



Akreditasi PB IDI-4 SKP

Tatalaksana Tuberkulosis Resistensi Ganda (MDR-TB) pada Anak

Wiendo Syah Putra Yahya,* Heidy Agustin,* Faisal Yunus,* Darmawan B Setyanto**

*Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUP Persahabatan

**Divisi Respirologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RSUPN Ciptomangunkusumo Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Prevalensi MDR-TB pada anak meningkat cepat dibandingkan dengan dekade sebelumnya. Regimen pengobatan MDR-TB pada anak menggunakan OAT lini kedua yang kurang efektif, lebih banyak efek samping, rasio toksisitas dengan terapeutik yang lebih sempit dan waktu pengobatan yang lebih lama. Pemantauan pasien MDR-TB anak dilakukan secara ketat terhadap gejala klinis, foto toraks, biakan M.tb, sputum BTA, dan pemeriksaan darah secara teratur.

Kata kunci: MDR-TB anak, OAT lini kedua, pemantauan

ABSTRACT

The prevalence of paediatric MDR-TB is increasing rapidly compared with the previous decade. The second-line anti-tuberculosis drugs treatment regimens for paediatric MDR-TB are less effective, have more side effects, narrower toxicity and therapeutic ratio and need longer period of therapy. The monitoring of paediatric MDR-TB should be done regularly and strictly on clinical, radiographic, M.tb culture, acid-fast bacilli sputum, and blood tests. **Wiendo Syah Putra Yahya, Heidy Agustin, Faisal Yunus, Darmawan B Setyanto. Management of MDR-TB in Children**

Keywords: Monitoring, paediatric MDR-TB, second-line anti-tuberculosis drugs

PENDAHULUAN

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) memperkirakan 12 juta penduduk di dunia telah terinfeksi tuberkulosis (TB) dengan sekitar 650.000 kasus *multidrug-resistant tuberculosis* (MDR-TB). Tuberkulosis pada anak diperkirakan mencapai 10-15% seluruh pasien TB. Kasus MDR-TB anak yang tertinggi dilaporkan berasal dari beberapa negara berpendapatan rendah. Di beberapa wilayah insidens MDR-TB meningkat cepat 3 kali lipat, misalnya dari 2,3% menjadi 7,3% di Western Cape, Afrika Selatan, dalam kurun waktu 15 tahun terakhir. Kasus MDR-TB pada anak sering tidak terdiagnosis.¹ Data tentang MDR-TB pada anak yang masih terbatas menunjukkan fakta bahwa biakan *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) dan uji sensitivitas obat masih jarang dikerjakan, karena sulit mendapatkan spesimen yang representatif dan jumlah kuman M.tb

yang sedikit.² Pemeriksaan sputum dan biakan kuman M.tb direkomendasikan untuk memantau respons pengobatan.^{1,3} Moksifloksasin memiliki aktivitas bakterisidal terhadap M.tb, sehingga digunakan dalam pengobatan MDR-TB atau pasien intoleransi terhadap OAT.⁵ Linezolid dapat digunakan dalam pengobatan MDR-TB tetapi efikasinya belum jelas.⁶ Tinjauan pustaka ini membahas tentang pengobatan MDR-TB pada anak.

DEFINISI

Tuberkulosis resistensi ganda adalah infeksi kuman M.tb yang resisten terhadap rifampisin dan isoniazid dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain. *Mycobacterium tuberculosis* dikatakan resisten jika 1% atau lebih kuman dalam suatu populasi resisten terhadap obat pada kadar yang dianjurkan.

Resistensi terhadap OAT secara umum dibagi menjadi:^{7,8}

1. Resistensi primer adalah resistensi pada pasien yang sebelumnya tidak pernah mendapatkan pengobatan OAT atau telah mendapatkan pengobatan OAT kurang dari satu bulan
2. Resistensi inisial adalah apabila resistensi pada pasien yang riwayat pengobatan OAT sebelumnya tidak diketahui pasti.
3. Resistensi sekunder adalah resistensi pada pasien yang telah memiliki riwayat pengobatan OAT minimal 1 bulan.

