

Penatalaksanaan Tuberkulosis

Pendahuluan

Gutierrez dkk. menyimpulkan bahwa progenitor *Mycobacterium tuberculosis* mula-mula ada di Afrika Timur, 3 juta tahun yang lalu. Penyebaran penyakit tuberkulosis menyertai perpindahan penduduk; penyakit tuberkulosis dijumpai di India sekitar 3.300 tahun yang lalu; di Cina sekitar 2.300 tahun yang lalu dan menjadi epidemik di Eropa pada abad ke-19.¹ Hingga saat ini TB masih menjadi masalah dunia. Prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB oleh tenaga kesehatan pada tahun 2013 sebesar 0,4%.²

Pada mulanya, pasien TB dirawat di sanatorium. Pada tahun 1944, Albert Schatz, Elizabeth Bugie, dan Selman Waksman mengisolasi streptomisin, antibiotik bakterisidal pertama yang efektif terhadap *M. tuberculosis*. Isoniazid, ditemukan pada tahun 1952, adalah obat mikobakterisidal oral pertama. Dengan ditemukannya obat anti

tuberkulosis, mulailah era baru penanganan pasien TB, sanatorium ditutup.¹

Terapi tuberkulosis

Pemberian terapi tuberkulosis bertujuan untuk: 1. menyembuhkan pasien dan mengembalikan kualitas hidup dan produktivitas pasien TB, 2. mencegah kematian, 3. mencegah kambuhan TB, 4. mengurangi penularan TB, dan 5. mencegah kejadian dan penularan bakteri resisten TB.⁴

Kombinasi terapi OAT

Jenis OAT lini pertama adalah isoniazid (H), rifampisin (R), pyrazinamid (Z), streptomisin (S), dan etambutol (E); bersifat bakterisidal terhadap *M. tuberculosis*, kecuali etambutol (bakteriostatik). Isoniazid bekerja pada saat mikobakterium aktif membelah diri; dengan cara menghambat sintesis *fatty acid*. Rifampisin dan streptomisin menghambat aktivitas polymerase RNA

bakteri, enzim yang terlibat dalam proses transkripsi DNA. Metabolit aktif pyrazinamid, *pyrazinoic acid* (POA), menurunkan pH intrasel (asidifikasi) bakteri ke tingkat yang suboptimal sehingga menginaktivasi banyak *pathways*, termasuk sintesa *fatty acid* dan fungsi transpor membran. Etambutol bekerja pada saat mikobakterium aktif membelah diri; dengan menghambat enzim *arabinosyl transferases* yang mensintesis *arabinogalactan* (AG) and *lipoarabinomannan* (LAM), 2 polimer yang membentuk dinding sel bakteri.^{4,5} Jenis OAT lain yang juga digunakan dalam pengobatan adalah asam para-aminosalisilik (PAS atau P), *thiacetazone* (T), amikasin (Am), kanamisin (Km), ofloksasin (Ofx), levofloksasin (Lfx), moksifloksasin (Mfx), sikloserin (Cs), linezolid (Lzd), amoksisilin/klavulanat (Amx-Clv), klaritromisin (Clr), klofazimin (Cfz).^{4,5} *Thiacetazone* tidak terdapat di Indonesia. Kombinasi OAT yang mengandung *thiacetazone* merupakan OAT lini pertama pengobatan TB di Afrika.

Riwayat penelitian uji klinis tentang efektivitas OAT panjang, mulai dari monoterapi OAT dengan lama pengobatan 12-18 bulan hingga kombinasi 4 OAT dengan lama pengobatan 6-9 bulan, dapat dilihat pada Tabel 1 dan 2. Kombinasi OAT yang diuji efektivitasnya pun berbagai macam, antara lain kombinasi PH, TH, SH, STH, SHZ, SHR, HRZ, SHRZ, HRZE (Tabel 1 dan 2). Kombinasi 4 OAT yang direkomendasikan dalam pedoman terapi adalah kombinasi yang mengandung HRZ; OAT ke-4 adalah E atau S. Efektivitas HRZE, konversi BTA sputum, setelah 2 bulan tahap intensif, sekitar 95%.⁶

