

FAKTOR-FAKTOR PENYEBAB KONVERSI BAKTERI TAHAN ASAM NEGATIF PADA PENGobatan TUBERKULOSA

(Studi Kasus Konversi BTA Negatif Puskesmas Kedung Kandang)

Diah Hermayanti*

ABSTRAK

Latar belakang : Pengendalian TBC di Indonesia, dilaksanakan dengan strategi *Directly Observed Treatment Short Course (DOTS)*. Prinsip pengobatan TBC strategi DOTS menggunakan obat anti tuberkulosa (OAT) yang diberikan dalam bentuk kombinasi dari beberapa jenis, dalam jumlah cukup, dan dosis tepat selama 6 – 8 bulan. Penderita dikategorikasikan sebagai kasus konversi BTA negatif bila dalam pemeriksaan ulangan BTA masih dijumpai kuman BTA positif dalam sputumnya.

Tujuan : mengeksplorasi lebih lanjut faktor-faktor yang diduga dapat menyebabkan terjadinya konversi BTA negatif pada akhir masa intensif pengobatan dan pada penderita dengan kategori gagal.

Metode : Penelitian deskriptif observasional dengan pendekatan studi *cross sectional*, yang dilakukan di Poli Puskesmas Kedung Kandang Malang.

Hasil penelitian : didapatkan 4 penderita yang masuk kriteria konversi BTA negatif dengan pendidikan 75% SD dan 25% SMP; status gizi berdasarkan IMT 75% termasuk kriteria kurus; 100% taat berobat; dan pada semua pemeriksaan kultur sputum tidak dijumpai pertumbuhan kuman.

Kesimpulan : Status sosial ekonomi dan status gizi penderita TBC dengan konversi BTA negatif adalah rendah, namun kepatuhannya berobat cukup tinggi. Resistensi kuman TBC terhadap OAT program jangka pendek pada penelitian tidak dapat dievaluasi oleh karena tidak ada pertumbuhan kuman pada semua sampel sputum penderita.

Kata kunci : DOTS, OAT, BTA, Konversi negative

ABSTRACT

Background: TB Control in Indonesia, carried out with the strategy of *directly Observed Treatment Short Course (DOTS)*. The principle of treatment of TB using the DOTS strategy of anti tuberculosis drugs (ATDs) are given in the form of a combination of several types, in sufficient quantities, and the appropriate dose for 6-8 months. Negative conversion patient is cases when a negative smear conversion in smear examination were still found in sputum smear positive bacteria.

Objective: To explore further the factors that can cause the conversion of suspected smear negative at the end of the intensive treatment and in patients with failing category.

Methods: This observational descriptive cross sectional study approach, which is conducted in Malang Kedung Kandang Health Center.

Result: found four patients who went negative smear conversion criteria with 75% elementary education and 25% SMP; nutritional status based on BMI criteria of 75% including thin; 100% obedient treatment, and in all sputum culture examination found no bacterial growth. **Conclusion:** socioeconomic status and nutritional status of TB patients with negative smear conversion was low, but high enough medication adherence. TB germs resistance to TB drugs in short-term program of research can not be evaluated because there was no growth of germs on all sputum samples of patients.

Key words: DOTS, anti-tuberculosis drug (ATDs), negative Conversion

* Staff Pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

PENDAHULUAN

Laporan internasional menunjukkan bahwa Indonesia adalah negara yang menduduki peringkat ke-5 negara dengan insidens TB tertinggi di dunia. Peringkat tertinggi yaitu India dengan insidens 2-2,5 juta, Cina 0,9-1,1 juta, Afrika selatan 0,4-0,6 juta, Indonesia 0,4-0,5 juta, dan Pakistan 0,3-0,5 juta. Penanggulangan TB juga menjadi sulit dengan semakin banyaknya populasi pengidap *Human immunodeficiency virus* (HIV) dan munculnya kasus TB *Multi resistant drugs* (MRDs) (WHO, 2012)

Pengendalian TBC di Indonesia, dilaksanakan dengan strategi *Directly Observed Treatment Short Course* (DOTS) yang disarankan oleh WHO (Depkes RI, 2005; Kasper, 2005).

Prinsip pengobatan TBC strategi DOTS menggunakan obat anti tuberkulosa (OAT) yang diberikan dalam bentuk kombinasi dari beberapa jenis, dalam jumlah cukup, dan dosis tepat selama 6 – 8 bulan. Pemberian dibagi dalam dua tahap yaitu tahap intensif dalam dosis tunggal selama dua bulan, dan tahap lanjutan dengan jumlah dan dosis yang lebih sedikit selama 4 bulan. Apabila panduan obat yang diberikan tidak adekuat dalam dosis, jenis, dan waktu pengobatan, kuman TBC akan berkembang menjadi kuman kebal obat (resisten). Untuk menjamin kelangsungan pengobatan hingga tuntas, maka dilakukan pengawasan oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) (Depkes RI, 2005).

Pemeriksaan sputum bakteri tahan asam (BTA) dilakukan pada saat awal penderita diduga menderita TBC, yang dilakukan dengan pemeriksaan sputum sewaktu-pagi-sewaktu (SPS). Diagnose ditegakkan bila dijumpai sedikitnya dua dari tiga spesimen SPS BTA positif. Selanjutnya penderita akan diterapi dengan OAT jangka pendek. Pemeriksaan ulang BTA dilakukan kembali untuk menilai kemajuan terapi, yang dilakukan pada akhir tahap intensif dan sebulan sebelum akhir pengobatan (Depkes RI, 2005).

