

PERBANDINGAN PANDUAN NASIONAL TATALAKSANA TUBERKULOSIS TAHUN 2014 DI INDONESIA DAN PANDUAN TERBARU TERAPI UNTUK TERDUGA TB MENURUT WHO TAHUN 2017

Ria Mustika Baharuddin¹

¹Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan hingga saat ini^[1]. Pada tahun 1992 *World Health Organization* (WHO) telah mencanangkan tuberkulosis sebagai *Global Emergency*.^[2]

TB merupakan penyebab kematian kesembilan tertinggi di dunia, dan merupakan penyebab kematian utama dalam kasus infeksi.^[3] Setiap detik ada satu orang yang terinfeksi tuberkulosis di dunia, dan sepertiga populasi dunia telah terinfeksi kuman tuberkulosis.^[2] Dalam laporan WHO tahun 2013 diperkirakan terdapat 8,6 juta kasus TB padatahun 2012 dimana 1,1 juta orang (13%) di antaranya adalah pasien dengan HIV positif.^[4] Pada tahun 2016, sekitar 10,4 juta penduduk terinfeksi TB (90% dewasa, 60% laki-laki, 10% dengan HIV positif), 1,3 juta kematian diakibatkan oleh TB Paru dengan HIV negatif, dan 374.000 kematian akibat TB paru dengan HIV positif. Estimasi terbesar dari insiden kasus TB pada tahun 2016 terjadi di wilayah Asia Tenggara(45%).^[3]

Indonesia sendiri saat ini berada pada peringkat kelima sebagai Negara dengan beban TB tertinggi di dunia setelah China, India, Filipina dan Pakistan.^[3,5] Estimasi prevalensi TB semua kasus di Indonesia adalah sebesar 660.000 dan estimasi insidensi berjumlah 430.000 kasus baru pertahun.

Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61.000 kematian per tahunnya.^[5]

Meskipun memiliki beban penyakit TB yang tinggi, Indonesia merupakan Negara pertama di antara *High Burden Country* (HBC) di wilayah WHO *South-East Asian* yang mampu mencapai target global TB untuk deteksi kasus dan keberhasilan pengobatan pada tahun 2006.^[5] Indonesia berhasil mencapai target *Millenium Development Goal*(MDG) untuk penemuan kasus TB di atas 70% dan angka kesembuhan 85% pada tahun 2006.^[1]

Meskipun secara nasional menunjukkan perkembangan yang meningkat dalam penemuan kasus dan tingkat kesembuhan, pencapaian di tingkat provinsi masih menunjukkan disparitas antar wilayah. Sebanyak 28 provinsi di Indonesia belum dapat mencapai angka penemuan kasus (CDR) 70% dan hanya 5 provinsi menunjukkan pencapaian 70% CDR dan 85% kesembuhan.^[5]

Kasus TB yang telah ditemukan, selanjutnya akan mendapatkan layanan pengobatan selama enam bulan.^[5] Pengobatan kasus TB sendiri merupakan salah satu strategi utama pengendalian TB karena dapat memutuskan rantai penularan. Pedoman tatalaksana TB terus mengalami revisi dan perbaikan dari tahun ke tahun. Penting bagi pemerintah untuk mengikuti perkembangan pengobatan TB dunia dalam mengatasi kasus TB nasional.



2. ISI

2.1 Defenisi Kasus Tuberkulosis

Suspek TB adalah seseorang dengan gejala atau tanda sugestif TB (WHO pada tahun 2013 merevisi istilah suspek TB menjadi presumtif/terduga TB). Gejala umum TB adalah batuk produktif lebih dari dua minggu yang disertai gejala pernapasan seperti sesak napas, nyeri dada, batuk darah dan/atau gejala tambahan seperti menurunnya nafsu makan, menurun berat badan, keringat malam dan mudah lelah.^[1]

Defenisi kasus TB adalah sebagai berikut :^[1]

- Kasus TB definitif adalah kasus dengan salah satu dari spesimen biologis positif dengan pemeriksaan mikroskopis apusan dahak biakan atau diagnostik cepat yang telah disetujui oleh WHO (seperti Xpert MTB/RIF).
- Kasus TB diagnosis klinis adalah kasus TB yang tidak dapat memenuhi criteria konfirmasi bakteriologis walaupun telah diupayakan maksimal tetapi ditegakkan diagnosis TB aktif oleh klinisi yang memutuskan untuk memberikan pengobatan TB berdasarkan foto thorax abnormal, pemeriksaan histopatologi subjektif dan kasus ekstraparu.

