



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EVALUASI HASIL PENGOBATAN PASIEN MDR-TB  
MENGUNAKAN KOMBINASI OFLOKSASIN DAN  
ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA  
DI RSUP PERSAHABATAN JAKARTA  
(ANALISIS DATA REKAM MEDIS)**

**TESIS**

**YULIA RAFITRI RIZKI  
0606151186**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN  
ALAM  
PROGRAM PASCA SARJANA  
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN  
DEPOK  
JULI 2009**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EVALUASI HASIL PENGOBATAN PASIEN MDR-TB  
MENGUNAKAN KOMBINASI OFLOKSASIN DAN  
ANTITUBERKULOSIS LINI PERTAMA  
DI RSUP PERSAHABATAN JAKARTA  
(ANALISIS DATA REKAM MEDIS)**

**TESIS**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk  
memperoleh gelar Megister Sains**

**YULIA RAFITRI RIZKI  
0606151186**

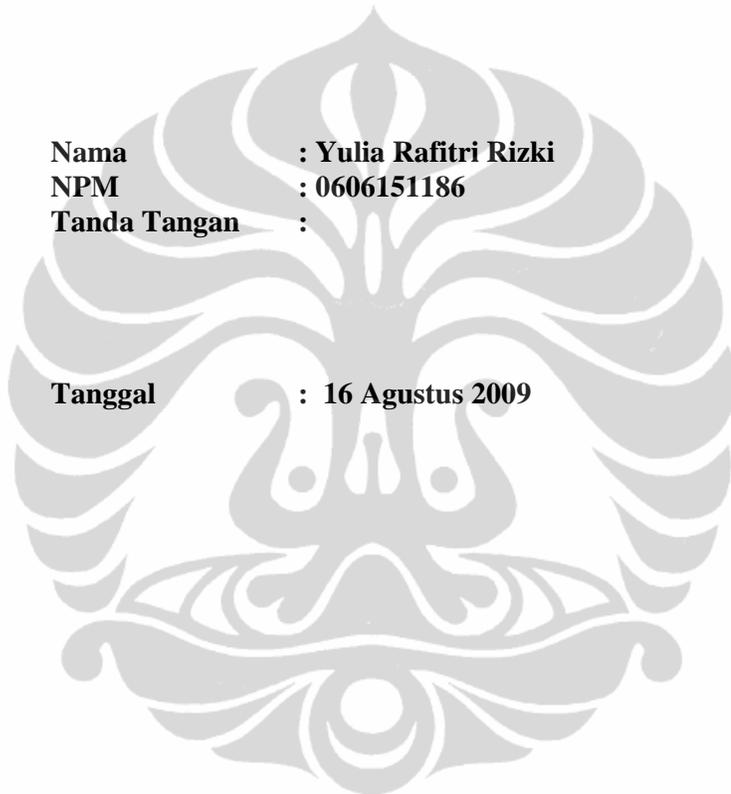
**FAKULTAS MATEMATIKA DAN  
ILMU PENGETAHUAN ALAM  
PROGRAM PASCA SARJANA  
PROGRAM STUDI ILMU KEFARMASIAN  
KEKHUSUSAN FARMASI KLINIK  
DEPOK  
JULI 2009**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

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

**Nama : Yulia Rafitri Rizki**  
**NPM : 0606151186**  
**Tanda Tangan :**

**Tanggal : 16 Agustus 2009**



## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh

Nama : Yulia Rafitri Rizki  
NPM : 0606151186  
Program Studi : Ilmu Kefarmasian  
Judul Tesis : Evaluasi Hasil Pengobatan Pasien MDR-TB  
Menggunakan Kombinasi Ofloksasin dan  
Antituberkulosis Lini Pertama di RSUP Persahabatan  
Jakarta (Analisis Data Rekam Medis)

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Megister Sains pada Program Studi Ilmu Kefarmasian, Fakultas Matematika dan ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Indonesia

### DEWAN PENGUJI

Dra. Retnosari Andrajati MS, PhD, Apt :

Tri Kusumaeni, S.Si, M.Pharm, Apt :

Dra. Rina Mutiara, M.Pharm, Apt :

Dra. Alfina Rianti, M.Pharm :

Ditetapkan di Depok  
Tanggal 14 Juli 2009

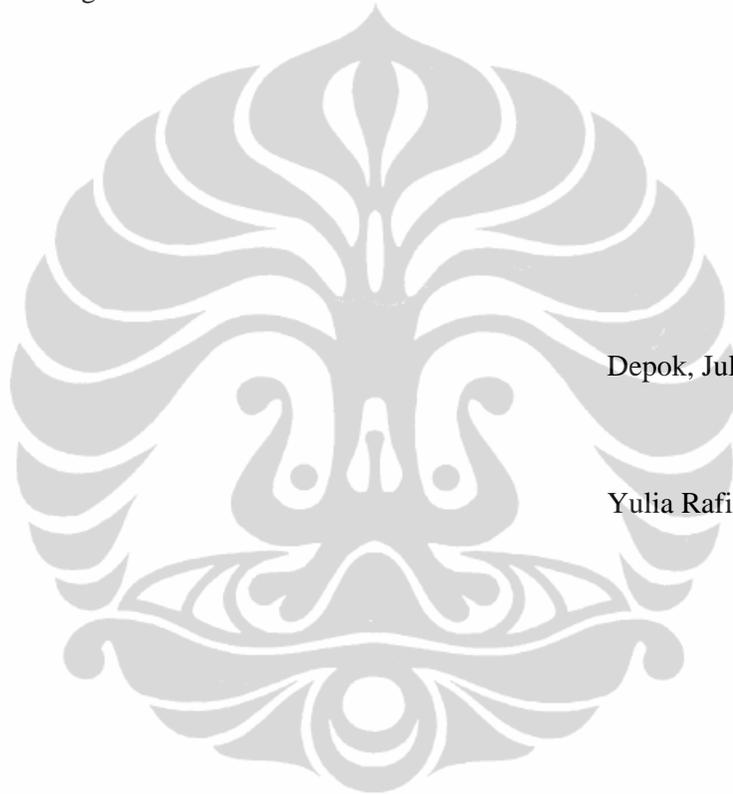
## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah, tiada daya serta kekuatan apapun yang penulis miliki, kecuali karena Allah yang maha kuasa pemberi rahmat pada setiap mahluknya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Sains Jurusan Ilmu Kefarmasian pada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dra. Retnosari Andrajati, MS, PhD, Apt, dan Tri Kusumaeni, S.Si, M.Pharm, Apt selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar menyediakan waktu, bimbingan, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. Dra. Alfina Rianti, M.Pharm dan Dra. Rina Mutiara, M.Pharm, Apt selaku penguji tesis yang telah memberikan saran dan masukan untuk kesempurnaan tesis ini.
3. Prof. Dr. Effionora Anwar, selaku Ketua Program Studi Pascasarjana Ilmu Kefarmasian FMIPA UI yang telah membantu dan membekali penulis dengan ilmu yang bermanfaat selama proses pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
4. Seluruh staf pengajar dan karyawan Program Studi Pascasarjana Ilmu Kefarmasian FMIPA UI atas segala ilmu dan bantuan yang telah diberikan selama masa pendidikan penulis.
5. Karyawan dan karyawan serta teman sejawat pada Poli Paru Rumah Sakit Persahabatan yang telah membantu serta memberikan pelayanan serta kerjasama yang baik selama pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
6. Rekan-rekan mahasiswa seangkatan pada Program Studi Ilmu Kefarmasian FMIPA UI atas perhatian dan dukungan yang diberikan selama penulis melakukan penelitian, serta kebersamaan yang terjalin selama menempuh pendidikan.

7. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam penelitian ini.

Akhir kata, penulis mohon maaf atas segala kesalahan, kelemahan, dan kekurangan selama penulis menjalani masa studi dan melaksanakan penulisan tesis ini. Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari sempurna, namun segala hasil penelitian ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi klinik.



Depok, Juli 2009

Yulia Rafitri Rizki

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

---

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

Nama : Yulia Rafitri Rizki  
NPM : 0606151186  
Program Studi : Ilmu Kefarmasian  
Departemen : Farmasi  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Jenis karya : Tesis

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

Evaluasi Hasil Pengobatan Pasien MDR-TB Menggunakan Kombinasi Ofloksasin dan Antituberkulosis Lini Pertama di RSUP Persahabatan Jakarta (Analisis Data Rekam Medis)

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, 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 : Depok

Pada Tanggal : 16 Agustus 2009

Yang menyatakan

Yulia Rafirti Rizki

## ABSTRAK

Nama : Yulia Rafitri Rizki  
Program Studi : S2 Ilmu Kefarmasian

Evaluasi Hasil Pengobatan Pasien MDR-TB Menggunakan Kombinasi Ofloksasin Dan Antituberkulosis Lini Pertama Di RSUP Persahabatan Jakarta (Analisis Data Rekam Medis)

*Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) adalah penyakit tuberkulosis yang disebabkan oleh bakteri yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin dengan atau tanpa obat lainnya. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hasil pengobatan pasien MDR-TB yang diobati menggunakan kombinasi ofloksasin dan antituberkulosis lini pertama di Rumah Sakit Persahabatan serta mengidentifikasi apakah terdapat hubungan antara kecepatan konversi sputum dan kesembuhan pasien dengan jenis dan jumlah obat yang digunakan dalam regimen, jenis dan jumlah obat yang mengalami resistensi, mikrobiologis dan penyakit penyerta. Hasil yang diperoleh angka kesembuhan pasien MDR-TB sebesar 52.6% dimana hanya jumlah antituberkulosis lini pertama yang mengalami resistensi yang mempengaruhi kesembuhan pasien.

Kesimpulan : MDR-TB dapat disembuhkan menggunakan kombinasi ofloksasin dengan kombinasi antituberkulosis lini pertama, kesembuhan hanya dipengaruhi oleh jumlah OAT lini pertama yang mengalami resistensi.

Kata kunci : MDR-TB, ofloksasin, hasil pengobatan

Outcome Evaluation of MDR-TB Patients Using Combination of Ofloxacin and First Line Antituberculosis at Persahabatan Hospital Jakarta (Analysis of Medical Record)

Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) was defined as resistance to at least isoniazid and rifampicin. The aims of this study were to evaluate the outcome of MDR-TB patients' treatment using combination of ofloxacin and first line antituberculosis at Persahabatan Hospital and identify correlation between successful outcome and time to culture conversion with variety and quantity of regimen combination and other variables like variety and quantity of first line antituberculosis that were resistant, microbiology and co-morbidity. The overall successful rate of treatment was 52.6%. Successful outcome only associated with number of resistant drugs.

Conclusion : MDR-TB could cure by combination of ofloxacin and first line antituberculosis agent. Successful outcome only associated with number of resistant drugs.

Key word: Multidrug resistant tuberculosis, ofloxacin, treatment outcome

## DAFTAR ISI

Halaman Judul .....	i
Halaman Pernyataan Orisinalitas .....	ii
Lembar Pengesahan .....	iii
Kata Pengantar .....	iv
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi Karya Ilmiah untuk Kepentingan Akademis .....	vi
Abstrak .....	vii
Daftar Isi .....	viii
Daftar Tabel .....	x
Daftar Lampiran .....	xi
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Tuberkulosis .....	5
2.2 Resistensi Tuberkulosis .....	11
2.3 Terapi .....	14
2.4 Obat Antituberkulosis .....	26
2.5 Rumah Sakit Persahabatan .....	31
<b>BAB 3. METODE PENELITIAN</b> .....	33
3.1 Kerangka Teori, Kerangka Konsep, Hipotesis dan Definisi Operasional .....	33
3.2 Desain Penelitian .....	37
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian .....	37

3.4	Populasi dan Sampel .....	37
3.5	Kriteris Inklusi dan Eksklusi .....	37
3.6	Pengumpulan Data .....	38
3.7	Pengolahan Data dan Analisis .....	38
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>40</b>
4.1	Hasil .....	40
4.2	Pembahasan .....	47
4.3	Keterbatasan Penelitian .....	52
<b>BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>54</b>
5.1	Kesimpulan .....	54
5.2	Saran .....	54
<b>DAFTAR REFERENSI .....</b>		<b>55</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>		<b>58</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel .....	hal
Tabel 2.1 Mekanisme molekuler resistensi obat pada <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	12
Tabel 2.2 Penyebab tidak adekuatnya pengobatan tuberkulosis .....	13
Tabel 2.3 Regimen yang direkomendasikan untuk mono dan poli resistensi .....	17
Tabel 2.4 Regimen pada pengobatan MDR-TB .....	21
Tabel 2.5 Peringkat antituberkulosis untuk pengobatan kasus MDR-TB .....	22
Tabel 2.6 Metode alternatif pada penggolongan antituberkulosis .....	22
Tabel 2.7 Bagaimana cara merancang regimen pengobatan untuk MDR-TB .....	25
Tabel 2.8 Dosis dan efek samping yang sering terjadi pada OAT lini I .....	28
Tabel 2.9 Dosis dan efek samping pada antituberkulosis lini kedua .....	30
Tabel 3.1 Definisi Operasional .....	35
Tabel 4.1 Analisa frekuensi usia pasien .....	40
Tabel 4.2 Jenis obat yang digunakan dalam regimen .....	41
Tabel 4.3 Jumlah obat yang digunakan .....	41
Tabel 4.4 Tabulasi silang antara jenis obat yang digunakan terhadap kecepatan konversi sputum .....	42
Tabel 4.5 Tabulasi silang antara kecepatan konversi sputum dengan jumlah obat yang digunakan .....	42
Tabel 4.6 Tabulasi silang antara hasil pengobatan dengan jenis obat yang digunakan .....	43
Tabel 4.7 Tabulasi silang antara hasil pengobatan dengan jumlah obat yang digunakan .....	43
Tabel 4.8 Jenis OAT lini I yang resisten .....	44
Tabel 4.9 Jumlah OAT lini I yang resisten .....	44
Tabel 4.10 Mikrobiologis .....	45
Tabel 4.11 Penyakit penyerta .....	45
Tabel 4.12 Kecepatan konversi sputum .....	45
Tabel 4.13 Tabulasi silang antara hasil pengobatan dengan konversi sputum .....	46
Tabel 4.14 Hasil pengobatan .....	47
Tabel 4.15 Beberapa penelitian mengenai hasil pengobatan pasien MDR-TB. ....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Analisis Demografis Pasien (Usia) .....	58
Lampiran 2.	Analisis Demografis Pasien (Jenis Kelamin) .....	59
Lampiran 2.	Analisis Demografis Pasien (Jenis Kelamin) .....	60
Lampiran 4.	Analisis Frekuensi Jenis Dan Jumlah Oat Lini I Yang Mengalami Resistensi .....	61
Lampiran 5.	Analisis Jenis Dan Jumlah Obat Dalam Regimen MDR-TB Yang Digunakan .....	62
Lampiran 6.	Analisis Kecepatan Perubahan Sputum Menjadi Negatif Dan Hasil Pengobatan Pasien .....	63
Lampiran 7.	Analisis Kai Kuadrat Hubungan Antara Jenis Obat Dalam Regimen Yang Digunakan Dengan Kecepatan Perubahan Sputum .....	64
Lampiran 8.	Analisis Kai Kuadrat Hubungan Antara Jumlah Obat Dalam Regimen Yang Digunakan Dengan Kecepatan Perubahan Sputum .....	65
Lampiran 9.	Analisis Kai Kuadrat Hubungan Antara Jenis Obat Dalam Regimen Yang Digunakan Dengan Hasil Pengobatan .....	66
Lampiran 10.	Analisis Kai Kuadrat Hubungan Antara Jumlah Obat Dalam Regimen Yang Digunakan Dengan Hasil Pengobatan .....	67
Lampiran 11.	Analisis Regresi Logistik Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Kecepatan Konversi ....	68
Lampiran 12.	Analisis Regresi Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pengobatan .....	71

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Secara epidemiologi diperkirakan sepertiga populasi dunia terinfeksi oleh basilus tuberkuli (*Mycobacterium tuberculosis*), yang bertanggung jawab terhadap 8-10 juta kasus tuberkulosis (TB) baru dan 3 juta kematian pertahun di dunia (Ducati, 2006). Pada tahun 2005 1.6 juta orang di dunia yang meninggal karena penyakit tuberkulosis atau 4400 orang per hari. Ditambah lagi 200.000 orang penderita HIV AIDS meninggal akibat infeksi sekunder tuberkulosis (World Health Organization, 2005).

Meskipun tersedia obat yang efektif, salah satu penyebab utama kegagalan menghentikan penyakit ini adalah karena meningkatnya jenis basilus yang resisten. Beberapa basilus bahkan resisten terhadap beberapa jenis obat, pasien yang mengalami ini disebut mempunyai resistensi ganda (*multidrug-resistance*) atau MDR-TB. MDR-TB yaitu pasien yang resisten setidaknya terhadap INH dan Rifampisin.

Berdasarkan data *Global project* yang didapatkan dari 116 negara, diperkirakan terdapat 2.509.545 kasus tuberkulosis. Pada kasus baru terdapat resistensi terhadap obat apapun sebesar 17,0%, resistensi terhadap isoniazid 10,3% dan MDR-TB 2,9%. Pada pasien yang pernah menjalankan pengobatan sebelumnya terdapat resistensi terhadap obat apapun sebesar 35,0%, resistensi terhadap isoniazid sebesar 27,7% dan MDR-TB sebesar 5,3%. Cina dan India menyumbang 50% dari kasus MDR-TB tersebut dan negara Federasi Rusia menyumbang sebesar 7% (World Health Organization, 2009).

Di Indonesia terdapat kasus TB sebesar 528.000 kasus baru pertahun, atau 228 kasus baru per 100.000 populasi, dengan prevalensi 566.000 kasus. Angka kematian akibat TB sebesar 91.000 per tahun. Kasus MDR TB diantara kasus baru sebesar 2,0% dan 20% diantara kasus lama. (World Health Organization, 2009). Berdasarkan penelitian Tjandra YA, dkk di RS Persahabatan tahun 1999, dari 1563 pasien TB paru diperoleh pola resistensi sebagai berikut kasus resistensi ganda 3,32%, resistensi primer 5,81% dan resistensi sekunder 5,91%.

Kemal Tahaoglu dalam penelitiannya tentang pengobatan MDR-TB di Turki menyatakan, pada jumlah obat yang diberikan dengan median 5,5 jenis (rentang 3-9 jenis), perubahan kultur menjadi negatif terjadi pada 190 pasien (95%) dalam waktu rata-rata 1,9 bulan (rentang 1-9) bulan. Angka kesuksesan pengobatan 77% dengan sembuh 78 pasien (49%) dan kemungkinan sembuh 43 (11%), gagal 13 pasien (8%), 7 pasien meninggal, 17 (11%) pasien tidak menyelesaikan pengobatan. Kesuksesan pengobatan dipengaruhi oleh usia dan ketiadaan pengobatan terdahulu dengan ofloksasin (Kemal Thaoglu, 2001).