Penderita dikategorikan sebagai kasus konversi BTA negatif bila dalam pemeriksaan ulangan BTA masih dijumpai kuman BTA positif dalam sputumnya. Pada pasien dengan kategori 1 akan dilanjutkan dengan OAT sisipan selama 1 bulan ke depan yang selanjutnya diberikan terapi tahap lanjutan. Demikian pula pada penderita yang menjalani pengobatan ulang BTA positif kategori 2. Pada penderita di akhir masa pengobatan bila

BTA masih positif dikategorikan sebagai kasus gagal terapi dan harus menjalani pengobatan ulang dengan OAT kategori 2 (Depkes RI, 2005).

Pada penderita TBC dengan konversi BTA negatif perlu dilakukan studi lebih lanjut untuk mengetahui faktor-faktor yang berkaitan dengan kondisinya. Keberhasilan terapi pada penyakit infeksi dipengaruhi baik oleh faktor individu yang sakit (*host*), virulensi kuman penyebab infeksi, lingkungan, maupun oleh ketepatan obat antibiotika yang diberikan.

Diagnosis Tuberkulosis Paru

Diagnosis tuberkulosis paru pada orang dewasa dapat ditegakkan dengan ditemukannya BTA pada pemeriksaan dahak secara mikroskopis. Hasil pemeriksaan dinyatakan positif apabila sedikitnya dua dari tiga spesimen SPS BTA hasilnya positif. Bila hanya 1 spesimen yang positif perlu diadakan pemeriksaan lebih lanjut yaitu foto rontgen dada atau pemeriksaan dahak SPS diulang. Bila hasil rontgen mendukung tuberkulosis paru, maka penderita didiagnosis sebagai penderita tuberkulosis paru BTA positif, tetapi bila hasil rontgen tidak mendukung tuberkulosis paru, maka pemeriksaan dahak SPS diulangi.

Apabila fasilitas memungkinkan, maka dapat dilakukan pemeriksaan lain, misalnya biakan. Bila ketiga spesimen dahak hasilnya negatif, diberikan antibiotik spektrum luas (*Kotrimoksazol* atau *Amoksisilin*) selama 1 – 2 minggu. Bila tidak ada perubahan, namun gejala klinis tetap mencurigakan tuberkulosis paru, ulangi pemeriksaan dahak SPS. Bila hasil SPS positif, didiagnosis sebagai penderita tuberkulosis paru BTA positif, namun bila hasil SPS tetap negatif, lakukan pemeriksaan foto *rontgen* dada, untuk mendukung diagnosis tuberkulosis paru.

Bila hasil rontgen mendukung tuberkulosis paru, didiagnosis sebagai penderita tuberkulosis paru BTA negatif *Rontgen* positif. Bila hasil rontgen tidak mendukung tuberkulosis paru, penderita tersebut bukan tuberkulosis paru. (Depkes RI, 2005).

Di Indonesia, pada saat ini, uji tuberkulin tidak mempunyai arti dalam menentukan diagnosis tuberkulosis paru pada orang dewasa, sebab sebagian besar masyarakat sudah terinfeksi dengan *Mycobacterium tuberculosis* karena tingginya prevalensi tuberkulosis paru. Suatu uji tuberkulin positif hanya

menunjukkan bahwa yang bersangkutan pernah terpapar dengan *Mycobacterium tuberculosis*. Dilain pihak, hasil uji tuberkulin dapat negatif meskipun orang tersebut menderita tuberkulosis paru, misalnya pada penderita HIV / AIDS, malnutrisi berat, TBC milier dan morbili.

Untuk memperkuat diagnosa sering diperlukan pemeriksaan penunjang baik pemeriksaan laboratorium, tes tuberkulin maupun pemeriksaan radiologi.

Pemeriksaan laboratorium meliputi pemeriksaan darah dan sputum. Untuk pemeriksaan darah, kurang mendapat perhatian karena hasilnya kadang-kadang meragukan, hasilnya tidak sensitif dan juga tidak spesifik. Pada saat tuberkulosis paru baru mulai (aktif) akan didapatkan jumlah leukosit yang sedikit meninggi dengan hitung jenis pergeseran ke kiri. Jumlah limfosit masih dibawah normal. Laju Endap Darah (LED) mulai meningkat. Bila penyakit mulai sembuh, jumlah leukosit kembali ke normal dan jumlah limfosit masih tinggi. LED mulai turun ke arah normal lagi.

Hasil pemeriksaan darah lain didapatkan juga:

- 1 Anemia ringan dengan gambaran normokrom normositer
- 2 Gama globulin meningkat
- 3 Kadar natrium darah menurun

Pemeriksaan sputum merupakan pemeriksaan yang sangat penting karena dengan ditemukannya kuman *Mycobacterium tuberculosis*, maka diagnosa tuberkulosis paru dapat dipastikan. Disamping itu pemeriksaan sputum juga dapat memberikan evaluasi terhadap pengobatan yang sudah diberikan.

Pemeriksaan ini mudah dan murah sehingga dapat dikerjakan di lapangan (Puskesmas). Tetapi kadang-kadang tidak mudah untuk mendapatkan sputum, terutama pasien yang tidak batuk atau batuk yang non produktif.

Sputum yang hendak diperiksa sebaiknya diambil yang segar. Pemeriksaan ini berupa pemeriksaan mikroskopik dari dahak yang telah diwarnai secara *Ziehl Neelsen*. Kriteria sputum BTA positif adalah bila sekurang-kurangnya ditemukan 3 batang kuman BTA pada satu sediaan. Dengan kata lain diperlukan 5.000 kuman dalam 1 mL sputum.

Cara pemeriksaan sediaan sputum yang dilakukan adalah:

1. Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop biasa.
2. Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop *fluoresens* (pewarnaan khusus).
3. Pemeriksaan dengan biakan (kultur).
Pemeriksaan terhadap resistensi obat.

Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan ini mudah dan murah sehingga dapat dikerjakan di lapangan (Puskesmas). Tetapi kadang-kadang tidak mudah untuk mendapatkan sputum, terutama pasien yang tidak batuk atau batuk yang non produktif.