Semua orang dengan batuk produktif dua sampai tiga minggu yang tidak dapat dijelaskan sebaiknya dievaluasi untuk TB (Standar 1 *International Standards for Tuberculosis Care*)^[1]

2.2 Diagnosis Tuberkulosis

Diagnosis TB ditegakkan berdasarkan terdapatnya paling sedikit satu spesimen konfirmasi *M. tuberculosis* atau sesuai dengan

gambaran histologi TB atau bukti klinis sesuai TB.^[1]

Diagnosis TB ditegakkan berdasarkan terdapat paling sedikit satu spesimen konfirmasi *M.tuberculosis* atau sesuai dengan gambaran histologi atau bukti klinis dan radiologi sesuai TB.^[1]

2.3 Rekomendasi Pengobatan TB Paru Kasus Baru di Indonesia Menurut ISTC (*International Standards for Tuberculosis Care*) Tahun 2014

International Standar for Tuberculosis Care (ISTC) dikembangkan pada tahun 2005 dan telah mengalami dua kali perubahan pada tahun 2009 dan 2014. *International Standards for Tuberculosis Care* merupakan standar minimal yang harus dipenuhi dalam tatalaksana pasien TB yang terdiri atas 6 standar untuk penegakan diagnosis TB, 7 standar untuk pengobatan TB, 4 standar untuk fungsi tanggungjawab kesehatan masyarakat.^[1]

Pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi 2 fase yaitu fase intensif (2-3 bulan) dan fase lanjutan 4 atau 7 bulan.^[2] Berdasarkan hasil penelitian metaanalisis maka WHO merekomendasikan paduan standar untuk TB Paru kasus baru adalah 2RHZE/4RH (Rekomendasi A).^[1] Paduan alternative 2RHZE/4R₃H₃ harus disertai pengawasan ketat secara langsung untuk setiap dosis obat.(Rekomendasi B)^[1]

Saat ini paduan tatalaksana Indonesia menggunakan paduan 2RHZE/4R₃H₃ dengan pengawasan ketat secara langsung oleh PMO.^[1] Pengobatan TB harus selalu meliputi pengobatan tahap awal dan tahap lanjutan dengan maksud:^[7]

- Tahap awal (fase intensif): Pengobatan diberikan setiap hari. Paduan pengobatan pada tahap ini adalah dimaksudkan untuk secara efektif menurunkan jumlah kuman yang ada dalam tubuh pasien dan menimalisir pengaruh dari



sebagian kecil kuman yang mungkin sudah resisten sejak awal pada semua pasien baru, harus diberikan selama 2 bulan.

- Tahap lanjutan (fase lanjutan): Pengobatan tahap lanjutan merupakan tahap yang penting untuk membunuh sisa-sisa kuman yang masih ada dalam tubuh khususnya kuman persisten sehingga pasien dapat sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan.

Paduan OAT yang digunakan di Indonesia (sesuai rekomendasi WHO dan ISTC) yang digunakan oleh Program Nasional Pengendalian Tuberkulosis di Indonesia adalah :^[7]

- Kategori 1 :
2(HRZE)/4(HR)3
- Kategori2:
2(HRZE)S/(HRZE)/5(HR)3E3

Paduan OAT Kategori 1 dan Kategori 2 disediakan dalam bentuk paket obat kombinasi dosis tetap (OAT-KDT).^[7]

Tabel 1. Dosis Rekomendasi OAT lini pertama untuk dewasa^[1,7]

OAT	Dosisrekomendasi			
	Harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifamfisn	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)		35 (20-40)	
Etambutol	15 (15-20)		30 (25-35)	
Stretomisin	15 (12-18)		15 (12-18)	1000

Catatan : Pasien berusia di atas 60 tahun tidak dapat mentoleransi streptomisin lebih dari 500-700 mg per hari, beberapa pedoman merekomendasikan dosis 10 mg/kgBB pada pasien kelompok usia ini. Pasien dengan berat badan di bawah 50 kg tidak dapat mentoleransi dosis lebihdari 500-750 mg per hari.^[1]

Tabel 2. Dosis Paduan OAT KDT Kategori 1 : 2(HRZE)/4(HR)3^[7]

