding when to treat latent TB infection. 2018. Atlanta: USA. [Diunduh tgl 15 Agustus 2018]. URL: <https://www.cdc.gov/TB/topic/treatment/decideTBi.htm>.
24. Wani RLS. Clinical manifestations of pulmonary tuberculosis and extra-pulmonary tuberculosis. SSMJ. 2013;6(3):52-6.
25. Department of Health, Republic of South Africa. National tuberculosis management guidelines. South Africa: Department of Health Republic of South Africa. 2014:p.8-116.
26. Brandli O. The clinical presentation of tuberculosis. Respiration. 1998;65:97-105.
27. Isbaniyah F, Thabrani Z, Soepandi PZ, Burhan E, Reviono, Soedarsono dkk. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI. 2011:Hal. 1-65.
28. World Health Organization. Definition and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. Geneva, Switzerland: WHO. 2014:p.1-40.
29. Millet JP, Shaw E, Orcau A, Casals M, Miro JM, Cayla JA. Tuberculosis recurrence after completion treatment in a European City: Reinfection or relapse? PLoS ONE. 2013;8(6):1-8.
30. World Health Organization. Treatment of tuberculosis:Guideline. 4th ed. Geneva, Switzerland: WHO. 2010:p.1-147.
31. Gallardo CR, Coumas DR, Rodriguez AV, Figuls MRI, Parker LA et al. Fixed-dose combinations of drugs versus single-drug formulations for treating pulmonary tuberculosis (review). Cochrane Database Syst Rev. 2016;5:1-77.
32. Getahun H, Gilpin C, Grzemska M, Jaramillo E, Lonroth K, Raiglione M et al. International standard for tuberculosis care. 3rd ed. The Hague: TB CARE I. 2014:p.1-87.
33. Hague G, Kumar A, Saifuddin F, Ismail S, Rizvi N et al. Prognostic factors in tuberculosis related mortalities in hospitalized patients. Tuberc Resp Treat. 2014:1-6.
34. Widjanarko B, Gompelman M, Dijkers M, van der Werf MJ. Factors that influence treatment adherence of tuberculosis patients living in Java, indonesia. Patient Prefer Adherence. 2009;3:231-38.
35. Rondags A, Himawan AB, Metsemakers JM, Kristina TN. Factors influencing non-adherence to tuberculosis treatment in Jepara, Central Java, Indonesia. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2014;45(4):859-68.

36. Nguta JM, Appiah-Opong R, Nyarko AK, Yeboah-Manu D, Addo PGA. Current perspective in drug discovery against tuberculosis from natural product. *Int J Mycobacteriol.* 2015;4:165-83.
37. National Center for Biotechnology Information. Rifampin. PubChem Compound Database. 2018. [Diunduh tgl 21 Agustus 2018]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6913622#section=Top>.
38. Badan Pengawasan Obat dan Makanan. Rifampicin. Jakarta: BPOM. 2014:1-9. [Diunduh tgl 21 Agustus 2018]. URL: <http://ik.pom.go.id/v2016/katalog/RIFAMPICIN.pdf>.
39. Gumbo T. Chemotherapy of Tuberculosis, *Mycobacterium Avium Complex* Disease, and Leprosy. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BJ, editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics 2nd ed.* New York: McGraw-Hill Company. 2014:p.1363-81.
40. Istiantoro YH dan Setiabudy R. Tuberkulostatik dan Leprostatik. Dalam: *Farmakologi dan Terapi Edisi 5.* Jakarta: Balai Penerbit FKUI. 2012:613-37.
41. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: Clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(9): 819-50.
42. Arbex MA, Marilia de Castro Lima Varella M, Ribeiro de Siqueira H, Fiuza de Mello FA. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations part 1: First-line drugs. *J Bras Pneumol.* 2010;36(5): 626-40.
43. Immanuel C, Gurumurthy P, Ramachandran G, Venkatesan P, Chandrasekaran V, Prabhakar P. Bioavailability of rifampicin following concomitant administration of ethambutol or isoniazid or pyrazinamide or a combination of the three drugs. *Indian J Med Res.* 2003;118:109-14.
44. National Center for Biotechnology Information. Isoniazid. PubChem Compound Database. 2018. [Diunduh tgl 21 Agustus 2018]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/isoniazid>.
45. Heryanto R, Hasan M, Abdullah EC. Solubility of isoniazid in various organic solvents from (301 to 303) K. *J Chem Eng Data.* 2008;53:1962-4.
46. National Center for Biotechnology Information. Pirazinamid. PubChem Compound Database. 2018. [Diunduh tgl 21 Agustus 2018]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/pyrazinamide>.
47. Zhang Y, Shi W, Zhang W, Mitchison D. Mechanism of pyrazinamide action and resistance. *Microbiol Spect.* 2013;2(4):1-12.
48. National Center for Biotechnology Information. Ethambutol. PubChem Compound Database. 2018. [Diunduh tgl 21 Agustus 2018]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethambutol#section=Top>.
49. Goude R, Amnin AG, Chatterjee D, Parish T. The arabinosyltransferase EmbC is inhibited by ethambutol in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4138-46.
50. Menzies D, Bendetti A, Paydar A, Martin I, Royce S, Pai M et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009;6(9):146-63.
51. Chan CY, Au-Yeang C, Yew WW, Hui M, Cheng AFB. Postantibiotic effects of antituberculosis agents alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(12):3631-34.

