

EFEK SUPLEMEN SINBIOTIK DAN ZAT GIZI MIKRO TERHADAP PERUBAHAN KLINIS DAN KONVERSI APUSAN DAHAK PENDERITA TUBERKULOSIS PARU ORANG DEWASA

(Effect of Synbiotic and Micro Nutrition Supplement on Clinical Changes and Sputum Smear of Adult Tuberculosis Patient)

Suparman^{1*}, Hardinsyah², Clara M. Kusharto², Ahmad Sulaeman², Bachtis Alisjahbana³

¹ Politenik Kesehatan Kementerian Kesehatan Bandung;

² Departemen Gizi, Fakultas Ekologi Manusia, Institut Pertanian Bogor;

³ Unit Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.

ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah mengkaji efikasi suplemen sinbiotik dan zat gizi mikro terhadap parameter klinis dan peningkatan konversi apusan dahak dan biakan dahak penderita TB Paru orang dewasa. Menggunakan desain *double-blind randomized treatment-control trial*, sebanyak 94 subjek penderita TB Paru baru yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dipilih dari sejumlah penderita yang berkunjung ke BBKPM Bandung dan BKPM Garut. Subjek dibagi kedalam dua kelompok secara *random allocation* yaitu 47 subjek di kelompok MSM menerima suplemen sinbiotik (*Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium longum* dan FOS) dan zat gizi mikro (vitamin A dan zinc) berbasis susu sebagai kelompok perlakuan, sedangkan subjek lainnya kedalam kelompok MO sebagai kontrol. Perubahan tanda dan gejala, perubahan klinis (suhu tubuh, denyut nadi), foto thorax (luas lesi dan kavitas), konversi (apusan dahak dan biakan dahak) dan skor *Karnofsky* di kumpulkan pada awal, bulan 1, bulan 2, dan bulan 6. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbaikan parameter klinis, foto thorax dan skor *Karnofsky* yang nyata ($p < 0.05$) di kedua kelompok. Peningkatan konversi apusan dahak dan biakan dahak di kelompok MSM lebih nyata ($p < 0.05$) dibandingkan kelompok MO. Pemberian suplemen sinbiotik dan zat gizi mikro berbasis susu meningkatkan konversi apusan dan biakan dahak pada penderita TB Paru.

Kata kunci: apusan dahak, sinbiotik, tuberkulosis, zat gizi

PENDAHULUAN

Infeksi akibat *Mycobacterium tuberculosis (Mtb)* sama seperti infeksi patogen lain, yaitu menimbulkan reaksi umum berupa inflamasi dan diikuti sejumlah tanda atau gejala klinis yang khas. Dalam menegakkan diagnosa infeksi tuberkulosis selain berdasarkan atas tanda-tanda klinis, juga dilakukan pemeriksaan mikrobiologis dan foto rontgen. Pemeriksaan mikrobiologis dilakukan untuk menentukan status TB aktif, yaitu pemeriksaan apusan dahak dan biakan dahak. Foto rontgen dipakai sebagai pemeriksaan penunjang klinis dan mikrobiologis terutama untuk mengetahui perkembangan *outcome* (keparahan atau pemulihan) penyakit pada paru (Palomino *et al.* 2007)

Hasil apusan dahak lebih cepat dapat diketahui hasilnya dibandingkan biakan dahak. Namun demikian hasil biakan dahak merupakan baku emas (*gold standard*) pada pemeriksaan infeksi tuberkulosis. Pemeriksaan secara mikroskopis apusan dahak, menghasilkan *grading* yang menunjukkan jumlah koloni *Mtb. Bacterial load* berpengaruh terhadap waktu yang dibutuhkan

untuk konversi apusan dan biakan dahak (Rekha *et al.* 2007). Tingkat keparahan penyakit yang ditunjukkan oleh hasil foto rontgen berupa adanya lesi dan kavitas berpengaruh terhadap konversi apusan dan biakan dahak (Telzak *et al.* 1997, Pakasi *et al.* 2010).

Penilaian klinis penderita tuberkulosis paru diantaranya menggunakan parameter skor Karnofsky, suhu tubuh dan adanya skar BCG. Penderita TB paru umumnya mengalami penurunan kapasitas fisik mulai dari ringan hingga berat. Memburuknya perkembangan penyakit TB Paru akan berakibat menurunnya kapasitas aktivitas fisik, kehidupan sehari-hari penderita, demikian juga sebaliknya keberhasilan pengobatan akan memulihkan kapasitas fisik penderita. Untuk mengukur status kesehatan penderita TB paru, dilakukan dengan menggunakan *Karnofsky Performance Scale* (Karyadi 2001).

Penelitian ini mempelajari efek kombinasi sinbiotik dan zat gizi terhadap konversi apusan dahak, biakan dahak dan perbaikan klinis penderita TB Paru. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian payung "Efikasi Suplemen Sinbiotik dan Zat Gizi Terhadap Respon Imun, Status Gizi dan Perubahan Apusan Dahak Penderita TB Paru Orang Dewasa".

METODE

Subjek

Populasi target penelitian adalah penderita TB Paru orang dewasa yang menjalani rawat jalan di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung dan Balai Kesehatan Paru Masyarakat (BKPM) Garut. Subjek adalah bagian dari populasi target yang memenuhi kriteria inklusi : didiagnosa menderita TB Paru baru (berdasarkan pemeriksaan mikroskopis, klinis dan foto rontgen), berusia 20-45 tahun dan kriteria eksklusi : hamil atau menetek, menderita DM (Diabetes Mellitus) tipe 2, gangguan fungsi ginjal (pemeriksaan kreatinin darah).

