

# Keefektifan Paduan Obat Ganda Bifasik Anti Tuberkulosis Dinilai Atas Dasar Kegiatan Anti Mikrobial dan Atas Dasar Kegiatan Pemulihan Imunitas Protektif

## 2. penilaian atas dasar kegiatan anti mikrobial paduan obat

R.A. Handojo , Sandi Agung, Anggraeni Inggrid Handojo  
Malang, Indonesia

### ABSTRAK

Suatu penelitian tentang keefektifan paduan obat ganda, bifasik, anti-TB, telah dikerjakan di BP4 di Malang dan di BP4 di Denpasar, meliputi tiga ratus orang kasus TB paru dengan dahak biakan dari mikroskopis positif dan tidak pernah memperoleh obat anti-TB sebelumnya.

Melalui penentuan secara acak, 100 orang memperoleh paduan obat jangka pendek 6 bulan (HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>), 100 orang memperoleh paduan obat jangka pendek 9 bulan (HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) dari 100 orang memperoleh paduan obat jangka panjang 12 bulan (HS/11H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>). Kedua paduan obat jangka pendek ternyata lebih efektif secara statistis bermakna dan pada paduan obat jangka panjang dari segi *the initial kill*, angka konversi dahak (penyembuhan bakteriologis) pada tiap akhir bulan pengobatan, angka kesembuhan (*cure rate*) pada akhir kurun waktu pengobatan, dari angka kesembuhan sebenarnya (*true cure rate*) pada akhir kurun waktu tindak lanjut yang berlangsung 18 bulan. Angka kesembuhan bakteriologis pada akhir bulan pengobatan ke-1 dan ke-4 berturut-turut mendekati 50% dan 95% pada penggunaan paduan obat jangka pendek.

Penilaian hasil pengobatan harus dikerjakan paling lambat pada akhir bulan pengobatan ke-6, oleh karena sesudah 6 bulan paduan obat anti-TB tidak lagi mempunyai potensi kegiatan bakterisidal dan tidak menambah angka kesembuhan bakteriologis. Paduan obat jangka pendek 6 bulan (HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) digunakan oleh golongan kasus yang mempunyai hasil yang sensitif penuh terhadap obat-obat yang digunakan, merupakan paduan obat yang ideal oleh karena menghasilkan angka kesembuhan yang maksimal (100%). Untuk memperoleh hasil pengobatan yang optimal, paduan obat jangka pendek 6 bulan (HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) dapat digunakan tanpa perlu dikerjakan uji kepekaan hasil terhadap obat-obat yang digunakan. Perpanjangan kurun waktu pengobatan dari 6 bulan menjadi 9 bulan, telah memungkinkan dicegah terjadinya kekambuhan bakteriologis sesudah dihentikan pengobatan yang berhasil.

Pemberian khemoterapi anti-TB selama kurun waktu lebih lama dan pada 6 bulan dimaksud untuk menstabilkan kesembuhan bakteriologis yang diperoleh sewaktu kurun waktu pengobatan aktif.

## PENDAHULUAN

Khemoterapi anti-tuberkulosis (anti-TB) semata-mata bekerja anti-mikrobal<sup>(1)</sup>; dengan lain perkataan, khemoterapi anti-TB hanya bekerja memusnahkan basil tuberkulosis (basil TB) dalam hal digunakan obat-obat anti-TB yang bekerja bakterisidal, atau bekerja melemahkan basil TB dalam hal digunakan obat-obat anti-TB yang bekerja bakteriostatik yang selanjutnya memudahkan makrofag untuk menyelenggarakan proses fagositosis.

Keefektifan khemoterapi anti-TB dinilai atas dasar:

- 1) perolehan kesembuhan bakteriologis (*bacteriological cure*).
- 2) perolehan kesembuhan radiografis (*radiographic cure*).
- 3) perolehan kesembuhan imunologis (*immunological cure*).
- 4) perolehan kesembuhan klinis (*clinical cure*).

Perolehan kesembuhan bakteriologi dahak (*sputum bacteriology*), merupakan cara pemeriksaan yang praktis, tidak mahal dan konfirmatif. Pemeriksaan bakteriologi dahak dikerjakan melalui pemeriksaan dahak mikroskopis (M) dan pemeriksaan dahak biakan (B).

Adanya kuman mati (M÷B-) yang ditemukan sampai sebesar 50% pada akhir bulan pengobatan ke-enam pada kasus kasus TB paru yang memperoleh khemoterapi anti-TB jangka pendek yang antara lain mengandung rifampicin (RMP), merupakan petunjuk bahwa pemeriksaan dahak biakan mutlak diperlukan untuk memastikan terjadinya kegagalan pengobatan (*treatment failure*); pusat-pusat pengobatan TB paru yang hanya mempunyai fasilitas pemeriksaan dahak mikroskopis, hanya dapat menentukan perolehan pengobatan yang berhasil (*the achievement of a successful result of treatment*) dan tidak dapat menentukan terjadinya kegagalan pengobatan<sup>(2)</sup>. Keberadaan kuman mati pada saat belum dimulai khemoterapi anti-TB telah dilaporkan oleh peneliti-peneliti lain<sup>(3,4)</sup>.

Dari segi kegiatan anti-mikrobal, khemoterapi anti-TB bertujuan memperoleh konversi dahak (*sputum conversion*). Kenegatifan dahak adalah dahak satu kali negatif, mikroskopis atau biakan, sedangkan konversi dahak adalah dahak biakan tiga kali berturut-turut negatif pada pemeriksaan sekali sebulan<sup>(5)</sup>. Saat terjadinya konversi dahak identik dengan saat terjadinya kesembuhan bakteriologis (*bacteriological cure*).

Suatu penelitian klinis tentang kegiatan anti-mikrobal paduan obat ganda, bifasik, anti-TB, telah dikerjakan di Balai Pembedaan Penyakit Paru-paru (BP4) di Malang dan di Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru (BP4) di Denpasar.

## BAHAN DAN CARA

### Jumlah Kasus TB

Sebanyak 300 orang kasus TB paru berumur 15 tahun atau lebih, dengan dahak mikroskopis dan biakan positif, (M+, B+), pria dan wanita, belum pernah memperoleh obat anti-TB sebelumnya sepanjang diketahui melalui wawancara yang cermat, dimasukkan dalam studi ini. Sebanyak 204 orang bertempat tinggal di Kotamadya Malang dan 96 orang di Kotamadya Denpasar.

Pada penelitian klinis ini digunakan 3 jenis paduan obat anti-TB, yaitu:

- 1) Paduan obatjangka pendek 6 bulan yang terdiri dari isoniazid (INH) dan rifampisin (RMP) diberikan tiap hari selama satu bulan dan selanjutnya 2 kali seminggu selama 5 bulan (golongan A;

HRH<sub>2</sub>R<sub>2</sub>).

- 2) Paduan obatjangka pendek 9 bulan yang terdiri dari INH dan RMP diberikan tiap hari selama satu bulan dan selanjutnya 2 kali seminggu selama 8 bulan (golongan B; HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>).

- 3) Paduan obatjangka panjang satu tahun yang terdiri dari INH dan streptomisin (SM) diberikan tiap hari selama satu bulan dan selanjutnya 2 kali seminggu selama 11 bulan (golongan C; HS/H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>).

