

PERAN TERAPI PENCEGAHAN TUBERKULOSIS DALAM STRATEGI ELIMINASI TB: KAJIAN NARATIF MENGENAI TINJAUAN REGIMEN, EFEKTIVITAS BIAYA, DAN TANTANGAN IMPLEMENTASI

The Role of Tuberculosis Preventive Treatment in TB Elimination Strategies: A Review of Regimens, Cost-Effectiveness, and Implementation Challenges

Nurlail Jannah Ariftiani¹, Fauna Herawati^{2*}

¹ Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, lail.ariftiani@gmail.com

^{2*} Departemen Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, fauna@staff.ubaya.ac.id

ABSTRACT

Tuberculosis preventive treatment (TPT) is a key intervention in the global tuberculosis (TB) elimination strategy, as it reduces the risk of progression from latent TB infection (LTBI) to active disease, particularly among high-risk populations such as people living with HIV and household contacts of TB patients. This manuscript reviews current TPT regimens based on international guidelines (WHO, CDC, NICE, EU Standards, and the Canadian TB Standards), including long-course isoniazid regimens (6H/9H) and shorter rifamycin-based regimens such as 3HP, 3HR, 4R, and 1HP, which generally demonstrate higher treatment completion rates. From a pharmacological perspective, isoniazid is effective but associated with risks of hepatotoxicity and peripheral neuropathy, whereas rifampicin and rifapentine may lead to clinically relevant drug–drug interactions, particularly with antiretroviral therapy. Evidence from cost-effectiveness analyses indicates that TPT is generally cost-saving and offers substantial public health value by preventing active TB cases and reducing long-term economic burden. Nevertheless, TPT implementation remains challenging due to limitations in ruling out active TB, gaps in identifying and reaching eligible populations, suboptimal adherence to long regimens, adverse drug reactions, complex drug interactions, and logistical barriers including supply chain constraints and inadequate service integration. Strengthening screening systems, ensuring access to shorter regimens, enhancing safety monitoring, and improving supply chain management and programmatic reporting are critical to expanding TPT coverage and maximizing its impact on TB elimination.

Key words: *Tuberculosis Preventive Treatment; TPT; Latent TB Infection; LTBI; cost-effectiveness; implementation challenges.*

ABSTRAK

Terapi Pencegahan Tuberkulosis (*TB Preventive Treatment/TPT*) merupakan intervensi kunci dalam strategi eliminasi TB global karena mampu menurunkan risiko progresi infeksi TB laten menjadi TB aktif, khususnya pada kelompok berisiko tinggi seperti orang dengan HIV dan kontak serumah pasien TB. Manuskrip ini meninjau berbagai regimen TPT berdasarkan pedoman internasional (WHO, CDC, NICE, EU Standards, dan Canadian TB Standards), meliputi regimen isoniazid jangka panjang (6H/9H) serta regimen pendek berbasis rifamisin seperti 3HP, 3HR, 4R, dan 1HP yang cenderung memiliki tingkat penyelesaian terapi lebih baik. Dari aspek farmakologi, isoniazid efektif namun berisiko hepatotoksitas dan neuropati perifer, sedangkan rifampisin/rifapentin berpotensi menimbulkan interaksi obat penting terutama dengan antiretroviral. Kajian efektivitas biaya menunjukkan bahwa TPT umumnya hemat biaya dan bernilai tinggi dalam kesehatan masyarakat karena mampu mencegah kasus TB aktif serta mengurangi beban ekonomi jangka panjang. Namun, implementasi TPT masih menghadapi

tantangan signifikan seperti keterbatasan skrining TB aktif, kesenjangan penjangkauan populasi target, rendahnya kepatuhan pada regimen panjang, risiko efek samping, kompleksitas interaksi obat, serta kendala logistik dan integrasi layanan. Penguatan sistem skrining, ketersediaan regimen pendek, monitoring keamanan obat, serta perbaikan rantai pasok dan pencatatan program menjadi kunci untuk meningkatkan cakupan dan keberhasilan TPT dalam eliminasi TB. **Kata kunci:** Terapi pencegahan tuberkulosis; infeksi TB laten; efektivitas biaya; tantangan implementasi.

PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis telah mengalami perkembangan dari suatu permasalahan klinis yang sebelumnya tidak memiliki relevansi besar terhadap kesehatan masyarakat menjadi komponen penting dalam pilar pertama *Strategy End TB* yang diluncurkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015. Hal ini disebabkan karena individu dengan infeksi TB berperan sebagai reservoir penularan, sehingga penanganan tuberkulosis (TB) menjadi langkah penting dalam upaya eliminasi tuberkulosis secara global [1].

Upaya pencegahan terjadinya TB aktif melalui Terapi Pencegahan Tuberkulosis (*TB Preventive Treatment/TPT*) merupakan salah satu elemen utama dalam pelaksanaan *Strategy End TB* yang dikembangkan oleh WHO. Pertemuan Perserikatan Bangsa-Bangsa (PBB) dalam pertemuan mengenai TB menetapkan sasaran pemberian TPT kepada 30 juta individu selama periode 2018–2022 [2]. Hingga tahun 2021, jumlah penerima TPT baru mencapai sekitar 12,5 juta orang, yang setara dengan 42,0% dari target tersebut [3].

