



Efektivitas Rifapentine Pada Pasien Dewasa Dengan Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL): Sebuah Kajian Sistematis

Sandra Annisa^{1*}, Fauna Herawati²

¹Puskesmas Loa Bakung Samarinda, Dinas Kesehatan Kota Samarinda, Indonesia

²Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Indonesia

INFO ARTIKEL

Sejarah artikel:

Penerimaan
naskah: 23 Mei
2021

Penerimaan
naskah revisi: 23
Mei 2023

Disetujui untuk
dipublikasikan: 24
Mei 2023

Kata kunci :

Efektivitas,
Rifapentine,
Tuberkulosis

A B S T R A K

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang keberhasilan penanganannya di Indonesia dipengaruhi oleh kondisi kekurangan gizi, merokok, diabetes melitus, dan infeksi HIV. Terjadinya infeksi TB pada seseorang yang imunitas tubuhnya baik umumnya dapat menghentikan pertumbuhan bakteri TB, tapi terkadang ada sebagian bakteri yang tinggal persisten di dalam tubuh atau terjadi dorman dan imunitas tubuh tidak mampu menghentikan pertumbuhan bakteri TB, sehingga yang terjadi dalam beberapa bulan seseorang bisa menjadi pasien TB aktif. Kajian sistematis ini bertujuan untuk melihat efektivitas rifapentine pada pasien dengan Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL). Proses penelusuran pustaka dilakukan dengan database PubMed pada awal Januari 2011 sampai dengan Januari 2021. Dengan menggunakan kata kunci "Effectiveness Rifapentine" dan "Tuberculosis" yang dimodifikasi menggunakan operator Boolean "AND". Keseluruhan penelitian yang ditemukan dalam kajian ini sebanyak 17 penelitian dari berbagai negara, dan belum ditemukan penelitian yang dilakukan di Indonesia. Dari hasil kajian ini, penggunaan terapi dengan kombinasi Rifapentine (P) dan Isoniazid (H) yang diberikan selama tiga bulan dengan dosis sekali seminggu (disebut 3HP) menunjukkan efektivitas sangat baik pada pasien ITBL, dapat meningkatkan kepatuhan penderita karena pemberian rejimen yang lebih pendek dan menurunkan risiko hepatotoksitas pada penderita dengan riwayat penyakit hati kronis atau peningkatan SGOT.

Kata Kunci : Efektivitas, Rifapentine, Tuberkulosis

Keywords:

Effectiveness,
Rifapentine,
Tuberculosis

A B S T R A C T

Tuberculosis (TB) is an infectious disease whose successful treatment in Indonesia is affected by malnutrition, smoking, diabetes mellitus, and HIV infection. People with good immunity can prevent developing active disease, but the bacteria persistent in a dormant state. It will be active tuberculosis whenever (in few months) the immune system unable controlling the growth of TB bacteria. This systematic review aims to examine the effectiveness of rifapentine and its use with other regimens in patients with latent tuberculosis infection (LTBI). This study included literature published in the PubMed database from early January 2011 to January 2021, with keywords: "Effectiveness Rifapentine", "Tuberculosis", and the Boolean operators, "AND". This study reported that there were seventeen in studies countries, none in Indonesia. This study came to end that a regimen therapy with a combination of Rifapentine (P) and Isoniazid (H) once-weekly dose (called 3HP) for three months shows a good efficacy in LTBI patients, can improve patient adherence because of a shorter regimen administration and reduce the hepatotoxicity risk in patients with a history of chronic liver disease or increased aspartate transaminase (AST) level.