Subjek terpilih selanjutnya akan ditempatkan secara *random allocation* dengan perbandingan kelompok perlakuan dan kelompok kontrol yaitu 1 : 1. Kelompok perlakuan menerima suplemen protein berbasis susu, sinbiotik dan zat gizi mikro selanjutnya disebut kelompok MSM dan kelompok kontrol hanya menerima suplemen protein berbasis susu saja disebut kelompok MO.

Bahan

Suplemen Protein Berbasis Susu (PBS) berisi campuran *whey isolate protein*, susu *instant fullcream*, *maltodextrin*, sukrosa dan *flavour* (coklat atau vanila) diberikan 70 g setiap hari mengandung sekitar 13.9 g protein, 8.6 g lemak, 294 kkal, 285.6 IU vitamin A, 0.75 mg zinc dan 16.2 IU vitamin D. Sedangkan jenis karbohidrat yang dikandung : stachyosa (133 mg), rapinosa (210 mg), sukrosa (18.2 g), laktosa (12.6 g), fruktosa (847 mg), galaktosa (147 mg) dan glukosa (203 mg). Selain suplemen PBS, kelompok MSM secara khusus setiap hari diberikan satu kapsul zat gizi mikro mengandung 5 000 IU vitamin A dan 15 mg zinc dan dua kapsul sinbiotik berisi @ 5×10^9 cfu *Lactobacillus acidophilus sp* dan *Bifidobacterium longum sp* dan 60 mg (15%) fruktooligosakarida (FOS).

Hasil pemeriksaan kualitas produk dan pemantauan kadar vitamin A dan zinc, dengan memeriksa sampel secara acak pada penyimpanan produk kapsul zat gizi mikro di level peneliti

(penyimpanan) dan di subjek (di rumah), secara periodik saat di produksi, 3 bulan, 9 bulan dan 11 bulan dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC) dan *Atomic Absorption Spectrometry* (AAS) oleh Laboratorium Fisikokimia, Sekolah Farmasi ITB.

Pemeriksaan kualitas sinbiotik dilakukan dengan memantau jumlah koloni bakteri *Lactobacillus acidophilus* dan *Bifidobacterium longum* dalam preparat kapsul sinbiotik pada 9 bulan dan 16 bulan pasca produksi dengan metode Angka Lempeng Total (ALT) oleh Laboratorium Mikrobiologi Sekolah Farmasi ITB.

Disain Penelitian

Penelitian ini termasuk kedalam percobaan lapang (*field experiment*) dengan menggunakan rancangan *double blind randomized treatment-control trial design*. Perhitungan jumlah subjek minimal menggunakan rumus *minimum sample size for estimating difference mean between groups* (Lameshow *et al.* 1997). Perhitungan dengan $\alpha=0.05$ dan $1-\beta=0.842$ serta nilai rata-rata waktu perubahan apusan dahak dari penelitian sebelumnya sebesar 1.0 minggu dan standar deviasi 1.5 minggu (Karyadi 2001) diperoleh jumlah sampel minimal sebanyak 35 subjek per kelompok. Dalam pelaksanaan, jumlah subjek diperbanyak dengan pertimbanganantisipasi terjadinya *drop-out* sehingga jumlah subjek penelitian sebanyak 47 subjek per kelompok.

Setiap subjek pada kelompok MSM atau MO mendapatkan intervensi yang sama yaitu standar pengobatan yaitu obat anti tuberkulosis (OAT) dan suplemen PBS, sedangkan jenis intervensi yang membedakan kedua kelompok adalah pemberian suplemen sinbiotik dan zat gizi mikro untuk kelompok MSM dan suplemen placebo untuk kelompok MO. Lama waktu pemberian suplemen selama 56 hari atau selama fase intensif, selanjutnya obat OAT terus diberikan sesuai dengan standar terapi tuberkulosis.

Pengumpulan dan Analisis Data

Data identitas subjek dikumpulkan menggunakan teknik wawancara dengan bantuan daftar pertanyaan oleh petugas pewawancara. Pengumpulan spesimen dahak dan darah dilakukan oleh petugas Analis Kesehatan terlatih dari Tim Penelitian menggunakan prosedur terstandar, pemeriksaan klinis oleh dokter penelitian dan foto roentgen oleh tenaga penata *roentgen* di kedua Balai dan pembacaan hasil oleh dokter penelitian. Validasi dilakukan terhadap 10 sampel foto thorax yang dipilih acak oleh dokter spesialis penyakit dalam. Hasil perbandingan hasil pemeriksaan petugas (dokter umum) dan dokter penyakit dalam, diperoleh hasil tidak ada perbedaan yang nyata ($p>0.05$).