Pada tahun 2021, kawasan Asia Tenggara menyumbang sekitar 45% dari total kasus tuberkulosis di dunia. Jumlah kematian akibat tuberkulosis yang diperkirakan di kawasan ini meningkat sebesar 8,6% pada tahun 2021 dibandingkan dengan tahun 2015. Untuk mempercepat penurunan beban tuberkulosis, penerapan TPT secara optimal menjadi sangat penting di kawasan ini. Sebuah studi pemodelan terbaru menyimpulkan bahwa angka insidensi tuberkulosis tahunan di negara-negara Kawasan Asia Tenggara berpotensi diturunkan sebesar 8,30% dibandingkan dengan tahun 2015 melalui implementasi TPT yang optimal [2,3]. Penerapan terapi TPT secara optimal pada kelompok berisiko tinggi yang telah diidentifikasi seperti orang dengan HIV (ODHIV) dan kontak serumah pasien TB dapat memberikan dampak yang signifikan dalam pengendalian tuberkulosis. Mempertimbangkan manfaat TPT yang telah dibuktikan melalui berbagai penelitian [1,4,5,6]. Pada Tabel 1 memaparkan rekomendasi regimen TPT berdasarkan pedoman dari berbagai sumber.

PEDOMAN PEMBERIAN REGIMEN TPT

Tabel 1. Rekomendasi regimen TPT dari berbagai sumber

Pedoman	Kelompok Penerima TPT	Regimen Obat	Catatan Khusus
WHO 2024 [1]	ODHIV yang tidak menderita TB	6INH atau 9INH atau	1HP untuk ≥13 tahun
	Orang dewasa dan remaja Bayi usia <12 bulan Anak usia ≥12 bulan Semua anak dengan HIV yang berhasil menyelesaikan pengobatan TB	Regimen pendek berbasis rifamisin : 3HP (satu kali seminggu) atau 3HR atau 1HP atau 4R atau 6Lfx	Kehamilan : 6H atau 3HR
	Kontak Serumah dengan Penderita TB (tanpa memandang status HIV) Anak usia <5 tahun		

	Anak usia ≥ 5 tahun, remaja, dan orang dewasa Kelompok Lain yang Berisiko Orang yang akan memulai terapi anti-TNF, pasien dialisis, persiapan transplantasi organ atau hematologi, silikosis Narapidana, tenaga kesehatan, imigran dari negara dengan beban TB tinggi, tunawisma, pengguna narkoba.		
CDC 2023 [7]	Infeksi TB baru (≤ 2 tahun terakhir) Kontak erat kasus TB menular Konversi TST atau IGRA positif baru Anak < 5 tahun dan ODHIV Perlu TPT presumtif / window period prophylaxis Pendatang dari negara dengan insidens TB tinggi Faktor risiko medis yang meningkatkan progresi ke TB aktif Gangguan imunitas (HIV, transplantasi, terapi immunosupresif, kemoterapi, steroid jangka panjang, terapi TNF) Penyakit paru struktural (fibronodular, kelainan foto toraks) Penyakit kronik (silikosis, dialisis) Keganasan (paru, hematologi, gastrointestinal)	4R atau 3HP (satu kali seminggu) Alternatif : 9H atau 9H dua kali seminggu Penggunaan isoniazid diberikan dengan piridoksin	3HP tidak untuk anak < 2 tahun dan wanita hamil Kehamilan : 4R Pasien transplantasi : 9H
UK NICE guideline 2024 [8]	<65 tahun termasuk ODHIV	3HR atau 6H Penggunaan isoniazid diberikan dengan piridoksin	<35 tahun resiko tinggi hepatotoksik : 3HR Resiko interaksi obat dengan rifampisin pada ODHIV atau penerima transplantasi : 6H
EU Standards	ODHIV dengan LTBI	6H atau 9H atau 3HP (satu kali	Hati-hati resiko interaksi obat

for TB Care 2017 [9]	seminggu) atau 3-4HR atau 3- 4R	dengan rifampisin atau rifapentin pada ODHIV dengan terapi ARV
Canadian TB Standards 2022 [10]	Lini pertama : 3HP (satu kali seminggu) atau 4R Lini kedua : 9H Regimen alternatif : 6H atau 9H (dua kali seminggu) atau 3HR	Resisten Isoniazid : 4R Resisten Rifampisin : 9H MDR-TB : 6-9Lfx atau 6-9Mox ODHIV atau pasien transplantasi : 9H Kehamilan : 4R Lanjut usia : 4R atau 3HP (satu kali seminggu) Pasien gangguan ginjal : isoniazid, rifampisin, dan rifapentin tidak perlu penyesuaian dosis

Singkatan : 1HP (1 bulan pemberian rifapentin dan isoniazid setiap hari), 3HP (3 bulan pemberian rifapentin dan isoniazid satu kali seminggu), 3HR (3 bulan pemberian rifampisin dan isoniazid setiap hari), 4R (4 bulan pemberian rifampisin tunggal setiap hari), 6H (6 bulan pemberian isoniazid tunggal setiap hari), 6Lfx (6 bulan pemberian levofloksasin tunggal setiap hari), 3-4HR (3-4 bulan pemberian rifampisin dan isoniazid setiap hari), 3-4R (3-4 bulan pemberian rifampisin setiap hari), 6-9Lfx (6-9 bulan pemberian levofloksasin tunggal setiap hari), 6-9Mox (6-9 bulan pemberian moksifloksasin tunggal setiap hari), ARV (antiretroviral), LTBI (*Latent TB Infection*).