Melalui penentuan secara acak (at random), tiap golongan pengobatan (treatment group) meliputi 68 orang di BP4 di Malang dan 32 orang di BP4 Denpasar. Dosis INH adalah 400 mg/hari selama fase pengobatan tiap hari dan 700 mg/hari selama fase pengobatan dua kali seminggu. Dosis RMP adalah 450 mg/hari selama fase pengobatan tiap hari dan 600 mg/hari selama fase pengobatan dua kali seminggu. Dosis SM adalah 3/4 gram/hari selama fase pengobatan tiap hari dan 1 gram/hari selama fase pengobatan dua kali seminggu. Dosis INH, RMP dan SM tidak ditentukan oleh berat badan kasus TB dan diberikan sebagai dosis tunggal pagi hari 1/2 jam sebelum makan.

Pada penelitian klinis ini, paduan obat anti-TB diberikan sebagai pengobatan jalan (*ambulatory treatment*) secara *fully supervised treatment*.

### Pemeriksaan dahak

Pemeriksaan dahak dikerjakan di Laboratorium Mikrobiologi di Brompton Hospital di London, meliputi:

- a) pemeriksaan mikroskopis (M) dengan menggunakan mikroskop fluoresensi.
- b) pemeriksaan biakan (B) pada medium padat Löwenstein Jensen.
- c) pemeriksaan resistensi *strain* basil TB terhadap obat-obat anti-TB pada dahak yang biakan positif (B+).
- d) pemeriksaan M. atipik dan resistensi terhadap obat-obat anti-TB.

Pemeriksaan dahak mikroskopis biakan dan resistensi terhadap obat-obat anti-TB dikerjakan pada bulan 0 (sebelum dimulai pengobatan), tiap bulan selama kurun waktu pengobatan aktif dan tiap bulan selama kurun waktu tindak lanjut 12 bulan dan selanjutnya tiap 3 bulan sekali selama 6 bulan berikutnya untuk tiap golongan.

### Penilaian keberhasilan

Penilaian keberhasilan pengobatan dikerjakan selama kurun waktu pengobatan aktif dan selama kurun waktu tindak lanjut sesudah diselesaikan pengobatan yang berhasil.

- a) Penilaian selama kurun waktu pengobatan aktif

- 1) Perolehan kesembuhan bakteriologis

Perolehan kesembuhan bakteriologis (*the achievement of bacteriologic cure*) ditentukan atas dasar kejadian konversi dahak (*the event of sputum conversion*) selama kurun waktu pengobatan aktif.

- 2) Kegagalan pengobatan

Kegagalan pengobatan (*treatment failure*) ditentukan atas dasar:

- a) terjadinya kepositifan dahak biakan persisten (*persistent sputum culture positivity*) selama kurun waktu pengobatan aktif<sup>(5,6)</sup>.

b) terjadinya kepositifan dahak biakan selama tiga bulan berturut-turut pada akhir bulan pengobatan<sup>(6)</sup>.

c) terjadinya kekambuhan bakteriologis (*bacteriologic relapse*) selama kurun waktu pengobatan aktif sesudah terjadi konversi dahak<sup>(5,6)</sup>.

b) Penilaian selama kurun waktu tindak lanjut

1) Stabilisasi kesembuhan bakteriologis

Dengan stabilisasi kesembuhan bakteriologis dimaksud usaha mempertahankan kesembuhan bakteriologis agar tidak terjadi kekambuhan bakteriologis.

2) Kekambuhan bakteriologis

Kekambuhan bakteriologis ditentukan atas dasar terjadinya :

a) kepositifan dahak biakan selama tiga bulan berturut-turut selama kurun waktu pengobatan sesudah terjadi konversi dahak.

Kekambuhan ini disebut kekambuhan bakteriologis selama pengobatan (*bacteriological relapse during treatment*)<sup>(7)</sup>.

b) kepositifan dahak biakan selama tiga bulan berturut-turut selama kurun waktu tindak lanjut sesudah diselesaikan pengobatan yang berhasil<sup>(7)</sup>.

Kekambuhan ini disebut kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut (*bacteriological relapse during follow-up*).

## HASIL

### A) Penilaian pada akhir bulan-bulan pengobatan

#### 1) Jumlah kasus TB yang dapat dinilai

##### a) Golongan pengobatan A (*HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>*)

Dari 100 orang kasus TB yang ditentukan memperoleh paduan obat jangka pendek 6 bulan, terdapat 96 orang (66 orang di BP4 di Malang dan 30 orang di BP4 Denpasar) yang dapat dinilai sampai akhir bulan pengobatan ke-enam, dan terdiri dari 61 orang (63,5%) dengan *strain* basil TB yang sensitif terhadap INH maupun terhadap RMP, 33 orang (34,4%) dengan *strain* basil TB yang resisten hanya terhadap INH dan 2 orang (2,1%) dengan *strain* basil TB yang resisten terhadap INH maupun terhadap RMP (*multi-drug resistance*).

##### b) Golongan pengobatan B (*HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>*)

Dari 100 orang kasus TB yang ditentukan memperoleh paduan obat jangka pendek 9 bulan (*HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>*) terdapat 88 orang (62 orang di BP4 di Malang dan 26 orang di BP4 Denpasar) yang dapat dinilai sampai akhir bulan pengobatan ke-enam, dan terdiri dari 46 orang (52,3%) dengan basil TB yang sensitif terhadap INH maupun RMP, 40 orang (45,5%) dengan basil TB yang resisten terhadap INH saja, 1 orang (1,1%) dengan basil TB yang resisten terhadap RMP saja, dan satu orang (1,1%) dengan basil TB yang resisten terhadap INH maupun RMP.

##### c) Golongan pengobatan C (*HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>*)

Dari 100 orang kasus TB yang ditentukan memperoleh paduan obat jangka panjang 12 bulan (*HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>*) terdapat 95 orang kasus TB (64 orang di BP4 di Malang dan 31 orang di BP4 Denpasar) yang dapat dinilai sampai akhir bulan pengobatan ke-6.

Golongan pengobatan ini terdiri dari 57 orang (60,0%) kasus TB dengan *strain* basil TB yang sensitif terhadap INH maupun

SM, 25 orang (26,3%) dengan *strain* basil TB yang resisten terhadap INH melulu, 3 orang (3,2%) dengan *strain* basil TB yang resisten terhadap SM melulu, dan 10 orang (10,5%) dengan *strain* basil TB yang resisten terhadap INH maupun SM.

## 2) Konversi dahak

Golongan pengobatan A dan golongan pengobatan B sampai akhir bulan pengobatan ke enam memperoleh paduan obat anti-TB yang sama. Di samping itu tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) mengenai konversi dahak antara golongan pengobatan A dan golongan pengobatan B pada tiap akhir bulan pengobatan, baik pada kasus-kasus TB dengan *strain* basil TB yang sensitif terhadap INH maupun RMP (**Tabel 1**), pada kasus kasus TB dengan *strain* basil TB yang resisten terhadap INH dan/atau RMP (**Tabel 2**) maupun pada kasus-kasus TB dan golongan keseluruhan (**Tabel 3**).

