

PERALIHAN (KONVERSI) SPUTUM BTA ANTARA PEMBERIAN DOSIS BAKU (STANDAR) DAN TINGGI RIFAMPICIN PADA PENGOBATAN (TERAPI) ANTI TUBERKULOSIS KELOMPOK (KATEGORI) I

(Conversion of Afb Sputum Between Standard in 1st Category Group with High Dose Rifampicin of Antituberculoze Therapy)

Yani Triyani*, Ida Parwati*, I. Sjahid*, J.E. Gunawan*

ABSTRACT

Acid fast bacilli (AFB) sputum microscopy is used as a diagnostic tool of pulmonary tuberculosis (TB) in TB eradication program with directly observed treatment short course (DOTS) strategy. The AFB sputum microscopy should be performed before treatment, two months after intensive phase and four months after advance phase treatment. This study is a part of a research to compare the standard (450 mg) and high (600 mg) rifampicin dose in patients with pulmonary tuberculosis in Indonesia. The aim of this study was to detect the sputum conversion time of AFB in pulmonary TB patients who obtained category I antituberculous treatment with standard dose compared to one who received high dose of rifampicin at the beginning and at the end of the intensive phase. This AFB sputum microscopy have been performed from September 2003 until August 2005 from 85 pulmonary TB patients every two weeks using Ziehl Neelsen and read by means of International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) scale, in Poliklinik Paru Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru and Department of Internal Medicine RS. Dr. Hasan Sadikin. Patients with pulmonary TB who obtained category I antituberculous treatment of the intensive phase were divided randomly double blind into two groups, using statistical analysis by Page test for order alternative and Mann Whitney test. After randomization, there were 52 patients who received standard dose and 33 patients who had high dose of rifampicin. Sputum conversions of AFB on week 2, 4, 6, and 8 were 36.1%, 63.9%, 75%, and 91.7% for standard dose group. Sputum conversions of AFB on week 2, 4, 6, and 8 were 46.2%, 80.8%, 80.8%, and 84.6% for high dose group. Sputum conversion of AFB for high dose group were faster than standard dose group ($p=0.030$). Dropout (DO) patients were 5.9% (5/85) and no sputum conversion of AFB on week 8 was 8.3% and 15.4% for standard dose group and high dose group of rifampicin, respectively. Sputum conversions of AFB for high dose group were found significant more quickly than standard dose group of rifampicin statistically.

Key words : sputum conversion, standard dose rifampicin, and high dose rifampicin

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menahun (kronis) yang dapat ditularkan secara langsung oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), yaitu bakteri yang bersifat tahan asam (BTA) dan tumbuh lambat. Penyakit ini dapat menyerang semua organ tubuh, tetapi organ yang paling sering terjangkiti (infeksi) ialah paru-paru.¹⁻³

WHO (World Health Organization) pada tahun 1993, mencanangkan kedaruratan sedunia (global) penyakit TB, karena penyakit tersebut tidak dapat dikendalikan di sebagian besar negara dunia. Hal ini disebabkan karena banyak penderita yang tidak berhasil disembuhkan, terutama penderita yang terinfeksi (BTA positif).

Indonesia menempati urutan ketiga terbanyak untuk kasus TB setelah India dan Cina.^{4,5} Secara kasar diperkirakan di antara setiap 100.000 penduduk Indonesia terdapat 25 penderita baru TB paru dengan BTA positif. Dari jumlah penderita baru tersebut (25 orang penderita) hanya sepertiga yang dapat didiagnosis dan diobati (terapi) secara memadai. Hal ini dapat dilihat dari angka putus obat yaitu sekitar 44,6%.^{3,6}

Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis di Indonesia yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia (Dep Kes RI) tahun 2002, menyatakan bahwa pengobatan (terapi) TB paru ditentukan berdasarkan temuan kuman BTA dalam sputum. Penetapan tata-ancang pengobatan

* Bag. Patologi Klinik FK UNPAD/RS. Hasan Sadikin Bandung ,email : pung@bdg.centrin.net

(strategi terapi) dan pemberantasan TB paru di Indonesia memakai pedoman penggolongan (klasifikasi) WHO dan *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD) yang menyarankan (merekomendasikan) panduan pemberian obat antituberkulosis (OAT). Panduan OAT tersebut terdiri atas tiga kelompok (kategori) yaitu kelompok (kategori) I, II, dan III. Setiap kelompok pengobatan (kategori terapi) terdiri atas dua tahap pengobatan (terapi) yaitu tahap tubian (fase intensif) dan lanjut.³

Program penanggulangan TB dengan tata-ancang (strategi) DOTS/amatan langsung pengobatan jangka pendek (*directly observed treatment shortcourse*), yaitu mengawasi langsung penderita saat minum obat. Dalam hal ini mengutamakan penderita TB paru dengan sputum BTA positif, karena penderita ini dianggap lebih menularkan (infeksius) dibandingkan dengan penderita BTA negatif dan menimbulkan angka kesakitan (morbiditas) serta kematian (mortalitas) yang lebih tinggi.⁷

