

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan global yang utama, dengan 10,7 juta perkiraan kasus baru pada tahun 2024 dan 1,23 juta kematian selama tahun tersebut. Laju insidensi TB global diperkirakan sebesar 4,6% antara 2020 dan 2023, setelah penurunan sekitar 2% pertahun antara 2010 dan 2020, secara positif, laju peningkatan kasus telah melambat secara signifikan menjadi 0,2% antara tahun 2022-2023. Jumlah prevalensi TB di Indonesia diperkirakan 843.000 kasus, meningkat menjadi 969.000 kasus pasca pandemi COVID-19. Proporsi kasus TB tertinggi adalah pada usia 15 hingga 54 tahun. Usia ini merupakan usia produktif, pelaporan kasus TB pada Anak usia 0-14 tahun baru dilaporkan mulai dari tahun 2008. Penting untuk dicatat bahwa pemberantasan TB hanya dapat mencapai jika semua pasien dapat menyelesaikan pengobatan secara tuntas.¹⁻⁴

Angka keberhasilan pengobatan TB tahun 2022 secara nasional meningkat menjadi 86% dibandingkan presentase tahun 2019 sebesar 83% tetapi belum mencapai target keberhasilan pengobatan sebesar 90%. Saat ini pengobatan standar untuk tuberkulosis sensitif obat yang memerlukan durasi minimal 6 bulan, dan pengobatan yang panjang ini menyebabkan kepatuhan yang buruk, efek samping, tingginya biaya pengobatan sehingga menjadi beban berat bagi orang dengan TB dan pendampingnya. Untuk meningkatkan kepatuhan, meminimalisir efek samping dan menekan biaya, diperlukan rencana pengobatan yang disederhanakan dan diperpendek. Dosis rifampicin secara historis telah didasarkan pada pertimbangan manfaat risiko dan biaya, bukti menunjukkan bahwa dosis yang direkomendasikan saat ini mungkin tidak memaksimalkan potensial obat ini. Rasionalisasi dosis terapi tuberkulosis kini menjadi kebutuhan penting^{1,3}

Outcome terapi standar 6 bulan dalam TRUNCATE-TB menunjukkan hasil yang sangat baik dengan tingkat unfavourable outcome (UFO) hanya 3,9% pada follow-up 96 minggu, menjadi standar pembandingan untuk menilai non-inferioritas strategi TRUNCATE. Rejimen standar menggunakan rifampisin-isoniazid-pirazinamid-etambutol selama 24 minggu dengan fase intensif 2 bulan dan fase lanjutan 4 bulan. Kelompok terapi standar dalam TRUNCATE-TB mencapai tingkat keberhasilan pengobatan (treatment success) yang sangat tinggi dengan unfavourable outcome hanya 3,9%, Hasil ini konsisten dengan klaim bahwa pengobatan standar 6 bulan mencapai tingkat kesembuhan hingga 95% dalam uji klinis terkontrol. Terapi standar menunjukkan proporsi adverse event (AE) grade ≥ 3 sebesar 13,8%, Tidak ada masalah keamanan serius yang dilaporkan, dengan rejimen standar tetap aman dan dapat ditoleransi dengan baik selama 24 minggu pengobatan. Keberhasilan terapi TB sensitif obat bergantung pada kemampuan sistem imun pasien dalam merespon regimen pengobatan, tidak hanya dalam eradikasi *Mycobacterium tuberculosis* tetapi juga dalam meminimalkan efek samping OAT⁵

Status sistem kekebalan tubuh memainkan peran penting dalam infeksi tuberkulosis. Sel monosit dianggap sebagai sel target *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), sedangkan sel limfosit merupakan sel efektor utama dalam kekebalan tubuh terhadap TB. Tingkat monosit dan limfosit dapat mencerminkan kondisi sistem kekebalan tubuh seseorang terhadap infeksi. Pemeriksaan darah lengkap adalah tes yang paling sering dilakukan dalam praktik klinis, tetapi rasio monosit terhadap limfosit (MLR), sebagai biomarker sederhana, tidak sering digunakan. Hubungan antara MLR dan risiko infeksi mikobakterial pertama kali dilaporkan pada kelinci pada tahun 1920-an oleh Florence Sabin dkk. Mereka melaporkan bahwa MLR dalam darah lengkap dapat mencerminkan tingkat keparahan dan perkembangan penyakit TB pada model kelinci.^{7,8}

Pada manusia, MLR menunjukkan potensi sebagai indikator risiko terhadap tuberkulosis aktif dan dapat memfasilitasi target terapi bagi mereka yang dikategorikan berisiko tinggi. Studi terbaru menunjukkan bahwa nilai MLR yang

tinggi mungkin terkait dengan risiko tuberkulosis aktif pada dewasa, bayi, dan wanita pasca persalinan dengan HIV. Nilai MLR yang tinggi juga dapat berfungsi sebagai indikator efektivitas pengobatan TB, karena nilainya kembali normal setelah pengobatan. Perubahan ini menunjukkan bahwa MLR mungkin mencerminkan efektivitas terapi anti-TB.⁶⁻⁸

Studi prospektif longitudinal terhadap 30 pasien TB paru terkonfirmasi klinis yang dilakukan pada RS dr. zainoel Abidin, Banda Aceh menunjukkan bahwa rasio monosit terhadap limfosit (MLR) dapat menjadi biomarker sederhana dan murah untuk mengevaluasi respons pengobatan TB pada fase intensif. Penelitian menemukan perbedaan signifikan pada nilai limfosit sebelum pengobatan (17,8) dan setelah fase intensif (25,6) dengan $P < 0,05$, yang memengaruhi penurunan signifikan MLR dari 0,57 menjadi 0,39 ($P < 0,05$), meskipun tidak ada perbedaan bermakna pada nilai monosit ($P = 0,82$). MLR yang meningkat pada pasien TB aktif berkaitan dengan proses inflamasi yang kemudian menurun setelah terapi anti-TB, mencerminkan perbaikan respons imun dan berkurangnya inflamasi akibat pengobatan, sehingga MLR berpotensi sebagai indikator pemantauan keberhasilan terapi yang lebih objektif dibandingkan evaluasi klinis dan foto toraks yang cenderung subjektif pada kasus TB terkonfirmasi klinis tanpa pemeriksaan bakteriologis.⁹

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perubahan MLR secara longitudinal selama terapi TB sensitif obat dan mengeksplorasi hubungannya dengan keberhasilan terapi serta profil efek samping. Dengan memahami dinamika biomarker sederhana ini, diharapkan dapat menggunakan alat yang lebih terjangkau dan mudah diakses untuk optimalisasi tatalaksana dan pemantauan TB.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat ditetapkan rumusan masalah penelitian yaitu Apakah terdapat perbedaan yang signifikan antara nilai rasio monosit/limfosit sebelum dan sesudah 2 bulan terapi terhadap keberhasilan terapi dan efek samping pada pasien tuberkulosis sensitif obat .

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menganalisis nilai rasio monosit/limfosit (MLR) sebagai biomarker terapi tuberkulosis sensitif obat.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mendeskripsikan karakteristik dasar pasien TB sensitif obat yang menerima terapi OAT fase intensif.
2. Menganalisis perubahan MLR sebelum dan sesudah 2 bulan terapi OAT fase intensif.
3. Mengevaluasi korelasi antara perubahan MLR dengan luaran terapi.
4. Menganalisis pengaruh komorbiditas terhadap MLR baseline dan perubahan MLR setelah terapi.
5. Mengevaluasi hubungan antara MLR dengan efek samping OAT
6. Mengidentifikasi cut-off point penurunan MLR yang dapat memprediksi keberhasilan terapi.

1.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

Hipotesis Utama

H1 : Terdapat penurunan yang bermakna antara nilai rasio monosit/limfosit (MLR) sebelum dan setelah 2 bulan terapi OAT pada pasien Tuberkulosis sensitif obat.

H0 : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara nilai MLR sebelum

dan setelah 2 bulan terapi OAT pada pasien Tuberkulosis sensitif obat.

Hipotesis Terkait Efek samping

H2 : Terdapat peningkatan *baseline* MLR antara pasien tuberkulosis sensitif obat yang mengalami efek samping dengan yang tidak.