Keywords: Effectiveness, Rifapentine, Tuberculosis

1. Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang keberhasilan penanganannya di Indonesia dipengaruhi oleh kondisi kekurangan gizi, merokok, diabetes melitus, dan

infeksi HIV. Sepuluh dari penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia salah satunya adalah penyakit TB. Penyakit TB juga penyebab kematian tertinggi pada kasus infeksi setelah human immunodeficiency virus (HIV). Pada Tahun 2019 dilaporkan 10 juta jiwa di dunia menderita TB dan 1,4 juta jiwa meninggal akibat TB yang disebabkan oleh bacillus mycobaterium tuberculosis.(1) Pada tahun 2035 World Health Organization (WHO) menargetkan penurunan angka kematian sebesar 95% akibat TB dan penurunan angka kejadian TB sebesar 90%.(2)

Penularan TB bisa melalui penderita TB dari percikan ludah dan mengeluarkan bakterinya ke udara, bisa dengan perantara batuk ataupun bersin, dan ini akan menyerang organ paru-paru dan bisa juga di luar organ paru-paru, seperti kelenjar, usus, dan tulang.(1) Gejala yang ditimbulkan yaitu terdapat batuk dalam jangka panjang, lebih dari tiga minggu, dan disertai dahak serta bisa juga sampai mengeluarkan darah, berkeringat pada malam hari, dan terjadinya penurunan berat badan. Pada seseorang dalam kondisi kekebalan tubuhnya rendah, seperti penderita HIV, akan menjadi rentan terhadap TB.(3)

Terjadinya infeksi sampai terjadinya kompleks primer kurang lebih tiga sampai delapan minggu. Infeksi dapat dilihat dengan perubahan tuberculin negatif menjadi positif. Perkembangan infeksi primer ditentukan oleh bakteri yang masuk dan imunitas dari tubuh seseorang. Pada seseorang yang imunitas tubuhnya baik, umumnya dapat menghentikan pertumbuhan bakteri TB. Tapi terkadang ada sebagian bakteri yang tinggal persisten di dalam tubuh atau terjadi dorman dan imunitas tubuh tidak mampu menghentikan pertumbuhan bakteri TB. Sehingga yang terjadi dalam beberapa bulan seseorang bisa menjadi pasien TB aktif. Waktu inkubasi dari terinfeksi hingga sakit kurang lebih enam bulan.(3)

Secara klinis penderita bisa saja mengidap Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL), dimana pada TB ini penderita tidak mengalami gejala dan tidak menularkan ke orang lain atau penderita mengalami TB aktif yang bisa menular pada orang lain.(3) Pada penderita ITBL dapat berisiko bisa berkembang menjadi TB aktif, keadaan ini yang harus mendapat perhatian khusus untuk bisa mengendalikan dan menghentikan TB.(4) Umumnya pengobatan pada penderita ITBL membutuhkan waktu yang lama. Penyelesaian terapi berkisar enam bulan bahkan bisa mencapai sembilan bulan.(5) Dibutuhkan evaluasi yang tepat pada risiko reaktivitas TB untuk bisa menilai pasien dengan risiko tinggi dan memberikan motivasi pada pasien dalam menyelesaikan terapi.

Penatalaksanaan TB dimulai dari penetapan diagnosa, pemberian pengobatan, melakukan monitoring, dan melakukan pemantauan.(6) Pada pemeriksaan yang dilakukan secara fisik dapat digunakan sebagai informasi dalam penentuan diagnosa. Untuk mendeteksi bakteri tubekulosis dapat dilakukan pengujian Mantoux tuberculin skin test (TST) dan Interferon-gamma release assays (IGRAs), dimana bila hasil positif menandakan infeksi TB dan ada kemungkinan TB aktif, tapi bila hasil negatif bisa karena pengaruh lain seperti malnutrisi atau pemberian imunosupresif dan lain-lain. Jika dibutuhkan bisa

dilakukan pemeriksaan ulang. Reaksi negatif terhadap salah satu tes tidak menyingkirkan diagnosis penyakit TB atau ITBL.(7)