Dosis 'tunggal' versus 'dosis terbagi'

Kadar maksimum obat dalam darah dipengaruhi oleh jumlah dosis tiap kali pemberian. Kadar maksimum obat dalam darah pada pemberian dosis tunggal lebih tinggi daripada kadar maksimum obat dalam darah pada pemberian dosis terbagi. Luas area di bawah kurva (*area under the concentration time curve*, AUC) dipengaruhi oleh jumlah total dosis obat yang diberikan per hari. Pada antimikroba yang bersifat *time-dependent*, aktivitas melawan mikroba optimal apabila kadar obat dalam darah berada di atas *minimum inhibitory concentration* (MIC), T_{MIC} ; sedangkan antibiotik yang bersifat *concentration-dependent*, aktivitas antimikrobanya lebih optimal pada pemberian dosis tinggi (Cmax tinggi) dan karena memiliki efek *post antibiotic effect* (PAE) dapat diberikan sehari sekali. Antibiotik yang bersifat *time-dependent*, misalnya antibiotik golongan betalaktam dan makrolida; sedangkan antibiotik yang bersifat *concentration-dependent*, misalnya antibiotik golongan fluoroquinolon, rifamisin dan aminoglikosida.^{7,9}

Tabel 1 Penelitian efektivitas OAT, long course (rejimen ≥ 12 bulan), pada pasien yang terinfeksi bakteri TB sensitif (*drug-sensitive cultures*)⁶

Rejimen	Jumlah pasien	Kultur bakteri negatif setelah 12 bulan (%)	Tempat, tahun penelitian
Kombinasi PH			
PH	38	84	Afrika, 1958
PH	72	85	Afrika, 1960
PH	71	85	Madras (India), 1961
PH	77	82	Hong Kong, 1965
Kombinasi TH			
T100H300	65	54	Afrika, 1960
T150H200	43	79	Afrika, 1958
T150H200	75	66	Afrika, 1960
TH	66	89	Afrika, 1960
TH	190	79	Afrika, 1962
TH	87	75	Hong Kong, 1965
TH	78	65	Singapura, 1967
Kombinasi SH			
6SH/H	114	99	Singapura, 1967
Kombinasi STH/TH			
1STH/T ₂ H ₂	25	80	Afrika, 1972
2STH/TH	170	90	Afrika, 1962
2STH/T ₂ H ₂	24	92	Afrika, 1972
6STH/TH	94	100	Singapura, 1967

Keterangan: ^a = kombinasi OAT diberikan setiap hari (kecuali OAT dengan angka pada posisi *subscript*) selama 12 bulan; PH = 10gram PAS dan 200mg isoniazid setiap hari dalam dosis terbagi 2 (setiap 12 jam); T150H200 = 150mg *thiacetazone* dan 200mg isoniazid setiap hari dalam dosis terbagi 2 (setiap 12 jam) atau dosis tunggal; TH = 150mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal; T100H300 = 100mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal; 6STH/TH = injeksi 1gram streptomisin intramuskular setiap hari, 150mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal selama 6 bulan dilanjutkan dengan 150mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal; 6SH/H = 1gram streptomisin intramuskular setiap hari dan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal selama 6 bulan dilanjutkan dengan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal; 1STH/T₂H₂ = injeksi 1gram streptomisin intramuskular setiap hari, 150mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal selama 1 bulan dilanjutkan dengan 150mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid dosis tunggal, 2 dosis per minggu (seminggu dua kali); 2STH/T₂H₂ = injeksi 1gram streptomisin intramuskular setiap hari, 150mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid setiap hari dosis tunggal selama 2 bulan dilanjutkan dengan 150mg *thiacetazone* dan 300mg isoniazid dosis tunggal, 2 dosis per minggu (seminggu dua kali).