Berat Badan	Tahap Intensif tiap hari selama 56 hari RHZE (150/75/400/275)	Tahap Lanjutan 3 kali seminggu selama 16 minggu RH (150/150)
30-37 kg	2 tablet 4KDT	2 tablet 2KDT
38-54 kg	3 tablet 4KDT	3 tablet 2KDT
55-70 kg	4 tablet 4KDT	4 tablet 2KDT
≥71 kg	5 tablet 4KDT	5 tablet 2KDT

Tabel 3. Dosis paduan OAT Kombipak Kategori 1 : 2RHZE/4H3R3^[7]

Tahap Pengobatan	Lama Pengobatan	Dosis per hari / kali				Jumlah hari/kali menelan obat
		Tablet isoniazid @300 mg	Kaplet Rifamsin @450 mg	Tablet Pirazinamid @500 mg	Tablet Etambutol @250 mg	
Intensif	2 bulan	1	1	3	3	56
Lanjutan	4 bulan	2	1	-	-	48



2.4 Panduan Terapi untuk Terduga TB menurut WHO 2017

2.4.1 Efektivitas terapi singkat 4 bulan dengan regimen Florokuinolon pada pasien tersangka TB Paru.

Rekomendasi : Pada pasien tersangka TB paru, terapi singkat 4 bulan dengan regimen Florokuinolon seharusnya tidak digunakan dan terapi dasar 6 bulan regimen 2RHZE/4HR tetap menjadi regimen yang dianjurkan. (Rekomendasi kuat)^[8]

Meskipun pemendekan durasi terapi TB merupakan target penelitian global, namun GDG (*Guideline Development Group*) sangat tidak menganjurkan penggunaan regimen florokuinolon kurang dari 4 bulan dan tetap merekomendasikan pengobatan standar 6 bulan dengan regimen Rifamfisn (2RHZE/4HR) sebagai terapi utama pada terduga TB.^[8]

Data GDG dari beberapa penelitian menyatakan bahwa terapi kuinolon yang lebih singkat yaitu 4 bulan berkaitan dengan peningkatan signifikan akan kejadian TB paru relaps pada 18 bulan evaluasi awal dibandingkan dengan pengobatan standart 6 bulan terapi rifamfisn, meskipun pada 2 bulan terapi florokuinolon menunjukkan peningkatan yang cukup tinggi pada hasil konversi kultur.^[8]

Fluorokuinolon secara farmakologis bekerja menghambat enzim DNA gyrase dan topoisomerase IV yang menyebabkan kegagalan replikasi DNA pada bakteri dan mikobakteri. Perbedaan efek bakterisidal obat-obatan golongan fluorokuinolon dilihat berdasarkan nilai *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), yaitu konsentrasi terendah dari suatu antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme tertentu. Nilai MIC berlawanan dengan sensitivitas antibiotik, semakin kecil nilai MIC maka semakin besar sensitivitas antibiotik tersebut terhadap mikroorganisme tertentu. Nilai MIC dinyatakan dalam MIC₉₀ atau konsentrasi terendah antibiotik yang dapat menghambat 90% pertumbuhan

mikroorganisme tertentu. Berdasarkan nilai MIC₉₀, fluorokuinolon generasi keempat seperti moksifloksasin dan gatifloksasin memiliki nilai MIC₉₀ yang kecil terhadap *Mycobacterium tuberculosis* diikuti oleh levofloksasin, ofloksasin dan siprofloksasin.^[9]

Namun demikian, hasil penelitian meta analisis menunjukkan bahwa penggunaan florokuinolon pada terapi awal tuberkulosis memperlihatkan peningkatan angka relaps dalam 4 bulan terapi awaldan dapat meningkatkan angka resistensi terhadap florokuinolon.^[8]

Pada penelitian metanalisis lainnya oleh Chen dkk menunjukkan adanya 19 hari keterlambatan diagnosis pada TB paru yang diterapi dengan florokuinolon. Waktu tersebut lebih lama dibandingkan dengan TB paru yang diterapi dengan antibiotik non florokuinolon. Selain itu, TB paru yang diterapi florokuinolon memiliki resiko 2,7 kali lebih besar untuk berkembang menjadi TB paru resisten florokuinolon.^[10] Penelitian terbaru oleh Chaterine dkk memperlihatkan bahwa rata-rata 12,9 hari keterlambatan diagnosis dengan florokuinolon juga berkontribusi terhadap penundaan diagnosis tuberkulosis.^[11]