Untuk pengobatan standar pada ITBL yaitu sembilan bulan dengan pemberian Isoniazid setiap hari.(4) Pemberian Isoniazid dan Rifampisin secara bersamaan selama tiga bulan bisa menurunkan risiko TB sebesar 32% sampai dengan 64%.(8) Pada terapi ini ada kekuatiran tingkat terapi rendah dan infeksi akan terjadi berulang sehingga bisa menimbulkan resistensi. Pada terapi dengan kombinasi Rifampentine (P) dan Isoniazid (H) yang diberikan selama tiga bulan dengan dosis sekali seminggu (disebut 3HP) yang dilakukan dengan observasi langsung hasilnya mempunyai efektifitas yang sama dengan pemberian sembilan bulan isoniazid setiap hari,(9) dan menunjukkan efektifitas yang sama dengan pemberian Isoniazid pada penderita dengan HIV yang diberikan selama enam bulan atau secara terus menerus.(10) Pada pemberian rejimen sekali seminggu tingkat kepatuhan pasien lebih tinggi dibanding dengan pemberian rejimen lain dan tingkat toksisitas akan menurun.(11) Rifampentine memiliki waktu paruh yang lama dibanding dengan rejimen standar yang sudah ada yaitu kombinasi antara Rimfampisin-Isoniazid diberikan selama enam bulan pada ITBL. Rejimen Rimfampentin-Moksifloksasin memiliki kemanjuran yang tidak kalah dengan rejimen yang sudah ada dengan hanya diberikan selama empat bulan, hal ini layak menjadi pertimbangan dalam pemberian pengobatan pada penderita ITBL.(29)

Rifampentine yang merupakan turunan Rifamycin. Profil Rifampentine secara mikrobiologis hampir mirip dengan Rifampisin, tapi strukturnya memiliki perbedaan dengan Rifampisin karena adanya cincin siklopentil yang merupakan pengganti dari gugus metil pada bagian Piperazinyl. Rumus kimia Rifampentine yaitu 3-[[4-cyclopentyl-1-piperazinyl]imino] methyl].(12) Rifampentin berkerja dengan cara menghambat RNA polymerase yang pada DNA bakteri TB. Rifampentin dan Rifampisin mempunyai kemampuan dalam cakupan antimikroba yang hampir sama. Tapi memiliki perbedaan dalam waktu paruh yang cukup lama, pada Rifampisin waktu paruh eliminasinya 2,6-3,9 jam, sedangkan pada Rifampentine bisa mencapai empat kali lebih lama dari Rifampisin, serta bioavailabilitasnya bisa ditingkatkan dengan konsumsi makanan sehingga berpotensi besar dalam pengobatan ITBL.(12)

Rifampentine memiliki dua tujuan utama yaitu melindungi orang yang sudah terinfeksi bakteri TB agar tidak jatuh sakit dengan penyakit TB aktif, dan melindungi orang yang tidak terinfeksi tetapi berisiko terpajan TB agar tidak terinfeksi. Terapi pencegahan merupakan salah satu upaya untuk melindungi individu dan keluarga agar aman dari TB, yang pada gilirannya membantu masyarakat menjadi bebas TB.(13)

Pada kajian sistematis ini bertujuan untuk melihat seberapa besar efektifitas dan keamanan dari pemberian Rifampentine terhadap orang dewasa dengan penyakit penyerta atau pun tidak dan sistem imunitas tubuh yang rendah pada pengobatan ITBL pada pasien dewasa, melihat

efek samping yang ditimbulkan dari penggunaan bersama rejimen lain serta dosis yang aman untuk pasien dewasa hingga lansia. Dan kajian ini juga menilai pemberian dosis Rifapentine disatu bulan dan tiga bulan pengobatan dengan melihat tingkat kepatuhan dan keberhasilan pengobatan pasien TB yang telah dikonfirmasi berdasarkan literatur yang sudah dipublikasikan sebelumnya.

2. Metode

Pada kajian ini menggunakan metode Systematic Literature Review, dimana metode yang digunakan sebagai identifikasi, evaluasi dan interpretasi terhadap penelitian yang akan dibahas dalam kajian ini. Data yang diperoleh pada tinjauan ini melalui penelusuran database PubMed pada awal Januari 2011 sampai dengan Januari 2021. Dengan menggunakan kata kunci “Effectiveness Rifapentine”, dan “Tuberculosis” yang dikombinasikan dengan Boolean operator yaitu “AND”. Kriteria difokuskan pada pengobatan ITBL dengan pemberian Rifapentine pada pasien dewasa. Tipe jurnal merupakan chincial trial dan research article yang bisa di akses secara penuh.

Untuk mengurangi bias dalam kajian ini dipilih studi yang menggunakan lebih dari sepuluh penderita ITBL, sehingga hasil utamanya akan dilihat dari tingkat keberhasilan dalam pengobatan dan pencegahan TB.