Resistensi M.tb terhadap OAT secara khusus dibagi menjadi lima kategori yaitu:⁶

1. *Mono-resistance* adalah resistensi terhadap salah satu OAT.
2. *Poly-resistance* adalah resistensi terhadap lebih dari satu OAT selain kombinasi



isoniazid dan rifampisin.

3. *Multidrug-resistance* (MDR) adalah resistensi sedikitnya terhadap isoniazid dan rifampisin.
4. *Extensive drug-resistance* (XDR) adalah TB-MDR disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan sedikitnya salah satu OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin, dan amikasin).
5. *Total drug resistance* (TDR) adalah resistensi baik terhadap OAT lini pertama maupun lini kedua. Tidak ada lagi obat yang bisa dipakai pada kondisi ini.

Rifampisin dan isoniazid merupakan dua obat yang sangat penting pada pengobatan TB dengan strategi *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS). Jika isoniazid dan rifampisin sudah tidak sensitif lagi maka angka kesembuhan akan menurun, lama terapi menjadi lebih dari dua kali lipat dan kemungkinan toksisitas obat meningkat.

EPIDEMIOLOGI

WHO memperkirakan terdapat 650.000 kasus MDR-TB di dunia pada tahun 2012; 3,7% kasus MDR-TB berasal dari kelompok penduduk yang baru terdiagnosis TB dan sekitar 20% kasus MDR-TB berasal dari kelompok yang sebelumnya sudah pernah mendapat pengobatan TB. WHO juga melaporkan pada tahun 2012 jumlah penderita TB di Indonesia terbanyak nomor 4 di dunia dengan perkiraan 450.000 kasus TB baru setiap tahunnya. Laporan WHO tahun 2013 mendapatkan 622 kasus dicurigai MDR-TB (41 kasus TB baru, 557 kasus TB kambuh) di Indonesia selama tahun 2012. Sekitar 1,4% kasus TB baru di Indonesia adalah kasus MDR-TB, sedangkan untuk kasus TB kambuh sebanyak 29% adalah kasus MDR-TB. Indonesia berada di peringkat ke-9 dari 27 negara dengan beban MDR-TB terbanyak di dunia (WHO, 2012).⁹

Pola kasus MDR-TB di RSUP Persahabatan tahun 1995-1997 terdiri dari 4,6-5,8% resistensi primer dan 22,9%-26,07% resistensi sekunder. Sutoyo, dkk. meneliti 3.727 pasien Poliklinik Paru di RSUP Persahabatan, dan mendapatkan 554 pasien terdiagnosis MDR-TB selama tahun 2005-2007 dengan kekerapan sebesar 14,86%. Terbanyak adalah resistensi sekunder, yaitu sebesar 77,2%, sedangkan resistensi primer sebesar 22,8%.^{10,11} Peningkatan morbiditas ataupun mortalitas kasus MDR-TB diduga disebabkan oleh faktor pasien,

seperti berobat tidak teratur, kurangnya informasi, masalah keuangan, transportasi, dan lain-lain; faktor pemberi pelayanan kesehatan seperti panduan pengobatan tidak adekuat, menambahkan satu obat pada panduan yang gagal, pengobatan tidak berdasarkan uji kepekaan, tidak ada *monitoring* dan faktor sistem pelayanan kesehatan seperti ketidaktersediaan obat, kualitas obat dan kondisi penyimpanan obat yang buruk, organisasi yang lemah, tidak mendapat dukungan dana yang cukup, tidak ada sosialisasi pedoman pengobatan, serta terbatasnya fasilitas laboratorium mikrobiologi, sehingga MDR-TB merupakan fenomena buatan manusia akibat buruknya pelayanan dan sistem kesehatan.¹²

PENGobatan TUBERKULOSIS RESISTENSI GANDA (MDR-TB)