Adanya kaitan antara durasi penggunaan dan resistensi florokuinolon masih menjadi pertanyaan yang menarik.^[10,11] Pada laporan sebelumnya penggunaan florokuinolon jangka pendek tidak berhubungan dengan resistensi.^[11] Namun, laporan terbaru memperlihatkan penggunaan florokuinolon lebih dari 10 hari berhubungan dengan resistensi.^[10]

Fluorokuinolon generasi keempat memang memiliki aktivitas antimikobakterial yang tinggi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, dalam mengurangi gejala respiratori dan menghasilkan gambaran perbaikan radiologi yang membaik sehingga dapat dipertimbangkan sebagai salah satu obat pengobatan TB.^[9,110] Namun, penggunaan florokuinolon sebagai terapi awal TB akan mengurangi efektifitas penggunaan florokuinolon sebagai terapi TB MDR.^[12]



2.4.2 Efektifitas Penggunaan Kombinasi Dosis Tetap dibandingkan dengan Dosis Terpisah pada Pasien Terduga TB

Rekomendasi: Penggunaan Kombinasi Dosis Tetap direkomendasikan lebih baik dibandingkan dosis terpisah pada pasien terduga TB.^[8]

Data GDG yang didasarkan pada sistematik review secara *Randomized Controlled Trials* menunjukkan bahwa terdapat sedikit peningkatan konversi kultur pada 2 bulan pertama terapi dengan KDT, meskipun tidak ada perbedaan pada hasil akhir terapi TB.^[8]

Penelitian yang dilakukan *Al Shaer* dkk. memperlihatkan tidak ada perbedaan signifikan antara penggunaan KDT dibandingkan dosis terpisah pada pasien baru TB tanpa disertai penyakit penyerta. Namun, pada pasien TB yang juga menderita DM memperlihatkan perubahan konversi kultur yang lebih cepat pada penggunaan KDT dibandingkan dosis terpisah. Pada efek samping yang ditemukan gangguan visual dan muskuloskeletal lebih banyak ditemukan pada penggunaan dosis terpisah dibandingkan KDT. Namun penelitian lain, memperlihatkan bahwa penggunaan KDT dapat meningkatkan efek samping pada gangguan gastrointestinal.^[13]

Kepuasan pasien meningkat pada penggunaan KDT dibandingkan dosis terpisah karena penggunaan KDT menurunkan jumlah pil yang harus diminum tiap harinya oleh pasien. KDT memiliki beberapa keuntungan seperti pemesanan menjadi lebih mudah, memudahkan manajemen pasokan, dan mengurangi terjadinya kehabisan obat.^[8] Keuntungan lainnya, KDT dapat meningkatkan penerimaan dan kepatuhan penderita. Kepatuhan pengobatan sendiri merupakan salah satu kunci keberhasilan terapi.^[15] Oleh sebab itu, meskipun tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara penggunaan KDT pada kasus relaps, resistensi dan efek samping, namun KDT lebih dianjurkan sebagai rekomendasi terapi.

Saat ini belum ada studi farmakokinetik yang dilakukan untuk membandingkan antara penggunaan KDT dalam bioavailabilitas jika dibandingkan dengan dosis terpisah. Oleh sebab itu diperlukan penelitian yang lebih lanjut di masa depan.^[8]

2.4.5 Efektivitas dari dosis intermiten (tiga kali seminggu) pada terapi TB dibandingkan dengan dosis perhari

Rekomendasi : Pada semua pasien terduga TB Paru, penggunaan dosis tiga kali seminggu tidak direkomendasikan baik pada fase intensif maupun pada fase lanjutan dan dosis perhari tetap menjadi frekuensi dosis yang dianjurkan.^[8]

Penggunaan dosis intermiten (tiga kali seminggu) pada terapi TB telah diadopsi pada beberapa Negara dalam rangka untuk meningkatkan kepatuhan berobat dan mengurangi beban sistem kesehatan.^[8]

Penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan dosis tiga kali seminggu dalam terapi TB selama fase intensif memiliki resiko besar terjadinya gagal terapi, relaps, and resisten obat. Oleh karena itu, dosis tiga kali seminggu dalam fase intensif seharusnya tidak pernah digunakan.^[8]