Definisi Intervensi

Pemberian Rifapentine secara tunggal ataupun bersamaan dengan rejimen lain, dengan pengambilan sampel sekali dalam seminggu dan diamati dalam satu dan tiga bulan pemberian rejemin pada penderita ITBL pada usia dewasa. Pemberian rejimen bisa melalui keluarga pasien atau pun tenaga kesehatan, kemudian dilakukan pengamatan dari pemberian obat tersebut.

Kreteria Inklusi/Eksklusi

Kriteria inklusi pada kajian ini adalah Rifapentine diberikan secara tunggal ataupun bersamaan rejimen lain pada pengobatan ITBL. Pada penelitian usia diatas lebih dari 12 tahun dan penderita HIV atau pun tidak. Untuk kritria eksklusi yaitu tidak pada wanita hamil dan anak-anak. Pada hasil penelitian dilaporkan hasil dari pengobatan, efek yang tidak diinginkan dari pengobatan, efek samping yang ditimbulkan bila menghentikan pengobatan dan pencegahan terhadap TB serta dosis pemberian pada ITBL dan Rifapentine yang diberikan bersamaan dengan obat lain. Kajian ini berfokus pada penderita ITBL.

Pemilihan Studi

Penelitian dilakukan secara independent dengan melakukan penyaringan judul dan abstrak yang diidentifikasi melalui literatur elektronik. Setiap kutipan diidentifikasi oleh penulis dan dipilih dalam kajian teks lengkap. Hasil dari teks lengkap dilakukan tinjauan mendalam disesuaikan dengan studi yang akan dibahas dan disesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Pada pencarian data artikel didapatkan total 27 jurnal, kemudian dilakukan screening pada abstrak dan hasil studi yang terkait kriteria efektivitas Rifapentine pada TB dan pembahasan lebih lanjut pada pasien dewasa

dengan penyakit penyerta ataupun kondisi imunitas tubuh yang rendah pada ITBL serta dosis pemberian Rifapentine pada ITBL dan Rifapentine yang diberikan bersamaan dengan obat lain, dan didapatkan 17 jurnal untuk dilakukan analisa akhir. Pada tinjauan literatur ini tidak terdapat pengecualian dalam desain studi, dan wilayah geografis pada jurnal yang akan dilakukan analisa. Pada tinjauan literatur ini mengidentifikasi artikel penelitian dari Januari 2011 sampai dengan Januari 2021 dan dilakukan investigasi lebih lanjut untuk mengetahui mortalitas dan faktor resiko dari ITBL.

Penilaian Bias

Pelaporan hasil utamanya akan dilihat dari tingkat keberhasilan dalam pengobatan dan pencegahan TB.

3. Hasil dan Diskusi

Pada proses penelusuran Pustaka pada penelitian ini, jumlah artikel yang teridentifikasi sebanyak 230 artikel pada Januari tahun 2011 sampai dengan Januari 2021. Pada kajian literatur ini artikel yang digunakan dikhususkan untuk penelitian pada pasien dewasa yang menderita TB. Analisis juga dinilai dari peserta yang menyelesaikan pengobatan dengan Rifapentine ataupun dengan pengobatan lainnya sebagai pembanding. Penelitian juga melihat dosis Rifapentine yang diberikan pada penderita ITBL serta Rifapentine yang diberikan bersamaan dengan obat lain. Secara keseluruhan terdapat 17 artikel yang memenuhi kriteria dalam penelitian ini.

Gambar 1: Alur penelusuran pustaka



Pada kajian sistematis ini, di Indonesia belum ditemukan penelitian yang sudah terpublikasi mengenai pemakaian Rifapentine. Hal ini bisa jadi dikarenakan yang pertama yaitu banyaknya kendala yang dihadapi pada pemakaian Rifapentine. Disebutkan dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia mengenai penanggulangan TB bahwa Rifapentine sebagai terapi pencegahan dikombinasi dengan Isoniazid, dan tidak direkomendasikan penggunaannya pada anak berusia < 2 tahun dan anak dengan HIV AIDS dalam pengobatan antiretroviral (ARV). Ketersediaan Rifapentine juga masih jarang dijumpai karena harganya yang terlalu mahal. Di Indonesia untuk pencegahan dan pengobatan masih menggunakan pilihan pertama yaitu Isoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Streptomisin (S) dan Etambutol (E).(14) Kemungkinan kedua, pada pengambilan data dengan basis PUBMED dalam proses analisa pustaka di kajian sistematis ini bisa jadi dapat mempengaruhi terhadap tidak didapatkannya artikel