Frekuensi pengambilan spesimen dahak, darah dan data klinis dilakukan sebanyak 4 kali waktu berbeda yaitu baseline, 1 bulan, 2 bulan dan 6 bulan, kecuali foto *roentgen* dilakukan 3 kali yaitu baseline, 2 bulan dan 6 bulan. Kategorisasi apusan dahak dibuat ke dalam 3 grade positif (1+, 2+ dan 3+) dan negatif. Konversi apusan dahak dinyatakan negatif, apabila hasil pemeriksaan mikroskopis pada dua spesimen tidak dijumpai adanya bakteri tahan asam (Palomino *et al.* 2007). Hasil pemeriksaan biakan dahak dikategorikan kedalam negatif, positif dan kontaminasi. Angka konversi biakan dahak dihitung dari jumlah subjek yang biakan dahaknya berubah menjadi negatif dibagi jumlah subjek awal dengan biakan dahak positif

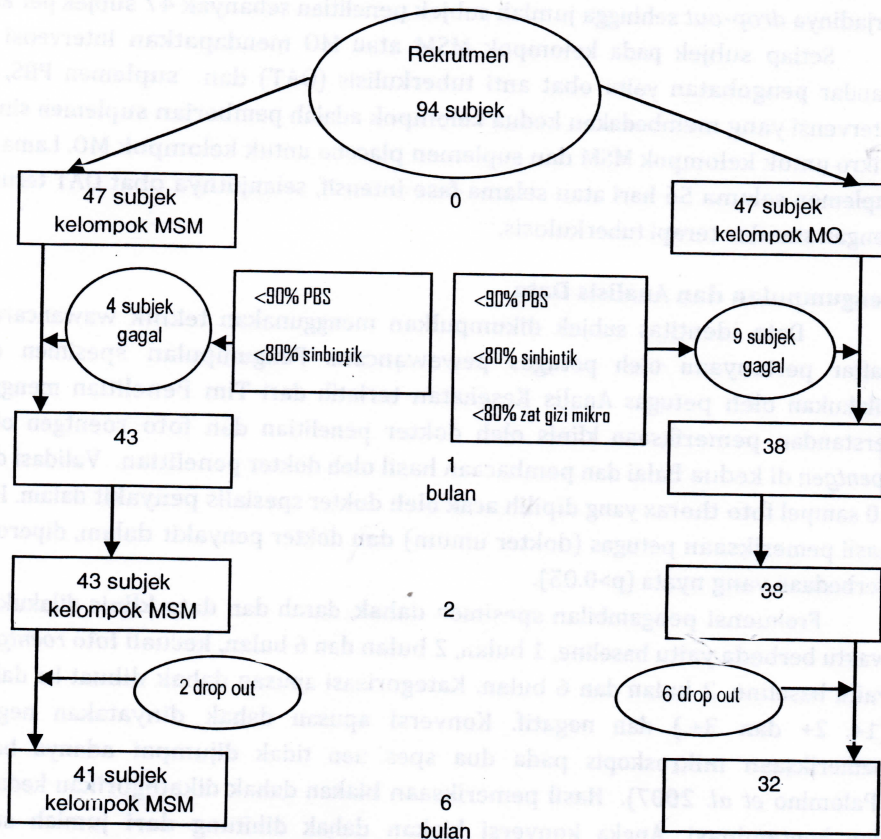
dikalikan faktor 100 (Bawri *et al.* 2008). Pemeriksaan resistensi obat anti tuberkulosis dilakukan pada spesimen di fase bulan 2 (akhir fase intensif), apabila hasil apusan dahak masih positif.

Persetujuan etik penelitian diterbitkan oleh Komisi Etik Penelitian, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Sedangkan *informed consent* diperoleh dari subjek sebelum penelitian dimulai.

Data klinis, radiologis dan skor Karnofsky disajikan secara statistik deskriptif (nilai median & range) dan analitik (uji beda parametrik dan non parametrik) menggunakan software SPSS (Windows version 15, SPSS Inc. Chicago, IL).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari total 94 subjek sebanyak 81 orang (86.2%) subjek berhasil di observasi sampai fase bulan ke-2 yaitu 2 orang memenuhi kriteria eksklusi (HIV dan hamil), 2 orang meninggal sisanya 9 subjek gagal akibat kepatuhan mengkonsumsi suplemen intervensi yang rendah (<80%). Pada akhir bulan ke-6 terjadi penurunan sehingga tersisa 73 orang (77.6%) yaitu 2 subjek di kelompok MSM dan 6 subjek di kelompok MO yang tidak kembali melakukan kunjungan ulang pada waktunya (4 laki-laki dan 2 perempuan) (Gambar 1).



Gambar 1 Seleksi subjek kelompok MSM dan MO untuk analisis.

Pada Tabel 1, menunjukkan penyebaran rekrutmen subjek menurut lokasi tidak berbeda nyata ($p>0.05$), besar subjek berasal dari wilayah kerja BBKPM Bandung (74.4% di kelompok MSM dan 68.4% di kelompok MO) dan BKPM Garut (25.6% di kelompok MSM dan 31.6% di kelompok MO). Dari 43 subjek kelompok MSM sebanyak 22 laki-laki dan 21 perempuan dengan rata-rata usia 29.3 ± 7.3 tahun (mean \pm SD), sedangkan 38 subjek kelompok MO laki-laki dan perempuan masing-masing sebanyak 19 orang dengan rata-rata usia 29.4 ± 6.9 tahun. Karakteristik sosial demografi 2 kelompok subjek penelitian (MSM dan MO) tidak menunjukkan perbedaan yang nyata ($p>0.05$).