Penelitian retrospektif tentang MDR-TB di Grantham Hospital, Hongkong menyimpulkan bahwa kebanyakan pasien MDR-TB dapat diobati dengan efektif menggunakan regimen mengandung ofloksasin/levofloksasin. Adanya kavitas, resistensi terhadap ofloksasin secara *in vitro* dan ketidakpatuhan pasien merupakan faktor yang menyebabkan gagal pengobatan (Wing W.Y, dkk, 1999).

Penelitian Timothy. H tentang konversi kultur pada pasien MDR-TB menyimpulkan, diantara 167 pasien yang mendapatkan terapi lini kedua, konversi sputum menjadi negatif terjadi pada 129 pasien (77%) dengan median 60 hari (rentang 4 – 462 hari) dan 38 (23%) tidak mengalami konversi sputum. Faktor yang mempengaruhi antara lain, sejarah pengobatan sebelumnya, jumlah koloni, kavitas bilateral pada radiologis paru dan jumlah obat yang resisten (Timothy. H. 2006)

Di sisi lain, pendanaan global untuk mengatasi penyebaran penyakit tersebut kian terbatas. Karena MDR-TB tersebut telah mencapai lima persen dari 9 juta kasus baru penyakit di dunia. Hal ini berdasarkan survei pada 90.000 pasien TB di 81 negara. Survei ini juga menemukan kasus resistensi obat TB secara ekstensif meskipun masih dalam skala terbatas. Tingkat resistensi ganda obat tertinggi ditemukan di Baku, ibu kota Azerbaijan (22,3 persen). Perkembangan kuman yang resisten ini dipicu oleh tenaga kesehatan yang tidak mematuhi pedoman pengobatan atau gagal meyakinkan pasien untuk meminum semua obat yang diberikan. (World Health Organization, 1997 dan 2005).

## 1.2 Rumusan Masalah

Beberapa permasalahan terkait masalah resistensi obat TB antara lain adalah:

- Penerapan metoda DOTS dengan obat TB lini pertama untuk penderita TB dengan resistensi ganda tidak cukup efektif lagi.
- Pengobatan lini kedua memberi hasil lebih baik terhadap kesembuhan penderita TB resistensi ganda tetapi harga obat lebih mahal, efek samping lebih banyak dan jangka waktu pengobatan juga lebih lama.
- Belum adanya standarisasi dalam pengobatan MDR-TB menggunakan OAT lini II di Indonesia.
- Belum tersedianya standar pengobatan di Rumah Sakit Persahabatan untuk penanganan pasien MDR-TB.
- Penelitian mengenai hasil pengobatan MDR-TB di Indonesia masih sangat terbatas jumlahnya.

## 1.3 Tujuan penelitian

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran hasil pengobatan pasien TB, utamanya kasus multiresisten (MDR-TB) di RSUP Persahabatan.

Tujuan khusus adalah:

- Untuk mengetahui hasil pengobatan pada pasien kasus MDR-TB menggunakan kombinasi ofloksasin dan antituberkulosis lini pertama di RSUP Persahabatan.
- Untuk mengetahui kecepatan konversi pada pengobatan tuberkulosis menggunakan kombinasi ofloksasin dan antituberkulosis lini pertama di RSUP Persahabatan.
- Untuk mengetahui hubungan antara regimen obat TB yang digunakan dengan kecepatan konversi sputum dan angka kesembuhan pasien MDR TB.
- Untuk mengetahui faktor apa saja yang mempengaruhi kecepatan konversi sputum dan hasil pengobatan pasien MDR TB.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

a. Bagi Farmasis

- Meningkatkan kemampuan farmasis dalam melakukan evaluasi hasil pengobatan pasien TB kasus resistensi menggunakan obat TB lini kedua.
- Masukan bagi farmasis untuk bekerjasama dengan dokter dalam memberi masukan mengenai pemilihan obat yang tepat pada pasien TB kasus resistensi.

b. Bagi Rumah Sakit Persahabatan

Memberi masukan bagi pihak penyelenggara pelayanan kesehatan dalam meningkatkan kualitas dan efektivitas pengobatan pasien TB kasus resistensi atau implementasi DOT plus di kemudian hari.

c. Bagi Pasien TB

Untuk meningkatkan pengetahuan dan pasien tentang resistensi TB dan pengobatannya.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 TUBERKULOSIS

Tuberkulosis adalah penyakit kronis, infeksi progresif dengan periode laten setelah infeksi awal, pada umumnya terjadi pada paru. Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang umumnya disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri aerobik, gram positif lemah, berbentuk batang tanpa flagel, tidak menghasilkan spora, tidak menghasilkan toksin. Bakteri ini memiliki panjang dan tinggi yang bervariasi antara 0,3 – 0,6 dan 1 – 4  $\mu\text{m}$ , memiliki selaput luar sel yang kompleks, pertumbuhannya lambat dan secara genetik homogen. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri patogen makrofag intraselluler yang dibuktikan dengan daerah infeksi yang umumnya berada pada sistem paru (Ducati, 2006).

TBC biasanya terjadi akibat inhalasi dari droplet yang mengandung *M. tuberculosis* yang dilepaskan pada saat batuk atau bersin oleh penderita TB aktif, dengan sputum yang mengandung organisme dalam jumlah yang signifikan (The Meerk Manual, 2005). Pada waktu batuk atau bersin, pasien akan menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*) dimana dalam sekali batuk pasien dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak (DepKes RI, 2007).

Percikan dahak ini cukup kecil (1 sampai 5 mm) untuk mencapai aveolus. Perkembangan penyakit menjadi penyakit aktif dipengaruhi oleh 3 faktor, yaitu: 1. jumlah bakteri tuberkulosis yang terinhalasi, 2. tingkat virulensi dari organisme dan 3. sistem imun pasien (Dipiro. J.T. 1997).

Pada saat bakteri mencapai aveolus, bakteri akan dihancurkan oleh makrofag paru. Apabila makrofag dapat menghambat atau membunuh bakteri maka infeksi dapat digagalkan. Jika makrofag tidak mampu melakukannya maka organisme akan terus membelah. Makrofag akhirnya akan hancur, melepaskan bakteri, dan bakteri tersebut akan difagositosis oleh makrofag lainnya. Siklus ini akan berlanjut selama beberapa minggu sampai tubuh mampu membangun sistem imun (Dipiro. J.T. 1997).

### **2.1.1 Klasifikasi Penyakit dan Tipe Pasien**

Penentuan klasifikasi penyakit dan tipe pasien tuberkulosis membutuhkan suatu definisi khusus yang meliputi 4 hal, yaitu (DepKes RI, 2007):

1. Lokasi atau organ yang tubuh yang sakit; paru atau ekstra paru
2. Bakteriologi (hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopik); BTA positif atau BTA negatif
3. Tingkat keparahan penyakit
4. Riwayat pengobatan TB sebelumnya; baru atau pernah diobati

#### **2.1.1.1 TB Paru**

Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan (parenkim) paru, tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar hilus (DepKes RI, 2007).

Gejala utamanya adalah batuk, penurunan berat badan, malaise, demam, dan keringat malam. Batuk darah muncul pada sepertiga kasus. Temuan pada pemeriksaan fisis sering tidak jelas. Foto toraks biasanya abnormal, pada kasus klasik, terdapat infiltrasi dan kavitas pada apeks yang sembuh dan meninggalkan perubahan fibrotik. Komplikasinya adalah batuk darah yang hebat, fistula bronkopleural, dan aspergiloma dalam kavitas (Patrick Davey, 2002).

#### **2.1.1.2 TB Ekstra Paru**

Sebanyak 80% kasus TB berasal dari paru, tapi proporsi penyakit ekstra paru sekarang meningkat dan lebih dari 50% diantaranya terjadi pada pasien HIV. Kebanyakan kasus adalah hasil reaktivasi, kasus reinfeksi juga dapat terjadi (Patrick Davey, 2002).

Tuberkulosis ekstra paru adalah tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (perikardium), kelenjar lymfe, tulang persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin dan lain – lain (DepKes RI, 2007). Dibawah ini akan dijelaskan beberapa TB ekstra paru dan gejalanya (Patrick Davey, 2002).

Tb pleura, menupakan penyakit yang paling sering muncul setelah infeksi primer. Gejalanya sistemik seperti batuk dan nyeri pleuritik. Pada penyakit ini efusi unilateral sering terjadi. Penyakit ini sering kambuh dengan sendirinya,

terkadang dengan gejala-gejala resolusi. Kebanyakan penyakit ini berkembang menjadi penyakit aktif dalam 3 tahun.

TB nodus limfatikus, penyakit ini muncul setelah infeksi primer, reaktifasi, dan penyebaran langsung. Tujuh puluh persen dari kasus terjadi pada nodus servikal. Gejala sistemik penyakit ini muncul pada 30-60% kasus, seperti nodus soliter membesar, tidak nyeri, dan bentuknya menjadi tidak teratur. Apabila nodus-nodus ini akhirnya pecah akan menyebabkan sinus dan lesi kulit yang kronis.

TB tulang atau sendi. Penyakit ini dapat mengenai tulang atau sendi manapun. Bentuk ini paling sering menyangg tulang belakang, yang berakibat terjadinya destruksi verbrata sehingga akan menyebabkan kolaps tulang dan kadang-kadang angulasi yang parah pada tulang belakang. Pada kasus ini abses-abses paraverbrata dapat timbul.

TB meningen, apabila terkena penyakit ini terdapat resiko kerusakan syaraf permanen atau kematian bila tidak segera diterai. Pada awalnya TB menyangg secara hematogen, kemudian diikuti oleh rupturnya fokus kedalam cairan serebrospinal. Gejala yang tidak spesifik terjadi selama 2-8 minggu, sering kali dengan onset yang bertahap. Gejala yang muncul seperti demam dan sakit kepala yang terlihat jelas, kaku kuduk ringan, kelumpuhan syaraf kranial, edema pupil, gejala traktus panjang. Dimana kejang pada anak-anak umum terjadi.

TB perikardium, biasanya disebabkan oleh penyebaran dari paru atau kelenjar paru mediastinum. Tiga gejala klinisnya adalah perikarditis akut  $\pm$  efusi, efusi perikardial kronis dan perikarditis konstiktiva kronis. Dengan gejala sistemik seperti; nafas pendek, tanda-tanda efusi atau konstiksi. Pada perikarditis konstiktifa stadium lanjut, ditemukan klasifikasi perikardium pada foto thoraks.

TB milier, merupakan penyakit diseminata akibat penyebaran melalui darah pada orang-orang dengan penyakit mendasar kronis atau immunosupresi. Gejala-gejalanya timbul secara bertahap, seperti: penurunan berat badan, demam dan malaise. Penyakit ini paling sering menyangg paru, SSP (susunan syaraf pusat) dan hati. Tuberkel koroid adalah tanda patognomonik TB milier. Pada penyakit ini terdapat gambaran foto toraks yang klasik yaitu nodul multipel berdiameter 1-2 mm di lapang paru.

### 2.1.1.3 Tuberkulosis Paru BTA Positif

Pasien tuberkulosis dinyatakan sebagai pasien paru BTA positif apabila pada pemeriksaan mikrobiologisnya (DepKes RI, 2007):

1. Sekurang-kurangnya 2 dari 3 spesimen dahak SPS (sewaktu, pagi, sewaktu) hasilnya BTA positif
2. Satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberkulosis.
3. Satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif.
4. Satu atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT (obat anti tuberkulosis)

### 2.1.1.4 Tuberkulosis Paru BTA Negatif

Kasus yang tidak memenuhi definisi pada TB paru BTA positif, dapat masuk dalam kasus BTA negatif apabila memenuhi kriteria diagnostik TB paru BTA negatif yang meliputi (DepKes RI, 2007);

1. Paling tidak 3 spesimen dahak SPS hasilnya negatif
2. Foto toraks abnormal menunjukkan gambaran tuberkulosis
3. Tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT
4. Ditentukan (dipertimbangkan) oleh dokter untuk diberi pengobatan.

### 2.1.1.5 Klasifikasi Berdasarkan Tingkat Keparahan Penyakit

Pada kasus TB paru BTA negatif foto toraks positif dapat dibagi berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya menjadi berat dan ringan. Pasien dinyatakan kasus berat apabila gambaran foto toraks memperlihatkan gambaran kerusakan paru yang luas (misalnya proses "*far advanced*"), dan atau keadaan umum pasien buruk (DepKes RI, 2007).

Pada kasus TB ekstra paru berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya dibagi menjadi TB ekstra paru ringan dan TB ekstra paru berat. TB ekstra paru ringan misalnya pada kasus; TB kelenjar limfe, pleuritis eksudativa uniletral, TB tulang (kecuali tulang belakang), sendi dan kelenjar adrenal. Pasien dinyatakan TB ekstra paru berat misalnya pada kasus; meningitis, milier, perikarditis, peritonitis,

pleuritis eksudativa bilateral, TB tulang belakang, TB usus, TB saluran kemih dan alat kelamin (DepKes RI, 2007).

#### 2.1.1.6 Klasifikasi Berdasarkan Tingkat Riwayat Pengobatan Sebelumnya

Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya dibagi menjadi beberapa tipe pasien, yaitu (DepKes RI, 2007):

1. TB kasus baru. Apabila pasien belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (4 minggu).
2. Kasus kambuh. Adalah pasien tuberkulosis yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap, didiagnosis kembali dengan BTA positif (apusan atau kultur).
3. Kasus setelah putus berobat (*default*). Adalah pasien yang telah berobat dan putus berobat 2 bulan atau lebih dengan kasus BTA positif
4. Kasus setelah gagal (*failure*). Adalah pasien yang hasil pemeriksaan dahaknya tetap positif atau kembali positif pada bulan kelima atau lebih selama pengobatan.
5. Kasus pindahan (*transver in*). Adalah pasien yang dipindahkan dari unit pelayanan kesehatan yang memiliki register TB lain untuk melanjutkan pengobatannya.
6. Kasus lain. Adalah semua kasus yang tidak memenuhi ketentuan diatas. Dalam kelompok ini termasuk kasus kronik, yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan BTA masih positif setelah selesai pengobatan ulangan.

#### 2.1.2 Diagnosis

Diagnosis TB paru (DepKes RI, 2007);

- Semua suspek TB diperiksa 3 spesimen dahak dalam waktu 2 hari, yaitu sewaktu-pagi-sewaktu (SPS)
- Diagnosa TB paru pada orang dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB (BTA). Pada program TB nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosa utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya.

- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada TB paru, sehingga sering terjadi overdiagnosis.
- Gambaran kelainan radiologik paru tidak selalu menunjukkan aktifitas penyakit.

Diagnosis TB ekstra paru (DepKes RI, 2007);

- Gejala dan keluhan tergantung pada organ yang terkena, misalnya kaku kuduk pada meningitis, nyeri dada pada TB pleura (pluritis), pembesaran kelenjar limfe superfisial pada limfadenitis TB dan deformitas tulang belakang (gibbus) pada spondilitis TB dan lain-lain.
- Diagnosis pasti sering sulit ditegakkan sedangkan diagnosis kerja dapat ditegakkan berdasarkan gejala klinis TB yang kuat (presumtif) dengan menyingkirkan kemungkinan penyakit lain. Ketepatan diagnosis tergantung pada metode pengambilan bahan pemeriksaan dan ketersediaan alat-alat diagnostik, misalnya uji mikrobiologi, patologi, anatomi, serologi, foto toraks dan lain-lain.

Pemeriksaan dahak mikroskopis berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam waktu 2 hari kunjungan yang berurutan berupa sewaktu-pagi-sewaktu (DepKes RI, 2007).

Pada sebagian besar TB paru, diagnosis terutama ditegakkan dengan pemeriksaan dahak secara mikroskopis dan tidak memerlukan foto toraks. Namun pada kondisi tertentu pemeriksaan foto toraks perlu dilakukan sesuai dengan indikasi sebagai berikut (DepKes RI, 2007);

- Hanya ada 1 dari 3 spesimen dahak SPS hasilnya positif. Pada kasus ini pemeriksaan foto toraks dada diperlukan untuk mendukung diagnosis TB paru BTA positif
- Ketiga spesimen dahak hasilnya tetap negatif setelah 3 spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya negatif dan tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT

- Pasien tersebut diduga mengalami komplikasi sesak nafas berat yang memerlukan penanganan khusus (seperti: pneumotorak, pleuritis eksudatif, efusi perikarditis atau efusi pleural) dan pasien yang mengalami hemoptisis berat (untuk menyingkirkan bronkiektasis atau aspergiloma).

## 2.2 RESISTENSI TUBERKULSIS

### 2.2.1 Epidemiologi

Berdasarkan data *Global project* yang didapatkan dari 116 negara, diperkirakan terdapat 2.509.545 kasus TB. Pada kasus baru terdapat resistensi terhadap obat apapun sebesar 17,0%, resistensi terhadap isoniazid 10,3% dan MDR-TB 2,9%. Pada pasien yang pernah menjalankan pengobatan sebelumnya terdapat resistensi terhadap obat apapun sebesar 35,0%, resistensi terhadap isoniazid sebesar 27,7% dan MDR-TB sebesar 5,3%. Cina dan India menyumbang 50% dari kasus MDR TB tersebut, negara Federasi Rusia menyumbang sebesar 7%. (World Health Organization, 2009)

Di Indonesia terdapat kasus TB sebesar 528.000 kasus baru pertahun, atau 228 kasus baru per 100.000 populasi, dengan prevalensi 566.000 kasus. Angka kematian akibat TB sebesar 91.000 per tahun. Kasus MDR TB diantara kasus baru sebesar 2,0% dan 20% diantara kasus lama. (World Health Organization, 2009)

### 2.2.2 Mekanisme Resistensi Obat

Resistensi terhadap isoniazid terjadi akibat mutasi pada salah satu dari dua tempat utama, dapat terjadi pada gen *katG* atau pada *inhA*. Resistensi pada rifampisin hampir selalu terjadi pada titik mutasi pada gen *rpo* pada subunit beta *DNA-dependent RNA polymerase*. Resistensi tersebut tidak berhubungan secara langsung, sehingga mutasi terpisah harus terjadi terlebih dahulu untuk mengubah bakteri menjadi MDR-TB (Ormerod . L.P, 2005). Kecepatan resistensi untuk obat tuberkulosis tunggal muncul sekitar 45 hari untuk streptomisin dan 2 sampai 5 bulan untuk rifampisin. Pada umumnya lokasi kromosomal resistensi untuk obat yang berbeda tidak terkait, sehingga timbulnya resistensi secara spontan pada multi obat sangat jarang (Jhonson, 2008).