Salah satu peran laboratorium dalam memantau pengobatan (terapi) TB orang dewasa ialah dengan memeriksa ulang sputum BTA secara mikroskopis. Pemeriksaan hapusan sputum BTA dengan mikroskop cahaya merupakan pemeriksaan penunjang diagnostik utama di negara yang sedang berkembang. Karena pemeriksaan dengan sarana tersebut paling berhasil guna (efisien), mudah, murah, dan cepat, sedangkan pemeriksaan biakan merupakan pemeriksaan baku emas (*gold standard*) untuk menetapkan diagnosis TB. Namun, pemeriksaan tersebut memiliki beberapa kendala yaitu: biaya, teknik, dan waktu yang cukup lama untuk mendapatkan hasil positif.⁸

Salah satu petunjuk (*indicator*) yang digunakan untuk memantau dan menilai pengobatan (evaluasi terapi) adalah dengan menentukan angka pengubahan (konversi) sputum. Pengubahan (konversi) sputum BTA adalah mengubah (konversi) hasil pemeriksaan hapusan sputum BTA penderita TB paru BTA positif menjadi BTA negatif setelah menjalani masa pengobatan menubi (terapi intensif).³

Beberapa kepustakaan menyebutkan bahwa waktu mulai dan lama terjadinya pengubahan (konversi) sputum dipengaruhi oleh banyak faktor.^{7,9-15}

Penelitian van Crevel dkk.⁷ menunjukkan bahwa kepekatan (konsentrasi) rifampisin dalam plasma di sebagian besar penderita TB paru (70%) masih sangat rendah yaitu <4 mg/L. Van Crevel dkk.⁷ pada tahun 2003 meneliti lebih lanjut berdasarkan hasil penelitian pada tahun 2000 dengan judul *Comparison of standard (450 mg) and high (600 mg) rifampicin dose in patients with pulmonary tuberculosis in Indonesia* yang merupakan kerja sama UNPAD/RSHS, Bandung, Indonesia, dengan *The University Medical Center Nijmegen* (UMCN), *Netherlands*. Penelitian dilakukan untuk membandingkan pengaruh pengobatan (efek

terapi) OAT terkait perbedaan dosis rifampisin (antara dosis baku/standar dan tinggi) dengan percobaan klinik acak buta rangkap (*randomized double blind clinical trial*) di penderita baru TB paru. Penelitian tersebut bertujuan untuk melihat apakah pemberian obat rifampisin dosis tinggi pengobatan (terapi) dengan OAT kelompok (kategori) I dapat meningkatkan kepekatan (konsentrasi) rifampisin dalam plasma dan apakah peningkatan dosis rifampisin tersebut dapat meningkatkan tanggapan (respons) bakteriologis, sehingga terjadi peningkatan angka kesembuhan penderita TB paru, yang dinilai dengan pengubahan (konversi) sputum BTA dan biakan BTA.⁷

Banyak kepustakaan telah mencantumkan penjelasan bahwa pengubahan (konversi) sputum BTA diharapkan terjadi dalam dua bulan setelah pengobatan tahap tubian (terapi fase intensif), tetapi belum ada penyiaran (publikasi) yang menjelaskan pada minggu ke berapa pengubahan (konversi) sputum BTA mulai terjadi di penderita TB, yang mendapat pengobatan (terapi) OAT dengan rifampisin dosis baku (*standard*) atau tinggi.^{7,9-15}

Berdasarkan latar belakang di atas, para penulis tertarik untuk meneliti guna mengetahui bilamana saat terjadi pengubahan (konversi) sputum BTA di penderita TB paru dengan membandingkan antara penderita TB paru yang mendapat pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I dengan rifampisin dosis baku (*standard*) dan penderita TB paru yang diberi rifampisin dosis tinggi. Penelitian dilakukan bekerja sama dengan penelitian *Comparison of standard and high rifampicin dose in patients with pulmonary tuberculosis in Indonesia*. Dalam penelitian ini akan diperhitungkan perbedaan dosis rifampisin dan faktor pengganggu/kekeliruan/*confounding* seperti jumlah kuman atau muatan kuman (*bacterial load*) penderita TB, sebelum pengobatan dan keadaan (status) gizi penderita TB pada saat awal penelitian.

Rumusan masalah penelitian ini adalah apakah pengubahan (konversi) sputum BTA penderita TB paru yang mendapat pengobatan (terapi) rifampisin dosis tinggi lebih cepat dibandingkan dengan rifampisin dosis baku (*standard*) pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I tahap tubian (fase intensif)?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah waktu pengubahan (konversi) sputum BTA penderita TB paru yang diberi rifampisin dosis tinggi lebih ampuh dibandingkan dengan rifampisin dosis baku (*standard*) pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I tahap penubian (fase intensif)?

Kegunaan penelitian diharapkan dapat memberikan penerangan (informasi) kepada para peklinik (klinisi) mengenai perbandingan waktu pengubahan (konversi) sputum BTA penderita TB paru antara yang mendapat rifampisin dosis baku

(standar) dibandingkan dengan rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I.

BAHAN DAN METODE

Subjek penelitian adalah penderita TB paru berumur 15–55 tahun, yang datang berobat ke Poliklinik TB Paru di Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru (BP4) Jl. Cibadak dan penderita Poliklinik Paru Bagian Penyakit Dalam RS. Dr. Hasan Sadikin (RSHS)/FKUP Bandung yang memenuhi patokan peserta (kriteria inklusi) dan setuju serta bersedia menandatangani borang persetujuan tindakan (*informed consent*).