Subjek penderita TB paru di kedua kelompok mengalami respirasi yang lemah (28.3 kali/menit dan 29.4 kali/menit) dan denyut nadi yang cepat (103.7 kali/menit dan 105.9 kali/menit), disertai meningkatnya suhu tubuh (36.7°C dan 37.0°C) tidak berbeda nyata ($p>0.05$). Skor Karnofski di kedua kelompok sama-sama rendah yaitu 77.9% dan 78.2% ($p>0.05$). Hampir separuh subjek penderita TB Paru di kedua kelompok, ternyata memiliki skar pada kulit (bekas imunisasi BCG) yaitu 46.5% dan 50.0% dengan rata-rata diameter 0.5 cm ($p>0.05$).

Rata-rata parameter inflamasi di kedua kelompok, menunjukkan angka kenaikan yang tidak berbeda nyata ($p>0.05$), demikian juga dengan respon imun non spesifik neutrofil dan respon imun titer sekretori IgA yang menunjukkan angka peningkatan yang sama di kedua kelompok ($p>0.05$), sebaliknya respon imun seluler titer IFN- γ yang rendah sama-sama dialami kedua kelompok ($p>0.05$). Tidak ada perbedaan nyata proporsi gradasi apusan dahak diantara kedua kelompok ($p>0.05$).

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kelompok MSM (n=43)	Kelompok MO (n=38)
Jenis kelamin (%)¹		
Laki-laki	51.2	50.0
Perempuan	48.8	50.0
Usia ($\bar{x} \pm \text{sd}$) th ¹	29.3 ± 7.3	29.4 ± 6.9
Lokasi (%)¹		
Bandung	74.4	68.4
Garut	25.6	31.6
Gejala (%)¹		
Batuk	100	97.4
Batuk darah	34.9	36.8
Dahak	95.3	100
Sesak napas	76.7	71.1
Keringat malam	81.4	71.1
Selara makan turun	79.1	65.8
Lama sakit (mgg) ¹	8.6 ± 7.9	8.9 ± 7.6
Jumlah BB turun/mgg (kg) ¹	0.8 ± 0.6	1.1 ± 1.3
Pengobatan (%)¹		
Pernah pakai antibiotika lain	69.8	50.0
Tidak pernah dapat OAT	100	100

Variabel	Kelompok MSM (n=43)	Kelompok MO (n=38)
Klinis¹		
Suhu tubuh (°C)	36.7±0.8	37.0±0.9
Denyut nadi (kali/menit)	103.7±17.2	105.9±17.4
Respirasi (kali/menit)	28.3±6.0	29.4±12.2
Skar pada kulit (BCG)	20 (46.5%)	19 (50.0%)
Diameter skar (cm)	0.5±0.2	0.5±0.2
Skor Karnofski (%)	77.9±7.3	78.2±8.1
Darah¹		
Gula darah puasa (mg/ml)	82.1±10.3	82.9±11.5
Kreatinin darah (mg/ml)	0.8±0.2	0.8±0.2
HIV	0 (0%)	1 (2.6%)
Hamil	0 (0%)	1 (2.6%)
LED (mm/jam)	83.9±33.5	80.1±34.4
CRP (ug/mL)	75.3±58.9	74.5±55.0
Neutrofil (x10 ³ / uL)	7.0 ±3.6	7.6±3.6
Hemoglobin (g/dL)	11.9±1.9	11.5±1.9
Dahak (%)¹		
Apusan dahak		
+	40.5	28.9
++	19.0	21.1
+++	40.5	50.0
Biakan dahak		
negatif	4.8	2.6
positif	95.2	97.4

¹ tidak ada perbedaan kelompok MSM dan MO ($p>0.05$);

Lebih dari sepertiga subjek di kedua kelompok mengaku mengalami batuk darah. Batuk darah merupakan gejala keparahan penyakit TB Paru (Pakasi 2009). Pada penelitian ini proporsi tertinggi subjek mengalami batuk darah di gradasi apusan 3+ yaitu sebesar 37.9% disusul gradasi 1+ sebesar 34.5%, terendah pada gradasi 2+ sebesar 13.8%.

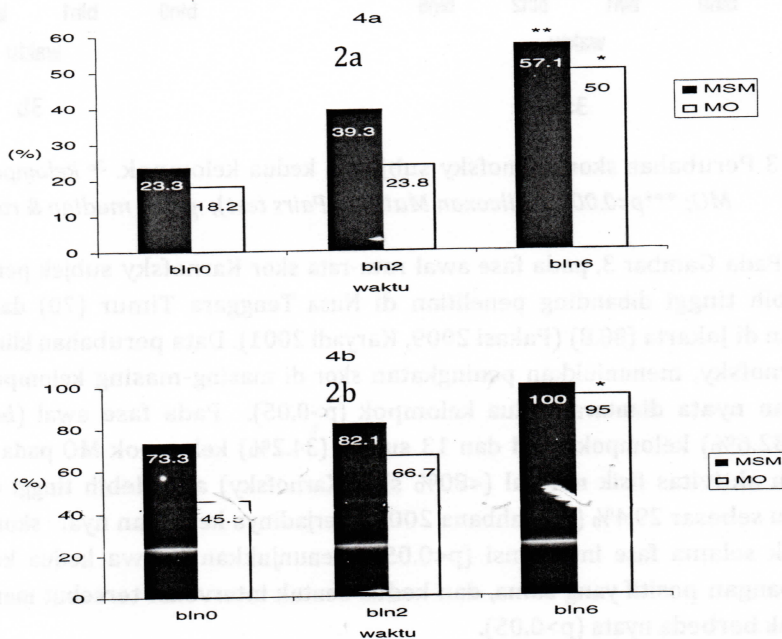
Subjek umumnya mengaku telah merasakan tanda dan gejala berkaitan dengan infeksi tuberkulosis, yaitu sejak 8.6 – 8.9 minggu dan penurunan berat badan rata-rata 0.8 – 1.1 kg per minggu. Durasi tanda dan gejala hampir sama dengan penelitian terdahulu yaitu rata-rata 8 minggu (Alisjahbana 2007). Proporsi subjek dengan skar pada kulit (BCG) di kelompok MSM sebesar 46.5% dan kelompok MO sebesar 50.0%. Skar pada kulit dari vaksinasi BCG tidak efektif melindungi seseorang menjadi TB aktif, tetapi skar pada kulit lebih memproteksi tidak mengalami *advanced TB* (Sahiratmadja *et al.* 2007).