Tabel 2.1 Mekanisme molekuler resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis*

Obat	Gen	Target	Mekanisme aksi
Isoniazid	<i>katG</i> <i>inhA</i> <i>ndh</i> <i>ahpC</i>	Katalase-peroksida Enoyl ACP reduktase NADH dehidrogenase II Alkil hidroperoksidase	Menghambat biosintesa <i>mycolic acid</i> dan efek lainnya pada metabolisme lipid, karbohidrat dan NAD
Rifampisin	<i>rpoB</i>	RNA polimerase	Menghambat transkripsi
Pyrazinamid	<i>pncA</i>	Nikotidaminase/ pyrazinamidase	Acidification sitoplasma dan re-energi dari membran
Ethambutol	<i>embCAB</i>	Arabinosil transferase	Menghambat sintesa arabinogalaktan
Streptomisin	<i>rpsL</i> <i>rss</i>	Protein ribosom S12 rRNA 16S	Menghambat sintesa protein
Amikasin	<i>rrs</i>	rRNA 16S	Menghambat sintesa protein
Kapreomisin	<i>tlyA</i>	rRNA 16	Menghambat sintesa protein
Florokuinolon	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	DNA girase	Menghambat DNA girase
Ethionamid	<i>etaA</i> / <i>ethR</i> <i>inhA</i>	Flavin mono-oksigenase	Menghambat biosintesa <i>mycolic acid</i>

Sumber: Respiriology , Management of multidrug-resistant tuberculosis: update 2007

Resistensi dapat terjadi dengan cara (World Health Organization, 1997);

- Mutasi  
M. tuberculosis memiliki kemampuan mutasi secara spontan, lambat tetapi konstan yang pada akhirnya menghasilkan organisme mutan yang resisten.
- Seleksi  
Resistensi obat akibat seleksi mutan yang resisten pada populasi bakteri, karena pemusnahan bakteri yang sensitif oleh obat tuberkulosis. Masalah ini diperburuk oleh pengobatan yang tidak adekuat, seperti monoterapi yang tidak tepat, akibat penggunaan obat tuberkulosis kombinasi dimana kadar hambat minimal yang optimal hanya dicapai oleh 1 obat. Dimana sel yang sensitif akan terbunuh dengan cepat sedangkan sel mutan yang resisten akan tetap mampu membelah.

*Primary resistance* (resistensi primer) adalah resistensi pada pasien yang terinfeksi oleh bakteri mutan yang resisten. Dapat terjadi pada pasien yang sering kontak langsung dengan penderita (drug-resistant) DR-strain atau dapat juga pada pasien yang telah menggunakan OAT < 1 bulan . *Acquired resistance* (resistensi sekunder) adalah resistensi yang terjadi pada pasien akibat seleksi mutan yang resisten terhadap pengobatan yang tidak efektif (World Health Organization, 1997).

### 2.2.3 Faktor-Faktor Yang Menyebabkan Resistensi

Walaupun kasus resistensi diakibatkan oleh bakteri, klinik dan program, resistensi TB utamanya diakibatkan oleh kesalahan manusia. Secara perspektif mikrobiologikal, resistensi disebabkan oleh mutasi genetik yang membuat obat tidak lagi efektif melawan bakteri mutan. Dalam hal klinikal dan programatik, tidak adekuatnya atau buruknya pemberian regimen pengobatan menyebabkan golongan bakteri yang resisten menjadi golongan yang dominan pada pasien yang terinfeksi oleh mikobakterium tuberkulosis.

Tabel 2.2 Penyebab tidak adekuatnya pengobatan tuberkulosis

Tenaga kesehatan: Tidak adekuatnya regimen	Obat: Tidak adekuatnya suplai atau kualitas	Pasien: Tidak adekuatnya penggunaan obat
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ketidaksesuaian guideline</li> <li>▪ Tidak mematuhi guideline</li> <li>▪ Tidak adanya guideline</li> <li>▪ Buruknya pelatihan</li> <li>▪ Tidak ada monitoring terhadap pengobatan</li> <li>▪ Buruknya organisasi atau pendanaan progam pengontrolan TB</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Buruknya kualitas</li> <li>▪ Tidak tersedianya beberapa obat (akibat tidak ada stok atau terganggunya suplai obat)</li> <li>▪ Buruknya kondisi penyimpanan</li> <li>▪ Salah dosis atau kombinasi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Buruknya kepatuhan (buruknya DOT)</li> <li>▪ Kurangnya informasi</li> <li>▪ Kurang biaya (tidak terdapat pengobatan gratis)</li> <li>▪ Kurangnya transportasi</li> <li>▪ Efek samping</li> <li>▪ Malabsorpsi</li> <li>▪ Kelainan terhadap obat</li> <li>▪ Halangan sosial</li> </ul>

Sumber: World Health Organization., 2008. Guideline for the programatic menegement of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008.

#### 2.2.4 Jenis Resistensi

Ada empat katagori resistensi (World Health Organization, 2008);

1. **Mono-resisten:** resistensi terhadap satu jenis obat.
2. **Poli-resisten:** resistensi terhadap lebih dari satu antituberkulosis, tetapi tidak resisten terhadap isoniazid dan rifampisin secara bersamaan.
3. **Multidrug-resisten:** resistensi terhadap paling tidak isoniazid dan rifampisin.
4. **Ekstensive drug-resisten:** resistensi terhadap floroquinolon apapun, dan paling tidak salah satu dari ketiga sediaan injeksi OAT lini II (kapreomisin, amikasin dan kanamisin), sebagai tambahan multidrug-resisten.

#### 2.2.5 Faktor Resiko MDR Tuberkulosis

Pasien beresiko terkena MDR-TB jika (World Health Organization, 1997);

- Pasien gagal memberikan respon terhadap pengobatan walaupun memiliki kepatuhan yang baik. Dimana pasien pada bulan kedua atau ketiga kulturnya dinyatakan positif.
- Pasien dengan kultur negatif pada bulan kedua, tetapi menjadi positif kembali pada akhir pengobatan.
- Pasien dengan kultur negatif tetapi keadaan klinis pasien tidak membaik, pemeriksaan kultur harus dipertanyakan.
- Pasien dengan kontak erat dengan pasien MDR TB

#### 2.2.6 Diagnosis MDR tuberkulosis

MDR TB merupakan diagnosis laboratorium. Satu-satunya cara memastikan diagnosa MDR-TB adalah melalui uji kultur DST (*Drug Susceptibility Testing*) pada spesimen, umumnya sputum pasien. Semua pasien harus di uji sensitivitasnya sedikitnya terhadap INH, rifampisin, ethambutol, streptomisin sebelum pengobatan dimulai (Stephen. C.Resch, 2006).

### 2.3 TERAPI

#### 2.3.1 Manajemen Pasien Dengan Tuberkulosis

Pengobatan TB bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, memutuskan rantai penularan dan mencegah terjadinya resistensi kuman terhadap OAT (DepKes RI, 2007).

Antimikroba yang digunakan pada pengobatan tuberkulosis diuraikan berdasarkan aktifitasnya menjadi 3 area. Aktivitas bakterisidal, sterilisasi dan pencegah resistensi obat. Aktifitas bakterisidal yaitu kemampuan obat untuk menurunkan jumlah basil yang membelah secara aktif pada fase inisiasi. Isoniazid merupakan zat dengan kemampuan paling besar, walaupun rifampisin dan streptomisin memiliki efek bakterisidal yang sama. Sterilisasi yaitu kemampuan obat untuk membunuh bakteri semidormant. Rifampisin dan pyrazinamid merupakan zat yang paling potensial. Pencegah resistensi obat yaitu zat yang mampu mengeliminasi semua bakteri dan mencegah munculnya organisme yang resisten (Hersfield, 1999).

Manajemen pengobatan yang efektif dibagi menjadi 2 fase (Hersfield, 1999);

- Fase inisiasi atau induksi: dimana pada fase ini obat-obatan yang digunakan merupakan kombinasi obat yang mampu membunuh pertumbuhan populasi *Mycobacterium tuberculosis* yang berkembang dengan pesat dan mencegah munculnya organisme yang resisten.
- Fase lanjutan, pada fase ini obat-obatan akan membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan pertumbuhan menengah.

Pengobatan yang direkomendasikan oleh WHO pada saat ini terdiri dari kombinasi isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan streptomisin (atau ethambutol) selama 2 bulan pertama, dilanjutkan kombinasi isoniazid dan rifampisin paling tidak selama 4 bulan selanjutnya (Ducati, 2006).

Pengobatan tuberkulosis dilakukan dengan prinsip-prinsip sebagai berikut (DepKes RI, 2007);

- OAT harus diberikan dalam bentuk kombinasi beberapa jenis obat, dalam jumlah cukup dan dosis tepat sesuai dengan kategori pengobatan. Jangan gunakan OAT tunggal (monoterapi). Pemakaian OAT kombinasi dosis tetap (OAT-KDT) lebih menguntungkan dan sangat dianjurkan.

- Untuk menjamin kepatuhan pasien menelan obat, dilakukan pengawasan langsung (DOT = *Directly Observed Treatment*) oleh seorang pengawas menelan obat (PMO).
- Pengobatan TB diberikan dalam dua tahap, yaitu tahap intensif dan lanjutan.

Tahap awal (intensif) (DepKes RI, 2007);

- Pada tahap intensif (awal) pasien mendapat obat setiap hari dan perlu diawasi secara langsung untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
- Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, biasanya pasien menular akan menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu.
- Sebagian besar pasien TB BTA positif menjadi BTA negatif (konversi) dalam waktu 2 bulan.

Tahap lanjutan (DepKes RI, 2007);

- Pada tahap lanjutan pasien mendapat jenis obat lebih sedikit, namun dalam jangka waktu yang lebih lama.
- Tahap lanjutan sangat penting untuk membunuh kuman persisten sehingga mencegah terjadinya kekambuhan.

Panduan OAT yang digunakan pada Program Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia terdiri atas (DepKes RI, 2007);

- Kategori 1: 2 (HRZE)/4(HR)3, diberikan kepada penderita baru BTA positif dan penderita baru BTA negatif, tetapi rontgen positif, dan ekstra paru. Diberikan selama 2 bulan masa intensif sebanyak 56 hari/kali menelan obat dan lanjutan sebanyak 48 hari/kali menelan obat.
- Kategori 2: 2HRZES/HRZE/5H3R3E3, diberikan kepada penderita dengan BTA positif, yang telah pernah mengkonsumsi OAT sebelumnya selama lebih dari 1 bulan, dengan kriteria: penderita kambuh (relaps) BTA (+) dan gagal pengobatan (*failure*) BTA (+) dan lain-lain dengan kasus BTA masih (+) (pasien dengan pengobatan setelah default/terputus). Diberikan selama 2 bulan fase intensif dengan 56 hari/kali menelan obat atau 1 bulan fase intensif dengan 28 hari/kali menelan obat dan fase lanjutan selama 4 bulan dengan 60 hari/kali menelan obat.

- OAT sisipan (HRZE), paket sisipan KDT adalah sama seperti paduan paket untuk tahap intensif kategori 1 yang diberikan selama sebulan (28 hari)

Panduan OAT kategori 1 dan 2 disediakan dalam bentuk paket berupa obat kombinasi tetap (OAT-KTD), sedangkan kategori anak sementara ini disediakan dalam bentuk kombipak. Tablet OAT-KDT ini terdiri dari kombinasi 2 atau 4 jenis obat dalam satu tablet. Dosisnya disesuaikan dengan berat badan pasien. Panduan ini dikemas dalam satu paket untuk satu pasien (DepKes RI, 2007).

Paket kombipak adalah paket obat lepas yang terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan ethambutol yang dikemas dalam bentuk blister. Panduan OAT ini disediakan program untuk digunakan dalam pengobatan pasien yang mengalami efek samping OAT-KDT (DepKes RI, 2007).

Panduan OAT disediakan dalam bentuk paket dengan tujuan memudahkan pemberian obat dan menjamin kelangsungan pengobatan sampai selesai. Satu paket untuk satu pasien dalam satu masa pengobatan (DepKes RI, 2007).

### 2.3.2 Manajemen Pasien Dengan Mono-resistensi dan Poli-resistensi

Kasus mono atau poli resistensi biasanya teridentifikasi pada saat dilakukan penilaian terhadap MDR-TB. Pengobatan pasien mono atau poli resistensi dengan menggunakan terapi standar jangka pendek diasosiasikan dengan meningkatnya jumlah kegagalan dan resistensi lebih lanjut, termasuk perkembangan menjadi MDR-TB. Walaupun hasil pengobatan yang buruk relatif rendah pada kasus mono dan poli resistensi yang diobati dengan terapi jangka pendek, program mengeluarkan regimen yang berbeda, sesuai dengan DST (*Drugs Susceptibility Testing*) yang didapat.

Tabel 2.3 Regimen yang direkomendasikan untuk mono dan poli resistensi.

Pola resistensi	Regimen yang disarankan	Durasi minimum pengobatan (bulan)	Catatan
H ( $\pm$ S)	R, Z dan E	6-9	Florokuinolon dapat memperkuat regimen pada kasus penyakit yang telah luas.

Tabel 2.3 Lanjutan

Pola resistensi	Regimen yang disarankan	Durasi minimum pengobatan (bulan)	Catatan
H dan Z	R, E dan florokuinolon	9-12	Durasi pengobatan yang lebih lama digunakan pada pasien dengan penyakit yang luas
H dan E	R, Z dan florokuinolon	9-12	Durasi pengobatan yang lebih lama digunakan pada pasien dengan penyakit yang luas
R	H, E, florokuinolon ditambah paling tidak 2 bulan Z	12-18	Obat injeksi dapat memperkuat regimen pada pasien dengan penyakit yang luas.
R dan E ( $\pm$ S)	H, Z, florokuinolon ditambah obat injeksi paling tidak pada 2-3 bulan pertama pengobatan	18	Penggunaan obat injeksi lebih lama (6 bulan) dapat memperkuat regimen untuk pasien dengan penyakit luas
R dan Z ( $\pm$ S)	H, E, florokuinolon ditambah obat injeksi paling tidak pada 2-3 bulan pertama pengobatan	18	Penggunaan obat injeksi lebih lama (6 bulan) dapat memperkuat regimen untuk pasien dengan penyakit luas
H, E, Z ( $\pm$ S)	R, florokuinolon, ditambah OAT lini II oral, ditambah obat injeksi untuk 2-3 bulan pertama	18	Penggunaan obat injeksi lebih lama (6 bulan) dapat memperkuat regimen untuk pasien dengan penyakit luas

H = isoniazid; R = rifampisin; E = ethambutol; Z = pirazinamid; S = streptomisin.

Sumber: World Health Organization, 2008. Guideline for the programatic menegement of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008.

### 2.3.3 Manajemen Pasien Dengan Multidrug-resistensi

Sejarah pengobatan yang lengkap, pengetahuan tentang pola resistensi setempat dan uji kepekaan obat yang hasilnya dapat dipercaya adalah hal-hal yang perlu diketahui dalam membuat desain pengobatan untuk kasus MDR-TB (Stephen C.Resch, 2006).

Pengobatan pada pasien MDR-TB harus melibatkan penggunaan obat lini kedua. Obat-obat ini lebih mahal, kurang efektif dan memiliki efek samping lebih banyak dari pada obat standart. Oleh karena itu diperlukan manajemen tim

sehingga pasien MDR-TB dapat dievaluasi peresepan, pengobatan dan dapat di follow-up (World Health Organization, 1997).

Pemilihan obat MDR-TB berdasarkan obat esensial dan obat lini kedua. Dimana pemilihan obat tergantung pada interpretasi data yang dikumpulkan dari setiap pasien (World Health Organization, 1997).

Ada lima prinsip dasar utama dalam merancang regimen MDR TB (World Health Organization, 2007);

1. Gunakan paling tidak 4 macam obat yang dapat dipercaya.
2. Jangan gunakan obat yang diketahui memiliki resistensi silang.
3. Gunakan obat yang aman
4. Gunakan obat berdasarkan hirarki untuk efikasi
5. Lakukan persiapan untuk memantau dan menangani efek samping

Ada 3 macam dasar pengobatan yang mungkin dalam manajemen MDR TB (Wing.W.Y 2008);

1. Regimen standar

Regimen dirancang berdasarkan data resistensi obat yang representatif sesuai kategori pengobatan spesifik, dimana semua pasien dalam kategori yang sama diobati dengan obat yang sama.

2. Terapi empirik

Setiap regimen pasien di desain secara perorangan berdasarkan sejarah pengobatan terdahulu dan dibantu dengan pola resistensi, diikuti penyesuaian regimen jika data uji sensitifitas perorangan telah tersedia.

3. Pengobatan perorangan

Dimana regimen pengobatan didasarkan atas sejarah pengobatan terdahulu dan uji sensitifitas perorangan.

Dengan adanya regimen standar usaha dan garis besar pengobatan menjadi mudah untuk dilaksanakan, tetapi harus diperhatikan jumlah resistensi obat jika jenis OAT lini II yang tersedia dalam regimen terbatas. Regimen perorangan sangat tergantung pada kemampuan laboratorium, tetapi memiliki keuntungan yang akan menghindarkan pasien mendapatkan obat yang toksik dan mahal dimana bakteri *M. tuberculosis* tersebut resisten (Wing.W.Y 2008). Pengobatan

dengan regimen perorangan memerlukan uji sensitifitas untuk semua OAT lini I pada pasien (Arora, 2003).

Hasil uji sensitifitas harus diinterpretasikan dengan sangat hati – hati, dimana secara invitro dan invivo korelasi DTS untuk isoniazid dan rifampisin dapat diandalkan, tetapi DST sangat diragukan untuk streptomisin dan ethambutol, dan sedikit buruk untuk OAT lini II. Bagaimanapun DST untuk kanamisin, ofloksasin dan ciprofloksasin dapat berguna, tetapi hal ini harus diinterpretasikan dengan hati – hati. Setiap hasil DST harus diinterpretasikan dengan mempertimbangkan sejarah pengobatan pasien sebelumnya (World Health Organization, 2007).

Durasi pengobatan berdasarkan sputum dan konversi kultur. Dimana durasi pengobatan yang direkomendasikan selama 6 bulan untuk fase intensif dan diikuti 18 bulan untuk fase lanjutan, setelah terjadi konversi sputum. Direkomendasikan untuk menggunakan sediaan injeksi paling tidak selama 6 bulan, dan pastikan terjadi 4 kali berturut-turut sputum negatif. Direkomendasikan regimen untuk pasien MDR TB mengandung paling tidak tiga OAT lini II, (dimana tidak pernah digunakan oleh pasien sebelumnya dan diperkirakan paling sensitif) dan/atau OAT lini I (dimana masih sensitif) (World Health Organization, 2007).