Sputum yang hendak diperiksa sebaiknya diambil yang segar. Pemeriksaan ini berupa pemeriksaan mikroskopik dari dahak yang telah diwarnai secara *Ziehl Neelsen*. Kriteria sputum BTA positif adalah bila sekurang-kurangnya ditemukan 3 batang kuman BTA pada satu sediaan. Dengan kata lain diperlukan 5.000 kuman dalam 1 mL sputum.

Cara pemeriksaan sediaan sputum yang dilakukan adalah:

- 1 Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop biasa.
- 2 Pemeriksaan sediaan langsung dengan mikroskop *fluoresens* (pewarnaan khusus).
- 3 Pemeriksaan dengan biakan (kultur).
- 4 Pemeriksaan terhadap resistensi obat.

Tes Tuberkulin

Pemeriksaan ini masih banyak dipakai untuk membantu menegakkan diagnosis tuberkulosis paru terutama pada anak-anak (balita). Pada dewasa tes tuberkulin hanya menyatakan apakah seseorang individu sedang atau pernah mengalami infeksi *Mycobacterium tuberculosis* atau *Mycobacterium* patogen lainnya



Gambar 1 Penyuntikan Tes Tuberkulin
(Sumber : LATENT TB: FAQ's , 2006)

Pada gambar diatas terlihat cara menyuntikkan tes tuberkulin 0,1 cc *Purified Protein Derivative* (PPD) secara intrakutan. Dasar tes tuberkulin ini adalah reaksi alergi tipe lambat. Setelah 48-72 jam tuberkulin disuntikkan, akan timbul reaksi berupa indurasi kemerahan yang terdiri dari infiltrat limfosit yakni reaksi persenyawaan antara antibodi seluler dan antigen tuberkulin.

Berdasarkan indurasinya maka hasil tes mantoux dibagi dalam:

- Indurasi 0-5 mm (diameternya) : Mantoux negatif = golongan *no sensitivity*. Disini peran antibodi humoral paling menonjol.
- Indurasi 6-9 mm : Hasil meragukan = golongan *normal sensitivity*. Disini peran antibodi humoral masih menonjol.
- Indurasi 10-15 mm : Mantoux positif = golongan *low grade sensitivity*. Disini peran kedua antibodi seimbang.
- Indurasi lebih dari 15 mm : Mantoux positif kuat = golongan *hypersensitivity*. Disini peran antibodi seluler paling menonjol.

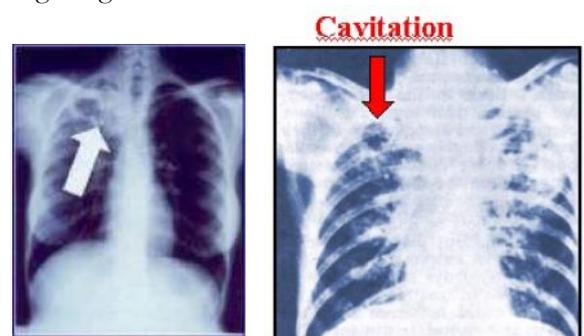
Biasanya hampir seluruh pasien tuberkulosis paru memberikan reaksi Mantoux yang positif (99,8%)

Pemeriksaan Radiologi

Pada saat ini pemeriksaan radiologis dada merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi tuberkulosis paru. Pemeriksaan ini memang membutuhkan biaya lebih. Tetapi dalam beberapa hal pemeriksaan ini memberikan keuntungan seperti pada kasus tuberkulosis paru anak-anak dan tuberkulosis milier yang pada pemeriksaan sputumnya hampir selalu negatif.

Lokasi lesi tuberkulosis paru umumnya di daerah apex paru tetapi dapat juga mengenai lobus bawah atau di daerah hilus menyerupai tumor paru. Pada awal penyakit saat lesi masih menyerupai sarang-sarang pneumonia, gambaran radiologis berupa bercak-bercak seperti awan dan dengan batas-batas yang tidak tegas. Bila lesi sudah diliputi jaringan ikat maka bayangan terlihat berupa bulatan dengan batas yang tegas dan disebut tuberkuloma.

Gambar 3 adalah lesi berupa kavitas, bayangannya merupakan cincin yang mula-mula berdinding tipis. Lama-lama dinding jadi sklerotik dan terlihat menebal. Bila terjadi fibrosis terlihat bayangan yang bergaris-garis.



Pulmonary Tuberculosis with cavitary lesions visible on CXR

Gambar 2 Kavitas lesi pada foto Rontgen Dada
(Sumber : www.medicastore.com)

Pada kalsifikasi bayangannya tampak sebagai bercak-bercak padat dengan densitas tinggi. Pada atelektasis terlihat seperti fibrosis yang luas disertai penciutan yang dapat terjadi pada sebagian atau satu lobus maupun pada satu bagian paru. Gambaran tuberkulosis milier terlihat berupa bercak-bercak halus yang umumnya tersebar merata pada seluruh lapangan paru.

Pada tuberkulosis paru yang sudah lanjut, satu foto dada sering didapatkan bermacam-macam bayangan sekaligus seperti infiltrat, garis-garis fibrotik, kalsifikasi, kavitas maupun atelektasis dan emfisema (Asril Bahar, 2001).

Tipe penderita tuberkulosis paru.

Tipe penderita tuberkulosis paru ditentukan berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya. Ada beberapa tipe penderita yaitu:

1. Kasus baru

Adalah penderita yang belum pernah diobati dengan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) atau sudah pernah menelan OAT kurang dari satu bulan (30 dosis harian).

2. Kambuh (*relaps*)

Adalah penderita tuberkulosis paru yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh, kemudian kembali lagi berobat dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.