H0₂ : Tidak terdapat perbedaan nilai *baseline* MLR antara pasien tuberkulosis sensitif obat yang mengalami efek samping dengan yang tidak..

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Pendidikan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi mengenai rasio monosit/limfosit terhadap keberhasilan terapi pada pasien tuberkulosis sensitif obat setelah implementasi dosis OAT WHO 2023 dan sebagai tambahan referensi terhadap penelitian lanjutan yang terkait dengan topik penelitian ini.

1.5.2. Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberikan khasanah rujukan ilmiah dunia pendidikan mengenai perubahan rasio monosit/limfosit terhadap keberhasilan terapi pada pasien tuberkulosis sensitif obat setelah implementasi dosis OAT WHO 2023.

1.5.3. Pelayanan/Pengabdian Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi dan memberikan manfaat bagi masyarakat, terutama pada pasien Tuberkulosis yang menerima pengobatan dengan dosis OAT WHO 2023 dan praktisi kesehatan dalam rangka menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pasien Tuberkulosis yang menerima pengobatan OAT sehingga dapat meningkatkan kualitas pengobatan pasien di masa yang akan datang.

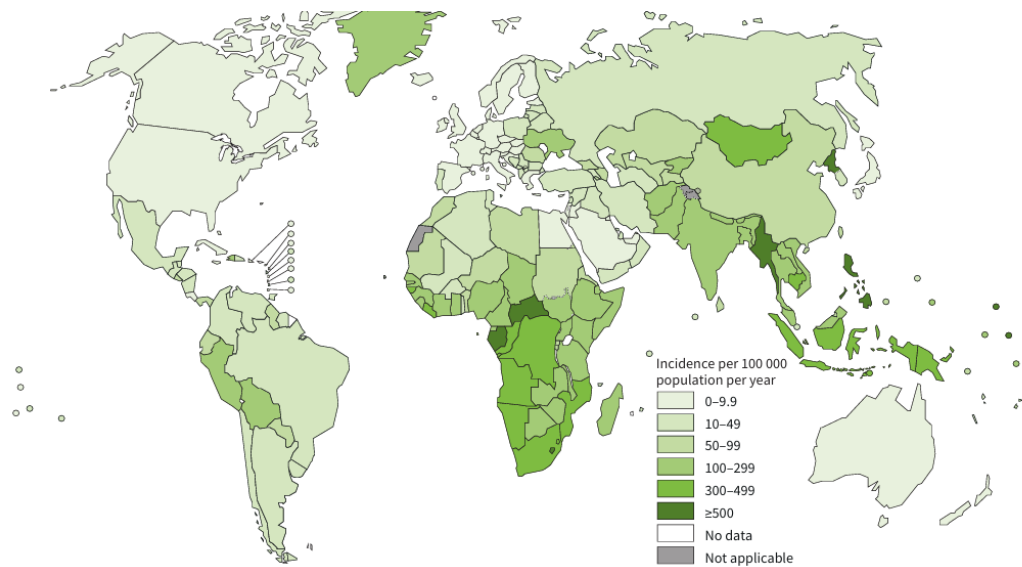
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis

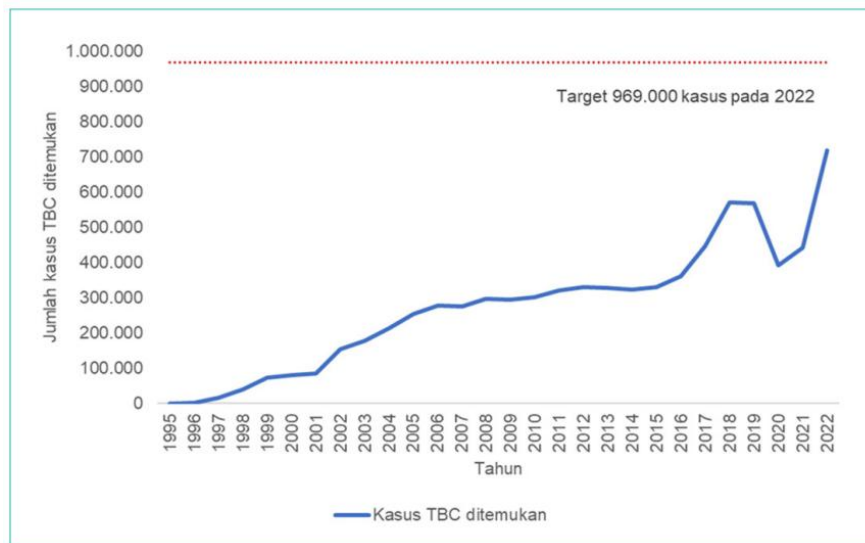
Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex*, berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 μm dan Panjang 1 – 4 μm . Dinding M. tuberculosis sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding adalah asam mikolat, lilin kompleks, trehalose dimikolat yang disebut cord factor, dan mycobacterial sulfolipids yang berperan dalam virulensi. Asam mikolat merupakan asam lemak berantai panjang (C60-C90) yang dihubungkan dengan arabinogalaktan oleh ikatan glikolipid dan dengan peptidoglikan oleh jembatan fosfodiester. Unsur lain yang terdapat pada dinding adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur sel yang kompleks tersebut menyebabkan M. tuberculosis bersifat tahan asam.^{1,10}

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan global yang utama, dengan 10,7 juta perkiraan kasus baru pada tahun 2024 dan 1,23 juta kematian selama tahun tersebut. Jumlah prevalensi TB di Indonesia diperkirakan 843.000 kasus, meningkat menjadi 969.000 kasus pasca pandemi COVID-19. Pola distribusi usia pasien TB tidak banyak berubah dari tahun ke tahun. Proporsi kasus TB tertinggi adalah pada usia 15 hingga 54 tahun. Usia ini merupakan usia produktif, pelaporan kasus TB pada Anak usia 0-14 tahun baru dilaporkan mulai dari tahun 2008.¹⁻³

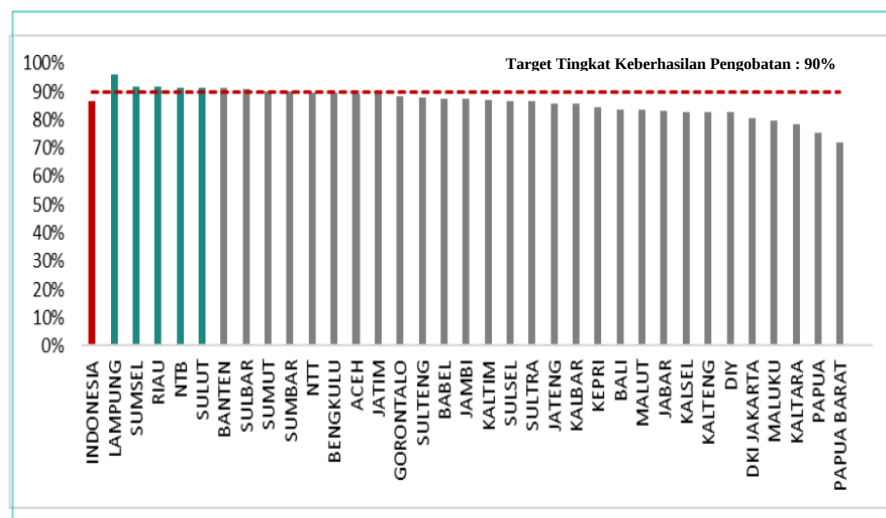


Gambar 1. Estimasi Rasio Insidensi Tuberkulosis tahun 2023
(Dikutip dari 4)

Sebanyak 85% orang berhasil menyelesaikan pengobatan lini pertama yang terdiri dari Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, dan Ethambutol, pengobatan ini membutuhkan waktu 6 bulan untuk mencapai kesembuhan sehingga menjadi beban berat bagi orang dengan TB dan pendampingnya. Di Indonesia, tingginya penemuan kasus ditahun 2022, tidak diiringi dengan peningkatan jumlah inisiasi pengobatan. Jumlah kasus TB yang menjalani pengobatan mencapai 90% pada tahun 2020 (362.418 kasus) dan 2021 (403.168 kasus). Dengan deteksi kasus yang intensif pada 2022, jumlah kasus yang memulai pengobatan sedikit menurun menjadi 86% (635.840 kasus). Penting untuk dicatat bahwa pemberantasan TB hanya dapat mencapai jika semua pasien dapat menyelesaikan pengobatan secara tuntas. Angka keberhasilan pengobatan TB tahun 2022 secara nasional meningkat menjadi 86% dibandingkan presentase tahun 2019 sebesar 83%.¹⁻³