52. Gumbo T, Louie A, Deziel MR, Liu W, Parsons LM, Salfinger M et al. Concentration-dependant Mycobacterium tuberculosis killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(11):3781-8.
53. Mandal PR, Mandal A, Bhattacharyya SK. Comparing the daily versus the intermittent regimens of the anti-tubercular chemotherapy in the initial phase in non-HIV, sputum positive, pulmonary tuberculosis patients. *JCDR.* 2013;7(2):292-5.
54. Singh A, Sayedda K, Ahmed QS. Comparison of adverse drug reactions of antitubercular drugs in category 1 tuberculosis patients between daily and intermittent regimen and its impact of outcome. *J Res Med Dent Sci.* 2017;5(1):6-12.
55. Campos LC, Rocha MVV, Willers DMC, Silva DS. Characteristics of patients with smear negative pulmonary tuberculosis (TB) in a region with high TB and HIV prevalence. *PLoS ONE.* 2016;11(1):1-8.
56. Marais BJ, Lonnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable disease: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:436-48.
57. Lin GM, Chang FY, Chou CH, Lin YP, Ku CH. Characteristics and outcome of patients with dual pulmonary tuberculosis and non-mycobacterial respiratory infections. *J Clin Med Res.* 2011;3(6):309-18.
58. Babita, Suman S, Kumar P. Prevalence of mycotic flora with pulmonary tuberculosis patients in tertiary care hospital. *IJCMR.* 2016;3(9):2563-4.
59. Lee CH, Lee MC, Shu CC, Lim CS, Wang JY, Lee NL et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in patients with chronic obstructive airway disease in Taiwan: a nationwide cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013;13:194-204.
60. Inghammar M, Ekbom A, Engstorm G, Ljungberg G, Romanus V, Lofdahl CG et al. COPD and the risk of tuberculosis - A population-based cohort study. *PLoS ONE.* 2010;5(4):1-7.
61. Gark K and Karahyla JK. Association between tuberculosis and bronchial asthma. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(8):3566-9.
62. Sarpal V. Tuberculosis airway disease and bronchiectasis-A prospective study. *IJSS.* 2017;4(11):206-10.
63. Ko JM, Kim KJ, Park SH, Park HJ. Bronchiectasis in active tuberculosis. *Acta Radiol.* 2013;54:412-7.
64. Xu JF, Ji XB, Li HP, Lu HW, Fei K, Fan LH et al. Bronchiectasis caused by pulmonary tuberculosis: The epidemiology, clinical presentations and the differences from non-tuberculosis-cause bronchiectasis [abstract]. *Eur Respir J.* 2013;42:P2796. [diunduh tgl 12 April 2019]. URL: https://erj.ersjournals.com/content/42/Suppl_57/P2796
65. Ranzani OT, Rodrigues LC, Waldman EA, Carvalho CRR. Estimating the impact of tuberculosis anatomical classification on treatment outcomes: A patient and surveillance perspective analysis. *PLoS ONE.* 2017;12(11):1-15.
66. Tattevin P, Chapplain JM, Lesprit P, Billy C, Roblot F, Alfandari S et al. Tuberculosis treatment duration in France: From guideline to daily practice. *Eur J Intern Med.* 2006;17:427-9.
67. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of tuberculosis: A historical perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(12):1749-59.

68. Iseman MD. Tuberculosis therapy: Past, present, and future. *Eur Respir J*. 2002;2(36):87s-94s.
69. Lanoix JP, Betaoudji F, Nuermberger E. Sterilizing activity of pyrazinamide in combination with first-line drugs in C3HeB/FeJ mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(2):1091-6.
70. Chirehwa MT, McIlleron H, Rustomjee R, Mthiyane T, Onyebujoh P, Smith P et al. Pharmacokinetics of pyrazinamide and optimal dosing regimens for drug-sensitive and -resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):1-11.
71. Phan MN, Guy ES, Nickson RN, Kao CK. Predictors and pattern of weight gain during treatment for tuberculosis in the United States of America. *Int J Infect Dis*. 2016;53:1-5.
72. Sadana P, Kaur H, Verma V. A study of factors affecting weight gain among tuberculosis patients under DOTS in district Amritsar. *Int J Community Med Public Health*. 2018;5(11):4804-8.
73. Lienhardt C, Cook SV, Burgos M, Edwards VY, Rigouts L, Anyo G. Efficacy and safety of a 4- drugs fixed dosed combination regimen compared with separate drugs for threatment of pulmonary tuberculosis: The study C randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(14):1415-23.
74. Proano A, Bravard MA, Lopez JW, Lee GO, Bui D, Datta S et al. Dynamics of cough frequency in adults undergoing treatment for pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(9):1174-81.
75. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *CHEST*. 1979;76(6):771-81.
76. Nwachukwu NO, Onyeagba AR, Onwuchekwa EC, Uche OC, Esther UA. Treatment default among pulmonary tuberculosis patients at an urban slum in South-Easter Nigeria. *Int J Res Med Sci*. 2017;5(7):3098-102.
77. Munteanu I, Husar I, Didilescu C, Stoicescu IP. Considerations about the efficiency of treatment regimens with fixed rifampicin-isoniazid combinations in pulmonary tuberculosis [abstract]. *Pneumologia*. 2004;53(1):23-5. [diunduh tgl 13 April 2019]. URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18210717>.
78. Gravendeel JMT, Asapa AS, Becx-Bleumink M, Vrakking HA. Preliminary results of an operational field study to compare side effect, complaints and treatment results of a single-drug short course regimen with a four-drug fixed dose-combination (4FDC) regimen in South Sulawesi, Republic of Indonesia. *Tuberculosis*. 2003;83;186-6.