Hal ini juga terjadi ketika dosis tiga kali seminggu selama fase lanjutan dibandingkan dengan dosis perhari. Terdapat risiko yang lebih besar untuk terjadinya gagal terapi dan relaps pada pasien yang menggunakan dosis tiga kali seminggu selama fase lanjutan. Pada kasus ini, resisten obat yang terjadi berbeda dari fase intensif. Jika dosis tiga kali seminggu digunakan, penting untuk meyakinkan bahwa pasien tidak akan lupa akan terapinya.^[8]

Penelitian oleh *Mandal* dkk. melaporkan bahwa berdasarkan *success rate* dalam konversi sputum dari positif ke negative, tidak ada perbedaan yang signifikan antara dosis intermiten dan dosis perhari. Namun, jika dilihat dari jumlah kasus *default* nampaknya pola intermiten memiliki jumlah kasus *default* yang lebih banyak. Namun, pola terapi perhari dilaporkan memiliki frekuensi kemunculan efek samping obat yang lebih tinggi.^[16]



Sedangkan penelitian *Kazosi* dkk. menunjukkan keberhasilan terapi yang lebih tinggi pada dosis perhari (90%) dibandingkan dosis intermitten (88%). Kasus relaps dan gagal lebih banyak ditemukan pada dosis

intermitten (5%) dibandingkan dosis perhari (4%). Namun demikian, kasus *default* justru lebih banyak didapatkan pada dosis perhari (5%) dibandingkan dosis intermitten (0%).^[17]

Perbedaan Terapi Panduan Nasional Tatalaksana Tuberkulosis 2014 di Indonesia dan Panduan Tatalaksana Terduga TB Menurut WHO 2017.

Panduan Nasional Tatalaksana Tuberkulosis di Indonesia berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Tahun 2014	Panduan Tatalaksana Tersangka Kasus Tuberkulosis dan Perawatan Pasien Terbaru Tahun 2017 menurut WHO Tahun 2017
Penggunaan Regimen Standar Pada TB	
Pasien TB Paru kasus baru harus menerima pengobatan standart 6 bulan regimen rifamfisins : 2RHZE/4H3R3	Pasien TB Paru kasus baru harus menerima pengobatan standart 6 bulan regimen rifamfisins : 2RHZE/4HR (Rekomendasi Kuat)
Terapi 2RHZE/6HE telah dihapuskan	Terapi 2RHZE/6HE telah dihapuskan (Rekomendasi Kuat)
Efektivitas Terapi Jangka Pendek Regimen Florokuinolon	
Belum ada rekomendasi Secara umum di Indonesia, tidak dianjurkan penggunaan florokuinolon pada terduga TB. ^[7]	Pada pasien tersangka kasus baru TB Paru, pengobatan 4 bulan dengan regimen florokuinolon tidak boleh digunakan dan pengobatan standart 6 bulan 2HRZE/4HR tetap menjadi rekomendasi terapi (Rekomendasi Kuat)
Efektivitas Pengobatan TB dengan Menggunakan Kombinasi Dosis Tetap (KDT) atau Dosis Terpisah pada Terduga TB	
Belum ada rekomendasi	Penggunaan obat Kombinasi Dosis Tetap (KDT) lebih baik dibandingkan monoterapi pada pasien tersangka kasus TB (Rekomendasi kondisional)
Frekuensi Pemberian Obat TB pada kasus baru : Efektivitas dari dosis intermitten (Tiga Kali Seminggu) dibandingkan dengan Dosis Perhari	
Paduan standar untuk TB Paru kasus Baru adalah 2RHZE/4RH (rekomendasi A) Paduan alternative 2RHZE/4R3H3 harus disertai pengawasan ketat secara langsung untuk setiap dosis (rekomendasi B) Rekomendasi didasarkan atas ISTC (<i>International Standard for Tuberculosis</i>) Obat program yang berasal dari pemerintah Indonesia memilih menggunakan paduan 2RHZE/4R3H3 dengan pengawasan ketat secara langsung oleh Pengawasan Menelan Obat (PMO) ^[1]	Pada semua pasien tersangka TB Paru kasus Baru, penggunaan dosis tiga kali seminggu pada fase intensif maupun fase lanjutan tidak direkomendasikan dan dosis perhari menjadi dosis yang direkomendasikan (Rekomendasi kondisional).