Gambar 2. Pelaporan kasus tuberkulosis di Indonesia pada periode 1995-2022
(Dikutip dari 3)



Gambar 3. Tingkat keberhasilan pengobatan TB di berbagai provinsi di Indonesia pada tahun 2022 di kalangan kelompok pasien tahun 2021
(Dikutip dari 3)

2.2. Patogenesis Tuberkulosis

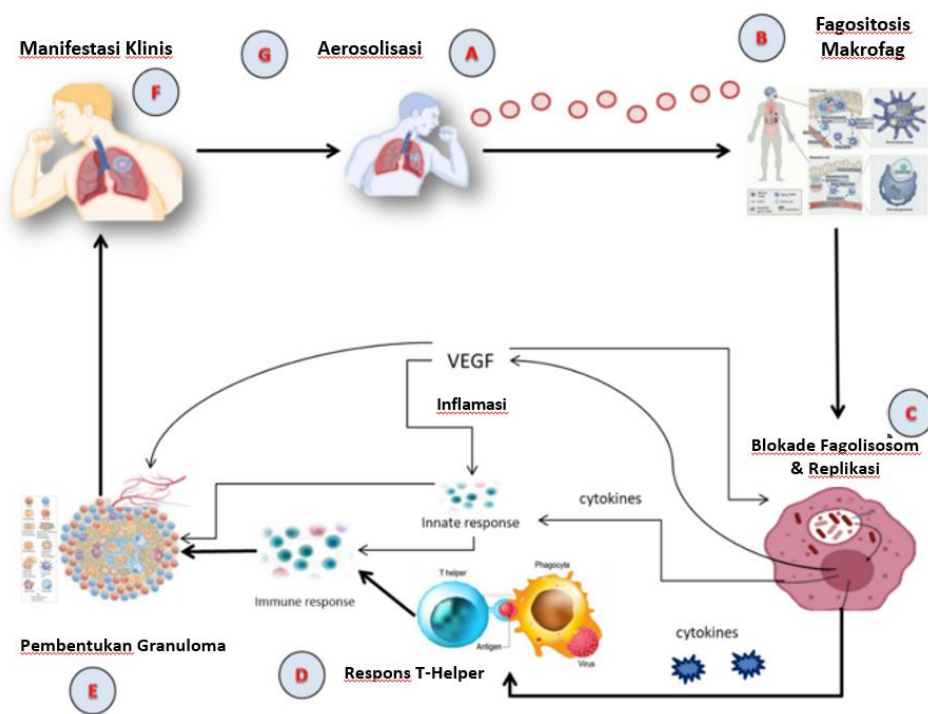
Tuberkulosis ditularkan melalui droplet aerosol yang mengandung M.Tuberkulosis saat pasien TB aktif batuk, bersin atau berbicara. Setelah host baru menghirup bakteri TB, bakteri tersebut akan berjalan melalui saluran napas hingga mencapai paru. Pada tahap ini, sistem imun bawaan host berperan dalam melawan

infeksi, patogen MTB pertama kali akan dikenali oleh *antigen-presenting cell* (APC) yang berada di permukaan interstisiel dan alveolar seperti makrofag alveolar atau sel dendritik, bakteri TB diinternalisasi oleh makrofag alveolar dan akan membunuh MTB dengan proses fagolisosom. Selain itu, sel dendritik imatur (iDC) akan menangkap MTB dan bermigrasi ke kelenjar limfe. Dalam proses ini, neutrofil akan membantu iDC berubah menjadi sel dendritik matur (mDC). Sel dendritik matur akan mempresentasikan antigen ke limfosit yang kemudian memicu respon imun adaptif.^{10,11}

Dengan bantuan sitokin IL-2 dan IL-12 dari neutrofil, limfosit T CD4⁺ naif (limfosit Th0) akan berdiferensiasi menjadi limfosit Th1 dan Th2. Limfosit Th1 yang teraktivasi akan mengeluarkan sitokin seperti IFN- γ dan TNF- α untuk meningkatkan kemampuan bakterisida makrofag dan mengaktifkan sel T CD8⁺ sitotoksik untuk mengeluarkan granzim B dan perforin yang akan melisis makrofag terinfeksi dan mengeliminasi MTB didalamnya. Limfosit Th0 juga dapat berdiferensiasi menjadi Th2 dengan bantuan IL-4. Limfosit Th2 akan mengeluarkan IL-4, IL-5 dan IL-10 yang mendorong transformasi limfosit B menjadi sel plasma dan menginduksi respon imun humoral. Aksi gabungan dari sistem imun bawaan dan adaptif akan menciptakan efek proteksi terhadap infeksi MTB.^{10,11}

Ketika makrofag gagal menghambat atau menghancurkan bakteri TB, bakteri berkembang biak di lingkungan intraseluler, dilepaskan saat makrofag mati, kemudian sistem imun akan merespon dengan membentuk barrier di sekitar area yang terinfeksi dan membentuk granuloma, difagositosis oleh makrofag alveolar lain dan siklus berlanjut. Limfosit kemudian direkrut ke daerah infeksi, memulai respon imun yang dimediasi sel mencoba untuk menangkap dan membatasi penggandaan lebih lanjut. Pada tahap ini, host tidak menunjukkan gejala, dan bakteri TB dapat dieliminasi sepenuhnya atau menjadi laten didalam granuloma, bakteri masih dapat bertahan hidup dalam keadaan tidak bereplikasi atau bereplikasi secara perlahan, menghindari kematian dengan menghalangi fusi fagolisosom dan melemahkan respon imun host. Namun, pada kondisi imun yang terganggu, keadaan ini berkembang menjadi TB aktif dengan gejala klinis.¹⁰⁻¹³

Meskipun penyebab utama reaktivasi TB adalah koinfeksi HIV, kondisi lain juga dapat mengubah infeksi laten menjadi aktif. Faktor-faktor pemicu ini termasuk malnutrisi, obat immunosupresif, kemoterapi, diabetes yang tidak terkontrol, sepsis, kecanduan obat atau alkohol, gagal ginjal kronik, merokok, dan keganasan. Ketika host mengalami gangguan imun, bakteri TB pada kondisi laten di granuloma akan aktif Kembali dan bereplikasi, disertai dengan peluruhan dan kavitasi granuloma. Dengan demikian struktur granuloma melemah dan bakteri dilepaskan. Akhirnya bakteri TB menyebar di paru dan dapat menyebar melalui kapiler, membuka jalan tidak hanya penularan ke orang lain tetapi juga penyebaran ke organ lain.¹⁰⁻¹³

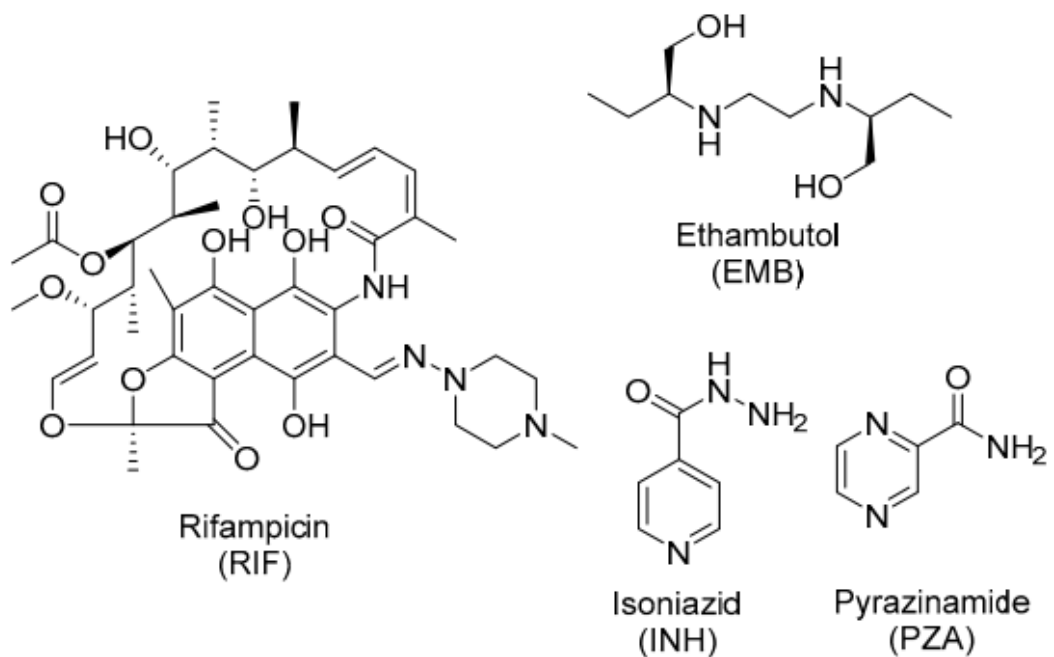


Gambar 4. Patogenesis tuberkulosis

(Dikutip dari 12)