Lampiran 1. Lembar Pengumpulan Data

LEMBAR PENGUMPULAN DATA

• Identitas Pasien

Nama :

Jenis Kelamin : Laki-laki Perempuan

Tempat/Tgl Lahir:

Alamat :

Handphone :

• Tinggi badan / berat badan (sebelum pengobatan) : cm / kg

IMT (sebelum pengobatan) :

Sangat kurus (<17) Kurus (17 - < 18.5) Normal (18,5 - <25)

Gemuk (25 - <27) Sangat gemuk (> 27) **(Kemkes RI, 2011)**

• Berat badan setelah 1-4 bulan pengobatan :kg.

• Berat badan (setelah pengobatan \geq 5 bulan) : kg.

• Peningkatan berat badan : kg.

IMT (setelah pengobatan)

Sangat kurus (<17) Kurus (17 - < 18.5) Normal (18,5 - <25)

Gemuk (25 - <27) Sangat gemuk (> 27)

• Diagnosis : TB paru kat 1 bakteriologis TB paru kat 1 klinis

• Paduan OAT fase lanjutan : 3x seminggu setiap hari

• Hasil pengobatan :

Sembuh

Pengobatan lengkap

Gagal pengobatan


Loss to follow up/putus berobat

Meninggal

- Rekurens : 1 tahun 2 tahun 3 tahun Lainnya,
- Hasil pemeriksaan sputum BTA awal : Negatif Positif
 - Hasil pemeriksaan sputum BTA pertengahan (1-4 bulan) : Negatif Positif
 - Hasil pemeriksaan sputum BTA akhir (≥ 5 bulan) : Negatif Positif
 - Hasil pemeriksaan rontgen toraks awal :
 - Hasil pemeriksaan rontgen toraks pertengahan (1-4 bulan):.....
 - Hasil pemeriksaan rontgen toraks akhir (≥ 5 bulan):.....
 - Hasil pemeriksaan kultur sputum awal :
 - Hasil pemeriksaan kultur pertengahan (1-4 bulan):
 - Hasil pemeriksaan kultur sputum akhir (≥ 5 bulan):
 - Hasil pemeriksaan Xpert gene awal/pertengahan/akhir :
 - Durasi munculnya gejala klinis TB (batuk):.....
 - Durasi hilangnya gejala klinis TB (batuk):
 - Durasi munculnya rekurensi TB :
 - Penyakit penyerta (komorbid):
 - Efek samping yang timbul saat tahap intensif dan lanjutan : Ya Tidak
 - Efek samping yang timbul saat tahap intensif dan lanjutan :

<input type="checkbox"/> Gangguan saluran cerna (nyeri ulu hati, mual, muntah, rasa terbakar, dll)	<input type="checkbox"/> Neuropati perifer
<input type="checkbox"/> Peningkatan enzim transaminase : SGOT / SGPT	<input type="checkbox"/> Myalgia
<input type="checkbox"/> Peningkatan bilirubin: total / indirek / direk	<input type="checkbox"/> Vertigo
<input type="checkbox"/> Kelainan kulit (gatal, kemerahan, dll)	<input type="checkbox"/> Kelemahan umum
<input type="checkbox"/> Kesemutan	(sakit kepala, lemas, demam)
<input type="checkbox"/> Lainnya,	
 - Waktu terjadinya efek samping:
 - Perubahan paduan/stop OAT karena efek samping: Ya Tidak