Contoh Regimen Yang Dapat Diterima Pada Kasus MDR-TB (World Health Organization, 1997);

1. Resistensi pada isoniazid dan rifampisin (dengan atau tanpa resistensi terhadap streptomisin).

Pada fase inisiasi digunakan ethionamid, ofloksasin dan obat bakteriostatik lainnya (jika mungkin ethambutol) jika pirazinamid dan aminoglikosida tersedia untuk minimal 3 bulan sampai konversi sputum.

Pada fase lanjutan, digunakan ethionamid plus ofloksasin dan obat bakteriostatik lainnya paling tidak selama 18 bulan setelah konversi sputum.

2. Resistensi isoniazid rifampisin, ethambutol dengan atau tanpa resistensi streptomisin

Selama fase inisiasi digunakan ethionamid plus ofloksasin ditambah obat bakteriostatik lainnya sikloresin atau PAS dengan pirazinamid dan aminoglikosida lain yang tersedia untuk minimal 3 bulan sampai didapatkan konversi kultur. Pada fase lanjutan digunakan ethionamid dan ofloksasin plus sikloserin atau PAS paling tidak selama 18 bulan setelah konversi sputum.

Tabel 2.4. Regimen pada pengobatan MDR-TB

Resisten terhadap	Fase inisiasi		Fase lanjutan	
	Obat	Min durasi	Obat	Durasi
Isoniazid, Rifampisin dan Streptomisin	1. Aminoglikosida	3	1. Ethionamid	18
	2. Ethionamid	3	2. Ofloksasin	18
	3. Pirazinamid	3	3. Ethambutol	18
	4. Ofloksasin	3		
	5. Ethambutol	3		
Isoniazid, Rifampisin, Streptomisin dan Ethambutol	1. Aminoglikosida	3	1. Ethionamid	18
	2. Ethionamid	3	2. Ofloksasin	18
	3. Pirazinamid	3	3. Sikloserin	18
	4. Ofloksasin	3		
	5. Sikloserin	3		

Sumber: World Health Organization. 1997, *Guidelines on the Management of Drug-Resistance Tuberculosis*

Beberapa kriteria digunakan untuk menggolongkan antituberkulosis yang tersedia pada pengobatan MDR-TB, salah satunya berdasarkan aktifitasnya. Berdasarkan data biologis, ditetapkan 3 golongan antituberkulosis berdasarkan aktifitasnya dan resistensi silang. (World Health Organization, 1997)

- a. Obat dengan efek bakterisidal: aminoglikosida, thioamida dan pada kondisi pH asam pirazinamid
- b. Obat dengan efek bakterisidal lemah: florokuinolon
- c. Obat dengan efek bakteriostatik (jika diberikan pada dosis lazim): ethambutol, sikloserin dan PAS

Tabel 2.5 Peringkat antituberkulosis untuk pengobatan kasus MDR-TB

No	Obat	Dosis harian	Tipe aktifitas	Konsentrasi puncak serum pada MIC
1	Aminoglikosida a. streptomisin b. kanamisin atau amikasin c. capreomisin	15 mg/kg	Bakterisidal aktif melawan perbanyakan organisme	20 - 30 5 - 7,5 10 - 15 5 - 7,5
2	Ethionamid	10-20 mg/kg	Bakterisidal	4 - 8
3	Pirazinamid	20-30 mg/kg	Bakterisidal pada pH asam	7,5 - 10
4	Ofoksasin	7,5-15 mg/kg	Bakterisidal lemah	2,5 - 5
5	Ethambutol	15-20 mg/kg	Bakteriostatik	2 - 3
6	Sikloserin	10-20 mg/kg	Bakteriostatik	2 - 4
7	PAS	10-12 g	Bakteriostatik	100

Sumber: World Health Organization. 1997, *Guidelines on the Management of Drug-Resistance Tuberculosis*

Terdapat metode lain untuk menggolongkan antituberkulosis, yaitu kelompok 1, 2 sampai 5 (World Health Organization, 2008).

Tabel 2.6 Metode alternatif pada penggolongan antituberkulosis

Kelompok	Obat
Kelompok 1 Obat lini pertama	Isoniazid, rifampisin, ethambutol, pirazinamid, rifambutin
Kelompok 2 Sediaan injeksi	Kanamisin, amikasin, kapreomisin, streptomisin
Kelompok 3 Florokuinolon	Moxifloksasin, levofloksasin, ofloksasin
Kelompok 4 Bakteriostatik oral lini kedua	Ethionamid, protionamid, sikloserin, terizidone, asam para amino salisilat
Kelompok 5 Obat dengan aktifitas belum jelas (tidak direkomendasikan WHO untuk penggunaan rutin pada pasien MDR-TB)	Clofazimin, linezolid, amoksisilin-asam klavulanat, thioasetazon, imipenem/sistatin, isoniazid dosis tinggi, klaritromisin.

Sumber: World Health Organization, 2008. Guideline for the programatic menegement of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008.

**Kelompok 1.** Merupakan kelompok paling potensial dan ditoleransi paling baik. Harus digunakan jika laboratorium membuktikan dan sejarah pengobatan menyatakan obat-obat ini efektif. Jika kelompok 1 telah digunakan sebelumnya dan dinyatakan gagal, efikasi harus dipertanyakan walaupun hasil dari DST menyatakan zat tersebut sensitif. Pada pasien yang dinyatakan mengalami resistensi terhadap isoniazid dalam dosis rendah tetapi sensitif terhadap isoniazid dalam dosis tinggi kemungkinan isoniazid dapat digunakan (apabila digunakan maka isoniazid tersebut masuk dalam kelompok 5)

**Kelompok 2.** Semua pasien harus menerima kelompok 2 yaitu sediaan injeksi jika dinyatakan sensitif. Disarankan menggunakan kanamisin atau amikasin sebagai pilihan pertama, karena streptomisin menyebabkan tingginya angka resistensi terhadap streptomisin pada pasien DR-TB. Sebagai tambahan, kedua zat tersebut biayanya rendah, memiliki toksisitas lebih rendah daripada streptomisin dan telah digunakan dalam pengobatan DT-TB secara luas diseluruh dunia. Amikasin dan kanamisin dianggap sama dan memiliki frekuensi tinggi untuk terjadi resistensi silang. Jika isolat mengalami resistensi terhadap streptomisin dan kanamisin atau jika data DST menunjukkan nilai tinggi untuk terjadinya resistensi amikasin dan kanamisin, maka kapreomisin harus digunakan.

**Kelompok 3.** Semua pasien harus menerima kelompok 3 jika zat tersebut dinyatakan sensitif atau zat tersebut diperkirakan memiliki efikasi. Ciprofloksasin tidak lagi direkomendasikan pada pengobatan kasus sensitif atau kasus *drug-resistant* TB. Berdasarkan penelitian terbaru, golongan floroquinolon yang paling poten diurutkan berdasarkan aktifitas invitro pada binatang percobaan adalah: moksifloksasin = gantifloksasin > levofloksasin > ofloksasin. Ofloksasin umumnya digunakan karena lebih murah, generasi berikutnya dari floroquinolon, moksifloksasin dan levofloksasin lebih efektif dan memiliki profil efek samping yang serupa. Generasi berikutnya dari floroquinolon diperkirakan memiliki efikasi melawan bakteri resisten ofloksasin. Walaupun memiliki efektifitas menyerupai moksifloksasin dalam melawan TB, gantifloksasin diasosiasikan dengan kasus hipoglikemia serius dan hiperglikemia pada kasus diabetes baru. Apabila gantifloksasin digunakan maka harus dilakukan monitoring secara cermat dan follow up. Gantifloksasin pada kebanyakan negara telah dihapuskan dari pasaran.

Walaupun berdasarkan binatang percobaan dan data EBA levofloksasin atau moksifloksasin dianggap lebih efektif melawan bakteri *M. tuberculosis* dari pada ofloksasin, levofloksasin sejak awal merupakan zat pilihan pertama sampai terdapat data percobaan menyatakan keamanan jangka panjang penggunaan moksifloksasin. Gantifloksasin hanya digunakan jika tidak terdapat florokuinolon generasi awal dan follow up secara cermat dapat dilakukan. Florokuinolon generasi berikutnya direkomendasikan pada pengobatan XDR-TB, walaupun belum terdapat bukti kuat apakah hal tersebut efektif. Kerena data penggunaan jangka panjang florokuinolon terbatas, monitoring direkomendasikan pada penggunaan florokuinolon.

**Kelompok 4.** Obat-obatan kelompok ke 4 digunakan dengan mempertimbangkan; diperkirakan sensitif, sejarah pengobatan, efikasi, profil efek samping dan biaya. Etionamid atau protionamid sering ditambahkan karena biayanya lebih rendah, bagaimanapun obat ini memiliki resistensi silang dengan isoniazid. Jika tidak terdapat kendala dalam biaya, PAS merupakan pilihan pertama, PAS diberikan dalam bentuk formula salut enterik sehingga relatif ditoleransi lebih baik dan PAS tidak memiliki resistensi silang dengan obat lainnya. Jika dua zat dibutuhkan maka sikloserin sering digunakan sebagai tambahan pada etionamid, protionamid atau PAS. Kombinasi etionamid atau protionamid dengan PAS memiliki insidensi tinggi untuk terjadi gangguan gastrointestinal dan hipertiroid, kombinasi ini hanya digunakan jika dibutuhkan tiga obat kelompok 4. Terizidon digunakan pada beberapa negara dan diperkirakan sama efektifnya, tetapi tidak terdapat penelitian yang membandingkan efek kedua obat dan terizidon belum direkomendasikan oleh WHO. Obat golongan ini diberikan dengan dosis yang ditingkatkan secara bertahap, obat diberikan pertama-tama dengan dosis rendah dan ditingkatkan secara bertahap setelah dua minggu.

**Kelompok 5.** Kelompok ini tidak direkomendasikan oleh WHO untuk pengobatan rutin DR-TB karena efikasi terhadap regimen multidrug tidak jelas. Walaupun menunjukkan efikasi secara *in vitro* atau pada model binatang percobaan, tidak terdapat bukti efikasinya pada manusia untuk pengobatan DR-TB. Tetapi dapat digunakan dalam kasus dimana regimen adekuat mustahil di

disain dengan obat-obat kelompok 1 sampai 4. Penggunaan kelompok 5 ini hanya boleh dilakukan dengan konsultasi ahli pengobatan DR-TB. Jika diperlukan penggunaan obat kelompok 5 ini direkomendasikan menggunakan paling tidak dua zat. Tioasetazon adalah obat yang memiliki efikasi terhadap TB, tetapi dimasukkan dalam kelompok 5 karena efikasinya pada kasus DR-TB tidak diketahui dengan pasti. Tioasetazon memiliki resistensi silang dengan beberapa antituberkulosis lainnya dan merupakan bakteriostatik kelompok lemah. Tioasetazon tidak direkomendasikan pada pasien HIV positif. Memiliki efek samping serius yang dapat menyebabkan *Steven-Johnson syndrome* dan kematian. Penduduk keturunan Asia memiliki insidensi yang tinggi terhadap *Steven-Johnson syndrome*. Banyak ahli merasa isoniazid dosis tinggi dapat tetap digunakan pada kasus resistensi isoniazid dengan dosis rendah (>1% bakteri resisten dengan isoniazid 0,2 µg/ml tetapi sensitif dengan isoniazid 1 µg/ml). Isoniazid tidak direkomendasikan pada kasus resisten isoniazid dengan dosis tinggi (>1% bakteri resisten isoniazid 1 µg/ml). Terdapat suatu penelitian dari negara berpenghasilan rendah menggunakan regimen standar (dan data DST isoniazid tidak tersedia dalam berbagai konsentrasi), diperkirakan penggunaan dosis tinggi isoniazid (16-20mg/kg/hari) secara rutin dapat meningkatkan hasil pengobatan.

Tabel 2.7 Bagaimana cara merancang regimen pengobatan untuk MDR-TB

1	Gunakan semua kelompok 1: OAT lini pertama yang ada Pirazinamid, ethambutol	Dimulai dengan lini pertama yang pasti atau hampir pasti efikasinya. Jika lini pertama diperkirakan mengalami resistensi jangan digunakan.
2	Tambahkan satu dari Kelompok 2: Sediaan injeksi Kanamisin Capreomisin Streptomisin	Tambahkan sediaan injeksi berdasarkan DST dan sejarah pengobatan. Hindari penggunaan streptomisin, walaupun DST menunjukkan pasien sensitif terhadap streptomisin karena tingginya angka resistens DR-TB dan ototoksitas
3	Tambahkan salah satu dari Kelompok 3: florokuinolon	Tambahkan florokuinolon berdasarkan DST dan sejarah pengobatan sebelumnya. Pada kasus resistensi terhadap ofloksasin atau diperkirakan kasus XDR-TB, gunakan generasi florokuinolon lebih tinggi, tetapi jangan bergantung kepada ini sebagai salah satu dari 4 obat penyembuh.

Tabel 2.7 Lanjutan

4	Pilih salah Satu Kelompok 4: zat bakteriostatik golongan kedua oral Asam para-amino salisilat Sikloserin Etionamid atau protionamid	Tambahkan kelompok 4 sampai paling tidak terdapat empat obat yang diperkirakan efektif. Berdasarkan sejarah pengobatan, profil efek samping dan biaya. DST tidak terstandar untuk kelompok ini
5	Pertimbangkan untuk menggunakan Kelompok 5: Obat dengan efektifitas tidak jelas pada pengobatan DR-TB Clofazimin Linezolid As klavulanat- amoksisilin Tioasetazon Isoniazid dosis tinggi Klaritromisin	Pertimbangkan untuk menambahkan kelompok 5 dengan konsultasi ahli MDR-TB jika tidak terdapat empat obat yang diperkirakan efektif dari kelompok 1-4. Jika diperlukan obat dari kelompok ini direkomendasikan untuk menggunakan minimal dua. DST tidak terstandar untuk kelompok ini

Sumber: World Health Organization, 2008. Guideline for the programatic menegement of drug-resistant tuberculosis, emergency update 2008.

## 2.4 OBAT ANTITUBERKULOSIS

Klasifikasi obat antituberkulosis secara tradisional dibagi menjadi lini pertama dan kedua. Isoniazid, rifampisin, pirazinamid, ethambutol dan streptomisin merupakan obat golongan pertama. Klasifikasi ini didasarkan atas efikasi, pengalaman dan kelas obat (World Health Organization, 2007).

### 2.4.1 Obat-Obat Antituberkulosis Esensial

Obat antituberkulosis esensial adalah obat yang paling utama digunakan dalam pengobatan tuberkulosis atau disebut juga antituberkulosis lini pertama yaitu: (World Health Organization, 1997. Hersfield, 1999)

#### 1. Streptomisin

Streptomisin adalah antibiotika golongan aminoglikosida yang menghambat sintesa protein bakteri. Diberikan secara injeksi, biasanya intramuskular, dengan dosis harian 15mg/kg. Ototoksisitas dan nefrotoksisitas diasosiasikan dengan pemberian obat ini dan hal ini lebih sering terjadi pada orang lanjut usia. Resistensi terhadap steptomisin menjadi lebih jarang setelah penggunaan ethambutol secara luas sebagai

obat kemoterapi regimen standat WHO pada kasus pasien baru, dan penggunaan streptomisin hanya pada 2 bulan pertama dalam regimen standat WHO.

## 2. Pirazinamid

Pirazinamid adalah agen yang potensial pada sterilisasi yang digunakan dalam regimen singkat. Aktif dalam lingkungan asam, terutama didalam makrofag. Dosis harian pirazinamid 15-30 mg/kg oral. Reaksi hipersensitivitas dan gangguan gastrointestinal dapat terjadi akibat penggunaan pirazinamid. Hepatotoksisitas lebih jarang terjadi pada dosis yang dianjurkan. Pirazinamid sering menyebabkan kenaikan serum asam urat. Walaupun arthralgia sering terjadi gout akut jarang terjadi.

Resistensi pirazinamid tidak mudah untuk terjadi atau dibuktikan dengan test resistensi. Sangatlah bijak untuk menggunakan pirazinamid dalam kombinasi dengan streptomisin atau aminoglikosida lainnya (agen yang aktif mencegah perbanyakan basilus diluar makrofag) untuk menjaga efek bakterisidal maksimal melawan semua populasi basilus (didalam atau diluar makrofag).

## 3. Ethambutol

Ethambutol aktif melawan organisme intrasellular dan ekstraselluler. Karena menghambat proses seleksi mutan, obat ini diberikan sebagai regimen dasar pada kasus resisten isoniazid. Ethambutol diberikan secara oral dengan dosis harian 15-25 mg/kg. Dosis lebih besar biasanya diberikan pada kasus kekambuhan atau dapat diturunkan sampai 15 mg/kg setelah 2 bulan untuk mengurangi frekuensi terjadinya efek samping yang signifikan yaitu neuritis optik. Simptom dari kondisi ini mencakup pandangan kabur atau buta warna yang bersifat reversibel jika dideteksi secara dini dan pengobatan dihentikan dengan segera. Pasien yang menerima ethambutol harus melakukan pemeriksaan ketajaman penglihatan dan warna setidaknya sebulan sekali.

Jika ethambutol digunakan pada fase lanjutan regimen standat WHO (pada kasus baru atau kekambuhan) kemungkinan akan tidak berguna pada pengobatan MRD-TB. Jika test sensitifitas menunjukkan bahwa

ethambutol masih aktif, agen bakteriostatik ini kemungkinan dapat berguna sebagai pasangan pada pencegahan munculnya resistensi pada obat lainnya.

Tabel 2.8 Dosis dan efek samping yang sering terjadi pada OAT lini I

Obat	Dosis harian untuk dewasa dan anak mg/kg	Dosis lazim, mg		Efek samping yang umum terjadi
		Harian	2 x seminggu	
Isoniazid	5-10	300	900-1200	Hepatitis, neuropati perifer
Rifampisin	10	600	600	Hepatitis, gejala merupai flu ( <i>flu like illness</i> ), menurunkan efek beberapa obat lain
Pirazinamid	15-30	1500	2500	Hepatitis, peningkatan nilai serum asam urat, arthralgia
Ethambutol	15-25	800-1200	2400	Retrobulbar neuritis
Streptomisin	15-20	1000	1000	Vertigo, tinnitus, gagal ginjal

Sumber. Hershfield, Tuberculosis: Treatment. CMAJ.aug.24, 1999; 161 (4)

#### 2.4.2 Obat Antituberkulosis Lini Kedua

Obat antituberkulosis lini kedua dapat digunakan pada pengobatan jika jelas dan terbukti MDR-TB (World Health Organization, 1997. Hershfield, 1999) Klasifikasi antituberkulosis Lini ke 2.