FARMAKOLOGI REGIMEN TPT ISONIAZID

Isoniazid adalah obat antimikobakteri lini pertama yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis, baik pada kondisi infeksi aktif maupun laten, yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) [11]. Keberhasilan isoniazid dalam melawan Mtb berkaitan erat dengan mekanisme kerjanya. Setelah berdifusi secara pasif ke dalam sel Mtb, isoniazid sebagai suatu prodrug diaktifkan oleh enzim katalase-peroksidase KatG sehingga membentuk INH–NAD⁺. Bentuk aktif isoniazid ini bersifat letal karena menghambat enzim-enzim yang berperan penting dalam sintesis asam mikolat dan pembentukan dinding sel bakteri [12]. Obat ini telah dimanfaatkan dalam praktik klinis selama lebih dari enam dekade. Pada kasus TB aktif, terapi standar terdiri atas fase intensif selama dua bulan dengan kombinasi isoniazid, rifampisin, pirazinamid, serta etambutol atau streptomisin, yang kemudian diikuti oleh fase lanjutan selama empat bulan menggunakan isoniazid dan rifampisin [11]. Pada pengobatan TB laten umumnya dilakukan dengan pemberian isoniazid sebagai monoterapi selama 6 atau 9 bulan, atau dalam kombinasi dengan rifapentin selama 3 bulan, khususnya pada individu yang memiliki risiko tinggi mengalami progresi menjadi TB aktif [9]. Beberapa tahun terakhir muncul kekhawatiran terkait

penggunaan isoniazid, seiring laporan dari studi farmakokinetik terbaru yang menunjukkan adanya hepatotoksitas terkait isoniazid pada pasien TB [13]. Efek samping hepatotoksik ini diduga berkaitan dengan polimorfisme genetik bawaan pada pasien yang memengaruhi laju metabolisme obat, khususnya pada enzim N-asetiltransferase 2 (NAT2), sitokrom P450 2E1 (CYP2E1), dan glutathione S-transferase (GST). Enzim-enzim tersebut berperan utama dalam metabolisme dan eliminasi isoniazid, dan gangguan fungsi enzim dapat menyebabkan akumulasi metabolit isoniazid yang bersifat toksik di hati [14].

Neuropati perifer merupakan salah satu efek samping isoniazid yang relatif jarang, namun bermakna secara klinis, terutama pada penggunaan jangka panjang atau pada pasien dengan faktor risiko tertentu [15]. Efek samping ini terjadi akibat gangguan metabolisme vitamin B6 (piridoksin) yang diinduksi oleh isoniazid. Isoniazid membentuk kompleks dengan piridoksal-5-fosfat, bentuk aktif vitamin B6, sehingga menurunkan ketersediaannya sebagai koenzim dalam berbagai reaksi biokimia, khususnya yang berperan dalam sintesis neurotransmitter dan fungsi saraf perifer. Kekurangan piridoksin ini pada akhirnya menyebabkan kerusakan saraf perifer yang bersifat sensorik maupun motorik [16]. Upaya mencegah dan mengurangi kejadian neuropati perifer, suplemen piridoksin telah menjadi strategi pencegahan yang direkomendasikan dalam praktik klinis. Pemberian piridoksin bersama isoniazid dapat membantu mengatasi defisiensi koenzim B6 yang diinduksi oleh metabolit isoniazid, sehingga mengurangi risiko kerusakan saraf perifer. Pedoman terkini dan tinjauan klinis menunjukkan bahwa suplementasi piridoksin secara profilaksis efektif dalam pencegahan neuropati, terutama pada pasien berisiko tinggi seperti malnutrisi, HIV, diabetes, gagal ginjal, alkoholisme, serta pada wanita hamil atau menyusui [1,8].

RIFAMPISIN

Rifampisin adalah antibiotik golongan rifamisin yang digunakan tidak hanya dalam pengobatan tuberkulosis aktif, tetapi juga sebagai salah satu opsi dalam TPT terutama pada individu dengan infeksi laten atau kontak erat pasien TB aktif. Pada regimen TPT, rifampisin dapat digunakan sendiri dalam regimen 4 bulan harian (4R) sebagai alternatif bagi mereka yang tidak cocok dengan terapi isoniazid panjang, atau sebagai bagian dari regimen kombinasi selain rifapentin untuk pencegahan penyakit TB aktif. Rifampisin memiliki sejarah panjang dalam pengobatan TB dan telah menjadi salah satu fondasi farmakologis dalam strategi pencegahan guna menurunkan risiko transisi dari infeksi laten ke kondisi aktif [7,10].

Rifampisin merupakan antibiotik utama dalam pengobatan tuberkulosis yang bekerja dengan menghambat sintesis RNA bakteri. Mekanisme kerjanya terjadi melalui ikatan selektif rifampisin dengan enzim *DNA-dependent RNA polymerase*, khususnya pada subunit β (RpoB) pada Mtb. Ikatan ini menyebabkan terhambatnya proses transkripsi DNA menjadi RNA yang merupakan tahap esensial dalam sintesis protein dan kelangsungan hidup bakteri. Secara molekuler, rifampisin berikatan pada kantong hidrofobik di dalam kanal DNA/RNA pada subunit β RNA polimerase, pada lokasi yang berbeda dari situs aktif katalitik enzim. Ikatan ini tidak menghambat inisiasi transkripsi secara langsung, tetapi menghalangi proses elongasi rantai RNA pada tahap awal. Akibatnya transkrip RNA terhenti setelah terbentuk dua hingga tiga nukleotida karena pembentukan ikatan fosfodiester selanjutnya tidak dapat berlangsung. Hambatan ini menyebabkan kegagalan pembentukan mRNA dan protein esensial bakteri, sehingga mengakibatkan kematian sel bakteri. Mekanisme kerja tersebut menjelaskan sifat bakterisidal rifampisin yang kuat terhadap Mtb, terutama pada bakteri yang sedang aktif bermultiplikasi. Rifampisin memiliki selektivitas tinggi terhadap RNA polimerase bakteri dan tidak menghambat enzim homolog pada sel manusia, sehingga relatif aman digunakan pada dosis terapeutik [17,18]. Namun, resistensi terhadap rifampisin dapat terjadi, terutama akibat mutasi pada gen RpoB yang mengode subunit β RNA polimerase, sehingga mengubah lokasi ikatan rifampisin dan menurunkan efektivitas obat [19].