penelitian penggunaan Rifapentine yang sudah dipublikasikan dalam bentuk berbahasa Indonesia dan juga yang dipublikasikan pada jurnal dengan berbahasa Indonesia. Tapi bukan berarti dapat disimpulkan bahwa dalam proses pencarian pustaka dalam kajian sistematis ini tidak menyeluruh sebab PUBMED merupakan salah satu basis data di antara basis data yang lain yang menyajikan artikel penelitian yang mempunyai kualitas terbaik dari semua negara, termasuk juga Indonesia.

Pada dasarnya TB adalah infeksi oportunistik yang paling sering terjadi pada individu dengan HIV di seluruh dunia, dan pengobatan ITBL penting untuk mencegah berkembangnya TB menjadi penyakit aktif. Pemberian Isoniazid-Rifapentin sekali seminggu selama 3 bulan (3HP) adalah pilihan pengobatan ITBL yang menarik untuk orang dengan HIV karena memiliki kemanjuran yang mirip dengan Isoniazid harian 9 bulan (disebut 9H), durasi pengobatan yang lebih pendek, dan tingkat kepatuhan dan penyelesaian pengobatan yang lebih tinggi.(15).

Tabel 1. Asal Negara Penelitian Rifapentine

Efektifitas Rifapentine (n)	Dosis Rifapentine (n)	Penggunaan dengan regimen lain (n)	Efek samping Rifapentine (n)	Farmakokinetik Rifapentine (n)
Taiwan (n=1)(16) Inggris (n=2)(17)(9) Cina (n=1)(18) Afrika Selatan (n=1)(10) Amerika (n=2)(19)(11)	Amerika (n=2)(20)(21) Afrika Selatan (n=1)(22)	Amerika (n=2)(15)(23) Afrika Selatan (n=1)(24)	Australia (n=1)(25) Amerika (n=1)(26)	Amerika (n=2)(27)(28)

Dari hasil paparan penelitian di atas, dari 17 artikel yang disertakan, 9 artikel penelitian dilakukan di Amerika. (15)(20)(23)(19)(26)(11)(27)(21)(28) dan negara lain yaitu Afrika Selatan,(24)(10)(22) Inggris,(17)(9) Taiwan,(16) Australia,(25) dan China.(18) Tujuh Studi yang dilakukan pada pasien dewasa dengan mayoritas melihat efektivitas pemberian Rifapentine pada pasien ITBL.(16)(17)(18)(9)(10)(19)(11) Tiga studi melihat

dosis pemberian Rifapentine pada pasien ITBL.(20)(21)(22) Tiga studi melihat penggunaan Rifapentine bersamaan dengan rejimen lain.(15)(24)(23) Dua studi melihat efek samping dan risiko yang ditimbulkan dari penggunaan Rifapentine.(25)(26) Dua studi melihat farmakokinetik dari Rifapentine.(27)(28)

Hasil penelitian Rifapentine dari berbagai negara pada kajian artikel ini tersaji pada Tabel 2 dibawah ini