2.3. Regimen Terapi Tuberkulosis Sensitif Obat

Terapi Tuberkulosis Sensitif obat saat ini terdiri dari kombinasi 4 antibiotik : Isoniazid (INH), Rifampicin (RIF), Pyrazinamide (PZA), dan Ethambutol (EMB). Kombinasi ini dikonsumsi setidaknya 6 bulan dalam pengawasan untuk memastikan keberhasilan pengobatan. Pengobatan terbagi menjadi 2 fase yaitu, fase intensif dengan pemberian kombinasi 4 antibiotik selama 2 bulan, kemudian dilanjutkan dengan fase lanjutan selama 4 bulan dengan pemberian 2 kombinasi antibiotik berupa kombinasi dari Isoniazid dan Rifampicin yang bertujuan membunuh bakteri dorman.^{13,14}



Gambar 5. Gugus Kimia obat Anti TB lini pertama
(Dikutip dari 14)

Keempat obat tersebut memiliki mekanisme kerja yang berbeda pada M. Tuberculosis. singkatnya, Isoniazid adalah prodrug yang pada saat aktivasi menghambat enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA), yang merupakan enzim utama dalam proses biosintesis MAs. MAs merupakan mediator utama pada kemampuan hydrophobic dan rendahnya permeabilitas lapisan luar dari Mikobakteri. Rifampisin berikatan dengan Subunit- β RNA polimerase dari bakteri

dan melakukan bakterisidanya dengan menghambat tahap awal transkripsi gen. Isoniazid, Pyrazinamide adalah prodrug yang teraktivasi setelah berdifusi di granuloma TB oleh enzim pirazinamidase menjadi asam pirazinoat (POA), yang kemudian membunuh bakteri TB didalam granuloma. Ethambutol adalah obat bakteristatik yang menghambat sintesis arabinogalactan dan lipoarabinomannan, yang merupakan komponen penting dari dinding sel mycobacterial dengan menargetkan tiga arabinosyltransferase EmbA, EmbB, EmbC.¹⁵

Tujuan pengobatan TB adalah :

1. Menyembuhkan pasien dan memperbaiki produktivitas serta kualitas hidup
2. Mencegah kematian dan/atau kecacatan karena penyakit TB atau efek lanjutan
3. Mencegah kekambuhan
4. Menurunkan risiko penularan TB
5. Mencegah terjadinya resistensi terhadap obat anti tuberkulosis (OAT) serta penularannya.

2.4. Komposisi dan Dosis

Tabel 1. Dosis OAT lepasan lini pertama TB-SO.¹³

Nama Obat	Dosis harian	
	Dosis (mg/kgBB)	Dosis maksimum (mg)
Rifampicin (R)	10 (8-12)	600
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)	
Ethambutol (E)	15 (15-20)	

Paduan OAT lini pertama dikombinasikan dalam obat kombinasi dosis tetap (KDT) untuk menunjang kepatuhan berobat. Satu tablet KDT HRZE untuk fase intensif berisi Rifampicin 150mg, Isoniazid 75mg, Pirazinamid 400mg, dan Ethambutol 275mg. sedangkan untuk fase lanjutan yaitu KDT HR yang berisi Rifampicin 150mg dan Isoniazid 75mg diberikan setiap hari. Jumlah tablet KDT yang diberikan dapat disesuaikan dengan berat badan pasien. Pengembangan pengobatan TB paru yang efektif merupakan hal

penting untuk menyembuhkan pasien dan mencegah terjadinya Tuberkulosis resisten obat.¹³

Keuntungan kombinasi dosis tetap :

1. Penatalaksanaan sederhana dengan kesalahan pembuatan resep minimal.
2. Peningkatan kepatuhan dan penerimaan pasien dengan penurunan kesalahan pengobatan yang tidak disengaja.
3. Peningkatan kepatuhan tenaga Kesehatan terhadap penatalaksanaan yang benar dan standar.
4. Perbaikan manajemen obat karena jenis obat lebih sedikit
5. Menurunkan risiko penyalahgunaan obat tunggal dan terjadinya resistensi obat akibat penggunaan monoterapi.

Tabel 2. Dosis OAT untuk pengobatan TB-SO menggunakan tablet kombinasi dosis tetap (KDT).¹³

Paduan	OAT	Sediaan (mg)	Bentuk sediaan	30-37 kg	38-54 kg	≥ 55 Kg
				Tablet		
6 Bulan (2HRZE/4HR)	KDT (HRZE)	75/150/400/275	KDT	2	3	4
	KDT (HR)	75/150	KDT	2	3	4

Tabel 3. Komposisi dan Dosis Paduan OAT TB-SO WHO 2022.¹⁶

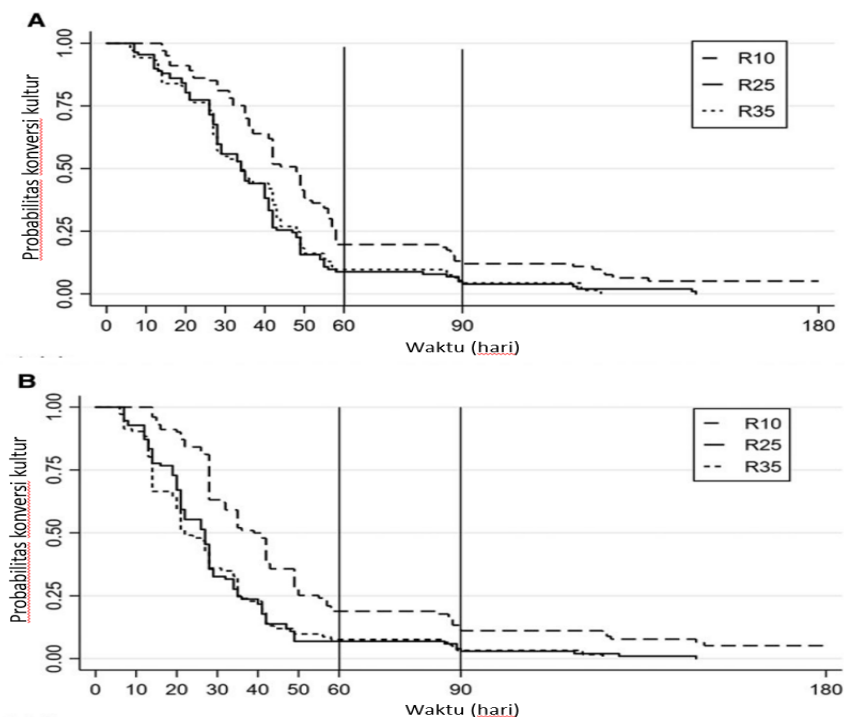
Nama Obat	Dosis per berat badan	Sediaan (mg)	Bentuk sediaan	25- <30 kg	30- <35 kg	35- <50 Kg	50- <65 Kg	65- <80 Kg
				Tablet				
HRZE		75/150/400/275	KDT	2	3	4	4	5
HRE		75/150/275	KDT	2	3	4	4	5
HR		75/150	KDT	2	3	4	4	5
Isoniazid (H)	4-6 mg/kg	300	Lepasan	0.5	1	1	1	1.25
Rifampicin (R)	8-12 mg/kg	300	Lepasan	1	1.5	2	2	2.5
Ethambutol (E)	15-25 mg/kg	400	Lepasan	1.5	2	3	3	4
Pyrazinamide (Z)	20-30 mg/kg	400	Lepasan	2	3	4	4	5
Pyrazinamide (Z)	20-30 mg/kg	500	Lepasan	1.5	2.5	3	3	4