**Tabel 1.** Kegiatan anti-mikrobal. Sensitif terhadap INH dan RMP

N1	HR/5H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (A 1)				N2	HR/8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (B 1)			Nilai P
	N2	Konversi dahak (kd)				N3	Konversi dahak (kd)		
		N3	%	Δ kd			N3	%	
0	61				46				
1	61	29	047,5	47,5	46	19	041,3	41,3	> 0,05
2	61	45	073,7	26,2	46	33	071,7	30,4	> 0,05
3	61	57	093,4	19,7	46	40	087,0	15,3	> 0,05
4	61	60	098,4	05,0	46	44	095,7	08,7	> 0,05
5	61	61	1000	01,6	46	44	095,7	000	> 0,05
6	61	61	100,0	00,0	46		100,0	04,3	> 0,05
Pos. persist. : 0					Pos. persist. : 0				

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang yang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

**Tabel 2.** Kegiatan anti-mikrobal Resisten terhadap INH dan/atau RMP

N1	HR/5H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (A 2)				N2	HR/8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (B 2)			Nilai P
	N2	Konversi dahak (kd)				N3	Konversi dahak (kd)		
		N3	%	Δ kd			N3	%	
0	35				42				
1	35	16	45,7	45,7	42	21	50,0	50,0	> 0,05
2	35	22	62,9	17,2	42	29	69,0	19,0	> 0,05
3	35	26	74,3	11,4	42	33	78,6	09,6	> 0,05
4	35	28	80,0	05,7	42	35	83,3	04,7	> 0,05
5	35	31	88,6	08,6	42	15	83,3	00,0	> 0,05
6	35	31	88,6	00,0	42	36	85,7	02,4	> 0,05
Pos. persist.: 4 = 11,4%					Pos. persist.: 6 = 14,3%				> 0,05

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang yang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

Oleh karena itu, pada penilaian sampai akhir bulan pengobatan ke-enam, jumlah kasus TB dan golongan pengobatan A disatukan dengan jumlah kasus TB dan golongan B (*HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>*).

**Tabel 3. Kegiatan anti-mikrobal. Golongan keseluruhan.**

N1	HR/5H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (A 3)				HR/8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (B 3)				Nilai P
	N2	Konversi dahak (kd)			N2	Konversi dahak (kd)			
		N3	%	Δ kd		N3	%	Δ kd	
0	96				88				
1	96				88				> 0,05
2	96	45	46,9	46,9	88	39	44,3	44,3	> 0,05
3	96	67	69,8	22,9	88	61	69,3	25,0	> 0,05
4	96	83	86,5	16,7	88	73	83,0	13,7	> 0,05
5	96	88	91,7	05,2	88	79	89,8	06,8	> 0,05
	96	92	95,8	04,1	88	79	89,8	00,0	> 0,05
	96	92	95,8	00,0	88	82	93,2	03,4	> 0,05
Pos. persist.: 4 = 4,2%					Pos. persist.: 6 = 6,8%				> 0,05

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang yang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

**2.1) Perbedaan kegiatan anti-mikrobal paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.**

a) Kasus TB dengan *strain* basil TB yang sensitif terhadap INH, RMP maupun SM.

Pada **Tabel 4** dapat dilihat bahwa konversi dahak terjadi sebesar 44,9% pada akhir bulan penggol- I pada golongan pengobatan HR5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan pada golongan pengobatan HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> konversi dahak terjadi sebesar 29,8%, tidak terdapat perbedaan yang bermakna (p > 0,05).

**Tabel 4. Kegiatan anti.mikrobal. Sensitif terhadap INH, RMP dan SM**

N1	HR/5-8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (A-B 1)				HS/11H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (C 1)				Nilai P
	N2	Konversi dahak (kd)			N2	Konversi dahak (kd)			
		N3	%	Δ kd		N3	%	Δ kd	
0	107				57				
1	107				57				> 0,05
2	107	048	044,9	44,9	57	17	29,8	29,8	> 0,05
3	107	078	072,9	28,0	57	30	52,6	22,8	< 0,01
4	107	097	090,7	17,8	57	40	70,2	17,6	< 0,001
5	107	104	097,2	065	57	46	80,7	10,5	< 0,001
6	107	105	098,1	009	57	49	86,0	05,3	< 0,01
	107	107	100,0	01,9	57	50	87,7	01,7	< 0,001
Pos. persist.: 0					Pos. persist.: 7 = 12,3%				< 0,001

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

Perbedaan yang jelas bermakna dijumpai pada akhir bulan pengobatan ke-2 (p < 0,01) yang selanjutnya menjadi sangat bermakna (p < 0,001) pada akhir bulan-bulan pengobatan berikutnya, kecuali pada akhir bulan pengobatan ke-5 (p < 0,01). Pada **Tabel 4** dapat dilihat juga bahwa tambahan konversi dahak (Akd) menurun menjelang diselesaikan pengobatan pada akhir bulan pengobatan ke-6.

**Tabel 4** selanjutnya menunjukkan tidak terjadi kegagalan pengobatan pada akhir bulan pengobatan ke-6 pada golongan

pengobatan HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (paduan obat ideal), sedangkan kegagalan pengobatan berupa biakan dahak positif persisten (*persistent sputum culture positivity*) dijumpai pada 12,3% kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Terdapat perbedaan sangat bermakna (p < 0,001) mengenai kegagalan pengobatan antara kasus TB yang dapat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.

b) Kasus TB dengan *strain* basil yang resisten terhadap INH dan/atau RMP atau yang resisten terhadap INH dan/atau SM.

Pada **Tabel 5** dapat dilihat konversi dahak sebesar 48,1% pada akhir bulan pengobatan pertama pada golongan pengobatan HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>. Pada akhir bulan pengobatan yang sama, konversi dahak sebesar 23,7% dijumpai pada golongan pengobatan HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Perbedaan angka konversi tersebut di atas bermakna (p < 0,05). Perbedaan yang dimaksud menjadi jelas bermakna (p < 0,01) menjelang akhir bulan pengobatan ke-6, kecuali pada akhir bulan pengobatan ke-4 (p > 0,05).

**Tabel 5. Kegiatan anti.mikrobal Resisten terhadap INH dan/atau RMP dan/atau SM**

N1	HR/5-8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (A - B 2)				HS/11H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (C 2)				Nilai P
	N2	Konversi dahak (kd)			N2	Konversi dahak(kd)			
		N3	%	Δ kd		N3	%	Δ kd	
0	77				38				
1	77				38				< 0,05
2	77	37	48,1	48,1	38	09	23,7	23,7	< 0,05
3	77	51	66,2	18,1	38	16	42,1	18,4	< 0,05
4	77	59	76,6	10,4	38	20	52,6	10,5	< 0,01
5	77	63	81,8	05,2	38	23	60,5	07,9	> 0,05
6	77	66	85,7	03,9	38	23	60,5	00,0	< 0,01
	77	67	87,0	01,3	38	25	65,8	053	< 0,01
Pos. persist.: 10 = 13,0%					Pos. persist.: 13 = 34,2%				< 0,01

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

Tambahan konversi dahak (Δkd) berkurang pada tiap akhir bulan pengobatan berikutnya pada kedua golongan pengobatan tersebut di atas. Pada **Tabel 5** dapat dibaca bahwa kegagalan pengobatan berupa biakan dahak positif persisten dijumpai sebesar 13,0% pada golongan pengobatan HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan sebesar 34,2% pada golongan pengobatan HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Terdapat perbedaan yang jelas bermakna (p < 0,01) pada akhir bulan pengobatan ke-6.

c) Kasus TB keseluruhan (yang sensitif dan yang resisten terhadap INH dan/atau RMP atau terhadap INH dan/atau SM)

Seperti terdapat pada **Tabel 6**, konversi dahak sebesar 45,7% dan 27,4% berturut-turut pada golongan pengobatan HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan pada golongan pengobatan HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> pada akhir bulan pengobatan pertama. Perbedaan tersebut jelas bermakna (p < 0,01) pada akhir bulan pengobatan pertama. Perbedaan ini menjadi sangat bermakna (p < 0,001) pada akhir bulan-bulan pengobatan selanjutnya sampai pada akhir bulan pengobatan ke-6.