Patokan peserta (kriteria inklusi) pada penelitian ini: penderita TB paru baru dengan pemeriksaan mikroskopik hapusan sputum BTA dan hasil pemeriksaan radiologis positif, belum mendapat pengobatan (terapi) OAT saat mengikuti penelitian, berumur 15–55 tahun, mempunyai petunjuk pengobatan (indikasi terapi) OAT kelompok (kategori) I dengan tata-ancang (strategi) DOTS, tidak serumah dengan penderita TB paru lain saat ikut serta dalam penelitian ini, dan berberat badan >33 kg.

Bahan pemeriksaan adalah sputum waktu, pagi dan sesaat/-waktu (SPS) dari subjek penelitian yang dikumpulkan dalam dua kali kunjungan, yaitu pada minggu pertama sesaat/-waktu (S) ketika penderita pertama kali datang berobat, selanjutnya sputum pagi (P) yang dibawa oleh penderita dari rumah dan sesaat/-waktu (S) ketika penderita/penderita datang berobat keesokan harinya (SPS), kemudian selanjutnya sputum pagi dan sesaat/-waktu (PS) tiap dua minggu pada minggu ke-2,4,6, dan 8.

Pemilihan subjek penelitian dan pengumpulan sampel dilakukan di Poliklinik TB Paru Balai Pengobatan Penyakit Paru-paru (BP4) Jl. Cibadak dan di Poliklinik Paru Bagian Penyakit Dalam RS. Dr. Hasan Sadikin (RSHS)/FKUP Bandung.

Pemeriksaan mikroskopik hapusan sputum BTA dilakukan di Laboratorium BP4 atau laboratorium subbagian Mikrobiologi Klinik Bagian Patologi Klinik RSHS/FKUP Bandung.

Penelitian dilakukan sejak bulan September 2003 sampai dengan bulan Agustus 2005.

Bentuk penelitian ini adalah penelitian uji klinis secara acak terkendali (kontrol) dengan pengamatan percobaan klinik acak buta rangkap (*double blind randomized controlled trial*).^{16,17}

Variabel Penelitian, terdiri dari: Variabel tak bergantung/independen (dosis rifampicin 450 mg dan dosis rifampicin 600 mg); Variabel bergantung/dependen (waktu pengubahan (konversi) sputum BTA yang diamati dengan pemeriksaan mikroskopik hapusan sputum BTA (metode *Ziehl Neelsen*);

serta variabel yang diperhitungkan dalam analisis ragam kuman/kekeliruan/*Confounding Variable* (Jumlah kuman atau muatan kuman/*bacterial load* hapusan sputum BTA penderita TB sebelum pengobatan/terapi dan keadaan/status gizi penderita TB sebelum penelitian).

Ukuran sampel yang digunakan pada penelitian ini ditetapkan berdasarkan perhitungan ukuran sampel untuk menguji perbedaan dua kesebandingan (proporsi). Dengan menetapkan kesebandingan (proporsi) terjadinya pengubahan (konversi) hapusan sputum di kelompok penderita dan penderita TB paru yang diberi OAT dengan rifampicin baku (standar) sebesar 80%, (p_0) = 0,8 dan penderita dan penderita TB paru yang mendapat OAT dengan rifampicin dosis tinggi sebesar 100%, (p_1) = 1,0.^{3,16-19}

Ukuran sampel minimal yang diperlukan berdasarkan derajat kepercayaan 95% ($Z_\alpha = 1,65$), *power test* (kekuatan uji) 80% ($Z_\beta = 0,84$), dan diperkirakan subjek penelitian yang mengalami putus obat (*dropout*)/DO sebesar 15%, yang ditentukan berdasarkan rumus, diperoleh sebanyak 33 orang untuk masing-masing kelompok subjek.¹⁷

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama pengumpulan subjek penelitian diperoleh 85 orang penderita dan penderita TB paru baru BTA positif yang memenuhi patokan kesertaan (kriteria inklusi), sebanyak 72 orang subjek penelitian berasal dari Poliklinik TB Paru BP 4 Bandung dan 13 orang subjek penelitian berasal dari Poliklinik Paru Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS. Hasan Sadikin (RSHS)/FKUP Bandung.

Pengacakan (Randomisasi) untuk menentukan/memilih nomor subjek penelitian antara yang akan mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) dengan rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I, sebelum penelitian dimulai telah dilakukan cara melempar keping uang (koin) oleh peneliti utama (Van Crevel), tanpa diketahui baik oleh peneliti di lapangan maupun oleh subjek penelitian acak buta rangkap (*double blind randomized*).