Rifampisin umumnya ditoleransi dengan baik, tetapi tetap dapat menyebabkan berbagai efek samping yang perlu diperhatikan dalam praktik klinis. Salah satu efek samping yang paling khas

dan sering dijumpai adalah perubahan warna cairan tubuh, seperti urin, keringat, air mata, dan saliva yang menjadi oranye-kemerahan. Rifampisin juga dapat menyebabkan gangguan saluran pencernaan berupa mual, muntah, hilangnya nafsu makan, dan diare. Gejala gastrointestinal ini biasanya ringan dan tidak sampai memaksa penghentian terapi, tetapi tetap perlu diwaspadai terutama pada pasien yang rentan. Efek samping hepatik juga dapat muncul selama terapi rifampisin [1]. Meski lebih jarang dibandingkan isoniazid, rifampisin dapat menimbulkan hepatotoksitas, termasuk peningkatan transaminase yang bersifat sementara hingga hepatitis yang lebih serius, terutama bila diberikan bersamaan dengan obat lain yang juga toksik bagi hati atau pada pasien dengan faktor risiko seperti penyakit hati sebelumnya atau konsumsi alkohol. Reaksi kulit juga dilaporkan, mulai dari gatal dan ruam ringan hingga kejadian yang lebih jarang tetapi serius seperti reaksi hipersensitivitas. Pada beberapa kasus, rifampisin dapat memicu *flu like syndrome* atau manifestasi hipersensitivitas yang melibatkan demam, nyeri otot, atau gangguan hematologis seperti trombositopenia [1,20]. Rifampisin termasuk induktor kuat enzim hati (misalnya CYP3A4) yang dapat menyebabkan interaksi obat signifikan dengan berbagai terapi lain. Peningkatan metabolisme obat-obat lain dapat menurunkan efektivitasnya, seperti pada antikoagulan atau pil kontrasepsi, dan interaksi ini dianggap sebagai bagian penting dari profil efek samping klinis rifampisin [21,22].

Rifampisin adalah induktor kuat enzim dan transporter metabolisme CYP3A4 yang dapat secara signifikan menurunkan kadar plasma banyak ARV, sehingga berpotensi mengurangi efektivitas terapi HIV dan meningkatkan risiko kegagalan virologis. Interaksi serius ini menjadi perhatian utama ketika rifampisin digunakan bersamaan dengan ARV tertentu, termasuk pada konteks TPT pada orang dengan HIV. Beberapa kelas ARV yang tidak boleh dikombinasikan dengan rifampisin karena penurunan kadar obat yang besar adalah *Protease Inhibitor* (PI) dan sebagian besar *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI) generasi lama seperti nevirapine (NVP) serta obat-obat seperti doravirine dan etravirine. Koadministrasi rifampisin dengan PI ritonavir-booster atau dengan NVP menyebabkan berkurangnya konsentrasi plasma ARV di bawah tingkat terapeutik, sehingga kombinasi ini dikontraindikasikan atau tidak dianjurkan dalam praktik klinis. Rifampisin juga dapat mengurangi eksposur terhadap tenofovir alafenamide (TAF) melalui induksi enzim metabolisme dan transporter, sehingga penggunaan TAF bersama rifampisin tidak direkomendasikan tanpa kehati-hatian dan pemantauan virologis yang ketat. ARV lain seperti dolutegravir (DTG) dan raltegravir (RAL) yang merupakan *Integrase Strand Transfer Inhibitors* (INSTI), interaksi dengan rifampisin juga serius, karena rifampisin dapat menurunkan konsentrasi DTG dan RAL, namun interaksi ini dapat dikelola dengan penyesuaian dosis (misalnya meningkatkan frekuensi atau total harian DTG/RAL) jika dikombinasikan dengan rifampisin pada pasien dewasa, sambil tetap memantau respons HIV. Pada ARV lain yaitu efavirenz (EFV), meskipun kadar plasmanya dapat sedikit menurun saat digunakan bersamaan dengan rifampisin, dapat digunakan tanpa penyesuaian dosis khusus pada regimen standar, karena efek induksi enzim oleh efavirenz sendiri bersifat kompleks dan sering masih mempertahankan tingkat terapeutik yang memadai [23,24].

RIFAPENTIN

Rifapentin adalah antibiotik dari golongan rifamisin yang digunakan terutama dalam pencegahan LTBI dan pengobatan tuberkulosis, khususnya dalam regimen pendek seperti 3HP (rifapentin disertai isoniazid sekali mingguan selama 3 bulan) untuk mengurangi risiko berkembangnya TB aktif [1,7,9]. Mekanisme kerja rifapentin mirip dengan rifampisin, yakni menghambat enzim *DNA-dependent RNA polymerase* pada Mtb sehingga sintesis RNA dan produksi protein esensial bakteri terhenti, yang akhirnya menyebabkan kematian bakteri. Mekanisme ini terjadi karena rifapentin dan metabolitnya berikatan dengan *RNA polymerase* bakteri di luar situs aktifnya, sehingga mencegah perpanjangan rantai RNA. Secara farmakokinetik, rifapentin diserap dengan baik setelah pemberian oral, dan kadar absorpsinya dapat bertambah bila dikonsumsi bersama makanan berlemak tinggi [25,26]. Rifapentin memiliki