**Tabel 6** menunjukkan pula bahwa tambahan konversi dahak

**Tabel 6. Kegiatan anti-mikrobal. Golongan keseluruhan.**

NI	HR/5-8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (A - B 3)				HS/11H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (C 3)				Nilai P	
	N2	Konversi dahak (kd)			N2	Konversi dahak (kd)				
		N3	%	Δ kd		N3	%	Δ kd		
0	184				95					
1	184	084	45,7	45,7	95	26	27,4	27,4	< 0,01	
2	184	128	69,6	23,9	95	46	48,4	21,0	< 0,001	
3	184	156	84,8	15,2	95	60	63,2	14,8	< 0,001	
4	184	167	90,8	06,0	95	69	72,6	09,4	< 0,001	
5	184	171	92,9	02,1	95	72	75,8	03,2	< 0,001	
6	184	174	94,6	01,7	95	75	78,9	03,1	< 0,001	
Pos. persist.: 10 =5,4%					Pos. persist.: 20 =21,1%					<0,001

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

(Δkd) terdapat paling tinggi pada akhir bulan pengobatan pertama pada kedua golongan pengobatan di atas; tambahan konversi dahak tersebut menurun pada akhir bulan-bulan pengobatan berikutnya baik pada golongan pengobatan HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> maupun pada golongan pengobatan HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Selanjutnya terbaca bahwa kegagalan pengobatan berupa biakan dahak positif persisten terjadi sebesar 5,4% pada golongan pengobatan HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan sebesar 21,1% pada golongan pengobatan HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> hal ini berbeda sangat bermakna (p < 0,001).

**2.2)** Perbedaan kegiatan anti-mikrobal paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> antara golongan kasus TB dengan *strain* basil yang sensitif penuh dan golongan kasus TB keseluruhan.

Pada **Tabel 7** dapat dilihat tidak terdapat perbedaan bermakna mengenai angka konversi dahak antara golongan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dengan *strain* basil sensitif penuh terhadap INH dan RMP (paduan obat ideal) dengan golongan kasus TB yang memperoleh paduan obat sama tetapi dengan *strain* basil sensitif dan resisten terhadap INH dan/ atau RMP (golongan keseluruhan) pada akhir bulan pengobatan pertama (p > 0,05). Keadaan ini bertahan pada tiap akhir bulan pengobatan berikutnya kecuali pada akhir bulan pengobatan ke 4 dan ke-6, yang berbeda bermakna (p < 0,05) (**Tabel 7**).

Terdapat perbedaan bermakna (p < 0,05) angka kegagalan pengobatan pada akhir bulan pengobatan ke-6 antara kedua golongan pengobatan tersebut di atas (**Tabel 7**).

**2.3)** Perbedaan kegiatan anti-mikrobal antara golongan kasus TB dengan *strain* basil yang sensitif penuh yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (paduan obat ideal) dan golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.

**Tabel 8** menunjukkan perbedaan jelas bermakna (p = 0,01) mengenai angka konversi dahak pada akhir bulan pertama antara golongan kasus TB dengan *strain* basil yang sensitif penuh terhadap INH dan RMP (paduan obat ideal) yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dari golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Perbedaan ini menjadi sangat bermakna (p < 0,001) pada akhir bulan-bulan pengobatan berikutnya.

**Tabel 7. Kegiatan anti-mikrobal.**

NI	HR/5-8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> Sensitif terhadap INH & RMP (A - B 1)				HR/5-8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> Golongan keseluruhan (A - B 3)				Nilai P	
	N2	Konversi dahak (kd)			N2	Konversi dahak (kd)				
		N3	%	Δ kd		N3	%	Δ kd		
0	107				184					
1	107	048	044,9	44,9	184	084	45,7	45,7	> 0,05	
2	107	078	072,9	28,0	184	128	69,6	23,9	> 0,05	
3	107	097	090,7	17,8	184	156	84,8	15,2	> 0,05	
4	107	104	097,2	06,5	184	167	90,8	06,0	< 0,05	
5	107	105	098,1	00,9	184	171	92,9	02,1	> 0,05	
6	107	107	100,0	01,9	184	174	94,6	01,7	< 0,05	
Pos. persist.: 0					Pos. persist.: 10 = 5,4%					<0,05

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

**Tabel 8. Kegiatan anti-mikrobal.**

NI	HR/5-8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> Sensitif terhadap INH + RMP (A - B 1)				HS/11H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> Golongan keseluruhan (C 3)				Nilai P	
	N2	Konversi dahak (kd)			N2	Konversi dahak (kd)				
		N3	%	Δ kd		N3	%	Δ kd		
0	107				95					
1	107	048	044,9	44,9	95	26	27,4	27,4	=0,01	
2	107	078	072,9	28,0	95	46	48,4	21,0	< 0,001	
3	107	097	090,7	17,8	95	60	63,2	14,8	< 0,001	
4	107	104	097,2	06,5	95	69	72,6	09,4	< 0,001	
5	107	105	098,1	00,9	95	72	75,8	03,2	< 0,001	
6	107	107	100,0	01,9	95	75	78,9	03,1	< 0,001	
Pos. persist.: 0					Pos. persist.: 20 =21,1%					<0,001

Keterangan:

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

Terdapat perbedaan angka kegagalan pengobatan pada akhir bulan pengobatan ke-6 yang sangat bermakna (p < 0,001) antara kedua golongan pengobatan tersebut di atas (**Tabel 8**).

**2.4)** Perbedaan kegiatan anti-mikrobal antara golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.

Pada **Tabel 9** dapat dilihat perbedaan angka konversi dahak pada akhir bulan pengobatan pertama yang bermakna (p < 0,05) antara golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Perbedaan ini jelas bermakna (p < 0,01) kecuali pada akhir bulan pengobatan ke-5 (p < 0,05).

**Tabel 9** selanjutnya menunjukkan bahwa tambahan konversi dahak (Δkd) menurun sesudah akhir bulan pengobatan pertama sampai pada akhir bulan pengobatan ke-6 pada kedua

golongan kasus TB tersebut di atas; sesudah bulan pengobatan ke-6 tidak lagi ditemukan tambahan konversi dahak pada kedua golongan kasus TB tersebut di atas.

Selama kurun waktu pengobatan sesudah bulan pengobatan ke-6, ditemukan kasus kekambuhan bakteriologis selama berlangsung pengobatan (bacteriological relapse during treatment) pada seorang dan golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan pada 2 orang dan golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (**Tabel 9**). Pada akhir bulan pengobatan terdapat 7 orang (8,0%) dengan kegagalan pengobatan pada golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan 22 orang (23,2%) pada golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> perbedaan ini jelas bermakna secara statistis (p < 0,01).