Jumlah subjek penelitian yang berhasil diperoleh pada penelitian ini sebesar 85 orang penderita dan penderita TB paru baru BTA positif. Sebanyak lima orang penderita dan penderita TB paru tersebut (5,9%) selama masa penelitian putus obat/*drop out* yang kemudian dikeluarkan (eksklusi) dari penelitian, sehingga jumlah hapusan sputum BTA yang dapat dianalisis pada minggu ke-0/awal pengobatan (terapi) dan minggu ke-8/akhir tahap penubian pengobatan (fase intensif terapi) OAT, sebanyak 80 orang penderita TB paru (selanjutnya disebut kelompok I). Subjek penelitian yang dapat mengumpulkan sputum

Tabel 1. Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok I berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Rif dosis standar	(n=48)	Rif dosis tinggi	(n=32)	Total	
	n	%	n	%	Jumlah	%
Laki-laki	24	50	19	59,4	43	53,8
Perempuan	24	50	13	40,6	37	46,3
Total	48	100	32	100	80	100

Keterangan:

Rif dosis baku (*standar*) : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (*standar*) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Tabel 2. Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok I berdasarkan umur

Umur (th)	Rif dosis baku (standar)	(n=48)	Rif dosis tinggi	(n=32)	Total	
	n	%	n	%	n	%
< 20	12	25,0	7	21,9	19	23,8
21-25	12	25,0	4	12,5	16	20,0
26-30	9	18,8	10	31,3	19	23,8
31-35	9	18,8	3	9,4	12	15,0
36-40	1	2,1	3	9,4	4	5,0
41-45	0	0	0	0	0	0
>46	5	10,4	5	15,6	10	12,5
Total	48	100	32	100	80	100

Keterangan:

Rif dosis baku (*standar*) : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (*standar*) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Tabel 3. Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok I berdasarkan gambaran hapusan sputum BTA sebelum pengobatan

Hasil pembacaan hapusan sputum sebelum pengobatan (terapi)	Rif dosis baku (standar)	(n=48)	Rif dosis tinggi	(n=32)	Total	
	n	%	n	%	n	%
+1	9	18,75	10	31,25	19	23,75
+2	9	18,75	9	28,12	18	22,50
+3	30	62,50	13	39,63	43	53,80
Total	48	100	32	100	80	100

Keterangan:

Rif dosis baku (*standar*) : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (*standar*) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

secara lengkap tiap dua minggu pengamatan (pada minggu ke-0, 2, 4, 6, dan 8) selama masa penelitian adalah sebanyak 62 orang penderita dan penderita (selanjutnya disebut kelompok II).

Ciri (Karakteristik) subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin disajikan di Tabel 1.

Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok I berdasarkan umur dengan selang (interval) 5 tahun dapat dilihat di Tabel 2.

Pengelompokan (Klasifikasi) subjek penelitian kelompok I berdasarkan jumlah muatan kuman/*bacterial load* pada hapusan sputum BTA sebelum pengobatan dikelompokkan berdasarkan skala IUATLD yang dapat dilihat di Tabel 3.

Perbandingan perubahan (konversi) sputum BTA pada subjek penelitian kelompok I antara penderita yang mendapat obat rifampicin dosis baku (*standar*) dan rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I, setelah tahap penubian (fase intensif) dapat dilihat di Tabel 4.

Tabel 4. Hasil Pembacaan Hapusan Sputum BTA pada Subjek Penelitian kelompok I Setelah pengobatan tahap penubian (Terapi Fase Intensif)

(Skala IUATLD)	Rif dosis baku (standar)	(n=48)	Rif dosis tinggi	(n=32)	Total	
	n	%	n	%	n	%
Terjadi pengubahan (Konversi)	44	91,67	26	81,30	70	87,5
Tidak terjadi pengubahan (Konversi)	4	8,33	6	18,70	10	12,5
Total	48	100	32	100	80	100

Keterangan:

Rif dosis baku (standar) : Subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : Subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Tabel 5. Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok II berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	Rif dosis baku (standar)	(n=36)	Rif dosis tinggi	(n=26)	Total	
	n	%	n	%	Jumlah	%
Laki-laki	17	47,20	15	57,70	32	51,60
Perempuan	19	52,80	11	42,30	30	48,40
Total	36	100	26	100	62	100

Keterangan:

Rif dosis baku (standar) : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada Pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada Pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Tabel 6. Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok II berdasarkan kelompok umur

Umur (th)	Rif dosis baku (standar)	(n=48)	Rif dosis tinggi	(n=32)	Total	
	n	%	n	%	n	%
< 20	9	25,0	4	15,4	13	21,0
21–25	11	30,6	3	11,5	14	22,6
26–30	6	16,7	8	30,8	14	22,6
31–35	7	19,4	3	11,5	10	16,1
36–40	1	2,8	3	11,5	4	6,5
41–45	0	0	0	0	0	0
>46	2	5,6	5	19,2	7	11,3
Total	36	100	26	100	62	100

Keterangan:

Rif dosis baku (standar) : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar): pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Hasil Pengamatan pada Subjek Penelitian kelompok II

Jumlah subjek penelitian kelompok II sebanyak 62 orang penderita TB paru, yaitu subjek penelitian/ penderita TB paru yang mendapat pengobatan OAT kelompok (kategori) I dengan obat rifampicin dosis baku (standar) sebanyak 36 orang dan yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi sebanyak 26 orang.

Jumlah subjek penelitian yang mendapat OAT kelompok (kategori)I dengan obat rifampicin dosis tinggi di kelompok II, lebih rendah dibandingkan dengan jumlah minimal subjek yang ditetapkan yaitu sebesar 33 orang, sehingga untuk kelayakan uji analisis selanjutnya, diperlukan perhitungan kekuatan uji (*power test*/ Z_{β}) $Z_{\beta} = 0,73$.