3. KESIMPULAN

Tuberkulosis sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia ini. Pengobatan Tuberkulosis yang tidak tepat akan memberikan masalah baru yaitu meningkatnya kasus resistensi, gagal terapi dan relaps. Saat ini paduan tatalaksana Indonesia berdasarkan WHO dan ISTC 2014 menggunakan paduan 2RHZE/4R₃H₃ dengan pengawasan ketat secara langsung oleh PMO.

Adapun rekomendasi terbaru WHO 2017 menganjurkan pada pasien terduga TB seharusnya tidak dilakukan pemberian florokuinolon sebagai terapi awal. Meskipun florokuinolon dapat mengurangi gejala respiratori dan perbaikan radiologi, hal ini justru akan meningkatkan kasus relaps dan resistensi terhadap flokuinolon. Akibatnya terjadi resistensi florokuinolon sebagai terapi tuberkulosis pada kasus MDR-TB nantinya.

Pada pemberian dosis, WHO menganjurkan untuk memberikan KDT sebagai rekomendasi regimen. Penggunaan dosis intermiten (tiga kali seminggu) tidak lagi dianjurkan, dan pemberian dosis perhari menjadi regimen yang direkomendasikan. Hal ini didasarkan pada fakta bahwa dosis intermiten memiliki resiko besar terjadinya gagal terapi, relaps, and resisten obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/Menkes/305/2014 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2016.
2. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2003. *Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia 2013.
3. World Health Organization. 2017. *Global Tuberculosis Report 2017*. France : World Health Organization.
4. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia. 2016. *Tuberkulosis Temukan Obati Sampai Sembuh*. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2011. *Stop TB Terobosan Menuju Akses Universal Strategi Nasional Pengendalian TB di Indonesia*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan 2011.
6. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI 2017. *Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia 2016*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2014. *Stop TB Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan 2014.
8. World Health Organization. 2017. *Treatment of Tuberculosis : Guideline for Treatment of Drug Susceptible Tuberculosis and Patient Care Update 2017*. World Health Organization.
9. Tamsil Tamam A., Arifin Nawas, Dianiati Kusumo Sutoyo. 2014. *Pengobatan Multidrug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) dengan Paduan Jangka Pendek*. Jakarta : Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
10. Chen Tun Chieh, et al. 2010. *Floroquinolone are associated*



- with delayed treatment and resistance in Tuberculosis : a systematic review and meta-analysis.* New York : International Journal of Infectious Disease 15 (2011): p.215
11. Hogan Catherine A, et al. 2016. *Impact of Fluoroquinolone Treatment on Delay of Tuberculosis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Journal of Clinical Tuberculosis and other Mycobacterial Disease 6 (2017) : p.5
 12. Takiff Howard dan Elba Guerrero. 2011. *Minireview :Current Prospects for the Florokuinolone as the First-Line Tuberculosis Therapy.* American Society for Microbiology Vol 55 No.12 : p.5421-5429
 13. Al-Shaer Mohammad H, et al. 2017. *Treatment outcomes of fixed-dose combination versus separate tablet regimens in pulmonary tuberculosis patients with or without diabetes in Qatar.* BMC Infectious Disease (2017) 17:118 p.3-5
 14. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America. 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report : Treatment of Tuberculosis.* Department of Health and Human Services Center for Disease Control and Prevention : p.25
 15. Kautsar Angga P., Tina A.Intani. 2016. *Kepatuhan dan Efektifitas Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Kombinasi Dosis Tetap (KDT) dan Tunggal pada Penderita Tb Paru Anak di Salah Satu Rumah Sakit di Kota Bandung.* Jurnal Farmasi Klinik Indonesia Volume 5 Nomo 3 (2016) : p.221
 16. Mandal Pranab Kumal, Abhijit Mandal, Sujit Kumal Bhattacharyya. 2013. *Comparing the Daily Versus the Intermitten Regimens of the Anti-Tubercular Chemotherapy in the Initial Intensive Phase in Non-HIV, Sputum Positif, Pulmonary Tuberculosis Patients.* Journal of Clinical and Diagnostic Research 2013 February Vol-7(2): p.292-295
 17. Kasozi Samuel, Justin Clark, dan Suhail A.R. Doi. 2015. *“Intermitten Versus Daily Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens : A Meta Analysis.* Marshfield Clinic Health System.