Tabel 2. Hasil Penelitian Rifapentine

Nama Peneliti	Negara	Nama Peneliti
Sun HY, <i>et.al</i>	Taiwan	Pengobatan dengan rejimen 3HP, tingkat penyelesaiannya lebih tinggi dan tingkat hepatoksisitas secara klinis lebih rendah dibanding dengan rejimen 9H, sehingga menjadi alternatif yang aman untuk digunakan pada pengobatan ITBL.(16)
Surey J, <i>et.al</i> Timothy R.S, <i>et.al</i>	Inggris	Penyelesaian pengobatan sebanding antara rejimen Rifapentine/Isoniazid mingguan dengan rejimen Rifampisin/Isoniazid harian,(17)
Robert Belknap, <i>et.al</i> Bunney, P. E., <i>et.al</i> E. E. Bliven-Sizemore, <i>et.al</i> Brooks KM, <i>et.al</i> Svensson EM, <i>et.al</i> Podany AT, <i>et.al</i> Savic RM, <i>et.al</i> Savic RM, <i>et.al</i> Dooley KE, <i>et.al</i> Jayakumar A, <i>et.al</i>	Amerika	Penggunaan Rifapentine/Isoniazid aman dan layak untuk pengobatan mingguan dan lebih unggul dibandingkan dengan pengobatan Rifampisin/Isoniazid.(11) Pengobatan Rifapentine dapat diterima oleh pasien TB dengan HIV.(19) Risiko hepatotoksik penggunaan 3HP lebih rendah dibanding penggunaan 9H pada terapi ITBL, sehingga lebih disukai oleh penderita TB yang memiliki Riwayat penyakit hati kronis atau peningkatan SGOT.(26) Perlu penelitian lebih lanjut untuk pemeriksaan keamanan dan efektivitas pemberian bersama pada Dolutegravir dengan Rifapentine-Isoniazid dalam pengobatan ITBL terkait perkembangan sindrom mirip flu dan peningkatan aminotransferase.(15) Penggunaan bersama Bedaquiline dengan Rifapentine atau Rifamycin pada pengobatan TB-MDR tidak dianjurkan dan perlu penyesuaian dosis karena akan mengurangi konsentrasi Bedaquiline.(23)

		<p>Penggunaan Efavirenz harian untuk menekan virologi dengan Rifampentine mingguan dan Isoniazid harian pada pasien HIV dapat diberikan bersamaan tanpa penurunan konsentrasi dosis Efavirenz.(24)</p> <p>Penggunaan dosis maksimal Rifampentine pada 1200mg setiap hari pada pasien dengan rongga paru besar kurang responsif, Rifampentine hanya digunakan selama delapan minggu selama terapi fase intensif kemudian diberikan Rifampisin pada terapi lanjutan. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menilai efek pengobatan Rifampentine setelah delapan minggu.(20)</p> <p>Penggunaan Rifampentine-Desacetyl menunjukkan peningkatan absorpsi Rifampentine dan digunakan untuk mengoptimalkan dosis Rifampentine untuk pengobatan TB.(27)</p> <p>Strategi untuk meningkatkan pajanan Rifampentine yaitu dengan makan pagi tinggi lemak, tetapi toksisitas umum bisa terjadi pada orang dewasa sehat. Batas toleransi pada pasien TB masih harus ditentukan.(21)</p> <p>Uji Xpert kuantitatif cycle threshold (CT) values, di atas 12 minggu pertama terapi TB menunjukkan pembersihan DNA mycobacterium TB yang lebih cepat pada penggunaan Rifampentine dengan dosis yang lebih tinggi.(28)</p>
Martinson NA, <i>et.al</i> Dawson R, <i>et.al</i>	Afrika Selatan	<p>Penggunaan Rifampentine pada pasien dewasa dengan HIV selama tiga bulan secara intermiten, dibanding dengan Rimfampisin/Isoniazid selama 6 bulan, dan Isoniazid 9 bulan dapat ditoleransi dengan lebih baik pada pasien TB dengan HIV.(10)</p> <p>Penggunaan Rifampentine dengan dosis 600mg dibanding 450mg ada kecenderungan hasil lebih baik dan dapat ditoleransi dengan baik oleh pasien ITBL.(22)</p>
Gao L, <i>et.al</i>	China	<p>Rejimen Rifampentine untuk pengobatan ITBL ditambah Isoniazid dua kali seminggu dalam enam minggu menunjukkan efektivitas perlindungan >60% pada populasi lansia. Diperlukan penelitian lebih lanjut pada populasi yang bervariasi dan penelitian farmakokinetik obat untuk populasi khusus.(18)</p>
Sterling TR, <i>et.al</i>	Australia	<p>Penggunaan Rifampentine bersama Isoniazid pada kelompok ras kulit putih, pada wanita, lansia, dan BMI rendah terjadi peningkatan risiko sindrom mirip flu.(25)</p>