Pertimbangan dalam pengobatan tuberkulosis resisten obat bervariasi tergantung sumber daya yang ada. Negara berpendapatan tinggi disarankan menggunakan rejimen pengobatan individual sesuai kebutuhan pasien, sedangkan di negara berpendapatan rendah dengan sumber daya terbatas disarankan menerapkan pedoman pengobatan standar dengan obat lini kedua.¹³ Strategi pengobatan MDR-TB adalah tiga pendekatan pengobatan, yaitu panduan standar, panduan empiris, dan panduan individual, sesuai masing-masing pasien. Berikut definisi masing-masing panduan tersebut, yaitu:¹⁴

1. **Panduan standar** adalah panduan yang didesain atas dasar data *drugs resistancy survey* (DRS) yang mewakili pengobatan khusus karena tidak tersedianya hasil uji kepekaan individual. Dugaan MDR-TB harus dikonfirmasi terlebih dahulu melalui uji kepekaan obat bila mungkin. Semua pasien akan menerima pengobatan dengan regimen standar sebagai berikut:
6 Z-(E)-Km-Lfx-Eto-Cs/18 Z-(E)-Lfx-Eto-Cs
(Z: Pirazinamid, E: Etambutol, Km: Kanamisin, Lfx: Levofloksasin, Eto: Etionamid, Cs: Sikloserin.) Etambutol tidak diberikan jika terbukti resisten.
2. **Panduan empiris** adalah panduan yang disesuaikan secara individual berdasarkan riwayat pengobatan antituberkulosis sebelumnya dengan mempertimbangkan data survei DRS. Biasanya panduan empirik ini disesuaikan setelah ada hasil

uji sensitivitas obat.

3. **Panduan individual** adalah panduan yang disesuaikan dengan riwayat penggunaan antituberkulosis sebelumnya dan data uji sensitivitas obat pasien.

Pengobatan pasien MDR-TB lebih sulit dan lebih lama, pada kondisi tertentu dapat mencapai 24 bulan dengan tingkat keberhasilan lebih rendah. Obat yang digunakan lebih mahal dan mempunyai aktifitas anti-mikobakterium lebih rendah dibandingkan rifampisin dan isoniazid. Kriteria utama OAT untuk MDR-TB berdasarkan data farmakologi dibagi menjadi 3 kelompok OAT, yaitu obat dengan aktivitas bakterisid (aminoglikosida, tionamid, dan pirazinamid yang bekerja pada pH asam), obat dengan aktivitas bakterisid rendah (fluorokuinolon), dan obat dengan aktivitas bakteriostatik (etambutol, sikloserin, dan PAS).

Gagal pengobatan pada penderita MDR-TB menyebabkan kuman resisten akan menulari orang-orang sekitar dan memiliki risiko terjadi resistensi primer atau pasien tertular kuman yang telah resisten.

Regimen standar pengobatan MDR-TB di Indonesia saat ini adalah kombinasi pirazinamid, etambutol, kanamisin, levofloksasin, etionamid, dan sikloserin selama 6 bulan dilanjutkan dengan pirazinamid, etambutol, levofloksasin, etionamid, dan sikloserin. Pemberian obat suntik atau fase intensif yang direkomendasikan adalah berdasarkan konversi biakan M.tb. Obat suntik diteruskan sekurang-kurangnya 6 bulan dan minimal 4 bulan setelah hasil sputum atau biakan M.tb pertama menjadi negatif. Pendekatan individual termasuk hasil biakan, sputum BTA, foto toraks, dan keadaan klinis pasien juga dapat membantu klinisi untuk memutuskan penghentian pemakaian obat suntik. Lama pengobatan MDR-TB yang direkomendasikan adalah meneruskan pengobatan minimal 18 bulan setelah konversi biakan kuman M.tb. Belum terdapat data yang mendukung pengurangan lama pengobatan. Pengobatan lebih dari 24 bulan dapat dilakukan pada kasus kronik dengan kerusakan paru luas. Strategi program pengobatan MDR-TB sebaiknya berdasarkan data uji kepekaan dan frekuensi penggunaan OAT di negara tersebut. Pemberian OAT yang benar dan diawasi dengan baik merupakan



salah satu kunci penting mencegah dan mengatasi masalah TB resistensi ganda. Konsep DOTS (*Directly Observed Treatment, Short-course*) merupakan salah satu upaya penting dalam menjamin keteraturan berobat pasien dan menanggulangi masalah tuberkulosis khususnya resistensi ganda.⁷