3. Pindahan (*transfer in*)

Adalah penderita yang sedang mendapat pengobatan di suatu kabupaten lain dan kemudian pindah berobat ke kabupaten ini. Penderita pindahan tersebut harus membawa surat rujukan / pindah (formulir TB 09).

4. Setelah lalai (pengobatan setelah default / *drop out*)

Adalah penderita yang sudah berobat paling kurang satu bulan, dan berhenti 2 bulan atau lebih, kemudian datang kembali berobat. Umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.

5. Gagal

Adalah penderita BTA positif yang masih tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan ke 5 (satu bulan sebelum akhir pengobatan) atau lebih. Atau penderita dengan hasil BTA negatif rontgen positif menjadi BTA positif pada akhir bulan ke 2 pengobatan.

6. Kasus kronis

Adalah penderita dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang kategori 2 dengan pengawasan yang baik.

7. Tuberkulosis resistensi ganda / *Multi Drug Resistance* adalah tuberkulosis dengan menunjukkan resisten terhadap Rifampisin dan INH dengan atau tanpa OAT lainnya (PDPI JATIM, 1999).

Natural History of Disease

Penemuan penderita tuberkulosis paru dilakukan secara pasif, artinya penjarangan tersangka penderita dilaksanakan pada mereka yang datang berkunjung ke unit pelayanan kesehatan. Penemuan secara pasif tersebut didukung dengan penyuluhan secara aktif, baik oleh petugas kesehatan maupun masyarakat, untuk meningkatkan cakupan penemuan tersangka penderita. Cara ini biasa dikenal dengan sebutan *passive promotive case finding* (penemuan penderita secara pasif dengan promosi yang aktif). Selain itu, semua kontak penderita tuberkulosis paru BTA positif dengan gejala sama, harus diperiksa dahaknya. Semua tersangka penderita harus diperiksa 3 spesimen dahak dalam waktu 2 hari berturut-turut, yaitu sewaktu-pagi-sewaktu (SPS).

Penemuan penderita tuberkulosis paru pada anak merupakan hal yang sulit. Sebagian besar diagnosis tuberkulosis paru anak didasarkan atas gambaran klinis, gambaran radiologis dan uji tuberkulin.

Tanpa pengobatan, setelah lima tahun, 50 % dari penderita tuberkulosis paru akan meninggal, 25 % akan sembuh sendiri dengan daya tahan tubuh tinggi, dan 25 % sebagai “ kasus kronik” yang tetap menular (WHO 1996).

Komplikasi berikut sering terjadi pada penderita stadium lanjut :

1. *Hemoptisis* berat (perdarahan dari saluran nafas bawah) yang dapat mengakibatkan kematian karena syok hipovolemik atau tersumbatnya jalan nafas.
2. *Kolaps* dari lobus akibat retraksi bronkial.
3. *Bronkiektasis* (pelebaran bronkus setempat) dan *fibrosis* (pembentukan jaringan ikat pada proses pemulihan atau reaktif) pada paru.
4. *Pneumotorak* (adanya udara didalam rongga pleura) spontan : *kolaps* spontan karena kerusakan jaringan paru.
5. Penyebaran infeksi ke organ lain seperti otak, tulang, persendian, ginjal dan sebagainya.
6. Insufisiensi Kardio Pulmoner (*Cardio Pulmonary Insufficiency*).

Penderita yang mengalami komplikasi berat perlu dirawat inap di rumah sakit.

Penderita tuberkulosis paru dengan kerusakan jaringan luas yang telah sembuh (BTA negatif) masih bisa mengalami batuk darah. Keadaan ini

seringkali dikelirukan dengan kasus kambuh. Pada kasus seperti ini, pengobatan dengan OAT tidak diperlukan, tapi cukup diberikan pengobatan simptomatis. Bila perdarahan berat, penderita harus dirujuk ke unit spesialisik.

Prinsip Pengobatan

Pengobatan tuberkulosis paru diberikan dalam bentuk kombinasi dari berbagai jenis, dalam jumlah yang cukup dan dosis tepat selama 6 – 8 bulan, supaya semua kuman dapat dibunuh. Apabila panduan obat yang digunakan tidak adekuat (jenis, dosis dan jangka pengobatan) kuman tuuberkulosis akan berkembang menjadi kuman kebal obat (resisten).

Pengobatan tuberkulosis paru diberikan dalam 2 tahap, yaitu tahap intensif dan tahap lanjutan. Pada tahap intensif penderita mendapat obat setiap hari dan diawasi langsung untuk mencegah terjadinya kekebalan terhadap semua jenis OAT terutama rifampisin. Bila pengobatan tahap intensif tersebut diberikan secara tepat, biasanya penderita menular menjadi tidak menular dalam kurun waktu 2 minggu. Sebagian besar penderita tuberkulosis paru BTA positif menjadi BTA negatif pada akhir pengobatan intensif. Pengawasan ketat dalam tahap ini sangat penting untuk mencegah terjadinya resistensi obat. Pada tahap lanjutan penderita mendapat jenis obat lebih sedikit tetapi dalam jangka waktu yang lebih lama. Tahap ini bertujuan untuk membunuh kuman persisten (*dormant*) sehingga dapat mencegah terjadinya kekambuhan.

Program Nasional Penanggulangan tuberkulosis paru di Indonesia menggunakan panduan OAT :

Kategori I : 2 HRZE / 4 H3 R3

Kategori II : 2 HRZES / HRZE / 5
H3 R3 E3

Kategori III : 2 HRZ / 4 H3 R3

Disamping ketiga kategori ini, disediakan paduan obat sisipan (HRZE).