##### 1. Aminoglikosida

Kanamisin dan amikasin merupakan aminoglikosida dengan aktifitas mengambat *M. Tuberculosis*. Dapat diberikan secara intramuskular atau intravena dengan dosis harian 15-30 mg/kg. Memiliki resistensi silang lengkap dan resistensi silang juga dapat terjadi dengan kapreomisin. Toksisitas ginjal kadang-kadang terjadi, efek toksis pada pendengaran lebih sering terjadi. Apabila menggunakan obat ini direkomendasikan untuk melakukan monitoring pendengaran dan fungsi ginjal.

Jika dicurigai atau terbukti resisten terhadap streptomisin, salah satu aminoglikosida lainnya dapat digunakan sebagai zat bakterisidal melawan perkembangbiakan organisme;

- a. Kanamisin: lebih murah, tetapi digunakan secara luas untuk indikasi lainnya selain tuberkulosis di beberapa negara
- b. Amikasin: sama aktif dengan kanamisin dan ditoleransi lebih baik, tetapi lebih mahal

## 2. Thioamida

Ethionamid merupakan derivat dari asam isonikotinat, yang menghambat sintesa peptida. Dosis harian 15-20 mg/kg dan dosis maksimal 750 mg/hari. Diberikan secara oral dalam dosis terbagi. Ethionamid sering mengakibatkan efek samping gangguan gastrointestinal seperti nyeri abdomen, mual, muntah dan anoreksia. Minum obat sebelum tidur atau sesudah makan dan meningkatkan dosis secara perlahan akan meningkatkan toleransi. Ethionamid dapat menyebabkan hepatitis tetapi jarang terjadi.

Ethionamid atau prothionamid adalah zat dengan efek bakterisidal. Ethionamid lebih baik toleransinya daripada prothionamid pada beberapa populasi.

## 3. Florokuinolon

Florokuinolon adalah antibiotik spektrum luas dan memiliki beberapa efek samping yang serius. Dosis harian ofloksasin 600-800 mg/hari. Levofloksasin merupakan L-isomer dari ofloksasin dan diperkirakan memiliki potensi dua kali lipat. Dosis maksimal yang direkomendasikan 500 mg, walaupun 750 mg/hari digunakan oleh beberapa klinikan. Sparfloksasin dosis harian 200 mg memiliki potensi lebih besar dari levofloksasin, tetapi reaksi fotosensitivitas dapat terjadi.

Ofloksasin dan ciprofloksasin adalah dua obat yang berbeda tetapi dapat terjadi resistensi silang. Obat ini memiliki efek bakterisidal rendah dan bermanfaat dalam gabungan dengan obat lain. Farmakokinetik ofloksasin lebih baik daripada ciprofloksasin.

#### 4. Sikloserin atau terizidone

Dosis harian sikloserin adalah 150-250 mg/hari sampai maksimal 500 g/hari. Sikloserin sering mengakibatkan neurologis atau gangguan psikiatri, efek ini tergantung pada dosis, mencakup; sakit kepala, mengantuk, kebingungan, seizure atau psikosis. Efek ini akan meningkat oleh insufisiensi ginjal, tetapi pada umumnya akan membaik jika obat dihentikan. Gangguan ginjal mengurangi eksresi obat dan akan memperburuk *adverse reaction*.

Tidak terdapat resistensi silang dengan obat lainnya, kemungkinan dapat berguna untuk mencegah terjadinya resistensi terhadap obat aktif lainnya, tetapi penggunaan obat ini terbatas karena efek samping yang relatif toksik.

#### 5. Asam para amino salisilat

Merupakan zat bakteristatik, berguna dalam mencegah resistensi pada isoniazid dan sterptomisin dahulu dan obat bakterisidal lainnya saat ini.

Tabel 2.9 Dosis dan efek samping pada antituberkulosis lini kedua

Obat	Dosis harian pada orang dewasa dan anak		Rekomendasi monitoring reguler	Adverse reaction
	Lazim	Maksimal		
Sikloserin	150-250 mg	500 mg	Status mental	Gangguan neurologis dan psikiatris, konvulsi dan ruam
Ethionamid	15-20 mg/kg	750 mg	Enzim hati	Gangguan gastrointestinal, hepatotoksitas, hipersensitifitas
Capreomisin	15-30 mg/kg	1 g	Fungsi vestibular, pendengaran, nitrogen urea darah, kreatinin	
Kanamisin Amikasin	15-30 mg/kg	1 g	Fungsi vestibular, pendengaran, nitrogen urea darah, kreatinin enzim hati.	
Florokuinolon Ciprofloksasin	500-750 mg 2x/hari	1 g		Gangguan gastrointestinal

Tabel 2.9 Lanjutan

Obat	Dosis harian pada orang dewasa dan anak		Rekomendasi monitoring reguler	Adverse reaction
	Lazim	Maksimal		
Ofloksasin	600-800 mg	1 g		Gangguan gastrointestinal
Levofloksasin	500 mg	750 mg		Gangguan gastrointestinal
Sparfloksasin	200 mg			Gangguan gastrointestinal

Sumber. Hershfield, Tuberculosis. Treatment. CMAJ.aug.24, 1999; 161 (4)

## 2.5 Rumah Sakit Persahabatan

Rumah Sakit Persahabatan adalah rumah sakit tipe B yang berlokasi di Jakarta, Indonesia, yang secara administratif merupakan rumah sakit vertikal di bawah Departemen Kesehatan RI, cq. Direktur Jenderal Pelayanan Medik.

Tahun 1961 RS Persahabatan mulai dibangun yang merupakan sumbangan dari Pemerintah Rusia kepada pemerintah Indonesia. Penyerahan secara resmi pada tanggal 7 Nopember 1963 yang kemudian dikenal sebagai hari jadi Rumah Sakit Persahabatan

Rumah Sakit Persahabatan merupakan Pusat Rujukan Nasional Kesehatan Paru, serta Laboratorium Kuman Tuberculosis dan mendapat pengakuan internasional sebagai “WHO Collaborating Centre”.

Saat ini Rumah Sakit Persahabatan sedang mempersiapkan diri untuk menjadi Pusat Kesehatan Respirasi Nasional yang nantinya dapat menanggulangi secara aktif masalah kesehatan respirasi di Indonesia. Selain itu juga melaksanakan pelayanan prima di bidang kesehatan respirasi baik promotif, preventif, kuratif dan rehabilitatif serta bersifat *comprehensive and one stop service* untuk berbagai disiplin terkait dengan kesehatan respirasi. Pelayanan yang diberikan bertaraf internasional dan mampu memenuhi kebutuhan konsumen dan menjawab persaingan global.

Rumah Sakit Persahabatan merupakan rumah sakit pendidikan baik untuk pendidikan dokter spesialis dan juga untuk tempat pendidikan dan pelatihan dokter, perawat, petugas laboratorium, rekam medis dan petugas lain yang berasal dari berbagai daerah.

Visi dan misi Rumah Sakit Persahabatan

**Visi** : Menjadi rumah sakit terdepan dalam menyehatkan masyarakat dengan unggulan kesehatan respirasi kelas dunia.

**Misi** :

1. Mengembangkan kepemimpinan yang revolusioner
2. Menyelenggarakan pelayanan prima yang profesional
3. Menyelenggarakan pendidikan, penelitian dan pengembangan
4. Mengembangkan pelayanan unggulan dibidang kesehatan respirasi
5. Menyelenggarakan pemberdayaan seluruh potensi sumberdaya rumah sakit, kemitraan serta peningkatan kesejahteraan.

Rumah Sakit Persahabatan memiliki motto “Caring with friendship” atau melayani secara bersahabat. Dimana menganut nilai-nilai:

- Jujur
- Kompeten
- Kerjasama tim
- Layanan yang tulus (caring)
- Loyal

## BAB 3 METODE PENELITIAN

### 3.1. Kerangka Teori, Kerangka Konsep, Hipotesis dan Definisi Operasional

#### 3.1.1 Kerangka Teori

Berdasarkan studi literatur, hasil penelitian yang dilakukan sebelumnya dan asumsi peneliti maka diperoleh kerangka teori mengenai analisa penggunaan OAT lini kedua pada pasien TB kasus resistensi.

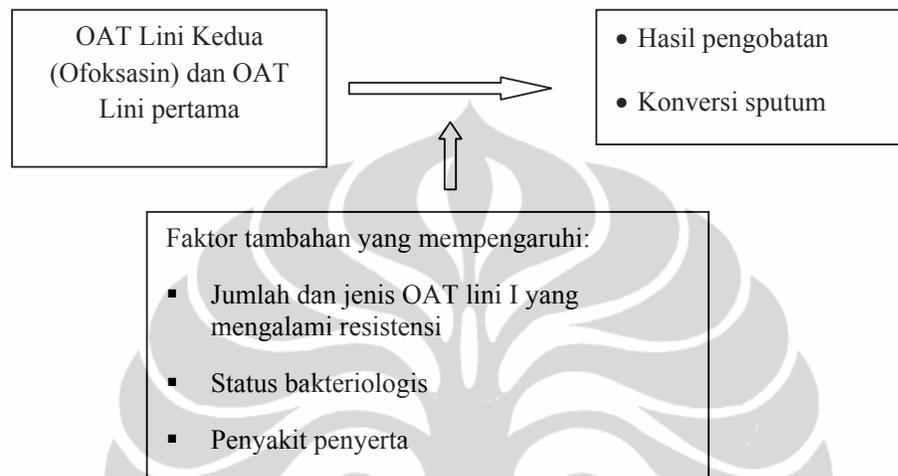
Pada pasien kasus MDR-TB yaitu pasien yang dinyatakan resisten terhadap isoniazid dan rifampisin dengan atau tanpa obat lainnya, diobati menggunakan OAT lini kedua. Pengobatan pasien MDR-TB berdasarkan pola resistensi pasien terhadap OAT lini pertama. Dimana pasien mendapatkan pengobatan menggunakan OAT lini kedua dikombinasi dengan OAT lini I yang masih sensitif.

OAT lini II yang digunakan dalam mengobati pasien MDR-TB memiliki efek samping lebih banyak, kurang efektif jika dibandingkan dengan lini I dan relatif lebih mahal. Disamping itu penggunaan OAT lini II dalam pengobatan MDR-TB belum distandarisasi, sehingga pasien MDR-TB bisa mendapatkan regimen yang berbeda pada status klinik yang hampir sama. Oleh karena itu perlu dilakukan penilaian efektifitas pengobatan pasien MDR-TB menggunakan OAT lini II, dalam hal ini di Rumah Sakit Persahabatan, serta faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kecepatan konversi dan hasil pengobatan pasien.

Oleh karena uji klinis terhadap pasien MDR-TB secara *randomized controlled* tidak boleh dilakukan dan dihambat oleh kode etik maka dilakukan analisa secara retrospektif terhadap penggunaan OAT lini kedua pada pasien TB kasus MDR-TB. Mempertimbangkan pengobatan TB yang memadai dan efektif sangat penting dalam pengobatan individu, mencegah penularan penyakit MDR TB dan dapat menurunkan tingkat resistensi yang akan menyebabkan terjadinya XDR TB. Pasien MDR-TB perlu ditangani khusus berdasarkan sensitifitas kuman terhadap antibiotik yang digunakan.

### 3.1.2 Kerangka Konsep

Pasien kasus MDR-TB mendapatkan terapi menggunakan OAT lini II (ofoksasin) yang dikombinasi dengan OAT lini I yang masih efektif, dimana diperkirakan terdapat beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kecepatan konversi sputum dan hasil pengobatan pasien.



Variabel terikat (dependent variable): angka kesembuhan pasien TB kasus MDR-TB yang memenuhi kriteria sembuh (cured) dan kecepatan konversi sputum. Variabel bebas (independent variable) adalah: jenis obat yang digunakan pada regimen pengobatan dan jumlah obat yang digunakan dalam regimen pengobatan

Variabel tambahan (co variabel): jenis obat lini pertama yang mengalami resistensi, jumlah obat lini pertama yang mengalami resistensi, mikrobiologis (jumlah koloni bakteri), penyakit penyerta.

### 3.1.3 Hipotesis

1. Pasien TB kasus MDR-TB dapat disembuhkan menggunakan kombinasi ofloksasin dan OAT lini pertama.
2. Terdapat perbedaan kecepatan konversi kultur menjadi negatif pada pasien yang menggunakan regimen yang berbeda pada pengobatan MDR-TB.
3. Ada hubungan antara jumlah dan jenis obat TB yang digunakan dengan angka kesembuhan pasien.

4. Ada beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil pengobatan pasien MDR-TB.

### 3.1.4 Definisi Operasional

Definisi operasional yang digunakan untuk variabel untuk penelitian ini adalah sebagai berikut:

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No.	Definisi operasional	Kategori	Skala
1.	Jenis regimen yang didapat	1. Isoniazid, ofloksasin, pirazinamid dan ethambutol. 2. Isoniazid, ofloksasin, pirazinamid, streptomisin dengan/tanpa ethambutol 3. Isoniazid, ofloksasin, pirazinamid, kanamisin dengan/tanpa ethambutol	nominal
2.	Jumlah Obat Dalam regimen	1. 3 obat 2. 4 obat 3. 5 obat	rasio
3.	Konversi kultur	1. BTA negatif sejak awal (0 bulan ) 2. < 6 bulan 3. > 6 bulan 4. Tidak terjadi konversi sputum	ordinal
4.	Keluaran	1. Sembuh 2. Gagal	ordinal
5.	Pasien TB kasus resisten	1. Isoniazid dan Rifampisin (I,R) 2. I ,R plus Streptomisin 3. I ,R plus Ethambutol 4. I,R plus Streptomisin plus Etambutol 5. I,R plus obat lini pertama lainnya	nominal
6.	Jumlah obat yang mengalami resistensi	1. 2 obat 2. 3 obat 3. 4 obat	rasio

Tabel 3.1 Lanjutan

No.	Definisi operasional	Kategori	Skala
7.	Umur	Dalam tahun	rasio
8.	Jumlah koloni bakteri	1. < 25 koloni 2. 25 – 100 koloni 3. 100 – 200 koloni 4. 200 – 500 koloni 5. > 500 koloni 6. tumbuh merata	ordinal
9	Penyakit penyerta	1. Tidak ada 2. Ada (diabetes militus)	ordinal

Outcome/hasil pengobatan (sembuh atau gagal) diklasifikasi sesuai dengan rekomendasi WHO.

**Sembuh (*Cured*)** : Pasien yang telah menyelesaikan pengobatan sesuai dengan program protokol dan memiliki paling tidak lima kultur negatif dengan jarak waktu pengambilan 30 hari pada 12 bulan akhir pengobatan. Jika hanya ada satu kultur positif dilaporkan dalam rentang waktu tersebut, dan tidak ada bukti perburukan, pasien masih dapat digolongkan sebagai sembuh, yang dibuktikan dengan kultur positif tersebut diikuti oleh minimal 3 kultur negatif berturut – turut.

**Gagal** : Dua atau lebih dari 5 kultur yang tercatat dalam 12 bulan akhir pengobatan positif, atau jika salah satu dari kultur akhir dinyatakan positif. Pengobatan juga dikategorikan gagal jika dokter memutuskan untuk mengakhiri pengobatan lebih awal karena buruknya status klinik atau radiologis atau terdapat efek samping obat.

**Konversi sputum** : Perubahan sputum dari positif menjadi negatif dua kali berturut dengan selang waktu pemeriksaan 30 hari

### **3.2. Desain Penelitian**

Rancangan penelitian yang dipilih adalah rancangan studi *cross sectional*. Pengambilan data dilakukan secara retrospektif terhadap data sekunder berupa data rekam medik pasien MDR-TB pada poliklinik paru RSUP Persahabatan tahun Januari 2004 sampai Mei 2009. Hasil penelitian disajikan secara deskriptif dan analitik.

### **3.3. Waktu dan Tempat Penelitian**

Data penelitian akan diambil dari data Rekam Medik pasien rawat jalan Poliklinik Paru Rumah Sakit Persahabatan. Penelitian dilaksanakan sejak bulan November 2008 sampai dengan Juni 2009

### **3.4. Populasi dan Sampel**

Populasi adalah semua pasien rawat jalan yang dinyatakan sebagai kasus MDR-TB yaitu pasien yang resisten sedikitnya terhadap INH dan Rifampisin dan diobati menggunakan kombinasi ofloksasin dan OAT lini I di Poliklinik Paru RS Persahabatan periode Januari 2004 sampai dengan Mei 2009.

Sampel adalah semua pasien rawat jalan yang dinyatakan resisten terhadap sedikitnya isoniazid dan rifampisin berdasarkan data resistensi dari laboratorium terhadap *M. tuberculosis* dan diobati menggunakan kombinasi ofloksasin dan OAT lini I di Poliklinik Paru RS Persahabatan periode Januari 2004 sampai dengan Mei 2009, yang memenuhi kriteria inklusi.

### **3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

Kriteria inklusi adalah pasien dewasa yang memenuhi kriteria sampel dan pada rekam medik disertai hasil uji sensitifitas obat TB dari laboratorium mikrobiologi RSUP Persahabatan, yang telah menyelesaikan pengobatan minimal 18 bulan setelah konversi sputum, atau telah dinyatakan menyelesaikan pengobatan. Pasien mulai diobati menggunakan ofloksasin sejak Januari 2004 dan telah menyelesaikan pengobatan maksimal pada bulan Mei 2009.

Kriteria eksklusi adalah pasien merupakan penderita HIV, keganasan (kanker atau tumor), wanita hamil dan yang memenuhi kriteria sampel tetapi data pada rekam medik tidak lengkap sehingga tidak dapat dilakukan penilaian terhadap hasil pengobatan dengan obat anti tuberkulosis lini kedua.

### 3.6. Pengumpulan Data

Data diambil dari Rekam medik pasien rawat jalan dan rawat inap klinik Paru Rumah Sakit Umum Persahabatan. Data yang diperlukan dicatat dalam lembar pengumpulan data, meliputi:

1. Nama Pasien
2. Umur
3. Tanggal Pengobatan yaitu:
  - a. Tanggal mulai pengobatan *course* pertama dan obat yang diberikan
  - b. Tanggal pengobatan diselesaikan atau terakhir.
4. Status mikrobiologis (jumlah koloni bakteri)
5. Penyakit penyerta
6. Tanggal terjadi konversi sputum
7. Hasil BTA/Hasil Kultur pada saat terapi dimulai dan akhir terapi
8. Hasil Uji Kepekaan (*Drug Suceptibility tests*) terhadap semua obat yang diminum pasien

Data yang dikumpulkan akan dianalisa sehingga memberi gambaran tentang pengobatan pasien MDR-TB yang menggunakan obat antituberkulosis lini kedua. Kriteria resistensi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* berdasarkan data uji resistensi dari laboratorium mikrobiologi RSUP Persahabatan

### 3.7. Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.7.1 Pengolahan Data

Berdasarkan rekam medik kasus MDR-TB semua data yang diperlukan dikumpulkan. Setelah semua data diperoleh dilakukan pemilihan variabel sesuai dengan variabel penelitian. Kemudian dilakukan verifikasi data.