TUBERKULOSIS RESISTENSI GANDA (MDR-TB) PADA ANAK

Data prevalensi MDR-TB pada anak masih terbatas. Pada tahun 2005-2007 di Cape Town, Afrika Selatan, prevalensi MDR-TB pada anak 6,7% meningkat dibandingkan data satu dekade sebelumnya, yaitu sekitar 2,3%. Penelitian Fairlie, dkk. menunjukkan prevalensi MDR-TB pada 148 pasien TB paru anak di Cape Town adalah sekitar 8,8%.¹⁵

Prevalensi MDR-TB pada anak sulit ditentukan karena biakan kuman *M.tb* dan uji kepekaan obat tidak rutin dilakukan di daerah dengan prevalensi tinggi. Data saat ini menunjukkan kecenderungan peningkatan prevalensi MDR-TB pada anak.¹⁶ Kasus MDR-TB pada anak sering merupakan MDR-TB primer berarti ditularkan dari orang dewasa. Tuberkulosis paru pada anak cenderung berbentuk pausibasiler yang sulit didiagnosis karena gejala klinisnya tidak khas. Biakan *M.tb* dari sputum dapat negatif pada 50% anak TB paru aktif. Masalah penegakan diagnosis TB paru pada anak adalah jumlah kuman sedikit, sulit mendapatkan sputum yang representatif, dan lebih banyak kasus ekstraparu terutama pada usia di bawah lima tahun. Pertimbangan diagnosis MDR-TB secara bakteriologis melalui biakan dan uji sensitivitas obat. Foto toraks dan

CT-scan dapat membantu proses diagnosis. Hal terpenting adalah riwayat kontak erat dengan pasien TB paru dewasa dengan BTA positif atau MDR-TB. Pemeriksaan seperti *Gen Xpert* dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis MDR-TB.¹⁷

Rekomendasi panduan pengobatan MDR-TB pada anak, yaitu:^{2,17}

1. Pemberian tiga macam obat yang cukup efektif dengan mempertimbangkan rendahnya jumlah kuman dan risiko resistensi obat.
2. Menggunakan pola uji sensitivitas obat pada pasien dewasa bila pola uji sensitivitas obat pada anak tidak tersedia. Pengobatan yang mengacu pada indeks uji sensitivitas dewasa dapat sama efektifnya pada anak.
3. Obat injeksi dan fluorokuinolon tetap dipertimbangkan sebagai obat inti pengobatan MDR-TB anak.
4. Tambahkan satu atau dua obat dalam kelompok 4, yaitu Eto dan Cs, dengan tetap memperhatikan obat yang berbeda dan resistensi silang.
5. Pengobatan diberikan 6 hari setiap minggu selama 12-18 bulan. Lama pengobatan pada anak sampai saat ini masih belum disepakati. Lama pengobatan pada MDR-TB anak dengan kavitas ataupun ekstraparu berat dapat mengacu kepada lama pengobatan pasien dewasa.

Fluorokuinolon tidak direkomendasikan pada anak dengan usia muda karena risiko artropati pada hewan percobaan; harus diberikan setelah *informed consent* yang jelas kepada

orang tua pasien. Setiap orang tua atau pengasuh harus melaporkan setiap tanda atau gejala toksisitas seperti nyeri ekstremitas, bengkak, dan keterbatasan gerak sendi. Obat injeksi harus diberikan pada pengobatan MDR-TB anak seperti pengobatan MDR-TB orang dewasa. Anak-anak yang mendapat aminoglikosida dan kapreomisin harus dipantau untuk fungsi pendengaran, vestibuler, dan ginjal. Pemantauan pasien MDR-TB anak dilakukan secara ketat terhadap gejala klinis, foto toraks, biakan *M.tb*, sputum BTA, dan pemeriksaan darah teratur bila perlu. Pemeriksaan tiap bulan pada fase intensif dianjurkan untuk mengetahui efek samping, mencatat berat badan dan konseling orang tua tentang risiko efek tidak diinginkan dan pentingnya kepatuhan pengobatan. Dosis OAT harus disesuaikan dengan berat badan anak. Regimen pengobatan dapat diubah bila terjadi efek yang tidak diinginkan walaupun lebih jarang dibandingkan pada pasien dewasa.¹⁸