Panduan OAT kategori di atas tersebut, sebagai berikut :

a. Kategori-1 (2 HRZE / 4 H3 R3)

Tahap intensif terdiri dari Isoniasid (H), Rifampisin (R), Pirasinamid (Z), dan Ethambutol (E). Obat-obatan tersebut diberikan setiap hari selama 2 bulan (2 HRZE). Tahap intensif dilanjutkan dengan tahap lanjutan yang terdiri dari Isoniasid (H) dan Rifampisin (R), yang diberikan tiga kali dalam seminggu selama 4 bulan (4 H3 R3)

Obat ini diberikan kepada : (1) Penderita baru TBC paru BTA positif; (2) Penderita TBC paru BTA negatif rontgen positif yang sakit berat; (3) Penderita TBC ekstra paru berat.

Satu paket kombipak kategori -1 berisi 114 blister harian yang terdiri dari 60 blister HRZE untuk tahap intensif, dan 54 blister HR untuk tahap lanjutan, masing-masing dikemas dalam dosis kecil dan disatukan dalam 1 dos besar. (Depkes RI, 2005)

Tabel 1 Paduan Obat Kategori 1

Tahap pengobatan	Lamanya pengobatan	Dosis per hari / kali				Jumlah hari / kali menelan obat
		Tablet Isoniasid @ 300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet Pirasinamid @ 500 mg	Tablet Etambutol @ 250 mg	
Tahap intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	3	60
Tahap lanjutan (dosis 3x seminggu)	4 bulan	2	1	-	-	54

Keterangan : dosis tersebut untuk penderita dengan BB antara 33-50 kg

(Depkes RI, 2005)

a. Kategori-2 (2 HRZES / HRZE / 5 H3 R3 E3)

Tahap intensif diberikan selama 3 bulan, yang terdiri dari 2 bulan dengan Isoniasid (H), Rifampisin (R), Pirasinamid (Z), Ethambutol (E), dan suntikan streptomisin setiap hari di UPK. Dilanjutkan 1 bulan dengan Isoniasid (H), Rifampisin (R), Pirasinamid (Z), dan Ethambutol (E) setiap hari. Setelah itu diteruskan dengan tahap lanjutan

selama 5 bulan dengan HRE yang diberikan tiga kali dalam seminggu. Perlu diperhatikan bahwa suntikan streptomisin diberikan setelah penderita selesai minum obat

Obat kategori -2 ini diberikan untuk kasus : (1) Penderita kambuh (*relaps*); (2) Penderita gagal (*failure*); dan (3) Penderita dengan pengobatan setelah lalai atau drp out (*after default*)

Tabel 2 Paduan OAT Kategori -2

Tahap	Lamanya pengobatan	Tablet Isoniasid @300 mg	Kaplet Rifampisin @450 mg	Tablet Pirasinamid @500 mg	Etambutol		Strepto - misin injeksi	Jumlah hari / kali menelan obat
					Tablet @ 250 mg	Tablet @ 500 mg		
Tahap intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	3	-	0,75	60
	1 bulan	1	1	3	3	-	-	30
Tahap lanjutan (dosis 3x seminggu)	5 bulan	2	1	-	1	2	-	66

Keterangan : dosis tersebut untuk penderita dengan BB antara 33-50 kg (Depkes RI, 2005)

c. Kategori-3 (2 HRZ / 4 H3 R3)

Tahap intensif terdiri dari HRZ yang diberikan setiap hari selama 2 bulan (2HRZ), diteruskan dengan tahap lanjutan terdiri dari HR selama 4 bulan diberikan 3 kali seminggu (4H3R3)

positif sakit ringan; (2) Penderita TBC ekstra paru ringan, yaitu TBC kelenjar limfe (limfadenitis), pleuritis eksudativa unilateral, TBC kulit, TBC tulang (kecuali tulang belakang), sendi dan kelenjar adrenal

Obat ini diberikan untuk kasus : (1) Penderita baru TBC BTA negatif dan rontgen

Tabel 3 Paduan OAT Kategori -3

Tahap	Lamanya pengobatan	Tablet Isoniasid @ 300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet Pirasinamid @ 500 mg	Jumlah hari menelan obat
Tahap intensif (dosis harian)	2 bulan	1	1	3	60
Tahap lanjutan (dosis 3x seminggu)	4 bulan	2	1	-	54

Keterangan : dosis tersebut untuk penderita dengan BB antara 33-50 kg (Depkes RI,2005)

d. OAT sisipan (HRZE)

Bila pada akhir tahap intensif pengobatan penderita baru BTA positif dengan kategori-1 atau penderita BTA positif pengobatan ulang

dengan kategori-2, hasil pemeriksaan dahak masih BTA positif, diberikan obat sisipan (HRZE) setiap hari selama 1 bulan.

Tabel 4 Paduan OAT Sisipan

Tahap pengobatan	Lamanya pengobatan	Tablet Isoniasid @ 300 mg	Kaplet Rifampisin @ 450 mg	Tablet Pirasinamid @ 500 mg	Tablet Etambutol @ 250 mg	Jumlah hari / kali menelan obat
Tahap intensif (dosis harian)	1 bulan	1	1	3	3	30

Pemantauan Kemajuan Hasil Pengobatan TBC Pada Orang Dewasa

Pemantauan kemajuan terapi pada orang dewasa dilaksanakan dengan pemeriksaan ulang dahak secara mikroskopis. Pemeriksaan dahak secara mikroskopis lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan radiologik dalam memantau kemajuan pengobatan. Laju endap darah tidak dapat dipakai untuk memantau kemajuan pengobatan.