ikatan protein plasma yang tinggi (97–98%), terutama dengan albumin, serta mengalami metabolisme di hati oleh enzim esterase menjadi metabolit aktif 25-desasetil rifapentin. Sebagian besar obat kemudian diekskresikan melalui feses dan sebagian kecil melalui urin. Salah satu ciri farmakokinetik penting rifapentin adalah waktu paruh eliminasi yang relatif panjang, yaitu sekitar ± 17 jam atau lebih, jauh lebih lama dibandingkan rifampisin, yang mendukung pemberian dosis yang lebih jarang (mingguan) dalam regimen profilaksis LTBI [10,26]. Rifapentin juga menunjukkan adanya peningkatan klirens (autoinduksi) seiring waktu, meskipun relatif lebih kecil dibandingkan rifampisin, dan dapat dipengaruhi oleh status HIV dan kondisi pemberian makanan. Farmakodinamik rifapentin terutama berfokus pada kemampuannya menembus makrofag dan jaringan target, sehingga efektif melawan bakteri baik yang berada di luar maupun di dalam sel, yang merupakan karakteristik penting dalam profilaksis TB laten. Rifapentin dan metabolitnya menunjukkan aktivitas bakterisidal terhadap Mtb baik di dalam maupun di luar sel makrofag manusia. Interaksi obat merupakan aspek penting dalam farmakologi rifapentin karena sifatnya sebagai induktor enzim hati (termasuk CYP3A4, CYP2C8, dan CYP2C9). Induksi ini dapat mempercepat metabolisme obat-obat lain, sehingga berpotensi menurunkan efektivitas terapi bersamaan. Meskipun induksi enzim oleh rifapentin lebih lemah dibanding rifampisin, kehati-hatian tetap diperlukan terutama bila digunakan bersama obat yang memiliki rentang terapi indeks sempit [1,26,27].

EFEKTIVITAS BIAYA PEMBERIAN TPT

Pemberian TPT tidak hanya efektif secara klinis untuk mengurangi risiko berkembangnya TB aktif pada individu dengan LTBI atau kelompok berisiko tinggi seperti ODHIV atau kontak serumah, tetapi juga terbukti memberikan manfaat yang besar dengan biaya yang relatif efisien bagi sistem kesehatan. Menurut analisis ekonomi, pasien yang menerima TPT dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima, pengobatan pencegahan menunjukkan bahwa meskipun ada biaya awal untuk skrining dan pengobatan, pengeluaran tersebut masih sebanding dengan manfaat kesehatan yang diperoleh, seperti penurunan kasus TB aktif dan perbaikan kualitas hidup. Secara teknis berbagai model ekonomi menghitung rasio biaya per manfaat Kesehatan misalnya biaya tambahan per *quality-adjusted life-year* (QALY) atau per *disability-adjusted life-year* (DALY) yang dihindarkan dan menemukan bahwa TPT berada di bawah batas ambang yang dianggap layak secara ekonomi di banyak konteks global [28].

Salah satu studi terbaru yang menggunakan model dinamis di China menunjukkan bahwa strategi pemberian TPT kepada semua populasi yang direkomendasikan WHO dapat secara signifikan menurunkan angka kejadian TB aktif dalam jangka panjang dan lebih hemat biaya dibandingkan tidak ada pencegahan sama sekali. Analisis ini memaparkan, lima regimen TPT yang dibandingkan semuanya menunjukkan rasio biaya terhadap manfaat yang termasuk dalam kategori ekonomis misalnya sekitar US \$154 hingga US \$910 per QALY yang diperoleh. Secara umum masih dianggap efisien menurut kriteria kesehatan ekonomi setempat. Studi ini juga menemukan bahwa regimen kombinasi seperti isoniazid ditambah rifampisin (3HR) memberikan manfaat kesehatan yang besar dengan biaya paling efisien di antara pilihan lain [28].

Penelitian lain yang menilai perluasan TPT pada kontak serumah dan ODHIV di sejumlah negara berisiko tinggi melaporkan bahwa pengembangan TPT dapat mencegah sejumlah besar kasus TB aktif dan kematian, dengan biaya relatif rendah per DALY yang dihindarkan, seperti sekitar US \$22 per DALY pada kontak usia <5 tahun. Temuan ini menunjukkan bahwa TPT tidak hanya bermanfaat secara klinis tetapi juga ekonomis, terutama ketika diberikan kepada populasi yang sangat berisiko untuk berkembangnya penyakit aktif [29]. Meta-analisis lain yang meninjau banyak studi model di berbagai negara menguatkan temuan ini, hampir semua studi dalam tinjauan tersebut melaporkan bahwa pemberian TPT kepada ODHIV lebih hemat biaya dibandingkan tidak memberikan TPT, dengan biaya rata-rata per orang relatif rendah dan manfaat pencegahan TB yang signifikan. Hal ini konsisten di berbagai kelompok pendapatan

negara, meskipun angka pastinya bervariasi tergantung konteks ekonomi dan cakupan terapi [30].

Secara keseluruhan, penelitian efektivitas biaya menunjukkan bahwa TPT adalah intervensi yang hemat biaya dan bernilai tinggi dalam konteks kesehatan masyarakat, memberikan manfaat kesehatan yang besar (misalnya mengurangi kasus TB aktif dan kecacatan) dengan biaya tambahan yang masih terjangkau dibandingkan opsi tidak memberikan pencegahan sama sekali. Hasil-hasil ini memberikan dasar kuat untuk kebijakan kesehatan dalam memperluas cakupan TPT, terutama bagi populasi berisiko tinggi dan sebagai bagian dari strategi global menuju eliminasi TB.