*Editing*: dilakukan untuk memeriksa ulang kelengkapan pengisian data

*Coding*: mengelompokkan data atau memberi kode dari data yang diperoleh, setiap data dimasukkan dalam *file* sesuai karakteristiknya kemudian diberi tanda pada *file* untuk masing-masing kelompok

*Entry data*: memasukkan data dalam program komputer sesuai dengan format dalam *file* tersebut

Cleaning: membersihkan data dengan mengecek kembali data yang sudah dimasukkan ke dalam program, membandingkan dengan standart penelitian. Hal ini dimaksudkan agar seluruh data yang masuk dapat diolah dan siap dianalisis.

### 3.7.2 Analisis Data

Data yang diperoleh diperiksa dan diolah untuk analisis. Analisis statistika akan menggunakan bantuan *software SPSS* versi 15.0 dan tahap kepercayaan yang dipilih adalah 95%.

Analisis univariant dilakukan untuk mendapatkan gambaran hasil penelitian melalui gambaran distribusi frekwensi dan besarnya proporsi OAT lini kedua yang didapat oleh pasien MDR-TB dan OAT lini pertama yang telah mengalami resistensi, bakteriologis dan penyakit penyerta.

Analisis *crosssectional* dilakukan untuk melihat hubungan antara variable bebas dan variable terikat yang disajikan dalam tabulasi silang dengan analisa statistic uji Chi Square derajat kemaknaan 5% ( $\alpha = 0,05$ ). Jika hasil uji statistik diperoleh nilai  $p < 0,05$  maka ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel dan jika nilai  $p > 0,05$  maka tidak ada hubungan yang signifikan antara kedua variabel.

Analisis ini dilakukan untuk mengetahui:

1. Hubungan antara jumlah dan jenis regimen obat yang didapat dengan kecepatan konversi kultur menjadi negatif
2. Hubungan antara jumlah dan jenis regimen obat yang didapat dengan kesembuhan pasien.

Analisa regresi logistik dilakukan untuk melihat faktor – faktor mempengaruhi angka kesembuhan dan kecepatan konversi sputum pada pasien MDR-TB.

## BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 HASIL

#### 4.1.1 Sampel Penelitian

Metoda pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini merupakan total sampel. Dimana semua data rekam medik yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil, dicatat dan dianalisa. Dari 157 data rekam medis yang ditemukan yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 38 rekam medis.

#### 4.1.2. Deskriptif Pasien

Pada penelitian ini didapatkan pasien sebanyak 38 pasien, 14 orang laki-laki dan 24 orang perempuan. Pasien termuda berusia 20 tahun dan tertua 73 tahun, dengan rerata 39,76 tahun dan median 35 tahun dengan 94,7% pasien berusia kurang dari 65 tahun.

Tabel 4.1 Analisa frekuensi usia pasien

	usia
Mean	39.76 tahun
Median	35.00 tahun
Range	53 tahun
Minimum	20 tahun
Maksimum	73 tahun

#### 4.1.3. Jenis Obat Yang Digunakan

Pasien mendapatkan regimen sebagai berikut, 14 orang (36,8%) mendapatkan terapi dengan regimen isoniazid, ofloksasin, pirazinamid dan ethambutol (HOZE). Enam belas pasien (42,1%) mendapat regimen isoniazid, ofloksasin, pirazinamid, kanamisin dengan/tanpa ethambutol [HOZK (+/-)E]. Delapan orang pasien (21,1%) mendapatkan terapi dengan regimen isoniazid, ofloksasin, pirazinamid, streptomisin dengan/tanpa ethambutol [HOZS (+/-)E].

Tabel 4.2 Jenis obat yang digunakan dalam regimen

Jenis obat yang digunakan	Jumlah	Persentase
HOZE	14 pasien	36,8
HOZK (+/-)E	16 pasien	42,1
HOZS (+/-)E	8 pasien	21,1
Total	38 pasien	100.0

H = isoniazid; O = ofloksasin, Z = pirazinamid; E = ethambutol; S = streptomisin; K = kanamisin

#### 4.1.3.1 Jumlah Obat Yang Digunakan

Regimen yang didapat oleh pasien MDR TB terdiri dari 4 atau 5 jenis obat. Regimen dengan 4 jenis obat didapat oleh 24 pasien (63,2%) dan 14 pasien (36,8%) pasien mendapatkan regimen dengan 5 obat.

Tabel.4.3 Jumlah obat yang digunakan

Jumlah obat yang digunakan	Jumlah	Persentase
4 obat	24 pasien	63,2
5 obat	14 pasien	36,8
Total	38 pasien	100.0

#### 4.1.3.2 Hubungan Antara Jenis Obat Yang Digunakan Dalam Regimen Dengan Kecepatan Konversi Sputum

Konversi sputum adalah perubahan sputum dari positif menjadi negatif dua kali berturut dengan selang waktu pemeriksaan 30 hari. Analisa ini hanya dilakukan pada pasien yang mengalami perubahan sputum menjadi negatif. Analisa tidak dilakukan pada pasien yang sputumnya telah negatif sejak awal pengobatan (5 pasien) dan pada pasien yang tidak mengalami perubahan sputum BTA menjadi negatif (11 pasien).

Uji statistik *chi-square* menunjukkan nilai  $p = 0,338 > 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa jenis obat yang digunakan dalam regimen tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kecepatan konversi sputum.

Tabel 4.4 Tabulasi silang antara jenis obat yang digunakan terhadap kecepatan konversi sputum

Jenis obat yang digunakan	Kecepatan konversi sputum		Total
	< 6 bulan	> 6 bulan	
HOZE	5 pasien	1 pasien	6 pasien
HOZ(+/-)ES	3 pasien	3 pasien	6 pasien
HOZ(+/-)EK	8 pasien	2 pasien	10 pasien
Total	16 pasien	6 pasien	22 pasien

H = isoniazid; O = ofloksasin, Z = pirazinamid; E = ethambutol; S = streptomisin; K = kanamisin

#### 4.1.3.3 Hubungan Antara Jumlah Obat Yang Digunakan Dengan Kecepatan Konversi Sputum

Analisa ini hanya dilakukan pada pasien yang mengalami perubahan sputum menjadi negatif. Uji statistik *chi-square* menunjukkan nilai  $p = 0,793 > 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa jumlah obat yang digunakan tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan kecepatan konversi sputum.

Tabel 4.5 Tabulasi silang antara kecepatan konversi sputum dengan jumlah obat yang digunakan

Jumlah obat digunakan	Kecepatan konversi sputum		Total
	< 6 bulan	> 6 bulan	
4 obat	7 pasien	3 pasien	10 pasien
5 obat	9 pasien	3 pasien	12 pasien
Total	16 pasien	6 pasien	22 pasien

#### 4.1.3.4 Hubungan Antara Jenis Obat Yang Digunakan Dalam Regimen Dengan Hasil pengobatan

Uji statistik *chi-square* menunjukkan nilai  $p = 0,341 > 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa jenis obat yang digunakan tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil pengobatan pasien.

Tabel 4.6 Tabulasi silang antara hasil pengobatan dengan jenis obat yang digunakan

Jenis obat yang digunakan	Hasil pengobatan		Total
	sembuh	gagal	
HOZE	7 pasien	7 pasien	14 pasien
HOZS (+/-)E	6 pasien	2 pasien	8 pasien
HOZK (+/-)E	7 pasien	9 pasien	16 pasien
Total	20 pasien	18 pasien	38 pasien

H = isoniazid; O = ofloksasin, Z = pirazinamid; E = ethambutol; S = streptomisin; K = kanamisin

#### 4.1.3.5 Hubungan Antara Jumlah Obat Yang Digunakan Dengan Hasil Pengobatan

Uji statistik *chi-square* menunjukkan nilai  $p = 0,076 > 0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa jumlah obat yang digunakan tidak memiliki hubungan yang bermakna dengan hasil pengobatan pasien

Tabel 4.7. Tabulasi silang antara hasil pengobatan dengan jumlah obat yang digunakan

Jumlah obat yang digunakan	Hasil pengobatan		Total
	sembuh	gagal	
4	10 pasien	14 pasien	24 pasien
5	10 pasien	4 pasien	14 pasien
Total	20 pasien	18 pasien	38 pasien

#### 4.1.4 Jenis OAT Lini I Yang Resisten

Resistensi yang paling sering ditemui pada kasus MDR-TB di RSUP Persahabatan adalah rifampisin dan isoniazid, terjadi pada 17 pasien atau 44,7 %. Selain resisten terhadap rifampisin dan isoniazid OAT lini pertama yang paling banyak mengalami resistensi adalah streptomisin, dimana resistensi terjadi pada 8 pasien atau 21,7 %. Resistensi terhadap ethambutol terjadi pada 7 pasien atau 18,4%. Resistensi terhadap etambutol dan sterptomisin terjadi pada 3 pasien (7,9%). Tiga pasien (7,9%) mengalami resistensi terhadap pirazinamid atau kanamisin dengan atau tanpa steptomisin dan etambutol.

Tabel 4.8 Jenis OAT lini I yang resisten

no	Jenis OAT yang resisten	Jumlah	Persentase
1	RH	17 pasien	44,7
2	RHS	8 pasien	21,7
3	RHE	7 pasien	18,4
4	RHES	3 pasien	7,9
5	RH dan lainnya (pirazinamid dan/atau kanamisin)	3 pasien	7,9
	Total	38 pasien	100.0

R= rifampisin, H = isoniazid; E = ethambutol; S = streptomisin

#### 4.1.5 Jumlah OAT Lini I Yang Resisten

Jumlah OAT lini pertama yang mengalami resistensi pada pasien MDR TB berkisar antara 2 sampai 4 jenis obat. Resistensi OAT lini I pada 2 atau 3 jenis obat, terjadi pada 17 pasien atau 44,7% dan 4 jenis obat pada 5 pasien atau 10,5 %.

Tabel 4.9 Jumlah OAT lini I yang resisten

no	Jumlah OAT lini I resisten	Jumlah	%
1	2 obat	17 pasien	44,7
2	3 obat	17 pasien	44,7
3	4 obat	4 pasien	10,5
	Total	38 pasien	100.0

#### 4.1.6 Mikrobiologis

Berdasarkan rekam medis 38 pasien tercatat status bakteriologis pada saat terapi dimulai. Dua pasien tidak tercatat status bakteriologisnya. Dari 38 pasien status bakteriologis yang paling sering muncul adalah jumlah koloni bakteri 25 – 100 koloni dan kurang dari 25 koloni bakteri sebanyak dengan 10 pasien (26,3%). Masing – masing 6 pasien (15,8 %) tidak terdapat pertumbuhan koloni bakteri atau nol dan untuk bakteri tumbuh dengan merata. Dua orang pasien (5,3%) untuk lebih dari 500 koloni dan 1 orang pasien (2.6%) masing-masing untuk 100-200 koloni dan 200-500 koloni.

Tabel 4.10 Mikrobiologis

no	Jumlah koloni	Jumlah	%	% valid
1	0	6 pasien	15.8	16.7
2	1-24	10 pasien	26.3	27.8
3	25-100	10 pasien	26.3	27.8
4	100-200	1 pasien	2.6	2.8
5	200-500	1 pasien	2.6	2.8
6	>500	2 pasien	5.3	5.6
7	Tumbuh merata	6 pasien	15.8	16.7
Total		36 pasien	94.7	100.0
	Tidak ada data	2 pasien	5.3	
Total		38 pasien	100	

#### 4.1.7 Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta yang di cantumkan pada rekam medik adalah diabetes militus. Dari penelitian diketahui 33 pasien (86,8%) tidak memiliki penyakit penyerta. Dan 5 pasien (13,2%) memiliki penyakit penyerta dalam hal ini adalah diabetes militus tipe II.

Tabel 4.11 Penyakit penyerta

No	Penyakit penyerta	Jumlah	%
1	Tidak ada	33 pasien	86,8
2	Diabetes militus	5 pasien	13,2
	Total	38 pasien	100.0

#### 4.1.8 Kecepatan Perubahan Sputum Menjadi Negatif

Perubahan sputum menjadi negatif paling cepat terjadi dalam waktu 1 bulan dan paling lama 13 bulan. Dengan rerata 4,18 bulan dan median 3 bulan.

Tabel 4.12 Kecepatan perubahan sputum menjadi negatif

Perubahan sputum (bulan)	Frekuensi	Persen
1	2 pasien	5.3
2	4 pasien	10.5
3	7 pasien	18.4
4	2 pasien	5.3
5	1 pasien	2.6
6	2 pasien	5.3

Tabel 4.12 Lanjutan

Perubahan sputum (bulan)	Frekuensi	Persen
7	2 pasien	5.3
9	1 pasien	2.6
13	1 pasien	2.6
BTA (-)	5 pasien	13.2
Tidak terjadi	11 pasien	28.9
Total	38 pasien	100

Terjadinya konversi sputum tidak selalu menandakan kesembuhan, dimana pasien yang telah berubah sputumnya dari negatif dapat menjadi positif kembali sehingga dapat terjadi kegagalan dalam pengobatan.

Tabel 4.13 Tabulasi silang antara hasil pengobatan dengan konversi sputum

Kecepatan konversi	Hasil		Total
	Sembuh	Gagal	
0 bulan	4 pasien	1 pasien	5 pasien
< 6 bulan	13 pasien	5 pasien	18 pasien
> 6 bulan	3 pasien	1 pasien	4 pasien
Total	20 pasien	7 pasien	27 pasien

Dari tabel diatas terlihat bahwa 1 orang pasien dengan sputum BTA negatif pada awal pengobatan mengalami kegagalan pengobatan, atau sputum berubah positif kembali. Lima orang pasien dengan konversi sputum kurang dari 6 bulan menjadi positif kembali dan mengalami kegagalan pengobatan. Satu orang pasien dengan kultur negatif setelah lebih dari 6 bulan menjadi positif kembali dan mengalami kegagalan pengobatan.

#### 4.1.9 Faktor Yang Mempengaruhi Kecepatan Konversi

Dengan menggunakan analisis regresi logistik dicari variabel-variabel yang dapat mempengaruhi kecepatan konversi pasien. Hasil yang diperoleh menunjukkan tidak ada variabel yang dapat mempengaruhi kecepatan konversi sputum pada pasien MDR TB.

#### 4.1.10 Hasil Pengobatan

Angka kesembuhan pada penderita MDR TB yang diobati dengan OAT lini II di rumah sakit persahabatan sebesar 52,6% atau sebanyak 20 orang. Kasus gagal terjadi pada 18 pasien atau 47,4 % pasien.

Tabel 4.14 Hasil pengobatan

No	Hasil pengobatan	Jumlah	%
1	Sembuh	20 pasien	52,6
2	Gagal	18 pasien	47,4
	Total	38 pasien	100.0

#### 4.1.11 Variabel Yang Paling Mempengaruhi Hasil Pengobatan

Dengan menggunakan analisis regresi logistik dicari variabel-variabel yang dapat mempengaruhi hasil pengobatan pasien. Hanya jumlah obat lini I yang mengalami resistensi yang paling berpengaruh terhadap hasil pengobatan pasien.

#### 4.2 PEMBAHASAN

MDR-TB didefinisikan sebagai penyakit tuberkulosis yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis* yang resisten secara invitro terhadap rifampisin dan isoniazid, dengan atau tanpa resisten terhadap obat lainnya. (World Health Organization, 1997). Rifampisin dan isoniazid adalah dua anti tuberkulosis paling penting dalam pengobatan TB. Ketika kedua obat tersebut mengalami resistensi, maka pengobatan akan lebih sulit, lebih lama dan lebih mahal dengan prediksi hasil pengobatan yang buruk. (Edward D, 2004) .

MDR TB dapat disembuhkan menggunakan OAT lini II. Dimana OAT lini II ini dikombinasi dengan OAT lini pertama yang masih sensitif. OAT lini II yang digunakan adalah aminoglikosida (capreomisin, kanamisin dan amikasin), fluoroquinolon (ciprofloksasin, ofloksasin dan levofloksasin), tioamida (proteonamid dan ethionamid), sikloserin, terizidone, asam para amino salisilat. Clofazimin, amoksisilin-asam klavulanat dan linezolid dapat pula digunakan dalam pengobatan MDR TB tetapi aktifitas zat tersebut tidak terlalu besar. (Wing.W.Y, 2008)

Angka kesembuhan pasien MDR TB yang di dapat pada penelitian ini sebesar 52,6%. Hasil ini kurang memuaskan dibandingkan dengan penelitian di Karakalpakstan, Ubekistan, dimana angka kesembuhan 62%, Iran dengan angka kesembuhan 67,5%, Turki dengan angka kesembuhan 77 %, atau pada penelitian Hong kong sebesar 81,0%, Peru dengan angka kesembuhan 83%, Vietnam dengan angka kesembuhan 86%. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian di India dimana kesembuhan terjadi pada 13 dari 27 pasien. (Helen.S, 2007; Masjedi.M.R, 2007, Wing.W, 2000; Caroline.M, 2003; Ward H.A 2005; Dhingra V.K, 2008)

Pasien MDR TB di RSUP Persahabatan mendapatkan terapi dengan 1 obat golongan florokuinolon (ciprofloksasin, ofloksasin atau levofloksasin) dan dikombinasi dengan isoniazid, pirazinamid, ethambutol, streptomisin atau kanamisin. Dalam regimen ini tidak terdapat etionamid, capreomisin maupun PAS atau beberapa OAT lini II lainnya.