Tabel 2 Penelitian efektivitas OAT, short course (rejimen 6 bulan), pada pasien yang terinfeksi bakteri TB sensitif (drug-sensitive cultures)⁶

Rejimen	Jumlah pasien	Kultur bakteri negatif setelah 2 bulan (%)	Tempat, tahun penelitian
Kombinasi SHZ			
SHZ	125	77	Hong Kong, 1972
S ₃ H ₃ Z ₃	133	70	Hong Kong, 1972
Kombinasi SHR			
SHR	143	88	Hong Kong, 1974
Kombinasi HRZ			
2HRZ/H ₃ R ₃	109	90	Singapura, 1978
Kombinasi SHRZ			
1SHRZ/H ₃ R ₃	94	85	Singapura, 1978
2SHRZ/H ₃ R ₃	97	99	Singapura, 1978
2SHRZ/S ₂ H ₂ Z ₂	174	95	Hong Kong, 1974
4S ₃ H ₃ R ₃ Z ₃ /S ₂ H ₂ Z ₂	154	94	Hong Kong, 1974
Kombinasi HRZE			
HRZE	163	94	Hong Kong, 1977
H ₃ R ₃ Z ₃ E ₃	160	90	Hong Kong, 1977

Keterangan: S = streptomisin; H = isoniazid; R = rifampisin; Z = pyrazinamid; E = etambutol; angka pada posisi subscript menunjukkan jumlah dosis dalam seminggu.

Isoniazid^{6,9-12}

Efektivitas antimikroba dan efek pencegahan resistensi antimikroba isoniazid berhubungan dengan rasio AUC₀₋₂₄/MIC. Proporsi pasien dengan BTA negatif, kelompok pasien yang mendapat isoniazid dosis tunggal sehari 1x400mg lebih tinggi (25/34 [74%] pada asetilator lambat; 21/32 [66%] pada asetilator cepat) daripada kelompok pasien yang mendapat isoniazid sehari 2x200mg (23/39 [59%] pada asetilator lambat; 15/27 [56%] pada asetilator cepat), tetapi perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna (p=0,22 pada asetilator lambat; p=0,59 pada asetilator cepat). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa efektivitas isoniazid, ditunjukkan oleh persentase konversi BTA sputum, dosis tunggal (sehari 1x300mg) sama dengan dosis terbagi (sehari 3x100mg).

Rifampisin^{6,9-11,13}

Efektivitas antimikroba rifampisin berhubungan dengan rasio AUC₀₋₂₄/MIC; sedangkan efek pencegahan resistensi dan *postantibiotic effect* (PAE) berhubungan dengan rasio Cmax/MIC.

Satu penelitian yang dilakukan di Poland pada pasien *isoniazid-resistant* TB, terbagi

dalam 2 kelompok terapi, yaitu (1) rifampisin 600mg dan etambutol 25mg/kg BB setiap hari selama 12 minggu dilanjutkan dengan seminggu 2x rifampisin 600mg dan etambutol 50mg/kg selama 2 tahun; atau (2) dilanjutkan dengan seminggu 1x rifampisin 1200mg dan etambutol 50mg/kg selama 2 tahun; melaporkan kejadian kekambuhan TB di kelompok pasien yang mendapat rifampisin dengan aturan pakai seminggu 2x600mg (5/74) lebih banyak daripada kelompok pasien yang mendapat rifampisin seminggu 1x1200mg (1/168). Oleh karena itu, apabila pasien dapat mentoleransi, sebaiknya diberikan rifampisin dosis tinggi dengan aturan pakai sekali sehari untuk meningkatkan kemampuan melawan bakteri sehingga dapat memperpendek waktu pengobatan.