Lampiran 2. *Standard Operating Procedure* (SOP) TB Paru RSUP Persahabatan

 <p>RSUP PERSAHABATAN</p>	<p>PANDUAN PRAKTIK KLINIK (PPK)</p> <p>SMF: Paru</p>
<p>Diagnosis:</p> <p>Tuberkulosis Paru</p>	<p>Kode ICD X:</p> <p>A.15 (Tuberkulosis Paru)</p>
<p>Pengertian (Definisi)</p>	<p>Tuberkulosis (TB) paru adalah infeksi pada jaringan paru yang disebabkan oleh <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> (MTBC).</p> <p>Termasuk M.TBC adalah <i>M. tuberculosis</i>, <i>M. africanum</i>, <i>M. bovis</i>, <i>M. microti</i>, <i>M. canetti</i>, <i>M. pinnipedii</i>, <i>M. caprae</i>, dan <i>M. orygis</i>.</p> <p><i>M.Mungi</i> juga merupakan anggota M.TBC tapi belum ada bukti dapat menginfeksi manusia.</p> <p>Pasien TB dengan konfirmasi bakteriologis (1)</p> <p>Adalah seorang pasien TB dengan hasil pemeriksaan sediaan mikrobiologi positif, baik melalui pemeriksaan mikroskopis, biakan, atau pemeriksaan molekular yang diakui.</p> <p>Termasuk dalam tipe pasien tersebut adalah:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pasien TB paru BTA positif. 2. Pasien TB paru biakan positif. 3. Pasien TB paru Xpert positif. 4. Pasien TB paru LPA positif. 5. Pasien TB paru genoScholar positif. 6. Pasien TB paru PCR TB positif. 7. Pasien TB paru positif dengan tes cepat molekular (TCM) lain. <p>Pasien TB berdasarkan diagnosis klinis. (1)</p> <p>Adalah seseorang yang mendapatkan pengobatan TB dengan bukti klinis, radiologis dengan hasil mikrobiologi negatif, atau tidak dapat dilakukan pemeriksaan.</p> <p>Termasuk dalam tipe pasien ini adalah:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pasien TB paru tanpa pemeriksaan BTA, biakan, dan TCM dengan klinis, radiologis, atau histologi jaringan yang sesuai TB. • Pasien TB paru BTA, biakan, dan TCM negatif dengan klinis, radiologis, atau histologi jaringan yang sesuai TB. • Pasien TB ekstraparu tanpa pemeriksaan BTA, biakan, dan TCM dari jaringan dengan klinis, radiologis, atau histologi jaringan yang sesuai TB. • Pasien TB paru BTA, biakan, dan TCM negatif dengan klinis, radiologis, atau histologi jaringan yang sesuai TB.

	<p>KLASIFIKASI TB (1)</p> <p>a. Berdasarkan lokasi anatomi. b. Berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya. c. Berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis dan uji resistensi obat. d. Berdasarkan status HIV.</p> <p>TB KASUS BARU (1)</p> <p>Adalah pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah mendapatkan OAT kurang dari satu bulan.</p> <p>TB DENGAN RIWAYAT PENGOBATAN (1)</p> <p>Pasien dengan riwayat pengobatan sebelumnya adalah pasien yang sudah pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya minimal selama satu bulan</p> <p>a. TB kambuh adalah pasien yang sebelumnya sudah mendapat pengobatan dan dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap dan saat ini didiagnosis kembali sebagai TB. Dapat berupa TB kambuh.</p> <p>b. TB gagal pengobatan adalah pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali menjadi positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.</p> <p>c. TB putus obat adalah pasien yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan berturut atau lebih.</p>
2. Anamnesa	<p>Gejala respiratori: (2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Batuk (paling sering) 2 minggu atau lebih. • Batuk darah. • Sesak napas. • Nyeri dada. <p>Gejala sistemik: (2)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demam. • Malaise. • Keringat malam. • Anoreksi. • Berat badan menurun. <p>Faktor risiko TB: (3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIV, penyakit ginjal kronis, diabetes, malnutrisi (IMT < 18.5), penerima agen biologik, penerima transplan organ padat, ketergantungan alkohol, perokok, IVDU (intravenous drug use), usia tua pernah pengobatan TB dan kehamilan.
3. Pemeriksaan fisik	<p>Pada TB paru, kelainan yang didapat tergantung luas kelainan struktur paru. Pada permulaan (awal) perkembangan penyakit umumnya tidak (atau sulit sekali) menemukan kelainan. Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior (S1 dan S2), serta daerah apeks lobus inferior (S6). Pada</p>

	pemeriksaan fisis dapat ditemukan antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda - tanda penarikan paru, diafragma, dan mediastinum.
4. Kriteria diagnosis	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis, pemeriksaan fisis, radiologi menyokong TB. • Terbukti secara bakteriologik (BTA atau <i>Gene-Xpert</i> atau biakan). • Pada keadaan tertentu terbukti secara histopatologis. • Riwayat pengobatan TB sebelumnya. • Status HIV bila ada.
5. Diagnosis kerja	<p>Diagnosis TB harus mencerminkan lokasi, hasil bakteriologis, tipe kasus, dan status HIV, contohnya: (1,6).</p> <p>Tuberkulosis paru / ekstraparu, bakteriologis / klinis, kasus baru / pengobatan ulang, HIV tidak diketahui / positif / negatif.</p>
6. Diagnosis banding	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia komunitas. • Bronkiektasis. • Mikosis paru. • Tumor paru. <p>Penyakit ini perlu diwaspadai pada kasus yang termasuk risiko tinggi untuk kanker paru yakni umur 40-50 tahun, laki - laki, perokok berat, BTA sputum (-) tidak menampilkan respon klinik yang memadai pada awal pengobatan.</p>
7. Pemeriksaan penunjang	<p>Umum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foto toraks, PA / lateral / lateral dekubitus / oblik. • Sediaan apus BTA. • Biakan <i>M. tuberculosis</i> dan uji kepekaan (LJ, MGIT). • Tes cepat molekuler (TCM): <i>Gene Xpert</i>, HAIN test. • Hasil pemeriksaan darah rutin kurang menunjukkan indikator yang spesifik untuk TB. Laju endap darah (LED) sering meningkat pada proses aktif tetapi hasil normal tidak menyingkirkan TB. <p>Khusus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilasan bronkus untuk pemeriksaan kuman tuberkulosis (sediaan langsung, biakan). Pada anak biasanya dipakai bilasan langsung • Histopatologi jaringan. • PCR TB sputum. • Teknik lain untuk biakan kuman tuberkulosis seperti BACTEC. • Uji tuberkulin untuk menilai infeksi. • IGRA (Interferon Gamma Release Assay) untuk menilai infeksi TB laten. • CT scan toraks dalam keadaan khusus bila diperlukan. • Tes molekuler lain : Ag MPT64, GenoScholar.