TANTANGAN DAN IMPLEMENTASI

Meskipun TPT telah direkomendasikan secara luas oleh berbagai pedoman internasional dan terbukti efektif menurunkan risiko progresi infeksi TB laten menjadi TB aktif, implementasi TPT di lapangan masih menghadapi berbagai tantangan. Hambatan ini terjadi pada berbagai level, mulai dari aspek klinis dan farmakoterapi, faktor pasien, hingga kesiapan sistem pelayanan kesehatan. Kesenjangan implementasi tersebut turut menjelaskan mengapa cakupan TPT global belum optimal meskipun bukti efektivitas dan manfaat programatikanya semakin kuat [1,2]. Tantangan utama dalam implementasi TPT adalah proses skrining dan eksklusi TB aktif sebelum pemberian terapi pencegahan. Pada praktiknya, skrining TB aktif memerlukan evaluasi gejala, pemeriksaan radiologi, serta uji mikrobiologi tertentu yang ketersediaannya belum merata, khususnya di fasilitas layanan primer. Pada kelompok berisiko tinggi seperti ODHIV, gejala TB sering tidak khas sehingga meningkatkan risiko TB aktif tidak terdeteksi. Kondisi ini menyebabkan tenaga kesehatan cenderung menunda pemberian TPT karena khawatir monoterapi diberikan pada pasien TB aktif, yang dapat berkontribusi terhadap keterlambatan diagnosis serta potensi resistensi obat [1,31]. Tantangan implementasi juga muncul dalam hal identifikasi dan penjangkauan populasi target, terutama pada kontak serumah penderita TB dan kelompok berisiko lain yang direkomendasikan menerima TPT. Penelusuran kontak (*contact tracing*) sering tidak optimal akibat keterbatasan sumber daya manusia, beban kerja petugas, stigma TB di masyarakat, serta keterbatasan sistem pencatatan dan pelaporan yang terintegrasi. Hambatan ini menyebabkan sebagian individu yang memenuhi kriteria TPT tidak teridentifikasi atau tidak terhubung dengan layanan kesehatan untuk memulai terapi pencegahan [1,4].

Hambatan berikutnya adalah masalah kepatuhan (*adherence*) dan penyelesaian terapi (*treatment completion*). Regimen isoniazid jangka panjang (6H/9H) masih digunakan luas di berbagai program karena ketersediaannya relatif lebih baik, namun durasi terapi yang panjang sering menyebabkan kejenuhan pasien dan meningkatkan risiko putus obat. Pasien dengan LTBI umumnya tidak merasakan gejala sehingga motivasi untuk menjalani terapi pencegahan cenderung lebih rendah dibandingkan pasien TB aktif. Regimen pendek berbasis rifamisin (misalnya 3HP, 3HR, 4R) semakin direkomendasikan karena dapat meningkatkan *completion rate*, namun implementasinya sangat dipengaruhi oleh ketersediaan obat serta kesiapan sistem monitoring [1,32]. Apek farmakoterapi, implementasi TPT juga dipengaruhi oleh risiko efek samping dan kebutuhan monitoring keamanan obat. Isoniazid berisiko menyebabkan hepatotoksitas dan neuropati perifer, sehingga membutuhkan pemantauan klinis dan pemberian piridoksin pada kelompok tertentu. Rifamisin (rifampisin/rifapentin) umumnya ditoleransi lebih baik, namun tetap dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas atau gangguan hepatic pada sebagian pasien. Ketidaksiapan fasilitas dalam melakukan pemantauan laboratorium (misalnya pemeriksaan fungsi hati), keterbatasan sistem farmakovigilans, serta kekhawatiran tenaga kesehatan terhadap efek samping dapat menurunkan kepercayaan diri dalam pemberian TPT, sehingga cakupan terapi pencegahan menjadi terbatas [1,13].

Tantangan lain yang sangat signifikan adalah interaksi obat, terutama pada kelompok ODHIV yang menjalani terapi antiretroviral (ARV). Rifampisin dan rifapentin merupakan induktor enzim metabolisme hati (terutama CYP3A4) yang dapat menurunkan kadar berbagai obat, termasuk

beberapa ARV, kontrasepsi hormonal, serta obat komorbid lain. Kompleksitas interaksi ini menuntut pengetahuan klinis yang memadai untuk memilih regimen yang sesuai dan aman. Pada kondisi tertentu, interaksi obat dapat membatasi pilihan regimen berbasis rifamisin sehingga pasien tetap diberikan regimen INH jangka panjang meskipun adherence lebih rendah [1,22,24]. Aspek sistem kesehatan, hambatan implementasi TPT mencakup ketersediaan obat, rantai pasok (*supply chain*), serta integrasi layanan. Regimen seperti 3HP memerlukan ketersediaan rifapentin yang belum merata di banyak setting, sehingga program sering menghadapi kendala stok dan ketidakstabilan distribusi. Layanan TB dan HIV di beberapa fasilitas masih berjalan secara terpisah, menyebabkan alur pelayanan TPT tidak efisien, misalnya rujukan berulang, keterlambatan terapi, atau hilangnya pasien dalam proses *follow-up*. Pencatatan dan pelaporan TPT juga belum sekuat program pengobatan TB aktif, sehingga monitoring indikator seperti angka inisiasi dan completion rate sering tidak optimal [1,3].