Hasil dari kajian sistematis ini menegaskan bahwa Rifampentine dapat dikembangkan dan diteliti lebih lanjut mengenai efektivitas Rifampentine terhadap pengobatan ITBL. Dimana efek samping yang timbul dari penggunaan Rifampentine masih harus diperhatikan pada pasien yang menderita HIV dan penurunan resiko hepatosisitas pada penderita dengan riwayat penyakit hati kronis atau peningkatan SGOT dinilai menguntungkan. Lebih lanjut penggunaan bersamaan dengan rejimen lain perlu dipertimbangkan agar efektivitas dari Rifampentine bersama rejimen lain tidak timbul interaksi yang merugikan. Penggunaan dosis perlu diperhatikan pada pasien dengan kondisi tertentu seperti lansia.

4. Kesimpulan

Program penghapusan TB secara global diharapkan dapat terlaksana dengan adanya rejimen pengobatan ITBL yang terbaru yaitu 3HP. Ini menjadi tantangan bersama untuk bisa mengembangkan 3HP menjadi pedoman dalam pengobatan ITBL. Penelitian penggunaan 3HP pada pasien ITBL diberbagai negara diharapkan menjadi acuan untuk negara lain dalam pengembangan pedoman pengobatan TB di negara tersebut, termasuk Indonesia. Penggunaan 3HP kedepannya diharapkan dapat disesuaikan dengan kemampuan setiap negara dalam program penurunan kasus TB dinegaranya.

Penggunaan 3HP untuk melindungi orang yang sudah terinfeksi bakteri TB agar tidak jatuh sakit dengan penyakit TB aktif, dan melindungi orang yang tidak terinfeksi tetapi berisiko terpajan TB agar tidak terinfeksi efektivitasnya sangat baik pada pasien ITBL. Penggunaan 3HP juga mempunyai keuntungan yaitu dapat meningkatkan kepatuhan penderita karena pemberian rejimen yang lebih pendek dan menurunkan risiko hepatotoksitas pada penderita dengan riwayat penyakit hati kronis atau

peningkatan SGOT.

5. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih dan penghargaan kepada Bapak Ibu dosen Universitas Surabaya yang telah memberikan masukan dan saran terhadap penulisan artikel ini, serta kepada editor yang telah mentelaah artikel ini hingga selesai.

6. Daftar Pustaka

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2020. World Health Organization. Geneva; 2020. p.1-3
- World Health Organization. Global strategy and targets for tuberculosis prevention , care and control after 2015. World Health Organization. Geneva; 2014. p.1-23.
- Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2
- By A, Aap T. American thoracic society targeted tuberculin testing and treatment of latent. *Crit Care Med.* 1999;4(3):p.221-47.
- Bartlett JG. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the united States. *Infect Dis Clin Pract.* 2004;12(6):381-2.
- Schaberg T, Lode H. Treatment of tuberculosis. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 1990;115(47):1799-802.
- Purohit SD, Sisodia RS, Gupta PR, Sarkar SK ST. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of sputum smear negative pulmonary TB. *Lung india* 1983 [Internet]. 1983;I:143-6. Available from: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter4.pdf>
- C C, Whalen, M.D., J L Johnson, A Okwera, D L

