

# Tuberkulosis: Aspek Terkini

Maarthen CP Wongkar

Divisi Paru Bagian Penyakit Dalam Fak. Kedokteran UNSRAT/BLU RSU Prof. dr. R.D. Kandou, Manado

---

## PENDAHULUAN

---

Hingga saat ini tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan yang mengemuka di dunia. Sebanyak 30% dari populasi dunia terinfeksi TB dengan sekitar 2 juta orang meninggal setiap tahunnya. Dalam beberapa tahun terakhir, jumlah kasus TB mulai menurun berkat peningkatan kesadaran masyarakat dan upaya-upaya pengendalian TB di bidang kesehatan masyarakat. Namun, dewasa ini TB menjadi perhatian kembali seiring peningkatan epidemi HIV di seluruh dunia. Di sisi lain, reaktivasi infeksi TB laten yang banyak terjadi pada kelompok sosioekonomi rendah merupakan sumber penularan infeksi TB yang baru. Dari sana terlihat bahwa sistem imun dan status sosioekonomi berperan penting dalam penularan TB.<sup>1,2</sup>

Saat ini, TB resistan obat merupakan masalah kesehatan yang banyak dijumpai, terutama di daerah endemik TB. Resistansi terhadap obat antituberkulosis (OAT) terdiri dari 2 jenis, yaitu *multi-drug resistant* (MDR) dan *extensive drug resistant* (XDR). TB resistan obat disebut MDR jika mikobakteri resistan terhadap rifampisin dan isoniazid (dua obat TB lini pertama) atau XDR ketika mikobakteri yang resistan terhadap kedua obat tadi tidak merespons juga dengan fluorokuinolon dan minimal satu OAT lini kedua yang disuntikkan (misal amikasin, kanamisin, kapreomisin). *World Health Organization* (WHO) telah menetapkan MDR-TB dan XDR-TB sebagai salah satu tantangan utama dalam eradikasi TB.<sup>2,3</sup>

Sejumlah upaya telah dilakukan dalam rangka mengurangi penyebaran infeksi TB, antara lain pengembangan OAT dan metode-metode diagnostik baru dengan sensitivitas dan spesifitas yang lebih baik. Salah satu langkah utama dalam pengendalian TB adalah pencegahan penularan. Oleh karena itu, penyempurnaan ataupun penemuan vaksin baru terus

dikembangkan untuk mencegah TB dengan lebih efektif.<sup>2,3</sup>

---

## PATOGENESIS

---

Penderita TB paru aktif merupakan sumber penyebaran infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Pada lebih dari 90% orang yang terinfeksi *M. tuberculosis*, terjadi infeksi TB laten asimtomatis. Sekitar 5% infeksi TB laten berkembang menjadi TB aktif dalam 18 bulan pertama dan selanjutnya 5% sepanjang sisa hidup penderita. Studi epidemiologi menyatakan bahwa saat ini diperkirakan 2 juta orang di seluruh dunia mengalami infeksi TB laten yang berisiko mengalami reaktivasi.<sup>4</sup>

Strain *M. tuberculosis* resistan obat umumnya terlahir karena adanya mutasi kromosomal spontan maupun penggunaan OAT secara tidak tepat, seperti penggunaan OAT monoterapi atau penambahan hanya satu macam obat terhadap regimen pengobatan TB yang gagal.<sup>4</sup> Transmisi dari strain *M. tuberculosis* resistan obat kepada seseorang mengakibatkan terjadinya infeksi yang selanjutnya berkembang menjadi penyakit TB dengan resistansi primer. Kejadian luar biasa dari infeksi dengan strain *M. tuberculosis* resistan obat paling sering dijumpai di daerah dengan prevalensi HIV yang tinggi.<sup>4,5</sup>

Studi terkini menyatakan bahwa risiko terjadinya TB aktif meningkat secara bermakna segera setelah terjadinya infeksi HIV. Secara umum, manifestasi klinis TB paru pada penderita HIV sama dengan yang dijumpai pada orang dengan HIV negatif. Namun, pada keadaan hitung CD4 <200 per mm<sup>3</sup>, manifestasi klinis TB dapat bersifat atipikal, seperti infiltrat tidak khas, efusi pleura, limfadenopati hilar, dan berbagai bentuk TB ekstraparu yang dapat dijumpai pada 50% penderita. Pada hitung CD4 yang sangat rendah (<75 per mm<sup>3</sup>), umumnya tidak dijumpai kelainan paru.