2.5. Efikasi

Durasi panjang dari pengobatan TB merupakan hambatan utama terhadap kepatuhan dan berdampak negatif yang signifikan terhadap pengendalian tuberkulosis, penelitian *in vitro*, hewan, dan manusia menunjukkan bahwa rifampicin dosis tinggi dapat memperpendek durasi pengobatan tuberkulosis. Dalam uji klinis multisenter, acak terkontrol, *triple-blinded clinical trial* melibatkan 180 orang dewasa yang belum pernah menjalani pengobatan dan didiagnosis tuberkulosis paru bakteriologis (hasil apusan dahak positif) dialokasikan untuk mendapatkan rifampicin sebanyak 10mg/kg perhari (kelompok control), 15mg/kg perhari, atau 20mg/kg perhari selama fase intensif. Dosis rifampicin yang lebih tinggi dikaitkan dengan konversi dahak yang lebih cepat, dan toksisitasnya serupa dengan dosis standar.¹⁷

Menentukan dosis rifampicin optimal yang lebih tinggi dari standar dan menghindari toksisitas merupakan suatu tantangan. Svensson dkk, mengevaluasi 336 pasien dengan tuberkulosis paru yang baru terdiagnosis dari tujuh lokasi di Tanzania dan Afrika selatan yang diberikan rifampicin dengan dosis 10mg/kg, 20mg/kg, dan 35mg/kg. Menemukan bahwa dosis rifampicin yang lebih tinggi meningkatkan kemungkinan pemendekan waktu konversi kultur, tanpa batas maksimal efeknya, yang menunjukkan bahwa dosis > 35mg/kg bisa lebih efektif.¹⁷

Bhavani dkk, mengevaluasi 323 pasien dengan tuberkulosis paru yang baru terdiagnosis dari lima lokasi di India, diberikan rifampicin dengan dosis 10mg/kg, 25mg/kg, dan 35mg/kg penelitian mulai dari Januari 2018 hingga November 2021. Menemukan bahwa waktu untuk konversi kultur stabil pada media cair dan padat serupa pada kelompok Rifampicin dosis 25 dan 35 dibandingkan dengan kelompok kontrol pada minggu ke-8, dimana konversi kultur secara keseluruhan dalam media cair lebih tinggi pada kelompok R25 dan R35 dengan konversi 34 hari, dibandingkan kelompok kontrol (R10) dengan konversi 44 hari. Analisis post hoc mengenai konversi kultur antara R25 dan R35 tidak menunjukkan signifikansi statistik apapun. Tidak ada kegagalan atau kekambuhan pada kelompok R25.¹⁸



Gambar 6. Kurva Kaplan-Meier untuk waktu konversi kultur. (A) Waktu konversi kultur pada media cair. (B) Waktu konversi kultur pada media padat Lowenstein-Jensen. (Dikutip dari 18)

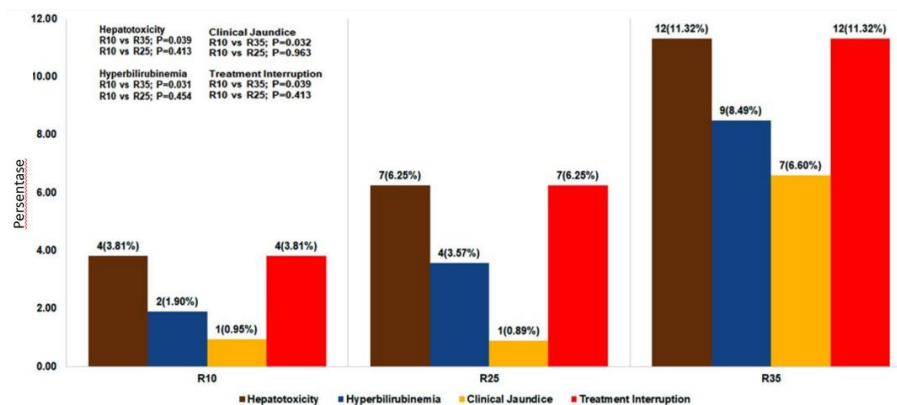
2.6 Keamanan

Bersamaan dengan penelitian untuk mendapatkan diagnosis yang akurat dan tepat waktu, beberapa penelitian sedang berlangsung dalam mengembangkan rejimen pengobatan yang aman dan dapat ditoleransi. Tujuan pengobatan tidak hanya eradikasi bakteri, tetapi untuk mencegah morbiditas jangka panjang yang timbul. menentukan dosis rifampicin optimal yang lebih tinggi dari standar dan menghindari toksisitas merupakan suatu tantangan. Selama pengobatan TB lini pertama, hepatotoksitas dapat terjadi pada kejadian 1% atau lebih dan telah menjadi alasan untuk berhati-hati terhadap peningkatan dosis rifampicin. Data menunjukkan ketidakpastian dosis rifampicin lebih tinggi dari 20mg/kg dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko Drug Induce Hepatitis (DIH).^{1,18-20}

Bhavani dkk, mengevaluasi 323 pasien dengan tuberkulosis paru yang baru terdiagnosis dari lima lokasi di India, diberikan rifampicin dengan dosis 10mg/kg, 25mg/kg, dan 35mg/kg, diantara 323 pasien (R10: 105; R25: 112; R35: 106),

sekitar 34 pasien (10,5%), 9,5% [10/105] pada kelompok R10, 9,8% [11/112] pada R25, 12,3% [13/106] pada R35, dilaporkan mengalami efek samping obat selama fase intensif. Hepatotoksisitas grade 3/4 ditemukan pada 23 (7,1%, 23/323) pasien dari semua 3 kelompok (3,8% [4/105] pada R10, 6,3% [7/112] pada R25, 11,3% [12/106] pada R35. Perbedaannya hanya signifikan secara statistik antara R10 dan R35.¹⁸

Enam belas pasien menunjukkan peningkatan enzim hati yang simtomatik (3 pada R10, 4 pada R25 dan 9 pada R35), lima belas pasien mengalami hiperbilirubinemia (2 pada R10, 4 pada R25, dan 9 pada R35) dengan perbedaan signifikan secara statistik antara R10 dan R35. Ikterus terjadi pada 1 pasien masing-masing di R10 dan R25, 7 pasien pada R35. Total 23 kasus yang mengalami efek samping hepatotoksisitas grade 3 atau 4 dilakukan penghentian pengobatan. Analisis efek samping pada fase lanjutan menunjukkan total 21 kasus mengalami efek samping obat.¹⁸



Gambar 7. Efek samping pada hepar.

(Dikutip dari 18)

2.7 Pemantauan Pengobatan

Pemantauan pengobatan harus dilakukan untuk menilai respon pengobatan dan kejadian efek samping, hal yang dinilai adalah pemeriksaan bakteriologis (apusan dahak, kultur, dan DST), Pemeriksaan radiologi (Chest X-Ray), dan

pemeriksaan klinis oleh dokter yang merawat. Waktu penting pemeriksaan pemantauan TB adalah setelah 2 bulan pengobatan (terutama jika kondisi pasien tidak membaik, dan diduga terjadi resistensi obat) dan pada akhir pengobatan. Jika specimen dahak pada akhir fase intensif (akhir bulan ke 2) positif dan pasien tidak menunjukkan perbaikan klinis dan radiologis, kultur dahak dan DST harus dilakukan, kultur dan DST penting untuk menentukan apakah basil tersebut hidup dan resistensi yang tidak terdeteksi. Berdasarkan hasil ini, pasien dinilai ulang untuk mengidentifikasi kemungkinan faktor risiko kegagalan dan strategi pengobatan harus diubah jika perlu.^{16,21}