SIMPULAN

1. Kasus MDR-TB pada anak sering merupakan MDR-TB primer berarti ditularkan dari orang dewasa.
2. Tuberkulosis paru pada anak cenderung berbentuk pausibasiler yang sulit didiagnosis karena gejala klinisnya tidak khas
3. Pemantauan pasien MDR-TB anak dilakukan secara ketat terhadap gejala klinis, foto toraks, biakan *M.tb*, sputum BTA, dan pemeriksaan darah secara teratur.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Ettehad D, Schaaf HS, Seddan JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: A systemic review and metaanalysis. *Lancet* 2012;12:449-56.
2. Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: A survival guide for paediatricians. *Paediatric Respiratory Reviews* 2011;12:31-8.
3. Soepandi PZ. Diagnosis dan penatalaksanaan TB-MDR. *CDK*. 2010;180:497-501.
4. Akkerman OW, Altena RV, Klinkenberg T, Brouwers AH, Bongaerts AHH, Werf TS, et al. Drug concentration in lung tissue in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2013;42:1750-2.
5. Pranger AD, Altena RV, Aarnoutse RE, Soolingen DV, Uges DRA, Kosterik JGW, et al. Evaluation of moxifloxacin for the treatment of tuberculosis: 3 years of experience. *Eur Respir J*. 2011;38:888-94.
6. Bolhuis MS, Altena RV, Soolingen DV, Lange WCM, Uges DRA, Werf TSV, et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2013;42:1614-21.
7. Aditama TY. MOTT dan MDR. *J Respir Indo*. 2004;24:157-9.
8. Isbaniyah F, Thabrani Z, Soepandi PZ, Burhan E, Sugiri YJ, Nawas A, et al. In: Isbaniyah F, Thabrani Z, Soepandi PZ, Burhan E, Yunus F, Sembiring H, editors. Tuberkulosis pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI; 2011. p. 20-50.
9. MDR-Tb. World Health Organization [Internet]. 2013 October [2014 Jan 28]. Available from: http://www.who.int/tb/challenges/mdr/mdr_tb_factsheet.pdf.
10. Munir SM, Nawas A, Sutoyo DK. Pengamatan pasien tuberkulosis paru dengan multidrug-resistant di poliklinik paru RSUP Persahabatan. *J Respir Indo*. 2010;30(2):72-4.

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



11. Aditama TY, Soepnadi PZ. Tuberkulosis, terapi dan masalahnya. 3rd ed. 2000:31-47.
12. Aditama TY. MOTT dan MDR. J Respir Indo. 2004;241:57-9.
13. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J. 2005;25:928-36.
14. Nawas A. Penatalaksanaan MDR-TB dan strategi DOTS plus. Jurnal Tuberkulosis Indonesia. 2010;7:1-7.
15. Fairlie L, Beylis NC, Reubenson G, Moore DP, Madhi SA. High prevalence of childhood multi-drug resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa: A cross sectional study. BMC Infectious Diseases 2011;11(28):1-9.
16. Supriyatno B, Setyanto DB, Seyiawati L, Kaswandani N, Rahajoe NN. In: Rahajoe NN, Basir D, Makmuri, Kartasasmita CB, editors. Pedoman nasional tuberkulosis anak. 2nd ed. Jakarta: UKK Respirologi PP IDAI; 2008. p. 57-8.
17. Monedero I, Cesari G. Management of drug-resistant tuberculosis in special situations. In: Caminero JA, editor. Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2013. p. 147-73.
18. Francis J. National Tuberculosis Center and California Department of Health Services. In: Loeffler AM, editor. Drug-resistant tuberculosis: A survival guide for clinicians. California: California Health & Human Services Agency; 2004. p. 99-127.



Up date event Anda

www.kalbemed.com/Events.aspx