

ABSTRAK

Hubungan antara konsentrasi rifampisin plasma dengan konversi BTA sputum pada penderita TB Paru di Kupang

Penulis : Lely Adel Violin Kapitan

Ketua Tim Pembimbing : Dr. Hj. Sunarjati Sudigdoadi, dr., MS, Sp.MK (K)

Anggota Tim Pembimbing 1 : Rovina Ruslami, dr., SpPD., Ph.D

Anggota Tim Pembimbing 2 : Yanti Mulyana, Dra., Apt., MS., DMM

Tujuan: sputum konversi merupakan salah satu indikator untuk memantau dan mengevaluasi pengobatan tuberkulosis (TB) paru, dipengaruhi oleh berbagai faktor antara lain konsentrasi obat antituberkulosis (OAT). Rifampisin merupakan obat utama pengobatan TB yang memiliki karakteristik *concentration and exposure dependent killing activity*. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan gambaran hubungan konsentrasi rifampisin plasma dan konversi sputum pada penderita TB Paru kasus baru di Kupang, Nusa Tenggara Timur.

Metode: penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan disain *cross sectional*. Sebanyak 51 penderita TB Paru dewasa, BTA (+) yang berobat di 10 puskesmas di Kupang mengikuti penelitian ini. Konsentrasi rifampisin plasma diukur minimal 2 minggu setelah minum OAT (kondisi *steady state*). Terhadap 10 subjek pertama, dilakukan pengukuran konsentrasi rifampisin plasma secara serial (pengambilan darah vena dilakukan sebanyak 11 kali dalam 12 jam sejak minum obat) untuk mendapatkan parameter farmakokinetik rifampisin, terutama *Area Under the Curve* 24 jam (AUC_{0-24}). Kemudian ditentukan konsentrasi pada jam pengambilan tertentu (t_p) yang berkorelasi paling erat dengan AUC_{0-24} dengan teknik analisis menggunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Pada tahap kedua (41 subjek) dilakukan pengambilan sample pada waktu (t_p) yang ditemukan pada *sampling* tahap pertama. Bioanalisis rifampisin dilakukan dengan menggunakan metode tervalidasi dengan alat UPLC (*Ultra high Performance Liquid Chromatography*) di laboratorium Farmakokinetik, FK Unpad, Bandung. Pemeriksaan mikroskopis BTA sputum dilakukan sebelum pengobatan dan setelah 8 minggu pengobatan dengan metode Ziehl Neelsen yang dilakukan di laboratorium puskesmas setempat. Perbedaan rerata konsentrasi rifampisin plasma pada subjek yang mengalami konversi sputum dan yang tidak mengalami konversi sputum diuji dengan menggunakan *Independent t-test*, dengan kemaknaan $p < 0,05$.

Hasil: analisis farmakokinetik tahap I didapatkan nilai AUC_{0-24} sebesar 54,36 mg.jam/L dan konsentrasi yang berkorelasi terbaik dengan AUC_{0-24} adalah konsentrasi rifampisin yang diambil pada jam ke-3 sesudah minum obat, sehingga pengambilan sampel darah untuk ke 41 subjek berikutnya dilakukan pada jam ke-3 sesudah makan obat. Rerata konsentrasi rifampisin plasma adalah 7,57 (2,69) mg/L; 31,37% subjek memiliki konsentrasi rifampisin plasma di atas rentang terapeutik (>8 mg/L), sedangkan 62,75% subjek memiliki konsentrasi rendah (subterapeutik), bahkan 5,88% memiliki konsentrasi rifampisin yang sangat rendah (< 4 mg/L). Pada akhir fase intensif pengobatan, 83,4% subjek mengalami konversi sputum, 15,6% tidak mengalami konversi. Terdapat perbedaan konsentrasi rifampisin plasma yang bermakna pada kelompok subjek yang mengalami konversi dengan kelompok subjek yang tidak mengalami konversi (7,89 vs. 5,85 mg/L, $p = 0,019$).

Simpulan: terdapat hubungan antara konsentrasi rifampisin plasma dengan konversi sputum pada penderita TB Paru di Kupang.

Kata kunci: Konsentrasi rifampisin plasma, konversi sputum, Kupang, TB paru.

ABSTRACT

The association between rifampicin plasma concentration and sputum conversion in pulmonary TB patient in Kupang

Written by : Lely Adel Violin Kapitan
Supervised by : Dr. Hj. Sunarjati Sudigdoadi, dr., MS, Sp.MK (K)
and Rovina Ruslami, dr., SpPD., Ph.D
and Yanti Mulyana, Dra., Apt., MS., DMM

Objective: Sputum conversion is one of the indicators to monitor and to evaluate tuberculosis (TB) treatment, it is determined by various factors, one of which is the concentration of TB drug, its characteristic is concentration-and exposure-dependent killing. The purpose of this study was to determine the association between rifampicin plasma concentration and sputum conversion in pulmonary TB patient in Kupang, Nusa Tenggara Timur.

Methods: An analytical study (Cross sectional design) was conducted involvined, 51 newly diagnosed, smear positive, adult pulmonary TB patients treated at the 10 puskesmas in Kupang. Rifampicin plasma concentration were measured at the steady state ang underwent two step, pharmacokinetics of rifampicin was assessed in 10 subjects by obtaining full pharmacokinetics AUC_{0-24} and concentration at certain time (t_p) that correlated best with AUC_{0-24} (using ROC analytical approach). At the second step, we collected rifampicin plasma from 41 other subjects taken at (t_p). Rifampicin bioanalysis was performed using UPLC at the pharmacokinetic lab, Faculty of Medicine, Unpad. Sputum microscopic examination were performed before starting the treatment and at the end of intensive phase of TB treatment (8 weeks of treatment), using Ziehl Neelsen methods, Differences in rifampicin plasma concentration were tested with the independent t-test, and p-values of less than 0.05 were judged significant.

Results: The mean AUC_{0-24} was 54.36 mg/L (range 30.59 – 144.25). Subsequent analysis using ROC analytical approach showed that concentration at 3 hours (C_3) was correlated best with AUC_{0-24} so for the next 41 subjects, only C_3 was obtained. The mean Rifampicin C_3 was 7,57 (2,69) mg/L; the proportion of subjects with therapeutic concentration of rifampicin was 31.37 %, meanwhile 62.75 % of them were with subtherapeutic concentration, and even 5.88 % subject were with very low rifampicin concentration. Sputum conversion was achieved by 83.4 % of subjects. There was a significant different of rifampicin plasma concentration beetwen subject with sputum conversion and those with no sputum conversion (7.89 vs 5.85 mg/L, $p = 0.019$).

Conclusions: It can be concluded that in newly diagnosed, smear positive, adult pulmonary TB patients in Kupang, there is an association between the concentration of rifampicin plasma and the sputum conversion.

Keywords : Kupang, pulmonary TB, rifampicin plasma concentration, sputum conversion