2.8. Efek Samping

2.8.1 Rifampicin

Rifampicin terkait dengan pola hepatoseluler DIH dan lebih sering memperkuat hepatotoksitas obat anti-tuberkulosis lainnya. Reseptor pregnane X (PXR) yang mendeteksi zat asing adalah anggota reseptor inti dari faktor transkripsi yang bergantung pada ligan dan dapat diaktifkan oleh berbagai obat, termasuk rifampicin. PXR yang teraktivasi mengikat elemen respon dari promotor dan meningkatkan transkripsi enzim metabolisme obat fase I dan II, seperti sitokrom P450 (CYP) dan glutathione S-transferase (GST), serta transporter. Rifampicin adalah induktor kuat beberapa jalur enzim metabolik, khususnya sistem sitokrom P450 (CYP3A4) melalui reseptor PXR hepatosit. Aktivasi CYP3A4 ini menyebabkan peningkatan metabolisme isoniazid yang menghasilkan metabolit toksik, sehingga menjelaskan efek potensial rifampicin dalam hepatotoksitas.^{13,22}

2.8.2 Isoniazid

Asam isonikotinat hidrazida atau Isoniazid menjadi sangat populer pada tahun 1950 dan menjadi salah satu regimen obat antibakterial, selain mengganggu sintesis asam mikolat, komponen dinding sel mikobakteri, isoniazid juga mengganggu pyridoxine-dependent coenzymes dan menyebabkan defisiensi vitamin B6, hal ini menyebabkan degenerasi akson yang berdampak pada serabut

saraf yang bermyelin dan tidak bermyelin sehingga terjadi neuropati perifer dengan gejala kesemutan, rasa terbakar dan nyeri otot. Efek ini dapat dikurangi dengan pemberian piridoksin dengan dosis 100mg perhari atau dengan vitamin B kompleks.^{13,23}

Efek samping berat dapat berupa hepatitis imbas obat yang dapat timbul pada kurang lebih 0.5% pasien. N-acetyltransferase 2 (NAT2) bertanggung jawab atas metabolisme isoniazid menjadi acetyl isoniazid, yang kemudian dihidrolisis menjadi acetyl hydrazine. Senyawa terakhir ini dapat dioksidasi oleh CYP2E1 menjadi N-hydroxy-acetyl hydrazine, yang selanjutnya mengalami dehidrasi untuk menghasilkan acetyl diazine. Acetyl diazine dapat menjadi metabolik toksik atau terurai menjadi ion acetyl onium reaktif, radikal acetyl, dan ketene, yang dapat terikat secara kovalen dengan makromolekul hati, menyebabkan kerusakan hati.^{13,22}

2.8.3. Pirazinamid

Nyeri sendi dapat berupa serangan artritis gout, hal ini kemungkinan disebabkan oleh penurunan ekskresi dan penimbunan asam urat. Terkadang terjadi reaksi demam, mual, kemerahan. Nyeri sendi dapat diatasi dengan pemberian obat anti inflamasi non steroid seperti aspirin. Aspirin juga telah diketahui dapat mengurangi hiperursemia melalui efek urikosurik, menjadikannya opsi tambahan yang potensial untuk penatalaksanaan artralgia yang terkait dengan pirazinamid.^{13,25}

2.8.4. Ethambutol

Ethambutol dapat menyebabkan gangguan penglihatan berupa penurunan ketajaman penglihatan dan buta warna merah dan hijau. Sejumlah hipotesis diajukan untuk menjelaskan efek neurotoksik pada mata yang disebabkan ethambutol. Obat ini menghambat sintesis dinding sel mikobakteri dengan cara menghambat enzim arabinosyl-transferase, hal ini mengganggu kompleks I mengandung besi dan kompleks IV yang mengandung tembaga pada DNA mitokondria, menyebabkan fosforilasi oksidatif dan disfungsi mitokondria disertai dengan pembentukan Reactive Oxygen Species (ROS) yang pada akhirnya

menyebabkan kerusakan jaringan dan apoptosis seluler.^{13,25,26}

Ethambutol sebagai agen pengikat tembaga dapat menyebabkan penurunan kadar tembaga serum, yang merupakan ko-faktor dalam rantai transportasi electron sehingga menyebabkan apoptosis sel ganglion retina (RGC). Efek toksin ethambutol pada sel ganglion retina telah dipostulatkan dan dikonfirmasi melalui eksperimen pada hewan. Namun gangguan penglihatan tersebut tergantung pada dosis yang dipakai. Sangat jarang terjadi pada penggunaan dosis 15-25 mg/kgBB perhari atau 30mg/kgBB yang diberikan 3 kali seminggu. Gangguan penglihatan akan kembali normal dalam beberapa minggu setelah OATnya dihentikan.^{13,25,26}

2.9. Rasio Monosit/Limfosit

Status sistem kekebalan tubuh memainkan peran penting dalam infeksi tuberkulosis. Sel monosit dianggap sebagai sel target *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan sel limfosit merupakan sel efektor utama dalam kekebalan tubuh terhadap tuberkulosis. Tingkat monosit dan limfosit mungkin mencerminkan kondisi sistem kekebalan tubuh seseorang terhadap infeksi. Pemeriksaan darah lengkap adalah tes yang paling sering dilakukan dalam praktik klinis, tetapi rasio monosit terhadap limfosit (MLR), sebagai biomarker sederhana, tidak sering digunakan. Hubungan antara MLR dan risiko infeksi mikobakterial pertama kali dilaporkan pada kelinci pada tahun 1920-an oleh Florence Sabin dkk. Mereka melaporkan bahwa MLR dalam darah lengkap mungkin mencerminkan tingkat keparahan dan perkembangan penyakit TB pada model kelinci^{7,8}

Pada manusia, MLR menunjukkan potensi sebagai indikator risiko terhadap tuberkulosis aktif dan dapat memfasilitasi penargetan pencegahan/terapi bagi mereka yang dikategorikan berisiko tinggi. Studi terbaru menunjukkan bahwa nilai MLR yang tinggi mungkin terkait dengan risiko tuberkulosis aktif pada dewasa, bayi, dan wanita pasca persalinan dengan HIV. Nilai MLR yang tinggi juga dapat berfungsi sebagai indikator efektivitas pengobatan TB, karena nilainya kembali normal setelah pengobatan. Perubahan ini menunjukkan bahwa MLR mungkin mencerminkan efektivitas terapi anti-TB.⁶⁻⁸

Rasio monosit dan limfosit tampaknya merupakan penanda prognosis yang sesuai dalam menentukan risiko TB serta efektivitas pengobatan. Hasil studi molekuler sebelumnya tentang monosit menunjukkan bahwa fungsi monosit sebagai mekanisme pertahanan terhadap MTb terutama dideskripsikan oleh rasio monosit/limfosit, bukan jumlah absolutnya. Tingkat rasio monosit/limfosit yang tinggi pada pasien TB aktif dikaitkan dengan peningkatan IFN tipe 1, yang menyebabkan fungsi fagositosis yang buruk, nekrosis makrofag, dan pertumbuhan bakteri. Respon imun yang ekstrem, baik yang tidak adekuat maupun yang berlebihan dikaitkan dengan pertumbuhan MTb.^{21,27}

Penelitian yang dilakukan oleh ketut dkk, menemukan bahwa MLR pra-perawatan yang tinggi ($\geq 0,585$) secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko konversi dahak lambat pada akhir fase perawatan intensif (OR 10,18, 95% CI 3,125–33,188, nilai $p < 0,001$), bahkan setelah penyesuaian terhadap faktor penyulit (AOR 30,80, 95% CI 3,299–287,558, nilai $p = 0,003$). Musa dkk, mengatakan Sensitivitas dan spesifisitas MLR dalam memprediksi tuberkulosis paru aktif, masing-masing sebesar 76,47% dan 71,70%. Stefanescu dkk. juga meneliti kinerja prognostik MLR dalam memprediksi hasil pengobatan fase intensif, yang menemukan bahwa pasien dengan konversi dahak fase intensif yang lambat menunjukkan nilai MLR yang tetap tinggi setelah dua bulan pengobatan. Namun, nilai MLR pra-pengobatan tidak terkait dengan hasil pengobatan fase intensif dalam studi tersebut.^{8,27,28}

2.9.1 Definisi dan Konsep Dasar Rasio Monosit/Limfosit

Rasio Monosit/Limfosit (MLR) merupakan rasio antara jumlah monosit absolut dan limfosit absolut yang diperoleh dari pemeriksaan darah rutin. Rasio ini merefleksikan hubungan antara dua komponen kunci sistem imun: monosit sebagai bagian dari imunitas innate dan limfosit sebagai pilar imunitas adaptif, terutama pada infeksi kronik seperti tuberkulosis. Pada tuberkulosis aktif, monosit berperan sebagai sel target untuk *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Monosit yang keluar dari sumsum tulang akan berdiferensiasi menjadi makrofag di jaringan dan menjadi