Peningkatan respon inflamasi (CRP dan LED) dan respon imun (neutrofil dan sIgA) serta rendahnya kapasitas respon imun seluler IFN- γ umumnya dialami oleh subjek penelitian. Selain mengalami inflamasi, subjek mengalami penurunan selera makan, sehingga asupan zat gizi berkurang dan hal ini menyebabkan penurunan kadar hemoglobin dan kapasitas fisik yang ditandai dengan rendahnya skor Karnofsky (Tabel 1).

Pada fase intervensi, masing-masing kelompok (*within group*) mengalami penurunan secara nyata ($p < 0.05$) suhu tubuh dan denyut nadi di semua fase, meskipun demikian tidak terjadi perbedaan suhu tubuh dan denyut nadi diantara kedua kelompok (*between groups*) ($p > 0.05$). Selanjutnya hubungan antara inflamasi dan suhu tubuh ternyata menunjukkan korelasi positif yaitu ditandai hubungan suhu tubuh dan CRP pada fase awal, setelah bulan 1 dan bulan 2 ($p < 0.05$), tetapi tidak hubungan dengan LED ($p > 0.05$), hal tersebut menunjukkan bahwa suhu tubuh lebih mencerminkan keadaan klinis yang akut.

Perubahan luas lesi dan kavitas

Tidak terdapat perbedaan nyata perubahan luas lesi dan kavitas diantara kedua kelompok (*between groups*) pada fase setelah bulan 2 dan 6 ($p > 0.05$). Kecenderungan perubahan (penurunan) luas lesi dan kavitas pada subjek kelompok MSM lebih baik dibandingkan kelompok MO. Penurunan luas lesi dan kavitas di masing-masing kelompok (*within group*) secara nyata ($p < 0.05$) terjadi pada fase sesudah bulan 6 (Gambar 2). Data diatas memberikan gambaran bahwa pemberian intervensi selama 2 bulan, kemungkinan tidak cukup untuk menghasilkan perbedaan efek terhadap penurunan luas lesi dan kavitas diantara kedua kelompok. Sehingga dengan dihentikannya pemberian suplemen sampai fase bulan 2, walaupun mengakibatkan penurunan luas lesi dan kavitas pada fase 6 bulan tetapi tidak terjadi perbedaan yang nyata.

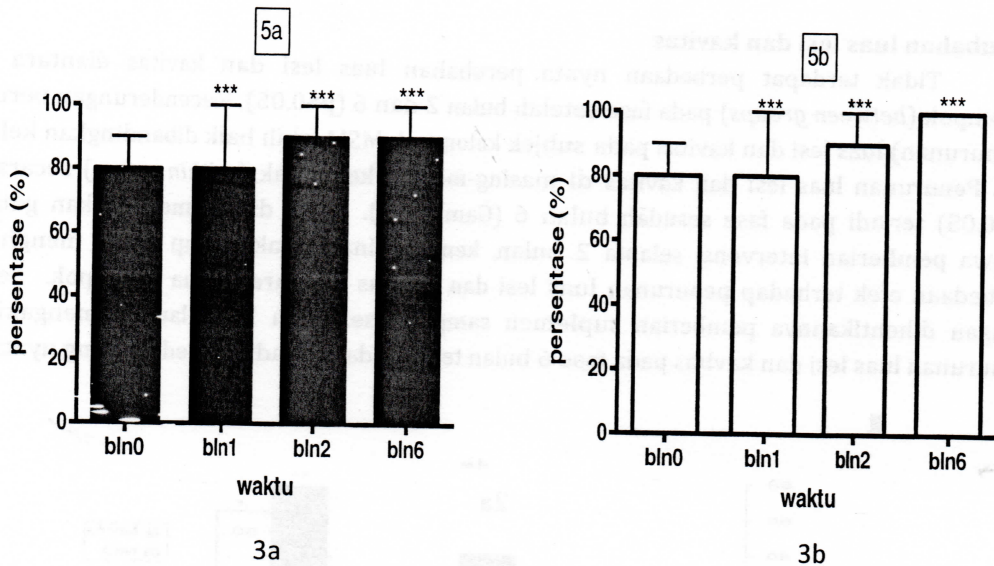


^{2a} luas lesi; ^{2b} kavitas ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ (Mc Nemar test)

Gambar 2 Penurunan proporsi luas lesi dan kavitas berdasarkan hasil radiografi

Perubahan skor Karnofsky

Pada fase awal (baseline), rata-rata skor Karnofsky subjek di kedua kelompok di bawah normal (kategori gangguan sedang) yaitu 77.9% dan 78.2%, kemudian mengalami peningkatan (perbaikan) nyata ($p < 0.001$) dalam setiap fasenya mulai fase bulan 1 hingga mendekati normal pada fase bulan 6 (Gambar 3). Tidak ada perbedaan skor Karnofsky diantara kedua kelompok (*between groups*) di semua fase ($p > 0.05$).