Secara keseluruhan, implementasi TPT membutuhkan penguatan strategi pada berbagai aspek, termasuk peningkatan kapasitas skrining TB aktif, perluasan penjangkauan populasi target, pemilihan regimen yang mendukung kepatuhan, penguatan monitoring keamanan obat dan manajemen interaksi obat, serta perbaikan sistem logistik dan integrasi layanan. Upaya ini penting agar manfaat TPT yang terbukti efektif dan lebih hemat biaya dapat tercapai secara maksimal dalam program eliminasi TB, khususnya pada populasi berisiko tinggi [1,2,3].

SIMPULAN

Terapi Pencegahan Tuberkulosis (*TB Preventive Treatment/TPT*) merupakan intervensi yang sangat penting dalam strategi eliminasi TB karena efektif menurunkan risiko progresi infeksi TB laten menjadi TB aktif, terutama pada populasi berisiko tinggi seperti orang dengan HIV dan kontak serumah penderita TB. Berbagai regimen TPT telah direkomendasikan oleh pedoman internasional, dengan kecenderungan peningkatan penggunaan regimen pendek berbasis rifamisin (misalnya 3HP, 3HR, 4R, dan 1HP) karena menawarkan durasi terapi lebih singkat dan tingkat penyelesaian pengobatan yang lebih tinggi dibandingkan regimen isoniazid jangka panjang (6H/9H). Pada aspek ekonomi kesehatan, sebagian besar bukti menunjukkan bahwa TPT lebih hemat biaya (*cost-effective*) dan berpotensi mengurangi beban biaya kesehatan masyarakat melalui pencegahan kasus TB aktif dan penurunan transmisi. Implementasi TPT masih menghadapi tantangan penting, meliputi keterbatasan skrining TB aktif, kesenjangan penjangkauan kelompok sasaran, kepatuhan pasien, risiko efek samping, kompleksitas interaksi obat (khususnya pada ODHIV), serta kendala logistik dan integrasi layanan. Keberhasilan TPT dalam mendukung eliminasi TB memerlukan penguatan sistem kesehatan melalui peningkatan kapasitas skrining, pemilihan regimen yang sesuai dan aman, pemantauan efek samping, ketersediaan obat yang berkelanjutan, serta integrasi program TB dan HIV agar cakupan dan keberhasilan terapi pencegahan dapat ditingkatkan secara optimal.

DAFTAR RUJUKAN

1. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment, second edition. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. Global tuberculosis report, World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>, 2022. (Accessed 18 January 2026).
3. A situational analysis of programmatic management of TB preventive treatment in the WHO South-East Asia Region. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228059>. Accessed on 18 January 2026.
4. Zhou G, Luo S, He J, Chen N, Zhang Y, Cai S, Guo X, Chen H, Song C. Effectiveness and safety of tuberculosis preventive treatment for contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(2):189–196. doi:10.1016/j.cmi.2023.09.015.

5. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Ntakpé JB, et al. Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(11):e1080-9. doi:10.1016/S2214-109X(17)30372-8.
6. Bruins WS, Leth F van. Effect of secondary preventive therapy on recurrence of tuberculosis in HIV-infected individuals: a systematic review. *Infect Dis*. 2017;49(3):161-9. doi:10.1080/23744235.2016.1262059.
7. BC Centre for Disease Control. Communicable Disease Control Manual: Chapter 4: Tuberculosis. Section 6: TB Preventive Treatment. Vancouver (BC): Provincial Health Services Authority; 2023 Oct.
8. National Institute of Health and Care Excellence. Tuberculosis: NICE guideline (NG33). London: NICE; 2016.
9. European Respiratory Society (ERS); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *European Union Standards for Tuberculosis Care: 2017 update*. Lausanne: European Respiratory Society; 2017.
10. Alvarez G, Pease C, Menzies D. Chapter 6 of the Canadian Tuberculosis Standards: Tuberculosis preventive treatment in adults. In: Canadian Tuberculosis Standards, 8th edition (2022)
11. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment and care. Geneva: World Health Organization; 2025.
12. Babu D, Morgan AG, Reiz B, Whittall RM, Almas S, Lacy P, Siraki AG. Eosinophil peroxidase oxidizes isoniazid to form the active metabolite against *Mycobacterium tuberculosis*, isoniazid-NAD. *Chemico-Biological Interactions*. 2019;305:48-53. doi:10.1016/j.cbi.2019.03.019.
13. Melnychuk L, Perlman-Arrow S, Lisboa Bastos M, Menzies D. A systematic review and meta-analysis of tuberculous preventative therapy adverse events. *Clin Infect Dis*. 2023;77(2):287-94. doi:10.1093/cid/ciad246.
14. Jaramillo-Valverde L, Levano KS, Tarazona DD, Capristano S, Zegarra-Chapoñan R, Sanchez C, Yufra-Picardo VM, Tarazona-Santos E, Ugarte-Gil C, Guio H. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms and antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Peruvian patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2022 Aug;10(8):e1987.
15. Campbell, J.R.; Trajman, A.; Cook, V.J.; Johnston, J.C.; Adjobimey, M.; Ruslami, R.; Eisenbeis, L.; Fregonese, F.; Valiquette, C.; Benedetti, A.; et al. Adverse events in adults with latent tuberculosis infection receiving daily rifampicin or isoniazid: Post-hoc safety analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Infect. Dis*. 2020, 20, 318–329.
16. Hadtstein F, Vrolijk M. Vitamin B-6-induced neuropathy: exploring the mechanisms of pyridoxine toxicity. *Adv Nutr*. 2021;12(5):1911–1929. doi:10.1093/advances/nmab033.
17. Bhagyaraj E, Tiwari D, Ahuja N, Nanduri R, Saini A, et al. A human xenobiotic nuclear receptor contributes to nonresponsiveness of *Mycobacterium tuberculosis* to the antituberculosis drug rifampicin. *J Biol Chem* 2018;293:3747–3757.
18. Chojnacki M, Philbrick A, Wucher B, Reed JN, Tomaras A, et al. Development of a broad-spectrum antimicrobial combination for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* corneal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:18–63.
19. Zhu J- H, Wang B- W, Pan M, Zeng Y- N, Rego H, et al. Rifampicin can induce antibiotic tolerance in mycobacteria via paradoxical changes in rpoB transcription. *Nat Commun* 2018;9:4218.
20. Dhar G, McColl J, Kitai I, Levy DM, Verstegen RHJ. Rifampin-induced flu-like syndrome with shock in a patient with tuberculosis infection. *CMAJ*. 2023;195(34):E1151-E1153. doi:10.1503/cmaj.230317.
21. Wiesinger H, Klein S, Rottmann A, Nowotny B, Riecke K, Gashaw I, Brudny-Klöppel M, Fricke R, Höchel J, Friedrich C. The effects of weak and strong CYP3A induction by rifampicin on