“rumah” bagi MTB untuk bereplikasi secara intraseluler. Aktivasi terus-menerus oleh antigen mikobakterial memicu peningkatan jumlah monosit di sirkulasi dan produksi berbagai sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6.⁶⁻²⁹

Sebaliknya, limfosit terutama limfosit T CD4⁺ berperan sebagai sel efektor yang mengatur respons imun terarah (granuloma, aktivasi makrofag, dan kontrol infeksi). Pada TB dengan beban bakteri tinggi, jumlah limfosit di darah perifer sering menurun akibat redistribusi ke jaringan terinfeksi, apoptosis yang dimediasi inflamasi, dan fenomena “*exhaustion*” sel T. Kombinasi peningkatan monosit dan penurunan limfosit inilah yang tercermin sebagai peningkatan MLR. Dengan demikian, MLR bukan sekadar angka dari hitung jenis leukosit, tetapi sebuah cerminan keseimbangan atau ketidakseimbangan antara aktivitas inflamasi dan kapasitas respons imun adaptif tubuh.⁶⁻²⁹

2.9.2 Peran MLR dalam Prognosis TB dan Efek Samping Terapi OAT

2.9.2.1 MLR Sebagai Cerminan Beban Penyakit dan Prognosis

Sejumlah studi menunjukkan bahwa MLR cenderung meningkat pada pasien dengan TB aktif dibandingkan individu sehat. MLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan beban bakteri yang lebih besar dan inflamasi sistemik yang lebih berat. Meta-analisis yang mengevaluasi akurasi MLR untuk diagnosis TB melaporkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sekitar 80%, dengan area under curve (AUC) sekitar 0,88, yang tergolong excellent untuk membedakan TB aktif dari bukan TB. Temuan ini menguatkan konsep bahwa MLR dapat digunakan sebagai salah satu indikator beban penyakit dan derajat keparahan inflamasi pada TB. MLR yang tinggi saat awal terapi dilaporkan berhubungan dengan risiko kegagalan terapi dan mortalitas yang lebih tinggi. MLR tinggi menggambarkan kombinasi monosit yang berlimpah (banyak “sel target” bagi MTB) dan limfosit yang relatif rendah (kapasitas efektor terbatas), sehingga pasien cenderung menghadapi proses penyakit yang lebih berat dan respons terapi yang lebih sulit.⁶⁻

2.9.2.2 MLR dan Mekanisme Terjadinya Efek Samping OAT

MLR tidak hanya berperan dalam menilai beban penyakit, tetapi juga berpotensi berkaitan dengan risiko efek samping terapi OAT, terutama hepatotoksisitas. Pada pasien dengan MLR tinggi, terdapat beberapa mekanisme yang dapat menjembatani inflamasi sistemik dengan peningkatan kerentanan terhadap Hepatitis Imbas Obat (HIO). Pertama, inflamasi kronik dengan aktivasi monosit dan makrofag yang terus-menerus akan meningkatkan produksi ROS dan sitokin proinflamasi. Hati, sebagai organ detoksifikasi utama, harus mengelola dua beban sekaligus: metabolisme obat hepatotoksik (isoniazid, rifampisin, pirazinamid) dan penanganan produk inflamasi serta radikal bebas. Kondisi ini dapat menguras cadangan glutathione, mengganggu fungsi mitokondria hepatosit, dan pada akhirnya mempermudah terjadinya Hepatitis Imbas Obat.³⁰⁻³¹

Kedua, limfopenia yang berkontribusi pada tingginya MLR juga mencerminkan disfungsi regulasi imun. Penurunan jumlah dan fungsi sel T regulator dapat menurunkan toleransi imun terhadap kompleks hapten–protein obat, sementara limfosit efektor yang tersisa bisa menjadi lebih reaktif melalui proses *homeostatic proliferation*. Kombinasi ini meningkatkan risiko terjadinya reaksi hipersensitivitas terhadap OAT yang dimediasi sel T, yang secara klinis tampak sebagai hepatitis imbas obat.^{30,32}

Ketiga, MLR yang tinggi sering berjalan seiring dengan faktor risiko lain seperti malnutrisi, TB berat, dan komorbiditas (misalnya infeksi hepatitis, HIV, atau penyakit hati sebelumnya). Malnutrisi, misalnya, telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor utama hepatotoksisitas OAT pada studi pediatrik, dimana hampir setengah kasus hepatitis imbas OAT terjadi pada anak dengan status gizi buruk. Faktor-faktor ini dapat membuat hepar semakin rentan terhadap toksisitas obat, dan MLR menjadi semacam “penanda agregat” yang menangkap beberapa risiko tersebut secara sekaligus.³⁰⁻³²

2.9.3 Nilai Rujukan dan Cut-off MLR

Studi pada populasi sehat menunjukkan bahwa MLR umumnya berada dalam kisaran sekitar 0,1 hingga 0,4, dengan variasi kecil antara laki-laki dan perempuan. Nilai ini mencerminkan keseimbangan fisiologis antara monosit dan limfosit dalam kondisi tanpa inflamasi kronis atau infeksi berat. Pada TB aktif, berbagai studi melaporkan peningkatan MLR di atas kisaran normal. Median MLR pada pasien TB dilaporkan berada di kisaran 0,45 hingga 0,6 atau lebih tinggi, tergantung populasi, stadium penyakit, dan komorbid yang menyertai. Di beberapa studi, MLR juga ditemukan lebih tinggi pada pasien dengan manifestasi penyakit yang lebih berat atau dengan keterlibatan paru yang luas.^{7,33,34}

Karena variasi antar populasi, nilai cut off yang diusulkan untuk diagnosis atau stratifikasi TB juga beragam. Beberapa studi menyarankan cut off sekitar 0,29–0,38 untuk membantu membedakan TB dari bukan TB dalam populasi tertentu, sementara studi lain mengaitkan MLR yang lebih tinggi (misalnya >0,5–0,6) dengan risiko tertentu, seperti delayed sputum conversion atau inflamasi yang lebih berat. Secara praktis, MLR di atas 0,4 dapat dianggap berada di atas batas rata-rata populasi sehat, dan Nilai MLR di atas 0,6–1,0 dapat menggambarkan kelompok risiko tinggi, di mana klinisi perlu lebih waspada terhadap kemungkinan efek samping dan kegagalan terapi, sehingga dapat mempertimbangkan monitoring fungsi hati yang lebih intensif dan pendekatan terapi yang lebih individual.⁷⁻²⁹

2.9.4 Dinamika MLR : Hubungan dengan Keberhasilan Terapi dan Risiko Efek Samping

2.9.4.1 Penurunan MLR Sebagai Penanda Respon Terapi

Salah satu kekuatan MLR adalah kemampuannya untuk mencerminkan perubahan status inflamasi selama terapi berlangsung. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa MLR menurun secara signifikan setelah fase intensif terapi anti-TB. Studi di berbagai populasi melaporkan penurunan nyata MLR antara sebelum dan sesudah terapi, dengan besaran penurunan yang berkisar sekitar 30–

50% dari nilai awal. Meta-analisis juga mendokumentasikan bahwa rata-rata MLR pasca terapi lebih rendah dibandingkan saat diagnosis, yang konsisten dengan konsep bahwa MLR turun seiring dengan menurunnya beban bakteri dan meredanya inflamasi. Secara klinis, penurunan MLR dapat dipandang sebagai indikator bahwa terapi OAT bekerja efektif. Ketika kuman berkurang, stimulasi terhadap monosit mereda, jumlah monosit kembali mendekati normal, dan sistem imun adaptif mulai pulih, tercermin dari membaiknya jumlah limfosit di sirkulasi. Kombinasi proses ini menghasilkan penurunan MLR menuju atau mendekati rentang normal.^{6,34}