Pemantauan kemajuan twrapi dilakukan pemeriksaan spesimen sebanyak dua kali (sewaktu dan pagi). Hasil pemeriksaan dinyatakan negatif bila kedua spesimen tersebut negatif. Bila salah satu spesimen positif, maka hasil pemeriksaan ulang dahak tersebut dinyatakan positif

Pemeriksaan ulang dahak untuk memantau kemajuan pengobatan dilakukan pada (1) Akhir tahap intensif, yaitu seminggu sebelum akhir bulan kedua pengobatan penderita baru BTA positif dengan kategori 1, atau seminggu sebelum akhir bulan ketiga pengobatan ulang penderita BTA positif dengan kategori 2; (2) Sebulan sebelum akhir pengobatan, yaitu dilakukan seminggu sebelum akhir bulan kelima pengobatan penderita baru BTA positif dengan kategori 1, atau seminggu sebelum akhir bulan ketujuh pengobatan ulang penderita BTA positif dengan kategori 2; (3) Akhir pengobatan, yaitu dilakukan seminggu sebelum akhir bulan keenam pengobatan pada penderita baru BTA positif dengan kategori 1, atau seminggu sebelum akhir bulan kedelapan pengobatan ulang BTA positif dengan kategori 2.

Penderita dinyatakan sembuh bila penderita telah menyelesaikan pengobatannya secara lengkap, dan pemeriksaan ulang dahak paling sedikit dua kali berturut-turut hasilnya negatif (yaitu pada akhir pengobatan dan atau sebulan sebelum akhir pengobatan, dan pada satu pemeriksaan *follow up* sebelumnya. (Depkes RI, 2005)

Efek Samping Obat OAT

Pemantauan kemungkinan terjadinya efek samping sangat penting dilakukan selama masa pengobatan. Efek samping OAT ada 2 macam, yaitu efek samping berat dan efek samping ringan.

- Efek samping berat yaitu efek samping yang dapat menjadi sakit serius. Dalam kasus ini maka pemberian OAT harus dihentikan dan penderita harus segera dirujuk ke Unit Pelayanan Kesehatan (UPK) spesialisik.
- Efek samping ringan yaitu hanya menyebabkan sedikit perasaan yang tidak enak.

Gejala-gejala ini sering ditanggulangi dengan obat-obatan simptomatik atau obat sederhana, tetapi kadang-kadang menetap untuk beberapa waktu selama pengobatan. Dalam hal ini, pemberian OAT dapat diteruskan.

Efek samping OAT secara spesifik diantaranya adalah :

1 Isoniasid (INH)

Efek samping isoniasid berat berupa hepatitis yang dapat timbul pada kurang lebih 0,5 % penderita. Bila terjadi ikterus, hentikan pengobatan sampai ikterus membaik. Efek samping ringan berupa tanda-tanda keracunan pada syaraf tepi, kesemutan, nyeri otot dan gangguan kesadaran. Efek ini bisa dikurangi dengan pemberian piridoksin (Vitamin B6 atau dengan Vitamin B Complex). Kelainan yang lain menyerupai defisiensi piridoksin (*syndrom pellagra*) dan kelainan kulit yang bervariasi antara lain gatal-gatal. Bila terjadi efek samping ini pemberian OAT dapat diteruskan sesuai dosis.

2 Rifampisin (R)

Efek samping rifampisin berat berupa sindrom respirasi yang ditandai dengan sesak nafas, kadang disertai dengan kolaps atau renjatan (*syok*), purpura, *anemia hemolitik* yang akut, gagal ginjal. Efek samping ringan dapat berupa gatal-gatal kemerahan kulit, sindrom flu, sindrom perut. Rifampisin menyebabkan warna kemerahan pada air seni, air liur, keringat dan air mata. Pasien harus diberitahukan agar tidak khawatir.

3 Pirazinamid (Z)

Efek samping pirazinamid yang utama dari penggunaan obat ini adalah hepatitis, juga dapat terjadi nyeri sendi, dan kadang-kadang dapat menyebabkan serangan *arthritis Gout*. Bisa juga terjadi reaksi hipersensitifitas seperti demam, mual dan kemerahan.

4 Streptomisin (S)

Efek samping streptomisin yang utama dari obat ini adalah kerusakan saraf kedelapan yang berkaitan dengan keseimbangan dan pendengaran. Dapat juga disertai reaksi hipersensitifitas berupa demam, sakit kepala, muntah dan *eritema* pada kulit. Obat ini juga dapat menembus *barrier* plasenta sehingga tidak boleh diberikan pada wanita hamil sebab dapat merusak saraf pendengaran janin.

5 Etambutol (E)

Etambutol dapat menyebabkan gangguan penglihatan berupa berkurangnya ketajaman penglihatan, buta warna untuk warna merah dan hijau.

(Depkes RI, 2005)

Resistensi OAT

Penggunaan regimen terapi OAT yang inadkuat dan atau pengobatan yang tidak teratur dapat menyebabkan peningkatan perkembangan kuman yang resisten terhadap OAT. Resistensi ini dapat terjadi untuk obat OAT tunggal maupun ganda (*multidrug-resistant*). Resistensi obat dapat terjadi pada obat lini pertama maupun beberapa obat lini kedua (Wade, 2004; Davis, 1999; Ratan, 1998).

Hasil penelitian oleh Triatmodjo (2002) di Jawa Barat menunjukkan bahwa terdapat angka sebesar 40,6% kuman M. Tuberculosis yang resistensi terhadap 6 jenis OAT standar. Pola resistensi tunggal sebesar 17,2% terdiri dari resisten isoniazid (H) sebesar 7,8%, rifampisin (R) 1,6% dan streptomisin 7,8%. Pada resistensi ganda diperoleh angka sebesar 23,4% .

Studi molekuler menunjukkan bahwa resistensi OAT terkait terutama dengan adanya akumulasi mutasi pada gen target obat. Mutasi ini menyebabkan perubahan target (*RNA polymerase and catalase-peroxidase* pada rifampisin dan isoniazid), atau perubahan pada titrasi obat (Wade 2004; TB Research centre 2007). Studi oleh Ohno, dkk (1998) menyebutkan bahwa mekanisme genetik dari resistensi pada M. tuberculosis oleh isoniazid (INH) terkait dengan mutasi dan delesi genetik pada gen *catalase-peroxidase* (*katG*), gene *inhA*, atau *gene alkyl hydroperoxide reductase*. Resistensi terhadap rifampisin terutama karena perubahan genetik pada gen *RNA polymerase* beta subunit (*rpoB*). Sedangkan resistensi terhadap streptomisin karena mutasi pada gen 16S rRNA (*rrs*) dan ribosomal protein S12 gene (*rpsL*).