**Tabel 9. Kegiatan anti-mikrobal. Resisten terhadap INH dan/atau RMP**

NI	HR/8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> (B)				HS/11H <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (C)				Nilai P	
	N2	Konversi dahak (kd)			N2	Konversi dahak (kd)				
		N3	%	A kd		N3	'k	A kd		
00	88				95					
01	88				95	26	27,4	274	> 0 05	
02	88	39	44,3	44,3	95	46	48,4	21,0	>00 1	
03	88	61	69,3	25,0	95	60	63,2	14,8	> 0,01	
04	88	73	83,0	13,7	95	69	72,6	0,94	> 0,01	
05	88	79	89,8	06,8	95	72	75,8	03,2	>005	
06	88	79	89,8	00,0	95	75	78,9	03,1	> 0,01	
07	88	82	93,2	00,0	95	75	78,9	00,0	< 0,01	
08	88	82	93,2	00,0	95	75	78,9	00,0	< 0,01	
09	88	82	93,2	000	95	75	78,9	00,0	< 0,01	
10					95	75	78,9	000		
11					95	75	78,9	00,0		
12					96	75	78,9	000		
Kegagalan pengobatan - Pos. persist. : 6 - Kekamb. bakt. I - Jumlah 7 = 8,0%					Kegagalan pengobatan - Pos. Persist. : 20 - Kekamb. bakt. : 2 - Jumlah 22 = 23,2%					< 0,01

Keterangan :

N1 = bulan pengobatan

N2 = jumlah orang diperiksa

N3 = jumlah orang dengan konversi dahak

## B) PENILAIAN HASIL PENGOBATAN

### 1) Pada akhir bulan pengobatan ke-6

Dari 96 orang pada golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, dan sebanyak 88 orang pada golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan dari sebanyak 95 orang pada golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> ditemukan kasus kegagalan pengobatan berturut-turut pada sebanyak 4 orang (4,2%), 6 orang (6,8%) dan 20 orang (21,8%) (**Tabel 10**); terdapat perbedaan yang sangat bermakna (p < 0,001).

Antara golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan golongan keseluruhan kasus TB yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> tidak terdapat per-

**Tabel 10. Kegiatan anti-mikrobal. Penilaian hasil pengobatan.**

Perihal	HR/5H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	HR/8H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	HS/11H <sub>2</sub> S <sub>2</sub>
	(A)	(B)	(C)
A. Awal pengobatan			
- Diobati	100	100	100
- Tidak selesai berobat	4	12	5
B. Akhir bulan pengobatan ke-6			
- Dapat dinilai	96	88	95
- Pengobatan gagal	4(4,2%)	6(6,8%)	20(21,8%)
- Positif persisten	4	6	20
C. Akhir kurun waktu pengobatan			
- Gagal	4(4,2%)	7(8,0%)	22(23,2%)
- Positif persisten	4	6	20
- Kekambuhan bakteriologik	0	1(1,1%)	2(2,1%)
- Sembuh ( <i>cure rate</i> )	92(95,8%)	81(92,0%)	73(76,8%)
D. Kurun waktu tindak lanjut			
- Berhasil	92	81	73
- Putus periksa	1	4	3
E. Akhir kurun waktu tindak lanjut			
- Dapat dinilai	91	77	70
- Kekambuhan bakteriologik	4(4,4%)	0	0
- Menyelesaikan pengobatan dan periksa tindak lanjut	95	84	92
- Kegagalan pengobatan	8	7	22
- Angka kesembuhan sebenarnya ( <i>true cure rate</i> )	87(91,1%)	77(91,7%)	70(76,1%)

bedaan angka kegagalan pengobatan yang bermakna (p > 0.05).

Kegagalan pengobatan pada ketiga golongan pengobatan tersebut berupa biakan dahak positif persisten.

Tidak ditemukan kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu pengobatan enam bulan pada ketiga golongan pengobatan tersebut di atas.

### 2) Pada akhir kurun waktu pengobatan

Kurun waktu pengobatan pada golongan A (HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) adalah 6 bulan, pada golongan B (HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) adalah 9 bulan dan pada golongan C (HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) adalah 12 bulan.

**Tabel 10** menunjukkan kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu pengobatan pada seorang kasus (1,1%) dan golongan B dan pada dua orang kasus (2,1%) dan golongan C. Pada golongan A tidak ditemukan kasus kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu pengobatan.

Penilaian pada akhir kurun waktu pengobatan menunjukkan kegagalan pengobatan pada sebanyak 4 orang pada golongan A (semuanya atas dasar biakan dahak positif persisten), 7 orang pada golongan B (6 orang atas dasar biakan dahak positif persisten dan seorang atas dasar kekambuhan bakteriologis sewaktu pengobatan) dan 22 orang pada golongan C (20 orang atas dasar biakan dahak positif persisten dan 2 orang atas dasar kekambuhan bakteriologis sewaktu pengobatan) (**Tabel 10**).

Angka kesembuhan (*cure rate*) pada akhir kurun waktu pengobatan adalah 95,8% pada golongan A, 92,0% pada golongan B dan 76,8% pada golongan C (**Tabel 10**). Terdapat perbedaan yang sangat bermakna (p < 0,001) antara ketiga golongan pengobatan tersebut di atas. Tidak terdapat perbedaan bermakna (p > 0,05) antara golongan pengobatan A (HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) dan golongan pengobatan B (HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) mengenai angka kesembuhan pada akhir kurun waktu pengobatan.

### 3) Pada akhir kurun waktu tindak lanjut

Kurun waktu tindak lanjut pada tiap golongan pengobatan adalah 18 bulan. Yang diikuti-sertakan pada pemeriksaan selama kurun waktu tindak lanjut adalah kasus-kasus TB yang menunjukkan konversi dahak selama kurun waktu pengobatan dan ditetapkan sebagai kasus berhasil pada akhir kurun waktu pengobatan.

Pada **Tabel 10** dapat dilihat kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut (**bacterio logical relapse during follow-up**) pada 4 orang (4,4%) dari golongan A (HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) dan golongan B (HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) dan dari golongan C (HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) tidak ditemukan kejadian kekambuhan. Perbedaan angka kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut antara ketiga golongan pengobatan tersebut di atas adalah bermakna ( $p < 0,05$ ).

Angka kesembuhan sebenarnya (*true cure rate*) sebesar 91,6% pada golongan A, 91,7% pada golongan B dan 76,1% pada golongan C (**Tabel 10**). Terdapat perbedaan yang jelas bermakna ( $p < 0,01$ ) antara ketiga golongan pengobatan tersebut di atas; tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) antara golongan A dan golongan B.

## DISKUSI

Khemoterapi anti-TB tidak lagi diberikan sebagai pengobatan tunggal (*single drug treatment*), tetapi dalam bentuk paduan yang dapat berupa paduan obat ganda (*dual drug treatment*) atau paduan obat multipleks (*multi-drug treatment*). Paduan obat ganda terdiri dari 2 obat anti-TB individual dan paduan obat multipleks terdiri dari 3 atau lebih obat-obat anti-TB individual.

Tiap obat anti-TB individual mempunyai nilai bakterisidal yang ditentukan atas dasar lingkungan tempatobat yang dimaksud dapat mengembangkan pekerjaan anti-mikrobialnya; dengan demikian, tiap paduan obat anti-TB mempunyai nilai kegiatan bakterisidal (NKB) yang ditentukan atas dasar komposisi paduan obat yang dimaksud. Paduan obat HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> adalah paduan obat ganda jangkapendek yang mempunyai nilai bakterisidal sebesar 1 (*one bactericidal drug*) dan baik INH maupun RMP dapat mengembangkan kegiatan anti mikrobialnya pada lingkungan asam maupun pada lingkungan netral/alkalis. Paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> adalah paduan obat ganda jangka panjang atau disebutjuga paduan obat konvensional yang mempunyai NKB sebesar 1/2 karena INH adalah obat anti-TB individual yang mempunyai nilai bakterisidal 1 dan SM adalah obat anti-TB individual yang mempunyai nilai bakterisidal 1/2; SM dapat mengembangkan kegiatan bakterisidalnya hanya pada lingkungan yang netral/asam saja. Lebih tinggi NKB sesuatu paduan obat anti-TB, lebih tinggi pulapotensi kegiatan bakterisidal paduan obat yang dimaksud.