Pyrazinamid^{6,9-11,14}

Efektivitas pyrazinamid berkaitan dengan rasio AUC₀₋₂₄/MIC. MIC pyrazinamid 50mg/liter. Penelitian yang dilakukan *British Medical Research Council* 1969 melaporkan AUC₀₋₁₆₈ kelompok pasien yang mendapat pyrazinamid sehari 3x500mg (2.189mg.jam/liter) serupa dengan AUC₀₋₁₆₈ pyrazinamid sehari 1x1,5g

(2.267mg.jam/liter) dan AUC₀₋₁₆₈ pyrazinamid selang sehari 1x3g (2.163mg.jam/liter); demikian pula nilai AUC₀₋₂₄/MICnya, secara berurutan 111, 115, 110. Perbedaan konversi BTA sputum ketiga kelompok tersebut setelah 2 bulan (p=0,57) atau setelah 6 bulan (p=0,15) tidak bermakna.

Belum ada penelitian yang membandingkan efektivitas streptomisin dan etambutol dosis tunggal dengan dosis terbagi. Penelitian efektivitas OAT (Tabel 1 dan 2) pada umumnya diberikan dalam bentuk dosis tunggal (diminum sekaligus), hanya kombinasi PH yang diberikan dalam dosis terbagi (setiap 12 jam). OAT yang tetap efektif meskipun diberikan seminggu 2-3 kali mengindikasikan sifat antibiotik yang *concentration dependent* dan memiliki *post antibiotic effect* (PAE). Jenis OAT yang memiliki PAE terhadap *Mycobacterium tuberculosis* adalah isoniazid, rifampisin, streptomisin, dan etambutol.⁷⁻⁹

Terapi TB untuk anak

Untuk mencapai kadar obat dalam darah yang efektif mengatasi bakteri, pada anak-anak dosis OAT (mg/kg BB) yang diberikan lebih tinggi daripada dewasa. Ada 2 kategori kombinasi OAT untuk anak, yaitu: (1) 2 HRZ/4HR, pada kondisi prevalensi HIV rendah, kejadian resistensi isoniazid rendah, dan anak yang HIV negatif; serta (2) 2HRZE/4HR, pada kondisi prevalensi HIV tinggi, kejadian resistensi tinggi, atau keduanya. Kombinasi OAT untuk anak dengan TB meningitis dan TB *osteoarticular* adalah 2HRZE/10HR; total lama pengobatan 12 bulan.¹⁵

Terapi TB Multidrug-resistant (MDR)^{4,5,16}

TB MDR adalah kondisi dimana pasien terinfeksi oleh bakteri yang telah resisten terhadap isoniazid dan rifampin, dua obat yang paling efektif untuk mengatasi bakteri *M. tuberculosis*. Dalam menangani TB MDR, *World Health Organization* (WHO) 2010 mengelompokkan OAT ke dalam 5 grup menurut potensinya. Grup 1 adalah OAT oral yang paling poten dan dapat ditoleransi, yaitu pyrazinamid, etambutol dan rifabutin. Rifabutin adalah turunan rifamisin, selain rifampisin. Grup 2 adalah OAT injeksi (kanamisin, amikasin, kapreomisin, streptomisin). Lini pertama OAT injeksi adalah antibiotik golongan aminoglikosida, yaitu kanamisin atau amikasin. Kedua antibiotik tersebut murah dan efek ototoksitasnya lebih rendah daripada streptomisin. Apabila hasil uji resistensi menunjukkan isolat bakteri resisten terhadap amikasin, kanamisin, dan streptomisin, maka digunakan kapriomisin (antibiotik golongan polipeptida). Kapriomisin tidak terdapat di Indonesia. Grup 3 adalah golongan fluorokuinolon, yaitu levofloksasin, moksifloksasin, ofloksasin, kecuali siprofloksasin. Grup 4 adalah lini kedua OAT oral, yaitu asam para-aminosalisilik,

Tabel 3 Dosis Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama untuk pasien TB dewasa^{4,5}

Obat	Dosis			
	Setiap hari		Seminggu 3 kali	
	(mg/kg BB)	maksimum (mg)	(mg/kg BB)	maksimum (mg)
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin*	15 (12-18)	-	15 (12-18)	1000