8. Pengobatan

A. Medikamentosa

KATEGORI PENGOBATAN

- **Pasien baru.** Pasien yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah mendapatkan OAT tetapi kurang dari 28 hari diatas kurang dari 1 bulan. Paduan OAT yang dianjurkan 2HRZE/4RH dengan pemberian dosis setiap hari. Bila menggunakan OAT program, maka pemberian dosis setiap hari pada fase intensif dilanjutkan dengan pemberian dosis tiga kali seminggu dengan DOT 2HRZE/4R3H3.
- **Pasien dengan riwayat pengobatan TB lini pertama seperti kasus putus obat, kasus kambuh, kasus gagal.** Lakukan pemeriksaan TCM sebelum pengobatan. Bila hasil TCM menunjukkan M.Tb (+) dan sensitif terhadap rifampisin maka diberikan regimen 2RHZE/4RH atau bila memakai obat program 2RHZE/4R3H3. Bila hasil Xpert menunjukkan M.Tb (+) dan resisten terhadap rifampisin maka dirujuk untuk pengobatan resisten obat (TB-RO).

Dosis OAT kombinasi dosis tetap

	Fase intensif		Fase lanjutan	
	2 bulan		4 bulan	
BB	Harian (RHZE)	Harian (RH)	3x/minggu (RH)	
	150/75/400/275		150/150	
30 - 37	2	2	2	
38 - 54	3	3	3	
55 - 70	4	4	4	
71	5	5	5	

B. Penanganan efek samping akibat OAT

Efek samping	Obat	Tatalaksana
<i>Mayor</i>		Hentikan obat penyebab dan rujuk secepatnya
Kemerahan kulit dengan atau tanpa gatal	Streptomisin, Isoniazid, Rifampisin, Pirazinamid	Hentikan OAT
Tuli (bukan disebabkan oleh kotoran)	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Pusing (vertigo dan nistagmus)	Streptomisin	Hentikan streptomisin
Kuning (setelah penyebab gangguan hepar berat disingkirkan), hepatitis	Isoniazid, Pirazinamid, Rifampisin	Hentikan pengobatan TB

Bingung (diduga gangguan hepar berat bila bersamaan dengan kuning)	Sebagian besar OAT	Hentikan pengobatan TB
Gangguan penglihatan (setelah gangguan lain disingkirkan)	Etambutol	Hentikan etambutol
Syok, purpura, gagal ginjal akut	Rifampisin	Hentikan rifampisin
Penurunan jumlah urin	Streptomisin	Hentikan streptomisin
<ul style="list-style-type: none"> • Obat simptomatik: mukolitik, ekspektoran, antipiretik, analgetik, antiemetik, bronkodilator, dll. • Steroid dalam TB keadaan berat (meningitis, perikarditis, mengancam jiwa). • Penanganan reaksi tidak diinginkan dari OAT. 		
Efek samping	Obat	Tatalaksana
<i>Minor</i>		Teruskan pengobatan, evaluasi dosis obat
Tidak nafsu makan, mual, dan nyeri perut	Pirazinamid, Rifampisin, Isoniazid	Berikan obat bersamaan dengan makanan ringan atau sebelum tidur dan anjurkan pasien untuk minum obat dengan air sedikit demi sedikit. Apabila terjadi muntah yang terus menerus atau ada tanda perdarahan segera pikirkan sebagai efek samping mayor dan segera rujuk
Nyeri sendi	Pirazinamid	Aspirin atau NSAID atau parasetamol
Rasa terbakar, kebas atau kesemutan pada tangan atau kaki	Isoniazid	Piridoxin dosis 100-200 mg/hari selama 3 minggu. Sebagai profilaksis 25-100 mg/hari
Mengantuk	Isoniazid	Yakinkan kembali, berikan obat sebelum tidur
Urin berwarna kemerahan/orange	Rifampisin	Yakinkan pasien dan sebaiknya pasien diberi tahu sebelum mulai pengobatan