Gambar 3 Perubahan skor Karnofsky subjek di kedua kelompok. ^{3a} kelompok MSM; ^{3b} kelompok MO; *** $p < 0.001$ (Wilcoxon Matched Pairs test); plot : median & range.

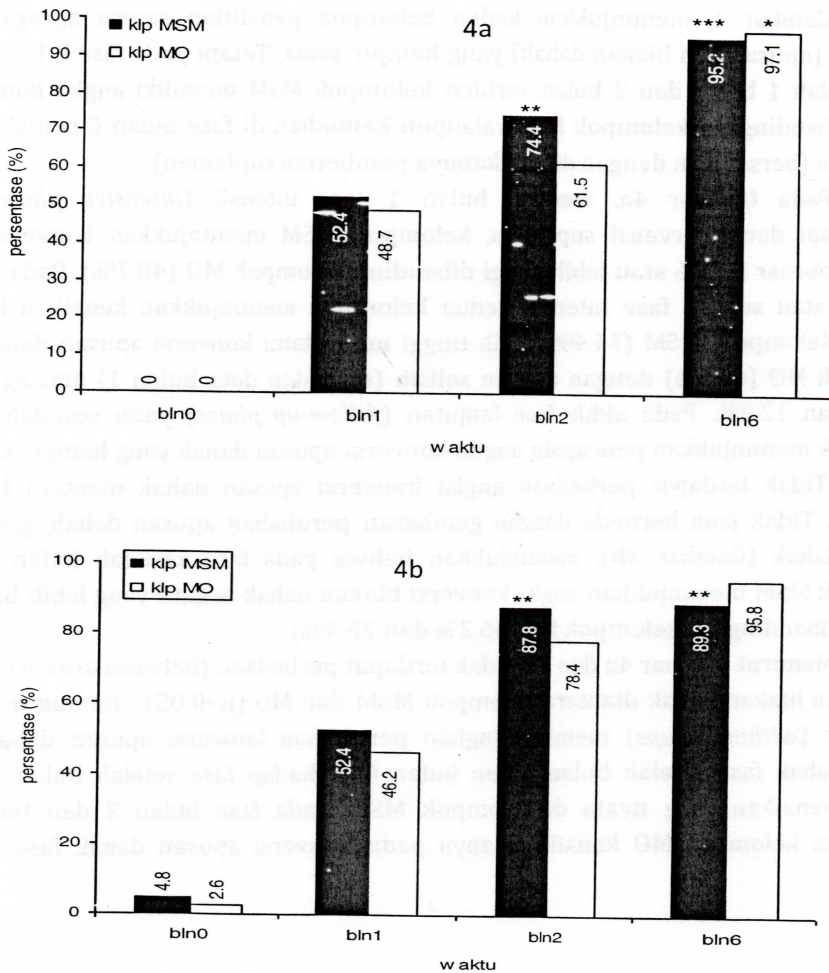
Pada Gambar 3, pada fase awal rata-rata skor Karnofsky subjek penelitian ini (77.9 dan 78.2) lebih tinggi dibanding penelitian di Nusa Tenggara Timur (70) dan lebih rendah dari penelitian di Jakarta (80.8) (Pakasi 2009, Karyadi 2001). Data perubahan klinis, hasil pengukuran skor Karnofsky, menunjukkan peningkatan skor di masing-masing kelompok, namun tidak ada perbedaan nyata diantara kedua kelompok ($p > 0.05$). Pada fase awal (*baseline*) terdapat 14 subjek (32.6%) kelompok MSM dan 13 subjek (34.2%) kelompok MO pada kategori mengalami gangguan aktivitas fisik normal (<80% skor Karnofsky) atau lebih tinggi dari hasil penelitian terdahulu sebesar 29.4% (Alisjahbana 2007). Terjadinya kenaikan nyata skor Karnofsky di kedua kelompok selama fase intervensi ($p < 0.05$), menunjukkan bahwa kedua kelompok mengalami perkembangan positif yang sama, dan kedua bentuk intervensi tersebut memberikan efektivitas yang tidak berbeda nyata ($p > 0.05$).

Konversi apusan dan biakan dahak

Gambar 4, menunjukkan kedua kelompok penelitian secara agregat memiliki pola konversi (apsusan dan biakan dahak) yang hampir sama. Tetapi pada fase 2 bulan pertama yaitu fase setelah 1 bulan dan 2 bulan, terlihat kelompok MSM memiliki angka konversi yang lebih tinggi dibandingkan kelompok MO, walaupun kemudian di fase bulan 6 semakin menunjukkan kesamaan (bersamaan dengan dihentikannya pemberian suplemen).