Kekuatan uji/ Z_{β} yang diperoleh setelah dilakukan perhitungan sesuai rumus adalah 0,73 yang sesuai

Tabel 7. Penggolongan (Klasifikasi) subjek penelitian kelompok II berdasarkan gambaran hapusan sputum BTA sebelum pengobatan

Hasil pembacaan apusan sputum sebelum terapi	Rif dosis baku (standar) (n=36)		Rif dosis tinggi (n=26)		Total	
	n	%	n	%	n	%
+1	7	19,4	8	30,8	15	24,2
+2	7	19,4	9	34,6	16	25,8
+3	22	61,2	9	34,6	31	50,0
Total	36	100	26	100	62	100

Keterangan:

Rif dosis baku (standar) : Subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : Subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Tabel 8. Hasil pembacaan hapusan sputum BTA subjek penelitian kelompok II selama pengobatan OAT kelompok (kategori) I tahap penubian (Fase Intensif)

Hasil pembacaan hapusan sputum BTA		Rif dosis baku (standar) (n=36)		Rif dosis tinggi (n=26)		Total	
Minggu ke-	Pengubahan (Konversi) putum BTA	n	%	n	%	n	%
2	Terjadi	13	36,1	12	46,2	25	40,3
	Tidak terjadi	23	63,9	14	57,4	37	59,7
4	Terjadi	23	63,9	21	80,8	44	71
	Tidak terjadi	13	36,1	5	19,2	18	29
6	Terjadi	27	75	21	80,8	48	77,4
	Tidak terjadi	9	25	5	19,2	14	22,6
8	Terjadi	33	91,7	22	84,6	55	88,7
	Tidak terjadi	3	8,3	4	15,4	7	11,3

Keterangan:

Rif dosis baku (standar) : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

dengan derajat kepercayaan $Z_{1-\beta} = 77\%$ (berdasarkan Tabel *sampel size formula*).¹⁷

Ciri (karakteristik) subjek penelitian kelompok II berdasarkan jenis kelamin disajikan di Tabel 5.

Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok II berdasarkan umur dengan selang (interval) 5 tahun dapat dilihat di Tabel 6.

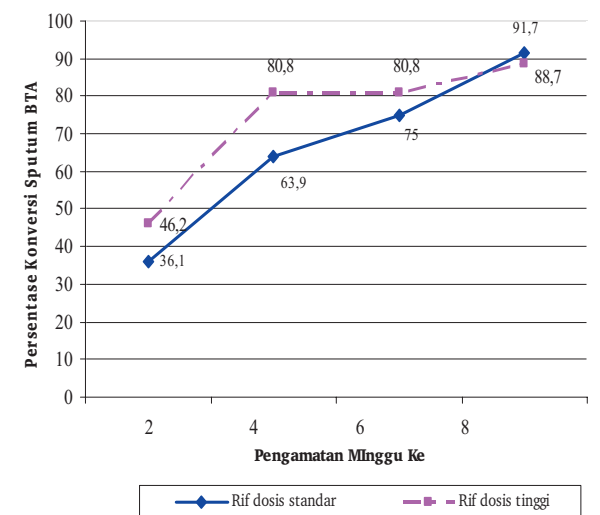
Pengelompokan (Klasifikasi) subjek penelitian kelompok II berdasarkan jumlah muatan kuman/*bacterial load* dalam hapusan sputum BTA sebelum pengobatan (terapi), dikelompokkan berdasarkan skala IUATLD yang dapat dilihat di Tabel 7.

Pengubahan (Konversi) sputum BTA subjek penelitian kelompok II yang berjumlah 62 orang penderita dan penderita TB paru antara penderita dan penderita yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) dibandingkan dengan yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori)I, yang diamati setiap dua minggu selama tahap penubian (fase intensif), dapat dilihat di Tabel 8.

Pengubahan (Konversi) sputum BTA subjek penelitian kelompok II yang diamati setiap dua minggu selama tahap penubian (fase intensif), selain dapat dilihat di Tabel 4 dan 8 dapat juga dilihat di Gambar 2.

Persentase pengubahan (konversi) sputum BTA kelompok II yang terjadi pada tiap dua minggu pengamatan, berdasarkan jumlah kuman di hapusan sputum BTA sebelum pengobatan, dapat dilihat di Tabel 9 sebagai berikut:

Rentang umur penderita subjek penelitian golongan I adalah antara 16–50 tahun dan sebaran (distribusi) umur terbanyak di kelompok usia <20 tahun dan 26 sampai 30 tahun (47,6%). Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa jumlah penderita dan penderita usia berpenghasilan (produktif) sebesar 100%. Hal ini sesuai dengan muatan kepustakaan, bahwa penelitian penyakit TB dan laporan Dinas Kesehatan Jawa Barat pada tahun 2004 menyatakan bahwa 86,7% dari jumlah penderita TB di Jawa Barat merupakan usia berpenghasilan (produktif).^{1,3-5,10,14}



Gambar 1. Persentase perubahan (Konversi) sputum subjek penelitian kelompok II pada pengamatan tiap 2 (dua) minggu selama tahap penubian (Fase Intensif)

Keterangan:

Rif dosis baku (standar): subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Subjek penelitian yang memiliki jumlah muatan kuman/*bacterial load* tinggi (+3) menempati persentase tertinggi dalam penelitian ini, yaitu sebesar 53,8%.

Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok I berdasarkan jenis kelamin, umur dan jumlah kuman pada minggu ke-0/sebelum pengobatan (terapi), perlu diuji kenormalan dan keseragaman (homogenitas) uji garis dasar (*base line test*) sebelum dianalisis/uji hipotesis perbandingan perubahan (konversi) sputum BTA subjek penelitian/penderita TB paru yaitu pada subjek yang diberi obat rifampicin dosis baku (standar) maupun tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I. Hal ini bertujuan untuk menilai kelayakan data yang diperoleh selama penelitian agar dapat menguji hipotesis.

Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok I pada minggu ke-0/sebelum pengobatan (terapi) berdasarkan uji kenormalan (normalitas) dengan analisis Kolmogorov-Smirnov, menunjukkan bahwa semua ragam (variabel) memiliki sebaran (distribusi) tidak normal ($p \leq 0,05$) sehingga analisis selanjutnya sesuai dengan metode analisis data yang direncanakan menggunakan analisis statistik nonparametrik.

Uji keseragaman (homogenitas) subjek penelitian menggunakan analisis Uji Mann Whitney, yang dilakukan setelah uji kenormalan (normalitas), bertujuan untuk menilai kelayakan data ciri

Tabel 9. Hasil pemeriksaan hapusan sputum BTA sebelum pengobatan dan angka perubahan (konversi) sputum BTA selama pengobatan tahap penubian (terapi fase intensif) berdasarkan jumlah kuman subjek penelitian kelompok II

Hasil Pemeriksaan Hapusan Sputum BTA minggu ke-0/sebelum pengobatan (Terapi)			Angka perubahan (Konversi) Sputum Selama pengobatan tahap penubian (Terapi Fase intensif)								Total	
			Minggu Ke-									
			2		4		6		8			
Rif Dosis baku /Standar (n= 36)												
Jumlah Kuman	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+1	7	19,4	3	42,8	6	85,7	5	71,4	7	100	7	100
+2	7	19,4	2	28,6	5	71,4	5	71,4	7	100	7	100
+3	22	61,1	8	36,4	12	54,5	17	77,3	19	86,4	19	86,4
Total	36	100	13	36,1	23	63,9	27	75	33	91,7	33	91,7
Rif Dosis Tinggi (n= 26)												
Jumlah Kuman	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
+1	8	30,8	6	75	8	100	8	100	8	100	8	100
+2	9	34,6	3	33,3	8	88,9	9	100	8	88,9	8	88,9
+3	9	34,6	3	33,3	5	55,5	4	44,4	6	66,7	6	66,7
Total	26	100	12	46,2	21	80,8	21	80,8	22	84,6	22	84,6

Keterangan:

Rif dosis baku (standar) : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada pengobatan OAT kelompok (kategori) I

Rif dosis tinggi : subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I

(karakteristik) subjek penelitian kelompok I pada minggu ke-0/sebelum terapi. Hasil uji Mann Whitney mendapatkan bahwa ragam (variabel) data ciri (karakteristik) sebelum pengobatan (terapi) subjek penelitian kelompok I adalah seragam/homogen ($p > 0,05$), sehingga data yang diperoleh selama penelitian layak untuk menguji hipotesis.

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa pada subjek penelitian kelompok I antara penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada akhir pengobatan (terapi) OAT golongan (kategori) I tahap penubian (fase intensif), mengalami pengubahan (konversi) sputum BTA sebesar 91,67%. Di subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi mengalami pengubahan (konversi) sputum BTA sebesar 81,30%. Hal ini melebihi sasaran (target) pencapaian pengubahan (konversi) sputum yang ditetapkan oleh DepKes RI (2002) yaitu sebesar 80%.³

Perbandingan pengubahan (konversi) sputum BTA minggu ke-8 pada kelompok I berdasarkan uji Mann-Whitney, diperoleh bahwa pengubahan (konversi) sputum BTA subjek penelitian yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I terjadi lebih cepat, dan bermakna secara statistik ($p = 0,022$).

Rentang umur dan sebaran (distribusi) umur penderita dan penderita subjek penelitian pada kelompok II adalah sama dengan kelompok I, jumlah penderita usia berpenghasilan (produktif) sebesar 100%.^{1,3-5,10,14}

Ciri (Karakteristik) subjek penelitian kelompok II pada minggu ke-0/sebelum pengobatan (terapi) berdasarkan uji kenormalan (normalitas) dengan analisis Kolmogorov-Smirnov menunjukkan bahwa semua ragam (variabel) memiliki sebaran (distribusi) yang tidak normal ($p \leq 0,05$), sehingga analisis selanjutnya sesuai dengan metode analisis data yang direncanakan, menggunakan analisis statistik nonparametrik.

Uji keseragaman (homogenitas) menggunakan analisis Uji Mann Whitney, dilakukan setelah uji kenormalan (normalitas), untuk menilai kelayakan data ciri (karakteristik) subjek penelitian kelompok I pada minggu ke-0/sebelum pengobatan (terapi). Berdasarkan hasil uji Mann Whitney, diperoleh bahwa ragam (variabel) data ciri (karakteristik) sebelum pengobatan (terapi) subjek penelitian kelompok I adalah seragam/homogen ($p > 0,05$), sehingga data yang diperoleh selama penelitian layak untuk menguji hipotesis.