	<p>Sindrom flu (demam, menggigil, malaise, sakit kepala, nyeri tulang)</p> <p>Dosis rifampisin intermitten</p> <p>Ubah pemberian dari intermitten ke pemberian harian</p> <hr/> <p>C. Non medikamentosa (6,7)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pengendalian infeksi. • Makan makanan bergizi tinggi kalori dan protein, perlu diberikan vitamin tambahan. • Pengawasan Menelan Obat (PMO) oleh petugas kesehatan. <p>D. Komplikasi (2,10,11)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penyebaran milier. • TB ekstrapulmoner. • Destroyed lung/lobe (luluh paru). • Batuk darah masif/berulang. • Efusi pleura. • Pneumothoraks. • Gagal nafas. • Cor pulmonale. • Gagal jantung. • Sepsis.
9. Komplikasi	<p>A. Karena penyakit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penyebaran milier. • TB ekstrapulmoner. • Destroyed lung/lobe (luluh paru). • Batuk darah masif/berulang. • Efusi pleura. • Pneumothoraks. • Gagal nafas. • Cor pulmonale. • Gagal jantung. <p>B. Karena tindakan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumothoraks.
10. Penyakit penyerta	Diabetes, HIV, penyakit ginjal kronis, hepatittis kronis.
11. Prognosis	Ad functionam: dubia ad bonam. Ad sanationam: dubia ad bonam. Ad vitam: dubia ad bonam.
12. Edukasi	<ul style="list-style-type: none"> • Pengetahuan penyakit TB antara lain cara penularan, cara minum obat, tidak boleh putus obat, lama pengobatan, memakai masker, dll. • Etika batuk. • Pola hidup bersih dan sehat. • Asupan gizi yang baik.
13. Indikasi pulang	Komplikasi dan efek samping telah teratasi.

14. Kepustakaan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kemenkes Dirjen P2PL. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis. Jakarta, 2011. 2. WHO. Revised definitions and reporting framework for tuberculosis. 2013. 3. Hopewell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other Mycobacterial disease. In: Murray JF, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1994; 1095-100. 4. International Standard for Tuberculosis Care (ISTC) 3rd ed. 2014. 5. Kementrian Kesehatan RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis. Jakarta. 2013.
-----------------	---

Lampiran 3. Analisis Statistik Data Hasil Pengobatan, Perbandingan Keberhasilan Pengobatan dengan Peningkatan Berat Badan, dan Efek Samping Tahap Lanjutan.

- Hasil pengobatan berdasarkan diagnosis TB paru bakteriologis dan klinis

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Grup * HP: Sembuh	350	100.0%	0	0.0%	350	100.0%
Grup * HP: Lengkap	350	100.0%	0	0.0%	350	100.0%
Grup * HP: keberhasilan	350	100.0%	0	0.0%	350	100.0%
Grup * HP: Putus obat	350	100.0%	0	0.0%	350	100.0%
Grup * HP: Gagal	350	100.0%	0	0.0%	350	100.0%
Grup * HP: Meninggal	350	100.0%	0	0.0%	350	100.0%

Grup * Hasil pengobatan (HP): Sembuh

Grup * HP: Sembuh Crosstabulation

			HP: Sembuh		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175	Count	152	23	175
		Expected Count	129.0	46.0	175.0
		% within Grup	86.9%	13.1%	100.0%
	Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175	Count	106	69	175
		Expected Count	129.0	46.0	175.0
		% within Grup	60.6%	39.4%	100.0%
Total	Count	258	92	350	
	Expected Count	258.0	92.0	350.0	
	% within Grup	73.7%	26.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	31.202 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	29.860	1	.000		
Likelihood Ratio	32.315	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	31.112	1	.000		
N of Valid Cases	350				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 46,00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175 / Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175)	4.302	2.524	7.331
For cohort HP: Sembuh = Tidak	1.434	1.256	1.637
For cohort HP: Sembuh = Ya	.333	.218	.509
N of Valid Cases	350		

Grup * HP: Lengkap

Grup * HPLengkap Crosstabulation

			HPLengkap		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175	Count	42	133	175
		Expected Count	63.0	112.0	175.0
		% within Grup	24.0%	76.0%	100.0%
	Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175	Count	84	91	175
		Expected Count	63.0	112.0	175.0
		% within Grup	48.0%	52.0%	100.0%
Total	Count	126	224	350	
	Expected Count	126.0	224.0	350.0	
	% within Grup	36.0%	64.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	21.875 ^a	1	.000		
Continuity Correction ^b	20.846	1	.000		
Likelihood Ratio	22.193	1	.000		
Fisher's Exact Test				.000	.000
Linear-by-Linear Association	21.813	1	.000		
N of Valid Cases	350				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 63,00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175 / Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175)	.342	.217	.540
For cohort HP: Lengkap = Tidak	.500	.368	.679
For cohort HP: Lengkap = Ya	1.462	1.239	1.724
N of Valid Cases	350		

Grup * HP: keberhasilan

Crosstab

			HP: keberhasilan		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175	Count	19	156	175
		Expected Count	17.0	158.0	175.0
		% within Grup	10.9%	89.1%	100.0%
	Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175	Count	15	160	175
		Expected Count	17.0	158.0	175.0
		% within Grup	8.6%	91.4%	100.0%
Total	Count	34	316	350	
	Expected Count	34.0	316.0	350.0	
	% within Grup	9.7%	90.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.521 ^a	1	.470		
Continuity Correction ^b	.293	1	.588		
Likelihood Ratio	.522	1	.470		
Fisher's Exact Test				.589	.294
Linear-by-Linear Association	.520	1	.471		
N of Valid Cases	350				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 17,00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175 / Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175)	1.299	.637	2.648
For cohort HP: keberhasilan = Tidak	1.267	.665	2.411
For cohort HP: keberhasilan = Ya	.975	.910	1.044
N of Valid Cases	350		