Pada Gambar 4a, sesudah bulan 1 fase intensif (*intensive phase*) dilakukannya kemoterapi dan intervensi suplemen, kelompok MSM menunjukkan konversi apusan dahak negatif sebesar 52.4% atau lebih tinggi dibanding kelompok MO (48.7%). Pada saat fase setelah bulan 2 atau setelah fase intensif, kedua kelompok menunjukkan kenaikan konversi apusan dahak. Kelompok MSM (74.4%) lebih tinggi mengalami konversi apusan dahak dibandingkan kelompok MO (61.5%) dengan dengan selisih (terhadap data bulan 1) masing-masing sebesar 22.0% dan 12.8%. Pada akhir fase lanjutan (*follow-up phase*) yaitu sesudah bulan 6, kedua kelompok menunjukkan pencapaian angka konversi apusan dahak yang hampir sama (95.2% dan 97.1%). Tidak terdapat perbedaan angka konversi apusan dahak diantara kedua kelompok ($p>0.05$). Tidak jauh berbeda dengan gambaran perubahan apusan dahak, gradasi perubahan biakan dahak (Gambar 4b), menunjukkan bahwa pada fase sesudah bulan 1 dan bulan 2, kelompok MSM menunjukkan angka konversi biakan dahak negatif yang lebih besar (52.4% dan 87.8%) dibandingkan kelompok MO (46.2% dan 78.4%).

Menurut Gambar 4a dan 4b, tidak terdapat perbedaan (*between groups*) konversi apusan dahak dan biakan dahak diantara kelompok MSM dan MO ($p>0.05$). Namun demikian, hasil uji McNemar (*within groups*) membandingkan perubahan konversi apusan dahak dan konversi biakan dahak fase setelah bulan 2 dan bulan 6 terhadap fase setelah bulan 1, menunjukkan adanya kenaikan yang nyata di kelompok MSM pada fase bulan 2 dan bulan 6 ($p<0.01$), sedangkan kelompok MO kenaikan hanya pada konversi apusan dahak fase setelah bulan 6 ($p<0.05$).



Gambar 4 Perbedaan angka konversi apusan dahak dan biakan dahak subjek di kedua kelompok
^{4a} konversi apusan dahak dan ^{4b} konversi biakan dahak; *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$
 (McNemar test)

Perbedaan gradasi apusan dahak berkorelasi dengan tingkat inflamasi, semakin tinggi gradasi apusan, cenderung tingkat inflamasi juga tinggi. Gradasi apusan dahak di awal merupakan prediktor kuat lamanya konversi apusan dan biakan dahak negatif (Horne *et al.* 2010).

Jumlah koloni *Mycobacterium tuberculosis* berpengaruh terhadap *Mycobacterial load*, tingginya *Mycobacterial load* akan meningkatkan respon inflamasi. Demikian halnya dengan kavitas dan jumlah bakteri tahan asam pada apusan, sudah dikenal dengan baik sebagai faktor

mempengaruhi lamanya konversi apusan dan biakan dahak (Telzak *et al.* 1997). Pada penelitian ini terdapat hubungan positif nyata ($p < 0.05$) antara gradasi apusan dahak dan CRP di fase awal dan setelah fase bulan 1, serta antara gradasi apusan dahak dengan LED di fase setelah bulan 2 dan 6 (data tidak ditampilkan). Hal ini sesuai dengan kepekaan dua parameter inflamasi diatas yaitu parameter CRP lebih sesuai untuk inflamasi akut dan parameter LED untuk inflamasi kronis.

Penelitian ini menunjukkan terjadinya efek suplemen sinbiotik dan zat gizi terhadap perbaikan klinis tertentu, konversi apusan dan biakan dahak. Persentase penurunan lesi dan kavitas kelompok MSM lebih tinggi dibanding kelompok MO, demikian juga konversi apusan dan biakan dahak lebih tinggi pada kelompok MSM dibanding kelompok MO. Lesi dan kavitas berpengaruh terhadap waktu konversi apusan dan biakan dahak.

Terdapat hubungan nyata antara kategori luas lesi dengan kategori apusan dahak pada fase bulan 2 ($p < 0.05$) yaitu subjek dengan kategori lesi < 5 vertebrae berpeluang mengalami konversi apusan dahak negatif sebesar 10.2 kali (95% CI: 1.212-85.551) dibandingkan subjek kategori lesi ≥ 5 vertebrae. Demikian juga terdapat hubungan nyata antara kategori kavitas dengan kategori biakan dahak ($p < 0.05$), yaitu subjek tanpa kavitas berpeluang mengalami konversi biakan dahak negatif sebesar 8.3 kali (95% CI: 1.278-53.254) dibandingkan subjek dengan kavitas. Hasil ini mendukung penelitian sebelumnya bahwa penderita TB Paru dengan kavitas, memiliki waktu konversi apusan dan biakan dahak lebih lama dibandingkan normal (Telzak *et al.* 1997, Fortun *et al.* 2007, Rekha *et al.* 2007) dan tingkat keparahan penyakit TB paru ditunjukkan oleh adanya lesi dan kavitas yang memperlambat konversi apusan dan biakan dahak negatif pada akhir fase intensif (Fortun *et al.* 2007, Rekha *et al.* 2007). Pada penelitian ini subjek dengan lesi dan kavitas mengalami tingkat inflamasi yang lebih tinggi secara nyata ($p < 0.05$), sama dengan hasil penelitian sebelumnya bahwa lesi aktif yang luas berkaitan dengan tingginya inflamasi (Pakasi 2009).