Tujuan utama pemberian khemoterapi anti-TB melalui paduan obat anti-TB adalah perolehan kesembuhan bakteriologis (*bacteriological cure*) yang ditentukan atas dasar terjadinya konversi dahak. Kesembuhan radiografis (*radiological cure*) sering tidak berjalan paralel dengan kesembuhan bakteriologis, dalam arti, kesembuhan bakteriologis lebih cepat daripada kesembuhan radiografis terutama dalam hal digunakan paduan

obat anti-TB yang mempunyai NKB yang tidak tinggi<sup>(8)</sup>.

Pada penilaian sampai akhir bulan pengobatan ke-6 penelitian ini, terdapatdua golongan pengobatan utama yaitu golongan A-B dan C. Golongan A-B yang merupakan gabungan dan golongan A (HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) dan golongan B (HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> Golongan C memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>.

1) Subgolongan A-B<sub>1</sub> yang meliputi kasus-kasus yang mempunyai *strain* basil TB yang sensitif penuh terhadap obat-obat yang digunakan dan memperoleh paduan obat selektif karena menemukan uji kepekaan basil terhadap obat anti-TB (*drug-susceptibility test*).

2) Subgolongan A-B<sub>2</sub> yang meliputi kasus-kasus yang mempunyai *strain* basil TB yang resisten terhadap INH melulu, terhadap RMP melulu atau terhadap INH maupun RMP; sebagian besar resisten terhadap INH melulu. Subgolongan ini memperoleh paduan obat khusus karena menemukan uji kepekaan basil terhadap obat anti-TB.

3) Subgolongan A-B<sub>3</sub> yang meliputi kasus-kasus dari subgolongan A-B<sub>1</sub> dan subgolongan A-B<sub>2</sub> Subgolongan A-B<sub>3</sub> ini dapat disamakan dengan subgolongan kasus-kasus TB yang tidak memerlukan pemeriksaan uji kepekaan basil terhadap obat anti-TB.

Golongan C terdiri dari 3 subgolongan yaitu:

1) Subgolongan C<sub>1</sub> yang meliputi kasus-kasus yang mempunyai *strain* basil TB yang sensitifpenuh terhadap INH maupun SM dan memperoleh paduan obat selektif.

2) Subgolongan C<sub>2</sub> yang meliputi kasus-kasus yang mempunyai *strain* basil TB yang resisten terhadap INH melulu, terhadap SM melulu atau terhadap INH maupun SM; sebagian besar resisten terhadap INH melulu. Subgolongan ini memperoleh paduan obat khusus.

3) Subgolongan C<sub>3</sub> yang meliputi kasus-kasus dari subgolongan C<sub>1</sub> dan kasus-kasus TB dan subgolongan C<sub>2</sub> Subgolongan C<sub>3</sub> ini dapat disamakan dengan subgolongan kasus TB yang tidak memerlukan pemeriksaan uji kepekaan basil terhadap obat anti-TB.

Berhubung kurangnya tersedianya fasilitas pemeriksaan uji kepekaan basil terhadap obat anti-TB, penentuan komposisi paduan obat anti-TB pada umumnya tidak didasarkan pada hasil pemeriksaan uji kepekaan basil terhadap obat anti-TB.

Kesembuhan bakteriologis yang ditentukan berdasarkan terjadinya konversi dahak adalah kesembuhan yang bersifat konfirmatif. Penilaian pada akhir bulan pengobatan pertama menunjukkan bahwa kesembuhan bakteriologis sudah terjadi pada akhir bulan ke- 1, yaitu berturut-turut sebanyak 44,9% dan 29,8% dari subgolongan A-B<sub>1</sub> dan subgolongan C<sub>1</sub> ( $p > 0,05$ ) (**Tabel 4**), berturut-turut sebanyak 48,1 % dan 23,7% dan subgolongan A-B<sub>2</sub> dan subgolongan C<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ) (**Tabel 5**) dan berturut-turut sebanyak 45,7% dan 27,4% dari subgolongan A-B<sub>3</sub> dan subgolongan C<sub>3</sub> ( $p < 0,01$ ) (**Tabel 6**).

Angka kesembuhan bakteriologis atau angka konversi dahak pada akhir bulan pengobatan pertama pada golongan kasus yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> lebih tinggi secara bermakna daripada golongan kasus yang memperoleh paduan obat

HS/11H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> kecuali pada golongan kasus yang mempunyai basil yang sensitif penuh terhadap obat-obat yang digunakan. Dengan perkataan lain, selama pengobatan bulan pertama, kemampuan bakterisidal SM dapat disamakan dengan kemampuan bakterisidal RMP hanya dalam hal kasus-kasus basil sensitif penuh terhadap obat-obat yang digunakan. Kegiatan bakterisidal suatu paduan obat anti-TB selama bulan pengobatan pertama dikenal juga dengan sebutan *the early kill*. Lebih tinggi kemampuan *the early kill* lebih tinggi pula angka kesembuhan bakteriologis pada akhir bulan pengobatan pertama.

Angka konversi dahak ditemukan meningkat dari bulan ke bulan sesudah bulan pengobatan pertama, baik pada golongan kasus yang memperoleh paduan obat yang mengandung RMP maupun pada golongan kasus yang memperoleh paduan obat yang mengandung SM. Namun, tambahan angka konversi dahak ( $\Delta$ kd) menurun sesudah bulan pengobatan pertama. Penemuan tersebut menunjukkan bahwa kemampuan bakterisidal suatu paduan obat anti-TB menurun dari bulan ke bulan sesudah bulan pengobatan pertama. Mulai akhir bulan pengobatan ke-2, di temukan perbedaan angka konversi dahak antara golongan kasus yang memperoleh HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dan golongan kasus yang memperoleh HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (**Tabel 4 – Tabel 6**) yang bermakna ( $p < 0,05$ ) sampai sangat bermakna ( $p < 0,001$ ). Dari penemuan tersebut dapat diketahui bahwa kemampuan bakterisidal paduan obat HS/11H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> lebih cepat menurun dan pada kemampuan bakterisidal paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> sesudah bulan pengobatan pertama.

Pada sebagian besar akhir-akhir bulan pengobatan ditemukan perbedaan angka konversi dahak yang tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) antara kasus yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dengan *strain* basil yang sensitif penuh terhadap obat-obat yang digunakan (subgolongan A-B<sub>1</sub>) dan golongan keseluruhan kasus yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (subgolongan A-B<sub>3</sub>) (**Tabel 7**). Dalam hal ini dapat dikemukakan bahwa kemampuan bakterisidal paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> tidak banyak ditentukan oleh kondisi kepekaan *strain* basil TB terhadap obat-obat yang digunakan, asalkan resistensi *strain* basil terhadap INH dapat dianggap sebagai resistensi primer. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pada penggunaan paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> pemeriksaan uji kepekaan *strain* basil terhadap obat dapat diabaikan.