Grup * HP: Putus obat/loss to follow up

Grup * HP: Putus Obat Crosstabulation

			HP: Putus Obat		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175	Count	157	18	175
		Expected Count	159.0	16.0	175.0
		% within Grup	89.7%	10.3%	100.0%
	Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175	Count	161	14	175
		Expected Count	159.0	16.0	175.0
		% within Grup	92.0%	8.0%	100.0%
Total	Count	318	32	350	
	Expected Count	318.0	32.0	350.0	
	% within Grup	90.9%	9.1%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.550 ^a	1	.458		
Continuity Correction ^b	.310	1	.578		
Likelihood Ratio	.552	1	.458		
Fisher's Exact Test				.579	.289
Linear-by-Linear Association	.549	1	.459		
N of Valid Cases	350				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175 / Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175)	.758	.365	1.577
For cohort HP: Putus Obat = Tidak	.975	.912	1.042
For cohort HP: Putus Obat = Ya	1.286	.660	2.503
N of Valid Cases	350		

Grup * HP: Gagal

Crosstab

			HP: Gagal		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175	Count	174	1	175
		Expected Count	174.5	.5	175.0
		% within Grup	99.4%	0.6%	100.0%
	Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175	Count	175	0	175
		Expected Count	174.5	.5	175.0
		% within Grup	100.0%	0.0%	100.0%
Total	Count	349	1	350	
	Expected Count	349.0	1.0	350.0	
	% within Grup	99.7%	0.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.003 ^a	1	.317		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	1.389	1	.239		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
Linear-by-Linear Association	1.000	1	.317		
N of Valid Cases	350				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,50.

b. Computed only for a 2x2 table

Grup * HP: Meninggal

Crosstab

		HP: Meninggal		Total	
		Tidak	Ya		
Grup	Paduan menggunakan dosis harian (2RHZE/4RH) n=175	Count	175	0	175
		Expected Count	174.5	.5	175.0
		% within Grup	100.0%	0.0%	100.0%
	Paduan menggunakan dosis berselang sebagian (2RHZE/4R3H3) n=175	Count	174	1	175
		Expected Count	174.5	.5	175.0
		% within Grup	99.4%	0.6%	100.0%
Total	Count	349	1	350	
	Expected Count	349.0	1.0	350.0	
	% within Grup	99.7%	0.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.003 ^a	1	.317		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	1.389	1	.239		
Fisher's Exact Test				1.000	.500
Linear-by-Linear Association	1.000	1	.317		
N of Valid Cases	350				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,50.

b. Computed only for a 2x2 table

- Hasil pengobatan berdasarkan diagnosis TB paru bakteriologis**
Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Grup * HP Sembuh	164	100.0%	0	0.0%	164	100.0%
Grup * HP Lengkap	164	100.0%	0	0.0%	164	100.0%
Grup * HP Putus obat	164	100.0%	0	0.0%	164	100.0%
Grup * HP Meninggal	164	100.0%	0	0.0%	164	100.0%

Grup * HP: Sembuh

Crosstab

			HP Sembuh		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=56	Count	33	23	56
		Expected Count	24.6	31.4	56.0
		% within Grup	58.9%	41.1%	100.0%
	Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=108	Count	39	69	108
		Expected Count	47.4	60.6	108.0
		% within Grup	36.1%	63.9%	100.0%
Total	Count	72	92	164	
	Expected Count	72.0	92.0	164.0	
	% within Grup	43.9%	56.1%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.796 ^a	1	.005		
Continuity Correction ^b	6.897	1	.009		
Likelihood Ratio	7.794	1	.005		
Fisher's Exact Test				.008	.004
Linear-by-Linear Association	7.748	1	.005		
N of Valid Cases	164				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 24,59.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=56 / Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=108)	2.538	1.310	4.919
For cohort HPSembuh = Tidak	1.632	1.170	2.276
For cohort HPSembuh = Ya	.643	.456	.907
N of Valid Cases	164		

Grup * HP: Lengkap

Crosstab

			HPlengkap		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=56	Count	27	29	56
		Expected Count	35.9	20.1	56.0
		% within Grup	48.2%	51.8%	100.0%
	Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=108	Count	78	30	108
		Expected Count	69.1	38.9	108.0
		% within Grup	72.2%	27.8%	100.0%
Total	Count	105	59	164	
	Expected Count	105.0	59.0	164.0	
	% within Grup	64.0%	36.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9.228 ^a	1	.002		
Continuity Correction ^b	8.215	1	.004		
Likelihood Ratio	9.092	1	.003		
Fisher's Exact Test				.003	.002
Linear-by-Linear Association	9.172	1	.002		
N of Valid Cases	164				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20,15.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=56 / Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=108)	.358	.183	.701
For cohort HPlengkap = Tidak	.668	.497	.897
For cohort HPlengkap = Ya	1.864	1.255	2.768
N of Valid Cases	164		