Subjek penelitian kelompok II dengan muatan kuman (*bacterial load*) rendah (+1) sebelum pengobatan (terapi). baik pada kelompok subjek/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) maupun yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada

pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I dalam akhir tahapan penubian (fase intensif), mempunyai angka persentase pengubahan (konversi) sputum yang paling tinggi yaitu 100%.

Subjek penelitian kelompok II dengan muatan kuman (*bacterial load*) sedang (+2) sebelum pengobatan (terapi), pada subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) dibandingkan dengan subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I secara berturut-turut mempunyai angka pengubahan (konversi) sebesar 28,6% dan 33,3% pada minggu ke-2, 71,4% dan 88,9% pada minggu ke-4, 71,4% dan 100% pada minggu ke-6, 100% dan 88,9% pada minggu ke-8. Berdasarkan hal tersebut tampak bahwa terdapat penurunan angka pengubahan (konversi) sputum BTA pada seorang penderita kelompok II yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I. Penderita sudah dinyatakan mengalami pengubahan (konversi) minggu ke-6, ternyata pada pemeriksaan sputum minggu ke-8 ditemukan kembali kuman pada hapusan sputum BTA. Ada beberapa kepustakaan yang memuat hal ini, yaitu kemungkinan dapat terjadi oleh karena banyaknya (kuantitas) dan mutu (kualitas) sputum penderita dan penderita pada minggu ke-6 kurang, sehingga ketika pembuatan sediaan hapusan sputum BTA tidak ditemukan kuman, sedangkan mutu (kualitas) dan banyaknya (kuantitas) sputum pada minggu ke-8 lebih baik, sehingga pada pembuatan sediaan hapusan sputum BTA dapat ditemukan kuman walaupun jumlahnya sangat sedikit yaitu, $< 10/\text{LPB}$ (*scanty*).³ Hal ini terjadi di penderita dan penderita dengan nomor kajian (studi) 61.

Subjek penelitian kelompok II dengan muatan kuman (*bacterial load*) tinggi (+3) sebelum pengobatan (terapi), pada akhir pengobatan tahap penubian (terapi fase intensif), memiliki angka persentase pengubahan (konversi) sputum BTA yang paling rendah. Di kelompok subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) angka pengubahan (konversi) sputum BTA sebesar 86,4%, sedangkan di kelompok subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I, angka pengubahan (konversi) sputum BTA sebesar 66,7%. Hal ini sesuai dengan isi kepustakaan yang memuat penjelasan bahwa angka pengubahan (konversi) sputum berbanding terbalik dengan muatan kuman (*bacterial load*) sebelum pengobatan (terapi).^{3,9,10}

Pengubahan (Konversi) sputum pada subjek penelitian kelompok II mulai terjadi pada minggu ke

2 pengobatan (terapi) di kedua kelompok perlakuan subjek penelitian baik yang mendapat obat rifampicin dosis baku/standar (36,1%) maupun yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi (46,2%) pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I. Hal ini sesuai dengan isi kepustakaan yang memuat penjelasan bahwa pengubahan (konversi) sputum terjadi pada minggu ke-2 atau hari ke-23 $\pm$ 10,8 yang secara statistik bermakna.¹⁰ Pengamatan pada minggu ke-2, ke-4, ke-6, dan minggu ke-8 berdasarkan uji Friedman.

Pengubahan (Konversi) sputum subjek penelitian kelompok II yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi terjadi lebih cepat dibandingkan dengan subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat dengan rifampicin dosis baku (standar) pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I yang bermakna secara statistik ($p = 0,030$) berdasarkan uji Mann Whitney (pengamatan pada minggu ke-2, ke-4, ke-6, dan minggu ke-8 berdasarkan uji Mann Whitney).

Hasil akhir penelitian di kelompok II ditemukan sebanyak 15,4% (4/26 penderita dan penderita) subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I tidak mengalami pengubahan (konversi) pada minggu ke 8. Hal ini terjadi lebih banyak dibandingkan subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) pada pengobatan (terapi) OAT golongan (kategori) I yaitu 8,33% (3/36 penderita dan penderita). Ada beberapa kemungkinan penyebab tidak terjadinya pengubahan (konversi) sputum BTA di penderita dan penderita tersebut. Berdasarkan beberapa kepustakaan dimuat penjelasan antara lain, IMT yang rendah, rentan (resisten) terhadap satu atau lebih OAT, kepatuhan meminum obat dan keadaan (status) HIV.^{3,5,7,9,10} Penelitian ini menemukan tujuh penderita TB paru tidak mengalami pengubahan (konversi) sputum BTA pada minggu ke-8. Penderita dan penderita tersebut dengan muatan kuman (*bacterial load*) yang tinggi (+3) enam dari tujuh orang penderita dan penderita, dan dengan penunjuk (indeks) masa tubuh (IMT) yang rendah <18,5, sedangkan 5 dari 7 orang penderita tersebut dengan IMT <16,0/kurus tingkat berat) (data penunjuk/indeks masa tubuh/IMT seluruh subjek penelitian dapat dilihat di Lampiran 1). Hal ini sesuai dengan beberapa kepustakaan yang memuat penjelasan bahwa keadaan (status) gizi/IMT merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam pemberian pengobatan (terapi) untuk mendapatkan hasil penyembuhan yang lebih maksimal.^{15,20}

SIMPULAN

Pengubahan (Konversi) sputum BTA penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis tinggi lebih cepat terjadi bila dibandingkan dengan penderita dan penderita TB paru yang mendapat obat rifampicin dosis standar pada pengobatan (terapi) OAT golongan (kategori) I tahap penubian (fase intensif), yang bermakna secara statistik ($p = 0,030$) berdasarkan uji Mann Whitney.