2.9.4.2 Perubahan MLR Lebih Bermakna daripada Nilai Baseline

Nilai MLR saat baseline memang memberikan gambaran beban penyakit dan status inflamasi awal, tetapi dinamika MLR selama terapi sering kali lebih informatif. Pasien dengan MLR awal tinggi namun mengalami penurunan yang cukup besar pada minggu-minggu awal terapi biasanya menunjukkan respons klinis dan mikrobiologis yang baik. Sebaliknya, pasien dengan MLR yang tetap tinggi, turun minimal, atau bahkan meningkat selama terapi cenderung memiliki masalah, seperti kontrol infeksi yang kurang adekuat, resistensi obat, malabsorpsi, atau ketidakpatuhan. Beberapa penelitian bahkan menunjukkan bahwa persentase penurunan MLR dapat menjadi prediktor kuat untuk keberhasilan konversi sputum. Penurunan MLR di atas suatu ambang tertentu (misalnya sekitar sepertiga dari nilai awal) berkorelasi dengan probabilitas sangat tinggi untuk mencapai konversi sputum, sedangkan penurunan yang kecil atau peningkatan MLR berhubungan dengan kegagalan konversi. Temuan ini menggarisbawahi bahwa “trend” MLR lebih penting daripada angka tunggal pada satu titik waktu.^{7,29}

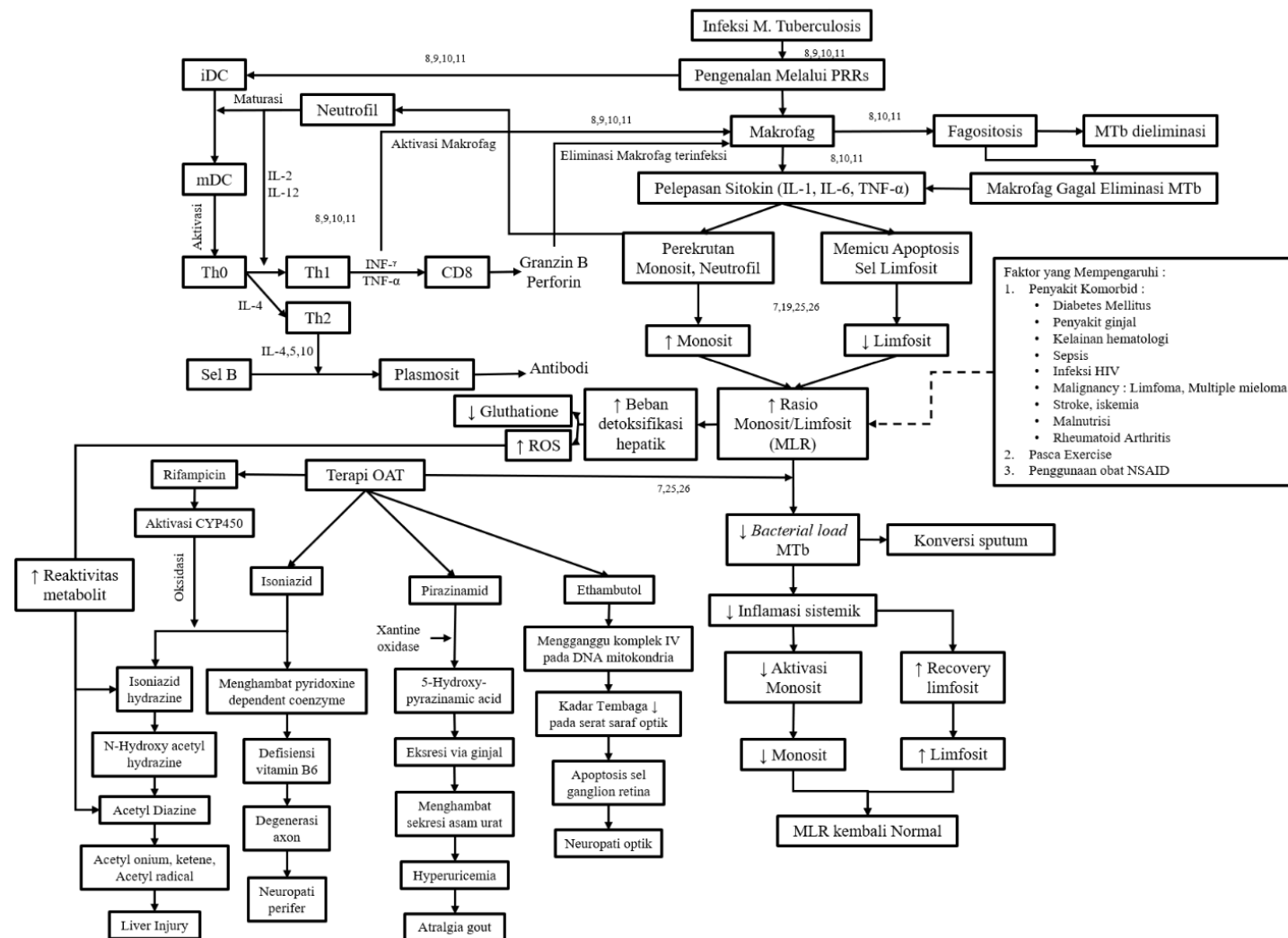
2.9.4.3 Dinamika MLR dan Efek Samping Terapi OAT

Dalam konteks efek samping, terutama hepatotoksisitas, MLR juga berpotensi memberikan sinyal dini. Pasien dengan MLR baseline tinggi, yang mencerminkan inflamasi sistemik dan kemungkinan cadangan metabolik hati yang

terbatas, tampaknya lebih rentan mengalami efek samping OAT. Ketika pada kelompok ini MLR tidak menurun sebagaimana diharapkan atau justru meningkat di tengah terapi, hal tersebut dapat merefleksikan dua proses yang berjalan bersamaan: keberlangsungan inflamasi akibat kontrol infeksi yang suboptimal, dan munculnya proses inflamasi baru yang dipicu oleh toksisitas obat.³¹

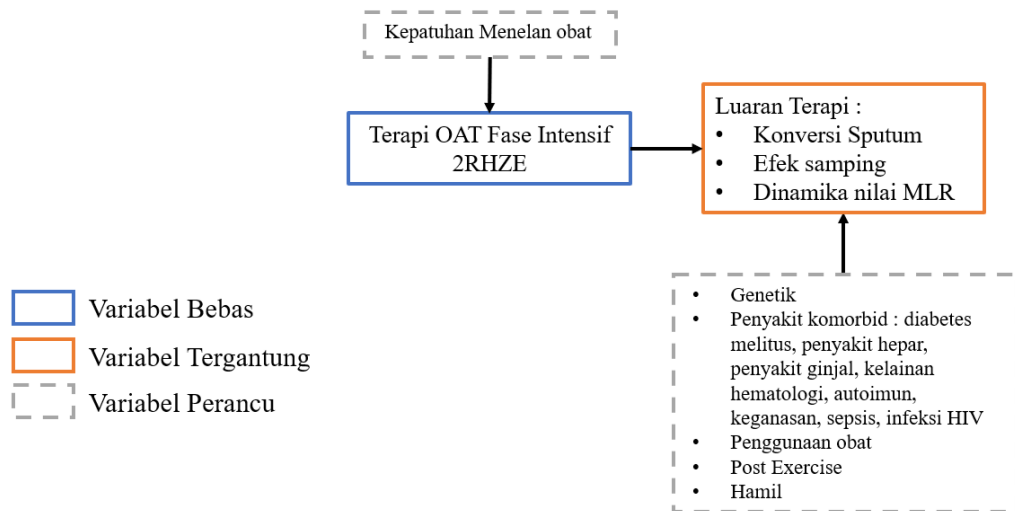
Dalam praktik klinis, pola MLR yang “tidak sehat” selama terapi misalnya plateau di nilai tinggi, penurunan yang sangat lambat, atau peningkatan baru di tengah terapi seharusnya memicu evaluasi lebih lanjut. Klinisi dapat menilai ulang kepatuhan pasien, mempertimbangkan kemungkinan malabsorpsi obat, memeriksa fungsi hati, serta menilai kemungkinan resistensi atau komorbid lain yang belum teridentifikasi. Dengan demikian, MLR dapat berfungsi sebagai “alarm biologis” yang sederhana dan murah untuk mengarahkan perhatian pada pasien-pasien yang membutuhkan pemantauan lebih ketat dan penyesuaian strategi terapi.³¹

2.10. Kerangka Teori



Gambar 8. Kerangka teori

2.11. Kerangka Konsep



Gambar 9. Kerangka konsep