Di lain pihak, pada tiap akhir bulan pengobatan terdapat perbedaan yang jelas ( $p < 0,01$ ) sampai sangat jelas ( $p < 0,001$ ) bermakna dalam hal angka konversi dahak antara golongan kasus yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dengan *strain* basil yang sensitif penuh terhadap obat-obat yang digunakan (subgolongan A-B<sub>1</sub>) dan golongan keseluruhan kasus yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>D<sub>2</sub> (subgolongan C<sub>3</sub>) (**Tabel 8**). Dengan demikian dapat dikatakan bahwa pada penggunaan paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> pemeriksaan uji kepekaan *strain* basil terhadap obat mutlak diperlukan.

Penilaian keseluruhan penggunaan paduan obat jangka pendek 9 bulan (HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) dan paduan obat jangka panjang 12 bulan (HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>) (**Tabel 9**) menunjukkan bahwa sesudah akhir bulan pengobatan ke-6, tidak ditemukan tambahan konversi

dahak ( $\Delta$ KD) sampai akhir kurun waktu pengobatan; dengan perkataan lain, paduan obat anti-TB tidak lagi mempunyai kemampuan bakterisidal sesudah akhir bulan pengobatan ke-6. Penemuan tersebut di atas memberi petunjuk yang berharga bahwa penentuan hasil khemoterapi anti-TB harus dikerjakan paling lambat pada akhir bulan pengobatan ke-6. Paduan obat yang tidak berhasil menjadikan konversi dahak sampai pada akhir bulan pengobatan ke-6 harus dihentikan. Bila tidak tersedia fasilitas pemeriksaan dahak biakan, penentuan hasil khemoterapi anti-TB dapat dikerjakan hanya melalui penentuan keberhasilan pengobatan (*successful treatment*) dan tidak melalui penentuan kegagalan pengobatan (*treatment failure*). Untuk yang disebut belakangan ini diperlukan adanya fasilitas pemeriksaan dahak biakan, terutama dalam hal digunakan paduan obat yang mengandung RMP. Pada akhir bulan ke-6 pada penggunaan paduan obat HRJ5-8H dapat ditemukan “kuman mati” (*dead bacilli*) pada 50% kasus dahak mikroskopis positif pada akhir bulan pengobatan ke-6.

Angka kegagalan pengobatan pada subgolongan A-B<sub>1</sub> dan pada subgolongan C<sub>1</sub> berturut-turut adalah 0% dan 12,3% ( $p < 0,001$ ) (**Tabel 4**), pada subgolongan A-B<sub>2</sub> dan pada subgolongan C<sub>2</sub> berturut-turut adalah 13,0% dan 34,2% ( $p < 0,01$ ) (**Tabel 5**), dan pada subgolongan A-B<sub>3</sub> dan pada subgolongan C<sub>3</sub> berturut-turut adalah 5,4% dan 21,1% ( $p < 0,001$ ) (**Tabel 6**).

Karena angka kegagalan pengobatan 0%, atau angka kesembuhan (*cure rate*) 100% pada akhir bulan pengobatan ke-6, paduan obat HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> dapat disebut paduan obat ideal untuk kasus-kasus TB dengan *strain* yang sensitif penuh. Kegagalan pengobatan yang ditemukan pada akhir bulan pengobatan ke-6 pada golongan kasus yang memperoleh paduan obat HR/5-8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (subgolongan A-B<sub>1</sub> subgolongan A-B<sub>3</sub>) dan pada golongan kasus yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (subgolongan C<sub>1</sub> subgolongan C<sub>2</sub> subgolongan C<sub>3</sub> semuanya berupa biakan dahak positif persisten; tidak ditemukan kejadian kekambuhan bakteriologis selamapengobatan (*bacteriological relapse during treatment*).

Penilaian hasil pada akhir kurun waktu pengobatan menurut 3 golongan pengobatan, yaitu:

- 1) Golongan keseluruhan yang memperoleh paduan obat HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (golongan A).
- 2) Golongan keseluruhan yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (golongan B).
- 3) Golongan keseluruhan yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (golongan C).

Ditemukan kegagalan pengobatan pada 4 orang (4,2%) golongan A, pada 7 orang (8,0%) golongan B dan pada 22 orang (23,2%) golongan C; terdapat perbedaan yang jelas bermakna ( $p < 0,01$ ) (**Tabel 9**). Tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) dalam hal angka kegagalan pengobatan pada akhir kurun waktu pengobatan golongan A dan golongan B. Kegagalan pengobatan pada akhir kurun waktu pengobatan yang ditemukan pada 4 orang pada golongan A, semuanya berupa biakan dahak positif persisten, pada 7 orang pada golongan B, seorang berupa kekambuhan bakteriologis selama pengobatan dan 6 orang berupa biakan dahak positif persisten; dan yang ditemukan pada 22

orang padagolongan C, 2 orang berupa kekambuhan bakteriologis selama pengobatan dan 20 orang berupa biakan dahak positif persisten.

Perpanjangan waktu pengobatan menjadi 9 bulan pada golongan pengobatan B dan menjadi 12 bulan pada golongan pengobatan C tak berhasil menstabilkan kesembuhan bakteriologis yang diperoleh pada akhir bulan pengobatan ke-6 pada seorang pada golongan B dan pada 2 orang pada golongan C. Kejadian ini mungkin karena paduan obat anti-TB tidak lagi mempunyai kemampuan kegiatan bakterisidal sesudah akhir bulan pengobatan ke-6 (**Tabel 9**). Kemungkinan besar terdapat mekanisme yang lain dan kegiatan bakterisidal paduan obat anti-TB yang menstabilkan perolehan kesembuhan bakteriologis sesudah akhir bulan pengobatan ke-6.

Penilaian pada akhir kurun waktu tindak lanjut delapan belas bulan menurut 3 golongan pengobatan, yaitu:

- 1) Golongan keseluruhan yang memperoleh paduan obat HR/5H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (golongan A).
- 2) Golongan keseluruhan yang memperoleh paduan obat HR/8H<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (golongan B).
- 3) Golongan keseluruhan yang memperoleh paduan obat HS/11H<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (golongan C).

Penilaian pada akhir kurun waktu tindak lanjut 18 bulan menunjukkan bahwa telah ditemukan kejadian kekambuhan bakteriologis (*bacteriological relapse during 18-month follow-up*) pada 4 orang (4,4%) golongan A. Tidak ditemukan kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut 18 bulan pada golongan B dan pada golongan C. Terdapat perbedaan angka kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut 18 bulan antara golongan A, golongan B dan golongan C yang bermakna ( $p < 0,05$ ) (**Tabel 10**).

Penemuan tersebut di atas menunjukkan bahwa perpanjangan kurun waktu pengobatan sesudah akhir bulan pengobatan ke-6 bermanfaat untuk mencegah terjadinya kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut.

Empat orang kasus TB dan golongan A yang mengalami kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut 18 bulan, ditemukan dalam kurun waktu 12 bulan sesudah dihentikan pengobatan yang berhasil. Tiga orang kasus mempunyai *strain* basil TB yang sensitif penuh terhadap obat pada saat dimulai pengobatan, dari seorang kasus mempunyai *strain* basil TB yang resisten terhadap obat INH melulu pada permulaan pengobatan. Penilaian lebih lanjut pada golongan A mengenai kejadian kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil menunjukkan bahwa dari 60 kasus *strain* basil yang sensitifpenuh terhadap INH dan RMP pada permulaan pengobatan ditemukan 3 orang (5,0%) yang mengalami kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil. Dari 31 kasus *strain* basil yang resisten terhadap INH dan/atau RMP pada permulaan pengobatan ditemukan 1 orang (3,2%) yang mengalami kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil.

Tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ) mengenai angka kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut antara kedua subgolongan pengobatan tersebut di atas, sehingga dapat dikatakan bahwa keadaan kepekaan *strain*

basil TB terhadap obat-obat yang digunakan, tidak menentukan angka kejadian kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil, asal resistensi terhadap obat-obat yang digunakan dapat dianggap sebagai resistensi primer.

The Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council (1981) melaporkan kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut pada 11% dari 79 kasus TB dengan *strain* basil sensitif penuh terhadap obat-obat yang digunakan dan memperoleh paduan obat jangka pendek 4 bulan yang terdiri dari INH, SM, PZA (pyrazinamide) dan RMP (2HSRZ/2HRZ), sedangkan pada penggunaan paduan obat yang sama selama 6 bulan (2HSRZ/4HSR) ditemukan kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut pada 0% dan 78 kasus TB dengan keadaan kepekaan basil yang sama terhadap obat-obat pada permulaan pengobatan. Semua kasus kekambuhan bakteriologis terjadi dalam kurun waktu 12 bulan sesudah penghentian pengobatan yang berhasil<sup>(9)</sup>.

Selama kurun waktu tindak lanjut 24 bulan, oleh The Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council (1979) dilaporkan kejadian kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil pada 7% dan 87 kasus TB yang memperoleh paduan obat jangka pendek 6 bulan (2HSRZ/4H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Z<sub>2</sub>). Golongan kasus ini mempunyai *strain* basil yang sensitifpenuh terhadap obat-obat yang digunakan. Pada 3% dari 87 kasus yang sama dan memperoleh paduan obat yang sama tetapi selama 8 bulan (2HSRZ/6H<sub>2</sub>S<sub>2</sub>Z<sub>2</sub>) terjadi kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil, 4 dari 9 orang dengan kekambuhan bakteriologis yang dimaksud ditemukan dalam kurun waktu 12 bulan sesudah penghentian pengobatan yang berhasil<sup>(10)</sup>.

Oleh The East and Central African/British Medical Research Council (1983) dilaporkan kejadian kekambuhan bakteriologis selama kurun waktu tindak lanjut 12 bulan pada 9% dari 158 kasus TB yang memperoleh paduan obat jangka pendek 6 bulan (2HSRZ/4H). Paduan obat sama yang diberikan untuk golongan kasus TB yang sama tetapi selama 8 bulan (2HSRZ/6H) menjadikan kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil pada 3% dan 119 orang<sup>(11)</sup>.

Pada penelitian yang dilaporkan in paduan obat jangka pendek yang terdiri dari INH dan RMP diberikan untuk kasus kasus TB keseluruhan (tidak dikerjakan uji kepekaan terhadap obat) mewujudkan angka kesembuhan bakteriologis sebesar 90,8% pada akhir bulan pengobatan ke-4. Dari segi pengobatan di lapangan (field treatment), paduan obat dimaksud dapat di sebut adekuat walaupun diberikan hanya selama 4 bulan. Usaha untuk mempertinggi angka kesembuhan bakteriologis dan memperkecil angka kekambuhan bakteriologis sesudah penghentian pengobatan yang berhasil, dikerjakan melalui perpanjangan kurun waktu pengobatan menjadi 6 bulan. Perpanjangan kurun waktu pengobatan lebih lanjut sembilan bulan dapat lebih memperkecil angka kekambuhan bakteriologis tanpa menambah angka kesembuhan bakteriologis. Dengan perkataan lain, perpanjangan pemberian paduan obat sesudah kurun waktu pengobatan 6 bulan dimaksud untuk menstabilkan kesembuhan bakteriologis yang diperoleh pada akhir bulan pengobatan ke-6.

Berhubung obat-obat anti-TB tidak lagi mempunyai potensi

bakterisidal sesudah kurun waktu pemberian lebih dari 6 bulan, mekanisme pencegahan kekambuhan bakteriologis tidak lain adalah berdasarkan usaha mempertinggi imunitas protektif yang diperoleh pada akhir bulan pengobatan ke-6, yang sebagian besar diperankan oleh makrofag.

Populasi basil TB yang berada di dalam sel makrofag dan dikenal sebagai *the persisters* sewaktu-waktu dapat keluar dan mempunyai kemampuan membangkitkan cedera imunologis pada jaringan tubuh host yang selanjutnya berkembang menjadi kekambuhan bakteriologis. Dalam hal ini, makrofag yang dikenal sebagai imuno-fagosit akan mengembangkan kegiatan bakterisidal yang diperlukan untuk mencegah terjadinya cedera imunologis termasuk mencegah terjadinya kekambuhan bakteriologis.

Penambahan ethambutol atau SM sebagai obat pelengkap pada paduan obat ganda HR menjadi paduan obat HRE atau paduan obat HRS akan meningkatkan potensi kegiatan bakterisidal dan mempertinggi potensi imunitas protektif.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan kepada PT. Ciba-Geigy Pharma di Jakarta atas bantuannya sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

#### KEPUSTAKAAN

1. Toman K. Tuberculosis case-finding and chemotherapy. Questions and

answers. WHO, Geneve, 1979.

2. Handojo RA. Permasalahan "kuman mati" pada pengelolaan terhadap kasus tuberkulose paru. Kumpulan Naskah Kongres Nasional ke 111 Ikatan Dokter Paru Indonesia, Medan, 1983, hal 162-70.
3. Sri Prihatini B. Short chemotherapy in the health centres of East Java. Symposium on Infectious Diseases, Surabaya, 1979.
4. WHO Regional Office. The TB Pilot Project in Yogyakarta. 1962. Reports on WHO Projects, 1968.
5. East Africa/British Medical Research Council. Retreatment investigation. Streptomycin plus PAS plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis in East Africa (second report). *Tubercle* 1973; 54: 283.
6. Handojo RA. Short Course Chemotherapy in Indonesia. Proc I the Eastern Regional Tuberculosis Conference of the International Union of Tuberculosis in Jakarta, 1983. p 133-47.
7. Handojo RA, Liunanda S. The determination of a bacteriological relapse after anti-tuberculous treatment. Proc 7th Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest, Hong Kong, 1983. Ed: Nandi PL, Lam WK. p 202-4.
8. Mulia J. Penentuan keberhasilan kemoterapi pada TB paru. Perbandingan antara nilai pemeriksaan dahak dan pemeriksaan radiografis. Naskah lengkap KONAS ke II Ikatan Dokter Paru Indonesia, Surabaya, 1980.
9. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of 6-month and 4-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. The results up to 30 months. *Tubercie* 1981; 62: 95-102.
10. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. The results up to 24 months. *Tubercle* 1979; 60: 201-10.
11. East and Central Africa/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of 4 short course regimens of chemotherapy (three six-month and one eight-month) for pulmonary tuberculosis. Fifth Collaborative Study (first report). *Tubercle* 1983; 64: 153-66.

*Sambungan dari halaman 4)*

from tuberculous anterior uveitis has been reported. The sign was mutton fat *keratic precipitate* in his left eye. Radiologic examination revealed bilateral pulmonary tuberculosis. He has been treated

with systemic triple drugs for tuberculosis, corticosteroid and midriaticum. Anterior segment improved to normal in 7 months and the symptoms disappeared in 11 months.

Tuberculous anterior uveitis was diagnosed based on the specific clinical features of the eye, the signs of pulmonary tuberculosis, and clinical response to tuberculosis treatment.

*Cermin Dunia Kedokt. 1997; 115: 33-7*

**S. RI**



*Even a horse, though he has four feet, will stumble*