Resistensi obat dicurigai atas dasar riwayat pengobatan sebelumnya (kasus BTA positif sesudah ulangan terapi, kegagalan pengobatan katagori-2, dan lain-lain), dan atau terpajan dengan kasus dengan resistensi OAT. Diagnosa resistensi obat multipel harus dikerjakan melalui pemeriksaan kultur dan tes kepekaan obat (TB Research centre 2007).

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Poliklinik Puskesmas Kedung Kandang Malang, terhitung mulai bulan Nopember 2009. Jumlah total penderita tuberkulosis yang berobat di Puskesmas Kedung Kandang tahun 2009 sebanyak 82 penderita. Penderita yang termasuk kategori konversi BTA negatif sebanyak 4 orang, 2 wanita dan 2 pria.

Tabel 5 Deskripsi Usia dan Jenis Kelamin Penderita TB Konversi Negatif

No.	Nama	Usia	Jenis Kelamin
1	W1	56 Th	wanita
2	W2	22 Th	wanita
3	P1	34 Th	Pria
4	P2	57 Th	Pria

(Data primer)

Faktor Sosial dan Ekonomi

Responden semuanya berasal dari kalangan sosial ekonomi lemah. Tiga orang responden berpendidikan SD, dan satu orang SMP. Dua orang berpenghasilan di bawah Rp 750.000,00, satu orang berpenghasilan di antara Rp 750.000,00 – 1.500.000,00, dan satu orang tidak bekerja.

Tabel 6 Deskripsi Pendidikan dan Penghasilan Penderita TB Konversi Negatif

Status Gizi

Status gizi responden diukur dengan menggunakan parameter indeks masa tubuh (IMT), yaitu berat badan (kg) dibagi tinggi badan (m) kuadrat. Status gizi dikategorikan kurus bila $IMT < 18,50$, normal bila $18,5 - 25,0$, dan gemuk bila $> 25,0$ (Depkes, 1994).

Tiga orang responden mempunyai nilai IMT dengan kategori kurus, dan satu orang dengan kategori normal (Tabel 7)

Kuisisioner pemantauan berat badan dan nutrisi sebagai berikut : semuanya mengalami kenaikan berat badan selama pengobatan; frekuensi makan 2-3 kali sehari; namun dengan komposisi gizi yang seadanya (tabel 8)

Tabel 7 Deskripsi Indeks Masa Tubuh (IMT) Penderita TB Konversi Negatif

No.	Nama	Berat Badan (Kg)	Tinggi Badan (m)	IMT	Kategori
1	W1	31	1,46	14,54	Kurus
2	W2	43	1,54	18,13	Kurus
3	P1	57	1,62	21,71	Normal
4	P2	54	1,72	18,25	Kurus

(Data primer)

Tabel 8 Pemantauan Berat Badan dan Nutrisi Penderita

No	Nama	Berat Badan (Kg)		Pola Makan		Frekuensi (x/hari)
		Sebelum pengobatan	Sesudah pengobatan	Sebelum pengobatan	Sesudah pengobatan	
1	W1	39	46	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	3
2	W2	30	32	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	2
3	P1	49	51	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	3
4	P2	54	55	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	nasi, sayur, tempe/tahu, ikan/daging (hanya kadang kala)	3

Kepatuhan Berobat

Kepatuhan penderita adalah ketaatan penderita dalam pengambilan obat dan minum obat. Dikatakan Taat bila secara teratur mengambil obat sesuai jadwal dan meminum obat setiap hari. Dikatakan tidak taat bila tidak mengambil obat sesuai jadwal dan tidak meminum obat setiap hari. Keempat penderita termasuk dalam kriteria Taat berobat, dimana mereka mengambil obat ke puskesmas dengan teratur.

Tabel 8 Ketaatan Berobat Penderita TB Konversi Negatif

No.	Nama	Ketaatan
1	W1	Taat
2	W2	Taat
3	P1	Taat
4	P2	Taat

(Data primer)

Resistensi OAT

Resistensi OAT adalah adanya resistensi dari kuman terhadap OAT. Dalam penelitian ini pada sputum penderita dilakukan kultur mikrobiologi tuberkulosa dan tes kepekaan antibiotika. Pemeriksaan dilakukan pada tanggal 21 Desember 2009. Pengamatan dilakukan setiap hari sampai adanya pertumbuhan koloni kuman *M. tuberculosis*. Pada pemeriksaan ini, pengamatan dilakukan hingga 6 bulan dari pemeriksaan, bila dalam waktu 6 bulan tidak tumbuh koloni maka dianggap tidak ada pertumbuhan kuman.

Hasil pelaporan pemeriksaan tanggal 15 Pebruari 2010 menyatakan bahwa pada ketiga penderita tidak dijumpai pertumbuhan koloni *M. tuberculosis*. Satu penderita sampai tanggal 25 Mei 2010 belum ada pelaporan dari laboratorium mikrobiologi.

PEMBAHASAN

Deskripsi data responden dengan konversi BTA negatif pada pengobatan dengan OAT pada penelitian ini menunjukkan bahwa semuanya berasal dari lingkungan dengan sosial dan ekonomi lemah. Lemahnya status ini menyebabkan daya beli makanan melemah, sehingga menurunkan status gizinya. Status gizi yang rendah berakibat menurunnya daya pertahanan tubuh terhadap penyakit infeksi, khususnya tuberkulosa.