- the pharmacokinetics of five progestins and ethinylestradiol compared to midazolam. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):798-807. doi:10.1002/cpt.1848.
22. Stemkens R, de Jager V, PanACEA Consortium, Dawson R, Diacon AH, Narunsky K, Padayachee SD, Boeree MJ, van Beek SW, Colbers A, Coenen MJH, Svensson EM, Fuhr U, Phillips PPJ, Te Brake LHM, Aarnoutse RE. Drug interaction potential of high-dose rifampicin in patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(10):e00683-23. doi:10.1128/aac.00683-23.
 23. WHO Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection: Recommendations for a Public Health Approach. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 20216.
 24. Sinxadi PZ, Khoo SH, Boffito M. Pharmacokinetic interactions of modern antiretroviral therapy. *AIDS.* 2021;35(Suppl 2):S145–S151. doi:10.1097/QAD.0000000000002950.
 25. Mosaei H, Zenkin N. Inhibition of RNA polymerase by rifampicin and rifamycin-like molecules. *EcoSal Plus.* 2020;9(1):10.1128/ecosalplus.ESP-0017-2019. doi:10.1128/ecosalplus.ESP-0017-2019.
 26. Hibma JE, Radtke KK, Dorman SE, Jindani A, Dooley KE, Weiner M, McIlleron HM, Savic RM. Rifapentine population pharmacokinetics and dosing recommendations for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):866-877. doi:10.1164/rccm.201912-2489OC.
 27. Zheng C, Hu X, Zhao L, Hu M, Gao F. Clinical and pharmacological hallmarks of rifapentine's use in diabetes patients with active and latent tuberculosis: do we know enough? *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2957–2968. doi:10.2147/DDDT.S146506.
 28. Jiang H, Li R, Zhang T, Wang Q, Liu H, Hua Z, Zhang S, Zheng X, Zhuang G, Shen M. Cost-effectiveness of preventive treatment regimens for latent tuberculosis infection among key community-level populations. *BMC Med.* 2025;23:593. doi:10.1186/s12916-025-04413-3.
 29. Ryckman T, Weiser J, Gombe M, Turner K, Soni P, Tarlton D, Mazhidova N, Churchyard G, Chaisson RE, Dowdy DW. Impact and cost-effectiveness of short-course tuberculosis preventive treatment for household contacts and people with HIV in 29 high-incidence countries: a modelling analysis. *Lancet Glob Health.* 2023;11(8):e1205-e1216. doi:10.1016/S2214-109X(23)00251-6.
 30. Uppal A, Rahman S, Campbell JR, Oxlade O, Menzies D. Economic and modeling evidence for tuberculosis preventive therapy among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003712. doi:10.1371/journal.pmed.1003712.
 31. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
 32. Pease C, Hutton B, Yazdi F, Wolfe D, Hamel C, Barbeau P, Skidmore B, Moher D, Menzies D, Alvarez GG. Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared with other regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):265. doi:10.1186/s12879-017-2387-6.



Letter Of Acceptance (LOA)

No: 0780/Mahesa.S3/7/2026

Yang Bertanda Tangan Dibawah Ini Pimpinan Redaksi Pengelola Mahesa: Malahayati Health Student Journal, Telah Menerima Artikel:

Nama : Nurlail Jannah Ariftiani

Judul : Peran Terapi Pencegahan Tuberkulosis Dalam Strategi Eliminasi Tb: Kajian Naratif Mengenai Tinjauan Regimen, Efektivitas Biaya, Dan Tantangan Implementasi

Institusi : Universitas Surabaya

Menyatakan Bahwa Artikel Di Atas Telah “Diterima” Dan Sedang Diproses Sesuai Prosedur Penyuntingan Jurnal Mahesa: Malahayati Health Student Journal Dan Akan Di Terbitkan pada Volume 7 No 2 2027.

Demikian Surat Pernyataan Ini Dibuat Dan Dapat Dipergunakan Sebagaimana Mestinya.

Bandar Lampung, 20 Juli 2026
Manager Editor



Dr. Usastiawaty C.A.S. Isnainy, S.Kep.,Ners.,M.Kes
Id Scopus: 57223040162

Penerbit:
Universitas Malahayati Lampung
Jalan Pramuka No. 27 Kemiling, Bandar Lampung
Email : Mahesa@Malahayati.Ac.Id
Web : [Http://Ejurnalmalahayati.Ac.Id/Index.Php/Mahesa](http://Ejurnalmalahayati.Ac.Id/Index.Php/Mahesa)
Terakreditasi Sinta 3 No: 152/E/Kpt/2023