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Terjadi perbaikan klinis, mikrobiologis, radiologis, skor Karnofsky dan penurunan lesi yang nyata pada subjek di masing-masing kelompok ($p < 0.05$), tetapi tidak menyebabkan terjadinya perbedaan diantara kedua kelompok ($p > 0.05$). Kavitas dan lesi merupakan faktor memperlambat konversi apusan dan biakan dahak negatif ($p < 0.05$). Subjek dengan kategori luas lesi < 5 vertebrae berpeluang mengalami konversi apusan dahak negatif sebesar 10.2 kali (95% CI: 1.212-85.551) dibandingkan subjek kategori luas lesi ≥ 5 vertebrae. Subjek tanpa kavitas berpeluang mengalami konversi biakan dahak negatif sebesar 8.3 kali (95% CI: 1.278-53.254) dibandingkan subjek dengan kavitas. Perubahan angka konversi apusan dahak di dalam kelompok MSM (*within group*) lebih nyata ($p < 0.05$) dibandingkan kelompok MO ($p > 0.05$). Perubahan angka konversi biakan dahak di dalam kelompok MSM (*within group*) lebih nyata ($p < 0.05$) dibandingkan kelompok MO ($p > 0.05$).

Saran

Suplemen sinbiotik dan zat gizi mikro dapat diberikan sebagai komplemen pengobatan standar OAT kepada penderita TB Paru.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada tim penelitian dr. Raspati, dr. Pupu, Gita, Nisa, Asri, Desi, Hilda, Ibu Aan, Bapak Edi, Bapak Nandang dan Bapak Arif. Pimpinan dan staf laboratorium BBKPM Bandung dan BKPM Garut mengizinkan menjadi lokasi penelitian. Yayasan Danone Indonesia untuk dukungan penuh pendanaan penelitian dan PT. Kalbe Farma Tbk. membantu menyiapkan produk suplemen sinbiotik dan kapsul zat gizi mikro.

DAFTAR PUSTAKA

- Albers R *et al.* 2005. Marker To Measure Immunomodulation in Human Nutrition Intervention Studies. *British Journal of Nutrition* 94: 452-481.
- Alisjahbana B. 2007. Tuberculosis in Indonesia: Host Response and Patient Care [Disertasi]. Nijmegen: Universiteit Nijmegen.
- Bawri S, Ali S, Phukan C, Tayal B, Barua P. 2008. A Study of Sputum Conversion in New Apusan Positive Pumonary Tuberculosis Cases at The Monthly Intervals of 1st, 2nd, & 3rd Month Under Directly Observed Treatment, Short Course (DOTS) Regimen. *Lung India* 25: 118-123.
- Fortun J *et al.* 2007. Sputum Conversion Among Patients With Pulmonary Tuberculosis: Are There Implication for Removal of Respiratory Isolation?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 59:794-798.
- Horne DJ, Johnson CO, Oren E, Spitters C, Narita M. 2010. How Soon Should Patients With Apusan Positive Tuberculosis Be Released From Inpatient Isolation?. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31 (1): 78-84).
- Karyadi E. 2001. Tuberculosis in Indonesia : nutrition, immune response and social aspects [disertasi]. Universiteit Nijmegen, The, Netherlands. Wageningen: Grafisch Bedrijf Ponsen & Looijen BV.
- Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar Janelle, Lwanga SK. 1997. Besar Sampel Dalam Penelitian Kesehatan. Yogyakarta: Gajahmada University Press.
- Pakasi T *et al.* 2010. Zinc and Vitamin A Supplementation Fails to Reduce Sputum Conversion Time in Severely Malnourished Pulmonary Tuberculosis Patients in Indonesia. *Nutrition Journal* 9(41): 1-10.
- Pakasi TA. 2009. Zinc and Vitamin A Supplementation in Tuberculosis, A Study in East Nusa Tenggara, Indonesia [Disertasi]. Nijmegen: Radboud University.
- Palomino JC, Leao SC, Ritacco V (eds). 2007. Tuberculosis 2007 From Basic Science to Patient Care (first edition). Brazil. BourcillierKamps.com.
- Rekha VVB *et al.* 2007. Sputum Conversion At The End of Intensive Phase of Category-1 Regimen in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis Patients With Diabetes Mellitus or HIV Infection: An Analysis of Risk Factors. *Indian J Med Res* 126: 452-458).
- Sahiratmadja E *et al.* 2007. Dynamic Changes in Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Profiles and Gamma Interferon Receptor Signaling Integrity Correlate with Tuberculosis Disease Activity and Response to Curative Treatment. *infection and Immunity* 75(2): 820-829).

Efek Suplemen Sinbiotik

- Saranchuk P *et al.* 2007. Evaluation of A Diagnostic Algorithm for Apusan Negatif Pulmonary Tuberculosis in IHIV Infected Adults. *S Afr Med J* 97:517-523.
- [SPSS] inc. 2006. SPSS 15.0 for Windows. Chicago: SPSS
- Telzak EE *et al.* 1997. Factors Influencing Time to Sputum Conversion Among Patients with Apusan-Positive Pulmonary Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 25:666-670