Keterangan: *pasien yang berusia >60 tahun atau dengan BB<50kg tidak dapat mentoleransi streptomisin >500-750mg/hari. Dosis streptomisin yang direkomendasikan untuk pasien yang berusia >60 tahun adalah 10mg/kg BB/hari

Tabel 4 Dosis Obat Anti Tuberkulosis (OAT) lini pertama untuk pasien TB anak¹⁵

Obat	Dosis setiap hari	
	(mg/kg BB)	maksimum (mg)
Isoniazid	10 (7*-15)	300
Rifampisin	15 (10-20)	600
Pyrazinamid	35 (30-40)	-
Etambutol	20 (15-25)	-

Keterangan: *7mg/kg BB adalah dosis minimal isoniazid untuk anak, termasuk anak berusia <2 tahun dan/atau isoniazid asetilat cepat. Anak dengan berat badan >25kg menggunakan panduan dosis dewasa (Tabel 3).

sikloserin, terizidon, etionamid, protionamid. Hanya sikloserin yang terdapat di Indonesia. Grup 5 tidak direkomendasikan untuk digunakan rutin pada kasus TB MDR karena efektivitasnya tidak pasti; hanya digunakan jika terapi OAT dari grup 1-4 tidak adekuat.

Lama pemberian OAT injeksi pada terapi TB-MDR dihitung mulai dari tahap intensif dan dilanjutkan pemberiannya hingga minimum 6 bulan atau 4 bulan setelah konversi BTA sputum; pedoman terapi WHO 2010 merekomendasikan 18 bulan setelah konversi BTA sputum. Pada kasus kronis dengan kerusakan paru ekstensif diindikasikan perpanjangan terapi hingga 24 bulan.

Rejimen TB pada daerah yang kejadian TB MDR nya 11%, 49% resisten terhadap etambutol; 29% resisten streptomisin; resistensi terhadap OAT lain tidak diketahui, adalah pyrazinamid, kanamisin, ofloksasin, protionamid, and sikloserin selama 8 bulan dilanjutkan dengan ofloksasin, protionamid, and sikloserin selama 12 bulan (total lama pengobatan 20 bulan).

TB-HIV⁴

Pada kelompok pasien yang menderita HIV positif dan belum mendapat ART kemudian terdiagnosis TB, diberikan terapi TB, 2HRZE/4HR; atau 2HRZE/4HRE pada kondisi kejadian resistensi isoniazid tinggi dan tidak ada uji resistensi isoniazid dan kotrimoksazol segera (selama terapi TB), dan

dalam 8 minggu (setelah pemberian terapi TB) diberikan *Antiretroviral therapy* (ART), berapa pun nilai hitung CD4 sel. Pemberian kotrimoksazol mengurangi angka kematian pasien TB-HIV positif; kotrimoksazol dapat mencegah infeksi *Pneumocystis jirovecii* (PCP) dan malaria. Lini pertama ART yang direkomendasikan adalah kombinasi ART yang mengandung efavirenz (EFV) karena interaksinya dengan OAT (terutama rifampisin) minimal. Efavirenz bersifat teratogenik, oleh karena itu dihindari penggunaannya pada wanita hamil.

Pada kelompok pasien yang menderita HIV dan mendapat terapi ART, kemudian terdiagnosis TB, segera diberikan OAT bersama dengan ART.

Penutup

Beberapa hal penting terkait penatalaksanaan TB adalah: (1) minimum kombinasi 4 OAT dengan dosis yang adekuat selama minimum 6 bulan pengobatan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kekambuhan dan mencegah kejadian resistensi bakteri; (2) isoniazid dan pyrazinamid dapat diberikan dalam dosis terbagi, sedangkan rifampisin sebaiknya diberikan sebagai dosis tunggal; (3) dosis OAT yang diberikan sesuai dengan panduan dosis baik pada dewasa dan anak. Untuk anak, dosis isoniazid minimum 7mg/kg BB; (3) pemilihan OAT pada kasus TB MDR disesuaikan dengan hasil uji resistensi dan peta kuman lokal; (4) pada kasus TB-HIV pasien harus mendapatkan OAT dan ART sesegera mungkin; disertai dengan kotrimoksazol untuk mengurangi angka kematian pasien TB-HIV.