Pada beberapa pasien amoksisilin–asam klavulanat ditambahkan dalam regimen pengobatan. Amoksisilin–asam klavulanat dapat digunakan sebagai terapi tambahan karena memiliki efektifitas terhadap mikrobakterium tuberkulosis tetapi tidak dapat digunakan sebagai terapi utama karena kadar MIC untuk *M. Tuberkulosis* sangat tinggi. (Micheal. D. I, 1993; Wing. W, 2008)

Dari 38 orang pasien, 14 pasien menggunakan 5 jenis obat sedangkan 24 pasien lainnya menggunakan 4 jenis obat, hal ini juga akan mempengaruhi hasil pengobatan pasien. Namun pada uji statistik dengan kai kuadrat jumlah OAT lini ke 2 yang digunakan tidak memiliki hubungan dengan hasil pengobatan dimana  $p = 0,076 > 0,05$ . Tetapi dapat dilihat bahwa dari 14 pasien yang menggunakan 5 jenis obat hanya 4 pasien yang mengalami kegagalan terapi dan 10 orang dinyatakan sembuh, sedangkan pada 24 pasien yang menggunakan 4 jenis obat hanya 10 orang yang dinyatakan sembuh dan 14 pasien mengalami kegagalan terapi. Walaupun secara statistik jumlah obat yang digunakan dalam terapi tidak memiliki hubungan dengan kesembuhan pasien namun sebaiknya pengobatan MDR TB menggunakan sebanyak mungkin OAT yang masih sensitif untuk meningkatkan kemungkinan sembuh.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien dengan usia dibawah 65 tahun yang paling banyak mengalami MDR-TB, atau sebesar 94,7%. Jenis kelamin terbanyak pada penelitian ini adalah perempuan, sebesar 63,2% atau 24 pasien. Jumlah koloni bakteri berdasarkan pemeriksaan mikrobiologi paling banyak sebesar < 25 koloni dan 25-100 koloni, masing-masing pada 10 orang pasien atau 26,3% pasien. Berdasarkan rekam medis penyakit penyerta yang dialami oleh pasien adalah diabetes militus, penyakit ini terdapat pada 5 orang pasien. Hanya 2 pasien dinyatakan sembuh, 3 orang dinyatakan gagal.

Resistensi terhadap rifampisin dan isoniazid merupakan resistensi yang paling sering terjadi pada pasien, resistensi terjadi pada 17 pasien atau 44,7%. Dengan resistensi terhadap 2 dan 3 obat paling banyak terjadi, dengan jumlah pasien masing-masing sebesar 17 pasien atau 44,7%. Jenis kombinasi obat yang paling sering digunakan adalah HOZ (+/-) EK, regimen ini didapatkan oleh 16 pasien atau 42,1%. Dengan jumlah obat terbanyak yang didapatkan oleh pasien adalah 4 obat pada 24 pasien atau 63,2% pasien.

Berdasarkan analisa regresi logistik didapatkan hasil hanya jumlah OAT lini I yang mengalami resistensi yang berpengaruh terhadap hasil pengobatan MDR TB. Dimana semakin sedikit jumlah OAT lini I yang resisten maka semakin besar kemungkinan pasien untuk sembuh. Faktor lainnya berupa jenis OAT lini I yang mengalami resistensi, jumlah dan jenis OAT lini II yang digunakan, jumlah koloni bakteri, penyakit penyerta dalam hal ini diabetes militus, tidak memiliki hubungan dengan hasil pengobatan pasien. Faktor radiologis tidak dimasukkan dalam analisa penelitian ini karena semua pasien dinyatakan mengalami lesi luas, sehingga tidak dapat dibandingkan, terdapat 3 orang pasien yang dinyatakan mengalami luruh paru kiri, dan ketiga-tiganya mengalami kegagalan dalam pengobatan.

Hasil yang hampir serupa juga didapatkan pada penelitian Dhingra, 2008. Dimana jenis kelamin, tempat tinggal, luasnya penyakit berdasarkan radiologis, efek samping, durasi pengobatan sebelumnya, jumlah obat yang digunakan sebelumnya, penyakit penyerta, dan kecepatan konversi sputum tidak memiliki hubungan dengan kesembuhan pasien.

Tabel 4.15 Beberapa penelitian mengenai hasil pengobatan pasien MDR-TB

Penelitian		Hasil	Faktor yang mempengaruhi
Helen S dkk Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Ubekistan: treatment complexity and XDR-TB among treatment failures	Jumlah pasien: 87 pasien. Obat yang digunakan: rifampisin, ethambutol, pirazinamid, streptomisin, kanamisin, kapreomisin, ofloksasin, etionamid, sikloserin, PAS, amoksisilin-as. Klavulanat. Klofazimin. Rerata obat yang digunakan: 6 obat (5-7)	62% sukses	<b>Kegagalan</b> Resisten terhadap OAT lini II Buruknya status klinis pada saat pengobatan dimulai
Kemal tahoglu The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey	Jumlah pasien: 158. Obat yang digunakan: amikasin, ofloksasin, sikloserin, proteonamid, PAS, ethambutol, pirazinamid, clofamazin, co-amoksiklav, klaritromisin, rifambutin. Dengan rata-rata 5,5 obat (3-9).	Sukses keseluruhan 77% Sembuh 49 % Kemungkinan sembuh 27 %	<b>Kegagalan</b> Resistensi lebih dari 5 jenis obat <b>Kesembuhan</b> Usia muda, tidak pernah diobati menggunakan ofloksasin sebelumnya.
Carole Mitnic Jaime Bayona DKK Community-based therapy for multidrug resistant tuberculosis in Lima, Peru	Jumlah pasien 75 Obat yang digunakan, isoniazid, pirazinamid, ethambutol, streptomisin, kanamisin, kapreomisin, amikasin, florokuinololon, ethionamid, sikloserin, amoksisilin-asam klavulanat, clofazimin, PAS, amithiozone, klaritromisin. Dosis isoniazid (900 mg dua kali seminggu, diberikan pada pasien yang sensitif terhadap isoniazid dosis tinggi) Obat yang digunakan; 6 (5-9)	83 % Probable cure	<b>Kegagalan</b> Rendahnya hematokrit Indeks masa tubuh <b>Kesembuhan</b> Penggunaan pirazinamid dan ethambuthol

Tabel 4.15 Lanjutan

H.A Ward Treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis among Vietnamese immigrants	Jumlah pasien 44. Resistensi 4,5 obat (2-7). Obat yang digunakan kapreomisin, ethambutol, ofloksasin, sikloserin isoniazid, rifampisin, pirazinamid ethambutol dan rifambutin. Rerata 8 obat (6-12).	86% Sembuh	<b>Kesembuhan</b> DOT
Masjedi M.R dkk Outcome of treatment of MDR-TB patient with standardised regimens, Iran, 2002-2006	Jumlah pasien 43 Obat yang digunakan: ofloksasin, sikloserin, proteonamid, amikasin ethambutol dan pirazinamid.	67,5% sembuh, 32,5% hasilnya buruk (gagal dan meninggal)	<b>Tidak mempengaruhi:</b> Jenis kelamin, pemberian amikasin kurang atau lebih dari 6 bulan, mendapatkan atau tidak mendapatkan pirazinamid dan ethambutol.
Dhingra V.K dkk Outcome of multi-drug resistant tuberculosis cases treated by individualized regimen at a tertiary level clinic	Jumlah pasien 37 Obat yang digunakan; aminoglikosida, florokuinolon, tioamida, pirazinamid dan ethambutol, PAS atau sikloserin. Antituberkulosis lini I ditambahkan berdasarkan DST tiap pasien (Isoniazid paling banyak di resepkan).	13 dari 27 sembuh (48%) 10 default	<b>Kesembuhan</b> Meningkatnya berat badan dalam 6 bulan pengobatan Konversi dari negatif ke positif Perbaikan radiologis Resisten $\leq$ 3 obat Penggunaan $\geq$ 3 OAT lini II Melanjutkan regimen yang sama selama pengobatan <b>Tidak mempengaruhi</b> Jenis kelamin Keparahan penyakit berdasarkan radiologis Efek samping Durasi pengobatan TB terdahulu Penyakit penyerta Perubahan sputum pada awal pengobatan

Pada penelitian ini didapatkan 16 orang pasien mengalami konversi sputum dengan waktu kurang dari 6 bulan dan 6 pasien mengalami konversi sputum lebih dari enam bulan. 5 orang pasien sputumnya telah negatif sejak awal dan 11 orang pasien tidak mengalami konversi sputum. Rerata kecepatan sputum menjadi negatif dengan waktu 4,18 bulan.

Pada penelitian Timothy, 2006, dinyatakan bahwa adanya kavitas pada pemeriksaan radiologis dada, tingginya jumlah koloni bakteri, resistensi dengan jumlah obat yang banyak pada masa inisiasi dan resistensi terhadap pirazinamid dan kanamisin diasosiasikan dengan lebih lamanya waktu yang dibutuhkan untuk konversi sputum. Pada penelitian ini tidak terdapat variabel yang memiliki nilai signifikan terhadap kecepatan konversi sputum.

Kepatuhan pasien pada penelitian ini tidak dapat diamati secara detail, kepatuhan pasien hanya dinilai berdasarkan laporan rekam medik tercatat, dimana pasien menyampaikan pada dokter bahwa dia patuh atau pernah melewatkan pengobatan. Apabila pasien selalu datang secara teratur dan mengaku pada dokter tidak pernah melewatkan pengobatan maka pasien dianggap patuh. Kepatuhan merupakan salah satu hal yang mempengaruhi hasil pengobatan.

H. A. Ward, 2005, pada penelitiannya mendapatkan angka kesembuhan sebesar 86%, dimana hanya 3 orang (7%) putus pengobatan. Hasil ini didapatkan karena adanya DOT, dimana pasien benar-benar dimotifasi untuk menyelesaikan pengobatan. Apabila pasien melewatkan pengobatan lebih dari seminggu maka perawat akan datang untuk menjelaskan dan memotifasi pasien untuk menyelesaikan pengobatan. Walaupun hal ini mungkin tak dapat diterapkan sepenuhnya, tetapi setidaknya kita dapat memberikan lebih banyak waktu untuk pasien MDR TB.

#### **4.3 KETERBATASAN PENELITIAN**

Penelitian ini masih memiliki banyak kekurangan dan keterbatasan, seperti:

1. Penelitian ini bersifat retrospektif, data yang didapat hanya berdasarkan rekam medik. Tulisan yang sulit dibaca, singkatan tidak resmi dan

singkatnya penjelasan mengenai status klinis pasien tidak dapat diverifikasi hanya dapat diambil apa adanya.

2. Jumlah sampel penelitian yang sedikit, hanya 38 pasien.
3. Jumlah pasien yang menggunakan levofloksasin sangat sedikit, dan pasien belum menyelesaikan pengobatan, sehingga tidak dapat dilihat apakah levofloksasin dapat digunakan pada pasien yang tidak mengalami kemajuan menggunakan ofloksasin.
4. Pada penelitian ini tidak diambil data mengenai pengobatan pasien terdahulu, sehingga tidak dapat dinilai sejarah pengobatan pasien sebelum mendapatkan terapi menggunakan OAT lini II.



## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan secara retrospektif terhadap data rekam medik di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan periode Januari 2004 – Mei 2009, dapat diambil kesimpulan;

1. Pasien MDR TB dapat disembuhkan menggunakan kombinasi ofloksasin dengan antituberkulosis lini pertama: isoniazid, pirazinamid, ethambutol, streptomisin dan/atau kanamisin
2. Kecepatan konversi sputum tidak dipengaruhi oleh jenis dan jumlah obat dalam regimen, jenis dan jumlah OAT lini I yang mengalami resistensi, jumlah koloni bakteri dan penyakit penyerta.
3. Kesembuhan pasien hanya dipengaruhi oleh jumlah OAT lini I yang mengalami resistensi.

#### **5.2 Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hasil pengobatan pasien MDR TB menggunakan OAT lini II lainnya.
2. Bagi pemegang kebijakan di RSUP Persahabatan agar segera membuat suatu standar regimen pengobatan, sehingga pasien dapat mendapatkan pengobatan yang telah terstandar.
3. Bagi pemegang kebijakan di RSUP Persahabatan agar segera membuat suatu prosedur uji sensitifitas untuk OAT lini II, agar dapat diketahui regimen yang tepat untuk pasien sesuai dengan uji sensitifitas pasien tersebut.
4. Bagi pemegang kebijakan di RSUP Persahabatan agar segera mengaktifkan tim terpadu yang mengawasi pasien MDR TB dengan melibatkan seluruh pihak yang profesional dibidangnya, agar dapat meningkatkan angka kesembuhan pasien MDR TB.
5. Bagi pemegang kebijakan di departemen kesehatan agar dapat memberikan perhatian yang lebih besar pada pasien kasus MDR TB, agar dapat akses lebih mudah dan murah untuk pengobatan dengan OAT lini II.

## DAFTAR REFERENSI

- Anthony D.Tulak. (1988). Efektifitas Ofloksasin bersama dengan Obat Anti Tuberkulosis lain pada Pengobatan “Multi Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)” di RSUP Persahabatan, Bagian Pulmonologi, Fak. Kedokteran, Univ. Indonesia
- Arora, (2003). Brief Communication; Multi-Drug resistant Tuberculosis in Context of RNTCP. *Indian Journal Chest Disiase Allied Sci*; 45:215-219
- Coy, H.S., (2007). Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcome in Karakalpakstan Ubekistan: Treatment Complexin and XDR-TB Among Treatment Failure. *Plus One J*; 11;1126
- Caroline, M. (2003). Community-based Theraphy for Multidrug Resistant Tuberculosis in Lima, Peru.
- Dipiro. Joseph.T (1997). *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. McGraw-Hill Companies, Inc. United States of America. 2015-2018.
- Dhingra, V.K., *et al* (2005). Outcome of Multi-Drug Resistant Tuberculosis Cases Treated by Individualized Regimen At a Tertiary Level Clinic, *Indian Journal Of Tuberculosis* ;55:15-21
- Ducati, R.G., Netto, A.R. (2006). The Resumption of Consumption – A Review on Tuberculosis, *Mem Inst Oswaldo Curz*; 101:7. 607-714.
- Davey. P. (2006). *At a Glance Medicine, Tuberkulosis*. Erlangga.. Indonesia .Jakarta. 296-297
- Farmer, P., Kim, J.Y., Mitnick, C.D., Becerra, M. (1999). Protocol for the implementation of individualized treatment regimens for multidrug resistant tuberculosis in resource-poor settings. In: Espinal MA, ed. Multidrug resistant tuberculosis (MDR TB): basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR TB within the WHO’s DOTS strategy.Geneva: World Health Organization; Part V. (Report no. WHO/TB/99.260.)
- Ginsburg, A.S. (2003). Flouroquinolon, Tuberculosis and Resistance. *The Lancet Infection Disease*; 3: 432-442
- Helen, S., (2007). Multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes in Karakalpakstan, Ubekistan: treatment complexity and XDR-TB among treatment failures. *Plos one* 2(11):e1126

- Hershfield, E. (1999). Tuberculosis. Treatment. *CMAJ*; 161:405-11
- Iseman, M.D., (1993). Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. *NEJM*. 11;329:784-791
- Johnson, R. (1997). Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol. Biol*, 8; 97-112
- Lodden, K. R. (2002). Strategies Against Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Europe Respiratory Journal*; 20; 36; 66-77
- Hadiarto, M., Hudoyo. A. (1999). Efficacy of Low Dose Ofloxacin in the treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Indonesia, *Chemotherapy*; 45 (suppl 2): 19-25.
- Marcos, A. (2000). Standard Short Course Chemotherapy For Drug-Resistant Tuberculosis. Treatment Outcome in 6 countries, *JAMA*, 283; 19
- Mitnic, C. (2003). Community-Based Therapy for Multidrug Resistant Tuberculosis in Lima, Peru. *NEJM*; 348; 2
- Masjedi, M.R. (2007). Outcome of treatment of MDR-TB patient with standardised regimens, Iran, 2002-2006, *Int J tuber lung dis* 12(7):750-755
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2007). *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis*.
- Shandil, R.K. (2007). Moxifloxacin, Ofloxacin, Sparfloxacin and Ciprofoxacin Against *Mycobacterium tuberculosis*; Evaluating of In Vitro and In Vivo Efficacy. *ACC. ASM*; 51:2, 576-582
- Smal, D.M. (2001). Management of Tuberculosis in the United States. *NEJM*; 345:3
- Stephen, C.R, Salomon, J.A., Murray, M., Weinston, M.C. (2006). Cost Effectiveness of Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis, *PLoS Medicine*. 3; 7: 1048-1057
- Tahaoglu, K. (2001). The Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Turkey. *The New England Journal of Medicine*. 345:3
- The Merck Manual. Section ; *Infection Disease*, Subjec; *Microbacteria, Tuberculosis*.: <http://www.merckmanual.com>
- Timothy, H. (2006). Time to Sputum Conversion in Multidrug-Resistant Tuberculosis: Predictors and Relationship to Treatment Outcome. *Anal of Internal Medicine*; 144: 650-659.