*** HP: Putus obat/loss to follow up**

Crosstab

			HPPutusobat		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=56	Count	52	4	56
		Expected Count	51.9	4.1	56.0
		% within Grup	92.9%	7.1%	100.0%
	Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=108	Count	100	8	108
		Expected Count	100.1	7.9	108.0
		% within Grup	92.6%	7.4%	100.0%
Total	Count	152	12	164	
	Expected Count	152.0	12.0	164.0	
	% within Grup	92.7%	7.3%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.004 ^a	1	.951		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.004	1	.951		
Fisher's Exact Test				1.000	.610
Linear-by-Linear Association	.004	1	.951		
N of Valid Cases	164				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,10.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=56 / Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=108)	1.040	.299	3.616
For cohort HPPutusobat = Tidak	1.003	.916	1.097
For cohort HPPutusobat = Ya	.964	.303	3.064
N of Valid Cases	164		

Grup * HP: Meninggal

Crosstab

			HPMeninggal		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=56	Count	56	0	56
		Expected Count	55.7	.3	56.0
		% within Grup	100.0%	0.0%	100.0%
	Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=108	Count	107	1	108
		Expected Count	107.3	.7	108.0
		% within Grup	99.1%	0.9%	100.0%
Total	Count	163	1	164	
	Expected Count	163.0	1.0	164.0	
	% within Grup	99.4%	0.6%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.522 ^a	1	.470		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.839	1	.360		
Fisher's Exact Test				1.000	.659
Linear-by-Linear Association	.519	1	.471		
N of Valid Cases	164				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,34.

b. Computed only for a 2x2 table

- Efek samping OAT pada tahap lanjutan**

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Grup * Efeksampingtahaplanjutan	350	100.0%	0	0.0%	350	100.0%

Grup * Efeksampingtahaplanjutan Crosstabulation

			Efeksampingtahaplanjutan		Total
			Tidak	Ya	
Grup	Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=175	Count	157	18	175
		Expected Count	154.0	21.0	175.0
		% within Grup	89.7%	10.3%	100.0%
	Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=175	Count	151	24	175
		Expected Count	154.0	21.0	175.0
		% within Grup	86.3%	13.7%	100.0%
Total	Count	308	42	350	
	Expected Count	308.0	42.0	350.0	
	% within Grup	88.0%	12.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.974 ^a	1	.324		
Continuity Correction ^b	.676	1	.411		
Likelihood Ratio	.977	1	.323		
Fisher's Exact Test				.411	.206
Linear-by-Linear Association	.971	1	.324		
N of Valid Cases	350				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Grup (Paduan OAT menggunakan dosis harian (RHZE/RH) n=175 / Paduan OAT menggunakan dosis berselang sebagian (RHZE/R3H3) n=175)	1.386	.723	2.657
For cohort Efeksampingtahaplanjutan = Tidak	1.040	.962	1.124
For cohort Efeksampingtahaplanjutan = Ya	.750	.422	1.332
N of Valid Cases	350		



Nomor : 1126 /UN2.F1/ETIK/2018

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

“Perbandingan Hasil Pengobatan dan Efek Samping Obat Antituberkulosis Kategori I antara Paduan Menggunakan Dosis Harian dengan Paduan Menggunakan Dosis Berselang Sebagian pada Tuberkulosis Paru”.

No. protokol: 18-10-1238

Peneliti Utama : dr. William
Principal Investigator

Nama Institusi : Farmakologi dan Terapi FKUI
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas
and approves the above mentioned protocol



29 OCT 2018

Ketua
Chair

Prof. dr. Rita Sita Sitorus, SpM(K), PhD

* *Ethical approval* berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.

** Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* harus diperpanjang.
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum protokol penelitian mendapat lolos kaji etik dan sebelum memperoleh *informed consent* dari subyek penelitian.
5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.
6. Cantumkan nomor protokol ID pada setiap komunikasi dengan KEPK FKUI-RSCM.

Semua prosedur persetujuan dilakukan sesuai dengan standar ICH-GCP.
All procedure of Ethical Approval are performed in accordance with ICH-GCP standard procedure.



RSUP PERSAHABATAN

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jl. Persahabatan Raya No. 1 Jakarta Timur 13230

No : 72/KEPK-RSUPP/ 12 /2018

Jakarta, 4 Desember 2018

KETERANGAN LOLOS UJI ETIK *ETHICAL CLEARANCE*

Komisi Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Persahabatan dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subjek penelitian kesehatan telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian berjudul:

“Perbandingan Hasil Pengobatan Dan Efek Samping Obat Anti Tuberkulosis Kategori I Antara Paduan Menggunakan Dosis Harian Dengan Panduan Menggunakan Dosis Berselang Sebagian Pada Tuberkulosis Paru”

Peneliti Utama : dr WILLIAM

Unit/Instansi : DEPARTEMEN FARMAKOLOGI DAN TERAPI
UNIVERSITAS INDONESIA

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.

Komisi Etik Penelitian Kesehatan
Ketua,

Prof.dr.Menaldi Rasmin,Sp.P(K)
NIP. 19550930 198209 1 001