Ditulis oleh :

Fauna Herawati, M.Farm-Klin., Apt.

Kepustakaan

- Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*. 2006;100:1862-70.

- Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI; 2013.
- Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2002.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2011.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3(10):S231-79.
- Craig W. Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:Suppl 1:S6-8.
- Verma JS, Gupta Y, Nair D, Manzoor N, Rautela RS, Rai A, Katoch VM. Evaluation of gidB alterations responsible for streptomycin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 2014. pii: dku273.
- Pasipanodya J, Gumbo T. An oracle: antituberculosis pharmacokinetics-pharmacodynamics, clinical correlation, and clinical trial simulations to predict the future. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):24-34.
- Micromedex Healthcare Series. DRUGDEX System. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics, 2014. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
- McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Heydom JD. Drug information 2013. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
- Anonimus. Isoniazid. *Tuberculosis*. 2008; 88(2):112-16.
- Anonimus. Rifampin. *Tuberculosis*. 2008; 88(2):151-54.
- Anonimus. Pyrazinamide. *Tuberculosis*. 2008; 88(2):141-44.
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Switzerland. World Health Organization. 2014.
- Petunjuk teknis manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resisten obat. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia - Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2013.

Lanjutan dari hal. 10

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
- Hansten PD, Horn JR. Drug interactions analysis and management. Missouri: Wolters Kluwer Health, Inc; 2013.
- Zumla A, Nahid P, Cole ST. Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(5):388-404.
- Dawson R, Diacon A. PA-824, moxifloxacin and pyrazinamide combination therapy for tuberculosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(7):927-32.
- Velayutham BV, Allaudeen IS, Sivaramkrishnan GN, Perumal V, Nair D, Chinnaiyan P, et al. Sputum culture conversion with moxifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients in south India. *Clin Infect Dis*. 2014;pii:cii550.
- Kwon YS, Jeong BH, Koh WJ. Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:280-6.
- Diacon AH, Dawson R, van Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. 14-day bactericidal activity of PA-824, bedaquiline, pyrazinamide, and moxifloxacin combinations: a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:986-93.
- Diacon AH, Dawson R, du Bois J, Narunsky K, Venter A, Donald PR, et al. Phase II dose-ranging trial of the early bactericidal activity of PA-824. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(6):3027-31.
- Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, Rahman F, Ramachandran R, Venkatesan P, et al. Randomized clinical trial of thrice-weekly 4-month moxifloxacin or gatifloxacin containing regimens in the treatment of new sputum positive pulmonary tuberculosis patients. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e67030.

Tabel 5 Dosis Obat Anti Tuberkulosis (OAT) untuk TB MDR^{4,5}

Obat	Nama OAT	Dosis Dewasa Harian		Dosis Anak Harian	
		(mg/kg BB)	maksimum (mg)	(mg/kg BB)	maksimum (mg)
1	Etambutol	20-25	2.000	15	-
	Pyrazinamid	30-40	2.000	-	-
2	Amikasin	15-20	1.000	15-22,5	1.000
	Kanamisin	15-20	1.000	15-30	1.000
3	Ofloksasin	15-20	800	Sehari 2x15-20	800
	Levofloksasin	7,5-10	750	7,5-10	750
	Moksifloksasin	7,5-10	400	7,5-10	400
4	Sikloserin	10-20	1.000	Sehari 1-2x10-20	1.000
5	Linezolid	Sehari 2x10-20	Sehari 1-2x300	-	-
	Amoksisilin/ klavulanat	Sehari 3x15	-	-	-
	Klaritromisin	Sehari 2x7,5-15	Sehari 2x500	-	-
	klofazimin	3-5	300	-	-