Gizi buruk menyebabkan penurunan pada semua aspek pertahanan tubuh, baik yang spesifik maupun non spesifik (Shronts EP, 1993). Studi pada anak-anak gizi buruk, ternyata mengalami gangguan *transition switch* pada sel limfosit isoform CD45. Pada anak-anak tersebut tampak peningkatan proporsi sel CD4⁺ Ddull (CD4⁺CD45RA⁺/CD45RO⁺) dan penurunan CD4⁺CD45RO⁺ (memori). Hal ini kemungkinan disebabkan karena perubahan peralihan dari sel Ddull menjadi sel memori dan atau sel CD45RO mengekspresikan kembali fenotip sel Ddull (Bruggencate SJM, 2001; Najera O, 2001).

Penekanan sistem imun ini antara lain disebabkan karena : ketidakmampuan dari tempat pengenalan antigen spesifik pada reseptor sel T (TCR); kurangnya nutrisi yang merubah produksi dari protein-protein baru untuk sintesa reseptor permukaan yang diperlukan untuk diferensiasi sel; atau kombinasi kedua mekanisme tersebut. (Najera O, 2001)

Salah satu mekanisme penekanan sistem imun pada malnutrisi yaitu adanya hambatan aktivasi sel limfosit T. Jalur K(V) tertutup sehingga menghalangi aktivasi aliran K⁺ dan aktivasi pada potensial membran sampai 20 Mv lebih positif, pada tikus yang mengalami gizi berat (Fernandez RG , 2005)

Pada ketiga penderita terungkap bahwa nilai kualitas gizi makanan mereka tidak cukup baik, meskipun berat badan mereka mengalami kenaikan selama pengobatan. Pada penderita tuberkulosa gizi yang seharusnya dikonsumsi adalah makanan dengan tinggi kalori dan tinggi protein (TKTP).

Diet TKTP dimaksudkan untuk menunjang terapi, dimana dalam fase penyembuhan diperlukan protein tinggi untuk regenerasi jaringan dan peningkatan daya tahan tubuh baik seluler maupun humoral.

Kondisi di atas ditunjang juga dengan pendidikan yang rendah, sehingga pengetahuan tentang hidup sehat, penyakit dan penularan penyakit diasumsikan juga rendah.

Pada penelitian ini, ternyata keempat responden kepatuhannya untuk mengambil OAT tinggi. Mereka mengambil OAT sesuai jadwal. Demikian juga dengan kepatuhan untuk minum

OAT, namun demikian kebenaran atau kejujuran dari pengakuan ini tidak dapat kami ungkap.

Pada penderita yang tidak berobat secara teratur, akan terjadi peningkatan resiko terjadinya resistensi terhadap OAT. Resistensi OAT menyebabkan ketidakefektifan dan keefisienan pengobatan, disamping juga meningkatkan mortalitas.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini didapatkan kesimpulan sebagai berikut :

1. Status sosial ekonomi penderita TBC dengan konversi BTA negatif adalah rendah
2. Status gizi penderita TBC dengan konversi BTA negatif adalah rendah (75% kategori IMT kurus)
3. Kepatuhan berobat penderita TBC dengan konversi BTA negatif pada penelitian ini tinggi
4. Resistensi kuman TBC terhadap OAT program jangka pendek pada penelitian ini tidak dapat dievaluasi oleh karena pada ketiga penderita tidak dijumpai pertumbuhan koloni kuman.

Hal yang dapat disarankan sbb : (1) Perlu peningkatan komunikasi-informasi-edukasi (KIE) kepada penderita dan keluarga tentang penyakit, pencegahan, dan pengobatan Tuberkulosa; (2) Perlu penelitian lebih lanjut untuk mengungkap peranan masing-masing factor penyebab konversi negatif BTA; (3) Perlu meningkatkan keterlibatan masyarakat dari semua sektoral untuk menurunkan prevalensi penyakit tuberkulosis

DAFTAR PUSTAKA

- Asril Bahar. 2001. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi ketiga*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI : 824-8.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2002. *Survei Kesehatan Rumah Tangga 1995*. Jakarta.
- Bruggencate SJM et al, 2001, The Proportion of CD45RA+CD62L+ (Quiscent-Phenotype) T Cells within the CD8+ Subset Increases in Advanced Weight Loss in the Protein or Energy Deficient Weanling Mouse, American Society for Nutritional Sciences, <http://jn.nutrition.org/cgi/reprint/131/12/3266>, diakses 4 Desember 2006
- Davis PDO,1999. Multi-drug Resistant Tuberculosis.(http://primary.com/cmol/TB_Multid.htm), diakses 15 Maret 2007
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis*. Jakarta: Dinas Kesehatan Propinsi Jawa Timur.
- Dinas Kesehatan Kota Malang. 2007. *Laporan Triwulan Penemuan Kasus Baru dan Kambuh, per UPK periode Juni 2006 – Juli 2007*.
- Fernandez RG et al, 2005, Effect of Malnutrition on K+ Current in T Lymphocytes, Clinical and Vaccine Immunology, <http://cvi.asm.org/cgi/abstract/12/7/808>, diakses 4 Desember 2006
- Jawet, Milnick, Adelburg. 1996. *Mikrobakteria Dalam : Mikrobiologi Kedokteran; Ed 20 (Alih Bahasa)*. EGC.
- Kasper et al, 2005, Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed, McGraw-Hill companies, USA
- PDPI JATIM. 1999. *Pedoman Penatalaksanaan TB Paru dan DOTS*. Surabaya: Balai Pengobatan dan Pemberantasan Penyakit Paru.
- Ohno H, Koga H, Kokno S, 1998. Mechanisms of Drug-resistance in Mycobacterium Tuberculosis Genetic Mechanism of Drug-resistance. *Kekkaku Nov; 73 (11):657-63*