- Ward, H.A. (2005). Treatment Outcome Of Multidrug-Resistant Tuberculosis Among Vietnamese Immigrants. *International Journal Tuberculosis Lung Disiase* 9(2):164-169
- Wing, W.Y., Chi K.C., *et al.* (2007). Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis, Up date 2007. Journal Compilation Asia Pacific Society of Respiratology . *Respirology* 13: 21-46
- Wing, W.Y., Chi, K.C, *et al.* (2000). Outcome of Patients With Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Treated With Ofloxacin/Levofloxacin-Containing Regimens, *Chestjournal*; 117:744-751
- World Health Organization. (1997). *Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis*
- World Health Organization. *Guidelines for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis Patient in South Africa*
- World Health Organization. (2008). *Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis. Emergency up date.*
- World Health Organization. (2009). *Global tuberculosis control 2009, epidemiology strategy financing.*
- Zeer, E.M. (2008). Multidrug-Resistant Tuberculosis. *BMC Infection Disease*; 8:10

### Lampiran 1. Analisis Demografis Pasien (Usia)

#### Statistics

usia		
N	Valid	38
	Missing	0
Mean		39.76
Median		35.00
Range		53
Minimum		20
Maximum		73

usia					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	20	1	2.6	2.6	2.6
	23	1	2.6	2.6	5.3
	26	1	2.6	2.6	7.9
	27	1	2.6	2.6	10.5
	28	2	5.3	5.3	15.8
	29	3	7.9	7.9	23.7
	30	4	10.5	10.5	34.2
	32	3	7.9	7.9	42.1
	33	1	2.6	2.6	44.7
	34	2	5.3	5.3	50.0
	36	2	5.3	5.3	55.3
	37	1	2.6	2.6	57.9
	42	1	2.6	2.6	60.5
	43	1	2.6	2.6	63.2
	45	1	2.6	2.6	65.8
	46	2	5.3	5.3	71.1
	47	1	2.6	2.6	73.7
	48	1	2.6	2.6	76.3
	49	1	2.6	2.6	78.9
	50	1	2.6	2.6	81.6
	52	1	2.6	2.6	84.2
	55	1	2.6	2.6	86.8
	60	1	2.6	2.6	89.5
	61	1	2.6	2.6	92.1
	63	1	2.6	2.6	94.7
	66	1	2.6	2.6	97.4
	73	1	2.6	2.6	100.0
	Total	38	100.0	100.0	

**Lampiran 2. Analisis Demografis Pasien (Jenis Kelamin)****jenis kelamin**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	laki-laki	14	36.8	36.8	36.8
	perempuan	24	63.2	63.2	100.0
	Total	38	100.0	100.0	



**Lampiran 2. Analisis Demografis Pasien (Jumlah Koloni dan Penyakit Penyerta)**

**Jumlah koloni**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	6	15.8	16.7	16.7
	1-24	10	26.3	27.8	44.4
	25-100	10	26.3	27.8	72.2
	100-200	1	2.6	2.8	75.0
	200-500	1	2.6	2.8	77.8
	>500	2	5.3	5.6	83.3
	tumbuh merata	6	15.8	16.7	100.0
	Total	36	94.7	100.0	
Missing	no data	2	5.3		
Total		38	100.0		

**Penyakit penyerta**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	no	33	86.8	86.8	86.8
	DM	5	13.2	13.2	100.0
Total		38	100.0	100.0	

**Lampiran 4. Analisis Frekuensi Jenis Dan Jumlah Oat Lini I Yang Mengalami Resistensi**

**Jenis OAT lini I yang resisten**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	RH	17	44.7	44.7	44.7
	RHS	8	21.1	21.1	65.8
	RHE	7	18.4	18.4	84.2
	RHES	3	7.9	7.9	92.1
	RHN	3	7.9	7.9	100.0
	Total	38	100.0	100.0	

**Statistics**

Jumlah OAT lini I yang resisten

N	Valid	38
	Missing	0
Mean		2.66
Median		3.00
Range		2
Minimum		2
Maximum		4

**Jumlah OAT lini I yang resisten**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	2	17	44.7	44.7	44.7
	3	17	44.7	44.7	89.5
	4	4	10.5	10.5	100.0
	Total	38	100.0	100.0	

**Lampiran 5. Analisis Jenis Dan Jumlah Obat Dalam Regimen MDR-TB Yang Digunakan**

**Jenis obat dalam regimen**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	HOZE	14	36.8	36.8	36.8
	HOZ (+/-) E & S	8	21.1	21.1	57.9
	HOZ (+/-) E & K	16	42.1	42.1	100.0
	Total	38	100.0	100.0	

**Statistics**

Jumlah obat dalam regimen

N	Valid	38
	Missing	0
Mean		4.37
Median		4.00
Range		1
Minimum		4
Maximum		5

**Jumlah obat dalam regimen**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	4	24	63.2	63.2	63.2
	5	14	36.8	36.8	100.0
	Total	38	100.0	100.0	

**Lampiran 6. Analisis Kecepatan Perubahan Sputum Menjadi Negatif Dan Hasil Pengobatan Pasien**

**Perubahan sputum**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	5.3	9.1	9.1
	2	4	10.5	18.2	27.3
	3	7	18.4	31.8	59.1
	4	2	5.3	9.1	68.2
	5	1	2.6	4.5	72.7
	6	2	5.3	9.1	81.8
	7	2	5.3	9.1	90.9
	9	1	2.6	4.5	95.5
	13	1	2.6	4.5	100.0
	Total		22	57.9	100.0
Missing	BTA (-)	5	13.2		
	tidak konversi	11	28.9		
	Total	16	42.1		
Total		38	100.0		

**Hasil pengobatan**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	sembuh	20	52.6	52.6	52.6
	gagal	18	47.4	47.4	100.0
Total		38	100.0	100.0	

**Lampiran 7. Analisis Kai Kuadrat**  
**Hubungan Antara Jenis Obat Dalam Regimen Yang**  
**Digunakan Dengan Kecepatan Konversi Sputum**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis obat dalam regimen * Konversi Sputum	22	57.9%	16	42.1%	38	100.0%

**Jenis obat dalam regimen \* Konversi Sputum Crosstabulation**

			Konversi Sputum		Total
			<6	>6	
Jenis obat dalam regimen	HOZE	Count	5	1	6
		% within Konversi Sputum	31.3%	16.7%	27.3%
	HOZ (+/-) E & S	Count	3	3	6
		% within Konversi Sputum	18.8%	50.0%	27.3%
	HOZ (+/-) E & K	Count	8	2	10
		% within Konversi Sputum	50.0%	33.3%	45.5%
Total		Count	16	6	22
		% within Konversi Sputum	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.169 <sup>a</sup>	2	.338
Likelihood Ratio	2.049	2	.359
Linear-by-Linear Association	.003	1	.959
N of Valid Cases	22		

a. 5 cells (83.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.64.

**Lampiran 8. Analisis Kai Kuadrat**  
**Hubungan Antara Jumlah Obat Dalam Regimen Yang**  
**Digunakan Dengan Kecepatan Konversi Sputum**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jumlah obat dalam regimen * Konversi Sputum	22	57.9%	16	42.1%	38	100.0%

**Jumlah obat dalam regimen \* Konversi Sputum Crosstabulation**

			Konversi Sputum		Total
			<6	>6	
Jumlah obat dalam regimen	4	Count	7	3	10
		% within Konversi Sputum	43.8%	50.0%	45.5%
	5	Count	9	3	12
		% within Konversi Sputum	56.3%	50.0%	54.5%
Total		Count	16	6	22
		% within Konversi Sputum	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.069 <sup>b</sup>	1	.793		
Continuity Correction <sup>a</sup>	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.069	1	.793		
Fisher's Exact Test				1.000	.583
Linear-by-Linear Association	.066	1	.798		
N of Valid Cases	22				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .73.

**Lampiran 9. Analisis Kai Kuadrat**  
**Hubungan Antara Jenis Obat Dalam Regimen Yang**  
**Digunakan Dengan Hasil Pengobatan**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis obat dalam regimen * Hasil pengobatan	38	100.0%	0	.0%	38	100.0%

**Jenis obat dalam regimen \* Hasil pengobatan Crosstabulation**

			Hasil pengobatan		Total
			sembuh	gagal	
Jenis obat dalam regimen	HOZE	Count	7	7	14
		% within Hasil pengobatan	35.0%	38.9%	36.8%
	HOZ (+/-) E & S	Count	6	2	8
		% within Hasil pengobatan	30.0%	11.1%	21.1%
	HOZ (+/-) E & K	Count	7	9	16
		% within Hasil pengobatan	35.0%	50.0%	42.1%
Total		Count	20	18	38
		% within Hasil pengobatan	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.151 <sup>a</sup>	2	.341
Likelihood Ratio	2.238	2	.327
Linear-by-Linear Association	.145	1	.704
N of Valid Cases	38		

a. 2 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.79.

**Lampiran 10. Analisis Kai Kuadrat**  
**Hubungan Antara Jumlah Obat Dalam Regimen Yang**  
**Digunakan Dengan Hasil Pengobatan**

**Case Processing Summary**

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jumlah obat dalam regimen * Hasil pengobatan	38	100.0%	0	.0%	38	100.0%

**Jumlah obat dalam regimen \* Hasil pengobatan Crosstabulation**

			Hasil pengobatan		Total
			sembuh	gagal	
Jumlah obat dalam regimen	4	Count	10	14	24
		% within Hasil pengobatan	50.0%	77.8%	63.2%
	5	Count	10	4	14
		% within Hasil pengobatan	50.0%	22.2%	36.8%
Total		Count	20	18	38
		% within Hasil pengobatan	100.0%	100.0%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3.142 <sup>b</sup>	1	.076		
Continuity Correction <sup>a</sup>	2.061	1	.151		
Likelihood Ratio	3.221	1	.073		
Fisher's Exact Test				.101	.075
Linear-by-Linear Association	3.059	1	.080		
N of Valid Cases	38				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.63.

**Lampiran 11. Analisis Regresi Logistik**  
**Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Kecepatan Konversi**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	21	55.3
	Missing Cases	17	44.7
	Total	38	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		38	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
<6	0
>6	1

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

		Predicted		
		Konversi Sputum		Percentage Correct
Observed		<6	>6	
Step 0	Konversi Sputum <6	16	0	100.0
	>6	5	0	.0
Overall Percentage				76.2

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-1.163	.512	5.154	1	.023	.313

## Lampiran 11. Lanjutan

### Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Mikrobiologi	.834	1	.361
		Komplikasi	.836	1	.361
		Resistensi	.045	1	.832
		ResistensiN	.012	1	.912
		Terapi	.001	1	.977
		TerapiN	.022	1	.882
	Overall Statistics		3.261	6	.775

### Block 1: Method = Enter

#### Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	3.620	6	.728
	Block	3.620	6	.728
	Model	3.620	6	.728

#### Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	19.433 <sup>a</sup>	.158	.238

a. Estimation terminated at iteration number 6 because parameter estimates changed by less than .001.

#### Classification Table<sup>a</sup>

Observed			Predicted		
			Konversi Sputum		Percentage Correct
			<6	>6	
Step 1	Konversi Sputum	<6	16	0	100.0
		>6	4	1	20.0
	Overall Percentage				81.0

a. The cut value is .500

## Lampiran 11. Lanjutan

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	Mikrobiologi	.493	.356	1.911	1	.167	1.637
	Komplikasi	3.153	2.296	1.885	1	.170	23.398
	Resistensi	.681	1.932	.124	1	.725	1.975
	ResistensiN	.053	3.308	.000	1	.987	1.055
	Terapi	-.378	1.872	.041	1	.840	.685
	TerapiN	1.107	2.555	.188	1	.665	3.025
	Constant	-12.491	11.172	1.250	1	.264	.000

a. Variable(s) entered on step 1: Mikrobiologi, Komplikasi, Resistensi, ResistensiN, Terapi, TerapiN.



**Lampiran 12. Analisis Regresi**  
**Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Hasil Pengobatan**

**Logistic Regression**

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	36	94.7
	Missing Cases	2	5.3
	Total	38	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		38	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
sembuh	0
gagal	1

**Block 0: Beginning Block**

**Classification Table<sup>a,b</sup>**

Observed			Predicted		
			Hasil pengobatan		Percentage Correct
			sembuh	gagal	
Step 0	Hasil pengobatan	sembuh	20	0	100.0
		gagal	16	0	.0
Overall Percentage					55.6

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-.223	.335	.443	1	.506	.800

## Lampiran 12. Lanjutan

### Variables not in the Equation

			Score	df	Sig.
Step 0	Variables	Mikrobiologi	.409	1	.522
		Komplikasi	.056	1	.813
		Resistensi	7.089	1	.008
		ResistensiN	10.153	1	.001
		Terapi	.391	1	.532
		TerapiN	2.338	1	.126
Overall Statistics			12.637	6	.049

### Block 1: Method = Enter

#### Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	14.843	6	.022
	Block	14.843	6	.022
	Model	14.843	6	.022

#### Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	34.618 <sup>a</sup>	.338	.452

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

#### Classification Table<sup>a</sup>

			Predicted		Percentage Correct
			Hasil pengobatan sembuh	gagal	
Step 1	Hasil pengobatan	sembuh	17	3	85.0
		gagal	6	10	62.5
Overall Percentage					75.0

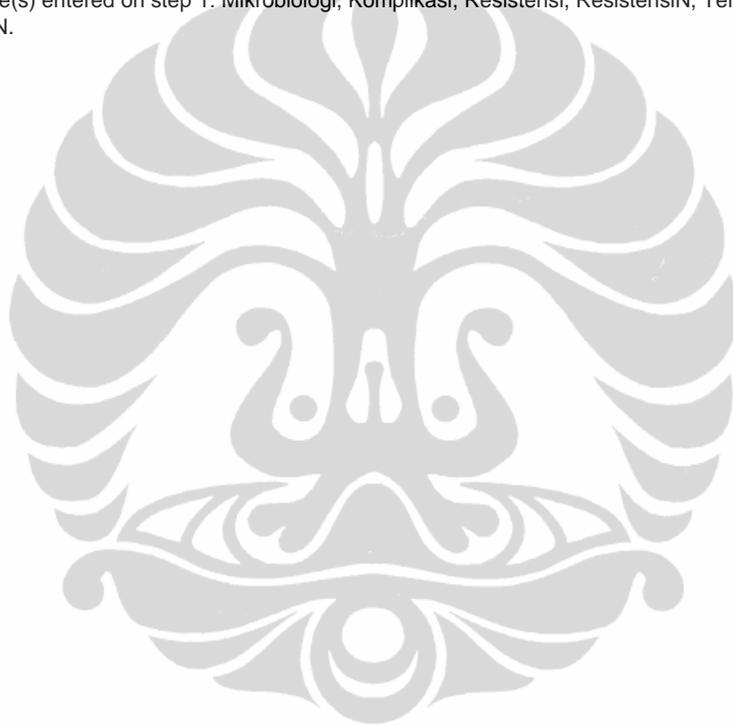
a. The cut value is .500

## Lampiran 12. Lanjutan

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	Mikrobiologi	-.063	.225	.080	1	.778	.938
	Komplikasi	1.179	1.494	.623	1	.430	3.251
	Resistensi	-.395	.602	.430	1	.512	.674
	ResistensiN	2.851	1.414	4.066	1	.044	17.310
	Terapi	.219	.638	.118	1	.731	1.245
	TerapiN	-1.552	1.151	1.820	1	.177	.212
	Constant	-1.787	5.421	.109	1	.742	.167

a. Variable(s) entered on step 1: Mikrobiologi, Komplikasi, Resistensi, ResistensiN, Terapi, TerapiN.



### Lampiran 13. Data Mentah Pasien

nama	usia	Jk	mikro	P'P	resistensi							terapi								bta awal	mulai tgl	konv -		konversi	akhir		bta akhir	outcome
					R	H	P	E	S	N	C	O	L	H	Z	E	S	K	CA			TGL	TGL		TGL	TGL		
M	29	2	100	LL	1	1						1	1	1	1	1		1	23/9/05		tidak	16/04/08	1	gagal				
Y	20	1	full		1	1		1				1		1	1		1	1	29/06/06	8/12/06	6	23/03/08	0	sembuh				
S	28	2	100	LL	1	1				k		1		1	1	1		1	6/9/05		tidak	12/2/08	1	gagal				
L	29	2	0	LL	1	1		1				1		1	1		1	1	31/05/06	8/8/06	3	11/1/08	0	sembuh				
P	60	1	full	LL	1	1						1		1	1	1	1	1	28/08/06	29/01/07	5	4/12/07	0	sembuh				
S	30	1	<24	LL	1	1						1		1	1	1		1	22/2/07	29/10/07	3	10/10/08	0	sembuh				
T	32	2	0	LL	1	1						1		1	1	1		0	8/3/06	8/3/06	0	1/7/08	0	sembuh				
N	45	2	100	LL	1	1		1				1		1	1		1	1	16/10/06		tidak	25/4/08	1	gagal				
M	26	2	100	LL	1	1		1		k		1		1	1		1	1	28/06/05	28/08/05	2	2/11/07	1	gagal				
A	49	1	0	LL	1	1						1		1	1	1		0	19/6/06	19/06/06	0	20/11/08	0	sembuh				
N	46	2	<24	LL	1	1			1			1		1	1	1		1	25/11/04	23/3/05	4	28/11/06	0	sembuh				
S	47	2	no	LL	1	1						1		1	1		1	1	2/5/07	27/6/08	13	12/3/09	1	gagal				
K	28	2	0	LL	1	1	1					1		1	1	1		1	2/10/06	6/11/06	1	6/11/08	1	gagal				
I	30	2	100	LL	1	1		1	1			1		1	1	1		1	22/9/06	4/12/06	3	19/01/09	1	gagal				
A	36	1	full	LL	1	1						1		1	1	1		1	23/2/06	10/3/06	1	11/2/09	0	sembuh				
E	42	1	>500	LL	1	1			1			1		1	1	1		1	16/04/07	31/07/08	3	5/3/09	1	gagal				
H	23	2	full	LL	1	1						1		1	1	1		1	5/1/07	8/10/07	9	24/04/09	0	sembuh				
S	43	2	<24	LL	1	1						1		1	1	1	1	2	22/8/06	3/4/07	6	20/2/09	0	sembuh				
T	27	1	<24	LL	1	1	1					1		1	1			2	5/9/06	8/8/06	0	4/8/08	0	sembuh				
H	34	1	no	LL	1	1			1			1		1	1	1		1	30/5/05		tidak	30/07/07	1	gagal				
I	30	2	100	LL	1	1		1	1			1		1	1	1		1	5/11/04		tidak	14/8/07	1	gagal				
N	30	2	200-500	LL	1	1		1				1		1	1	1		1	17/4/07	12/11/07	7	30/10/08	0	sembuh				

Lampiran 13. Lanjutan

S	36	1	0	LL	1	1		1			1	1	1		1	0	18/02/05	18/02/05	0	5/1/09	1	gagal
W	34	2	25-100	LL	1	1				1	1	1	1		1	1	7/8/07	10/10/07	2	13/02/09	1	sembuh
W	50	2	25-100	LL	1	1		1		1	1	1	1		1	1	12/9/06	7/12/09	3	22/04/08	0	sembuh
A	37	1	<24	LL	1	1		1		1	1	1	1		1	1	1/2/06		tidak	11/5/09	1	gagal
D	32	2	100	LL	1	1				1	1	1	1		1	1	15/08/06	9/10/06	2	14/8/8	0	sembuh
R	48	2	100-200	LL	1	1		1		1	1	1			1	1	27/09/07		tidak	15/04/09	1	gagal
S	33	2	100	LL	1	1		1	1	1	1	1			1	1	4/6/07		tidak	30/01/09	1	gagal
Y	29	1	100	LL	1	1				1	1	1	1	1	1	1	24/06/04	18/09/04	3	12/3/06	0	sembuh
A	61	1	<24	LL	1	1				1	1	1	1		1	1	7/9/06	13/11/06	2	13/09/08	1	gagal
H	52	1	100	LL	1	1		1		1	1	1		1	1	1	26/10/04		tidak	17/04/07	1	gagal
K	55	2	0	LL	1	1				1	1	1	1	1		0	30/08/07	30/08/07	0	6/4/09	0	sembuh
M	63	2	full	LL	1	1				1	1	1	1		1	1	6/12/04	4/4/05	4	8/4/09	0	sembuh
H	46	2	full	LL	1	1		1		1	1	1			1	1	29/9/05		tidak	23/3/07	1	gagal
S	73	1	<25	ll	1	1				1	1	1	1		1	1	15/03/05		tidak	16/05/07	1	gagal
J	32	2	>500	LL	1	1				1	1	1	1		1	1	13/12/07	23/3/08	3	31/5/09	0	sembuh
E	66	2	<25	ll	1	1		1		1	1	1	1		1	1	23/03/07	24/10/07	7	1/5/09	0	sembuh