Pengubahan (Konversi) sputum subjek penelitian/penderita dan penderita TB paru baik yang mendapat obat rifampicin dosis baku (standar) maupun obat rifampicin dosis tinggi pada pengobatan (terapi) OAT kelompok (kategori) I tahap penubian (fase intensif) mulai terjadi pada minggu ke-2. Pengubahan (Konversi) sputum pada subjek penelitian dipengaruhi oleh muatan kuman (*bacterial load*) pada hapusan sputum BTA sebelum pengobatan (terapi), walaupun secara statistik tidak bermakna. Subjek penelitian yang tidak mengalami pengubahan (konversi) sputum pada akhir tahap penubian pengobatan (fase intensif terapi) OAT kategori I sebagian besar mempunyai IMT <16 (malagizi/- nutrisi tingkat berat).

DAFTAR PUSTAKA

1. Dannenberg AM, Rook. Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis: an Interplay of Tissue Damaging and Macrophage-Activating Immune Responses-Dual Mechanisms that Control Bacillary Multiplication. Dalam: Dannenberg (penyunting). Tuberculosis: pathogenesis protection and control. Washington DC, American Society for Microbiology. 1994; 42: 167–72.
2. Kanyok TP. Tuberculosis (diakses 2 April 2003). Tersedia dari: <http://www.uic.edu/pharmacy/courses/pmpr342/kanyok/tb97.htm>.
3. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional penanggulangan tuberkulosis. Edisi ke-8. Jakarta, Dirjen P2M dan PLP Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2002.
4. American Thoracic Society. Diagnostic standard and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Resp Crit Care Med. 2000; 16: 1376–95.
5. Rattan A, Kalia A, and Nishat. Multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: molecular perspectives. Emerging infect Dis. 1998; 4: 195–209.
6. World Health Organization. WHO report and Global tuberculosis control 2003. Geneva, WHO. 2003.
7. Van Crevel R, Alisjahbana B, de Lange W. Low plasma concentration of rifampicin in tuberculosis patients in Indonesia. Dalam: van Crevel (penyunting). Clinical and pathophysiological studies of tuberculosis. Wageningen, Ponsen en looijen. 2002; 155–66.
8. World Health Organization. Specimen collection and transport for microbiological investigation. WHO Regions publications. Eastern Mediterranean Series 8. Alexandria-Egypt. 1995.
9. Rieder HL. Sputum smear conversion during directly observed treatment for tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1996; 77: 124–9.

10. Telzak EE, Fazal BA, Pollard CI, Turett GS, Justman JE, Blum S. Factor Influencing time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1997; 25(3): 666–70.
11. Leinhard C, Manneh K, Bouchier V. Factor determining the outcome of treatment of adult smear-positive tuberculosis cases in the Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1996; 2(9): 712–8.
12. Al-Mouamary MS, Black W, Bessuile E, Eiwood RK, Vedal S. The significance of the persistent presence of acid bacilli in sputum smear in pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1999; 116: 726–31.
13. Rutta E, Kipingili R, Lukonge H. Treatment outcome among Rwandan and Burundian refugees with sputum smear positive tuberculosis in Ngara, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5(7): 628–32.
14. Gitawati R, Sukasediati N. Studi kasus hasil pengobatan tuberculosis paru di 10 Puskesmas di DKI Jakarta 1996-1999. *Cermin Dunia Kedokteran*. 2002; 131: 17–20.
15. Karyadi E, West CE, Schultink W. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75: 720–7.
16. Vossler JL. *Mycobacterium tuberculosis* and other nontuberculosis mycobacteria. Dalam: Mahon CR, Manuselis, G (penyunting). *Textbook of diagnostic microbiology*. Edisi ke-2. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000; 667–707.
17. Sastroasmoro dan Ismael. **Dasar-dasar metodologi penelitian klinis**. Edisi ke-2. Jakarta, Binarupa Aksara. 2002.
18. Centers for Disease Control Atlanta, Georgia, USA, Family Health International Research Triangle Park, North Carolina, USA, World Health Organization Geneva, Switzerland. *Sample Size and Power*. Dalam: Wingo PA, Higgins JE, Rubin GL, Zahner SC (penyunting). *An epidemiologic approach to reproductive health*. Switzerland, World Health Organization. 1994; 151–202.
19. Lemeshow S, Hosmer DW, Klar J. *Metode statistik untuk penentuan besar sampel*. Dalam: Kusnanto (penyunting). *Besar sampel dalam penelitian kesehatan*. Yogyakarta, Gajah Mada Press. 1990.
20. Raviglione MC and O'Brien. *Tuberculosis*. Dalam: Harrison's *Principles of Internal Medicine*. Edisi ke-15. New York, McGraw Hill international Book Co. 2000.