- Hom, R Huebner, P Mugenyi, R D Mugerwa, J J Ellner. Trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-case western reserve university research collaboration. 1997;337:801–8.
9. Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D., Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton MD, Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N., Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D. for the TTCPTST. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2011;365:2155–66.
 10. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med.* 2011;365(1):11–20.
 11. Robert Belknap, MD, David Holland, MD, MHS, Pei-Jean Feng, MPH, Joan-Pau Millet, MD, MPH, Joan A. Caylà, MD, PhD, Neil A. Martinson, MBBCh, MPH, Alicia Wright, BS, Michael P. Chen, PhD, Ruth N. Moro, MD, MPH, Nigel A. Scott, MS, Bert Arevalo, BS, CCRP, Jo M for the TTC iAdhere ST. Self-administered versus directly observed once-weekly isoniazid and rifapentine treatment of latent tuberculosis infection: a randomized trial. *HHS Public Access.* 2017;176(1):139–48.
 12. Nahata MET and MC, Objective: rifapentine: Its role in the treatment of tuberculosis. *Ann Pharmacother.* 1999;33(407):1203–10.
 13. Frick M, Bonomo E, Lessem E, Mdluli J, McKenna L, Osih R, et al. An activist’s guide to rifapentine for the treatment of TB infection. 2019;12.
 14. Kementerian Kesehatan RI. Peraturan menteri kesehatan RI nomor 67 tahun 2016 tentang penanggulangan tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta; 2016;163.
 15. Brooks KM, George JM, Pau AK, Rupert A, Mehaffy C, De P, et al. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug-drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifapentine. *Clin Infect Dis.* 2018;67(2):193–201.
 16. Sun HY, Huang YW, Huang WC, Chang LY, Chan PC, Chuang YC, et al. Twelve-dose weekly rifapentine plus isoniazid for latent tuberculosis infection: A multicentre randomised controlled trial in Taiwan. *Tuberculosis [Internet].* 2018;111(May):121–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2018.05.013>
 17. Surey J, Stagg HR, Yates TA, Lipman M, White PJ, Charlett A, et al. An open label, randomised controlled trial of rifapentine versus rifampicin based short course regimens for the treatment of latent tuberculosis in England: the halt LTBI pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1–8.
 18. Gao L, Zhang H, Xin H, Liu J, Pan S, Li X, et al. Short-course regimens of rifapentine plus isoniazid to treat latent tuberculosis infection in older Chinese patients: A randomised controlled study. *Eur Respir J.* 2018;52(6).
 19. Bunney, P. E., Zink, A. N., Holm, A. A., Billington, C. J., & Kotz CM. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid for treatment of M. tuberculosis Infection in HIV Co-infected Persons. *Physiol Behav [Internet].* 2017;176(10):139–48. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4899978/pdf/nihms775882.pdf>
 20. Savic RM, Weiner M, MacKenzie WR, Engle M, Whitworth WC, Johnson JL, et al. Defining the optimal dose of rifapentine for pulmonary tuberculosis: Exposure–response relations from two phase II clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(2):321–31.
 21. Dooley KE, Savic RM, Park JG, Cramer Y, Hafner R, Hogg E, et al. Novel dosing strategies increase exposures of the potent antituberculosis drug rifapentine but are poorly tolerated in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3399–405.
 22. Dawson R, Narunsky K, Carman D, Gupte N, Whitelaw A, Barnes GL, et al. Two-stage activity-safety study of daily rifapentine during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *HHS Public Access.* 2019;19(7):780–6.
 23. Svensson EM, Murray S, Karlsson MO, Dooley KE. Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70(4):1106–14.
 24. Podany AT, Bao Y, Swindells S, Chaisson RE, Andersen JW, Mwelase T, et al. Efavirenz Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in HIV-Infected Persons Receiving Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1322–7.
 25. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, et al. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the prevent tuberculosis study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):527–35.
 26. E. E. Bliven-Sizemore, T. R. Sterling†, N. Shang, D. Benator, K. Schwartzman RR, J. Drobeniuc, N. Bock, M. E. Villarino and the TTC. Three months of weekly rifapentine plus isoniazid is less hepatotoxic than nine months of daily isoniazid for LTBI. *Physiol Behav.* 2016;63(8):1–18.
 27. Savic RM, Lu Y, Bliven-Sizemore E, Weiner M, Nuernberger E, Burman W, et al. Population pharmacokinetics of rifapentine and desacetyl rifapentine in healthy volunteers: Nonlinearities in clearance and bioavailability. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(6):3035–42.
 28. Jayakumar A, Savic RM, Everett CK, Benator D, Alland D, Heilig CM, et al. Xpert MTB/RIF assay shows faster clearance of mycobacterium tuberculosis DNA with higher levels of rifapentine exposure. *J Clin Microbiol.* 2016;54(12):3028–33.
 29. Susan E. Dorman, M.D., Payam Nahid, M.D., M.P.H., Ekaterina V. Kurbatova, et.al. Four-month

rifapentine regimens with or without moxifloxacin for tuberculosis. N Engl J Med. 2021; 384:1705-1718