Infeksi TB pada keadaan ini bermanifestasi sebagai demam kronik nonspesifik dengan sejumlah kelainan yang terjadi pada hampir semua organ. Dapat dijumpai pula mikobakteremia yang berkontribusi terhadap peningkatan mortalitas.<sup>4,5</sup>

Pada sekitar 10% kasus koinfeksi TB pada penderita HIV, dijumpai infeksi asimtomatis dengan temuan negatif pada pemeriksaan sputum dan radiografi dada, namun didapati kultur cairan tubuh yang positif TB. Di sisi lain, studi epidemiologi terkini menyatakan bahwa terdapat sekitar 25% kasus TB aktif tidak terdiagnosis pada penderita HIV yang mendapatkan pengobatan berkala. Getahun dan kawan-kawan menyatakan, adanya satu dari empat gejala (batuk, demam, keringat malam, penurunan berat badan) pada penderita HIV mengarahkan terhadap kemungkinan TB (sensitivitas 80%). Pemeriksaan lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi kecurigaan tersebut. Berdasarkan hal-hal di atas, studi terkini merekomendasikan skrining TB proaktif, terutama pada daerah endemis, menimbang tingginya angka kejadian TB subklinis terutama pada populasi dengan immunosupresi seperti penderita HIV atau penyakit kronik lainnya seperti diabetes melitus.<sup>4,5</sup>

---

## DIAGNOSIS

---

### **Infeksi Laten**

Pada populasi rentan, misalnya orang asing yang sedang berada di daerah endemis TB dan populasi dengan immunosupresi, perlu dilakukan skrining infeksi *M. tuberculosis* laten. Diagnosis infeksi TB laten umumnya dilakukan dengan uji kulit tuberkulin. Namun, saat ini di negara maju sedang dikembangkan *interferon-gamma release assay* (IGRA) untuk mendeteksi infeksi TB laten secara lebih akurat. Studi-studi melaporkan, uji kulit tuberkulin mempunyai sensitivitas yang sama dengan IGRA, namun dengan spesifitas yang lebih rendah. Di sisi lain, karena lebih murah, uji kulit tuberkulin tetap digunakan untuk diagnosis TB laten, terutama pada populasi dengan status sosioekonomi lemah.<sup>3,4</sup>

### **TB Aktif**

Hingga saat ini, metode diagnostik konvensional seperti pemeriksaan mikroskopik dan kultur sputum masih merupakan metode standar untuk menegakkan diagnosis TB aktif. Berbeda dengan infeksi TB laten,

uji kulit tuberkulin dan IGRA tidak mampu membantu menegakkan diagnosis TB aktif.<sup>3,4</sup>

Salah satu tantangan dalam diagnosis infeksi TB aktif adalah tingginya misdiagnosis. Studi epidemiologi terkini melaporkan, sekitar 30% koinfeksi TB pada penderita HIV dan 90% penderita TB MDR dan XDR mengalami misdiagnosis infeksi TB aktif.<sup>2,4</sup>

Saat ini, di negara maju sedang dikembangkan metode diagnosis TB secara molekuler, yaitu dengan *Xpert MTB/RIF assay*. Dengan pemeriksaan ini, infeksi TB aktif dapat dideteksi dalam waktu 2 jam, dengan sensitivitas yang jauh lebih baik bila dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik sputum. Lawn dan kawan-kawan melaporkan bahwa dengan metode ini, infeksi TB aktif pada penderita HIV dapat didiagnosis dengan sensitivitas yang lebih baik. Saat ini, WHO telah merekomendasikan penggunaan *Xpert MTB/RIF assay* untuk mengonfirmasi sensitivitas *M. tuberculosis* terhadap obat-obatan.<sup>4</sup>

### **TB Resistan Obat**

Standar terkini untuk memperoleh data kepekaan TB terhadap obat-obatan lini pertama adalah kultur cairan tubuh. Diperlukan waktu 4-13 hari untuk mendapatkan hasilnya. Sebagai perbandingan, metode diagnostik terbaru dengan pendekatan molekuler seperti *Xpert MTB/RIF assay* memberikan hasil dalam 2 jam.<sup>4</sup>

Sejumlah uji skrining lainnya telah dikembangkan untuk mendeteksi resistansi TB terhadap obat-obatan, salah satunya *microscopic-observation drug-susceptibility (MODS) assay*. Namun, karena metode-metode tersebut umumnya tidak tersedia di negara-negara dengan prevalensi TB tinggi, diperkirakan hanya 10% kasus TB resistan obat yang saat ini terdiagnosis. Dari angka tersebut, hanya setengahnya yang menerima pengobatan adekuat.<sup>4</sup>

---

## TATA LAKSANA

---

### **Infeksi Laten**

Tingginya angka infeksi TB laten pada populasi tertentu memerlukan langkah pencegahan berkembangnya infeksi TB laten menjadi TB aktif. Akan tetapi, sebelum diberikan terapi infeksi TB laten, infeksi TB aktif harus disingkirkan terlebih dahulu. Panduan terapi WHO terkini merekomendasikan pemberian isoniazid (INH) selama 9 bulan atau lebih pada semua penderita HIV tanpa infeksi TB aktif

dengan hasil uji kulit tuberkulin positif atau tidak diketahui yang tinggal di daerah dengan prevalensi TB tinggi.<sup>4</sup>

Saat ini terdapat dua macam regimen yang direkomendasikan untuk mencegah infeksi TB aktif pada penderita HIV, yaitu pemberian INH selama 6-9 bulan atau pemberian kombinasi INH dan rifampisin selama 3 bulan. Sejumlah studi melaporkan, penambahan rifampisin pada terapi INH sama efektifnya dengan terapi INH tunggal, namun mempersingkat durasi terapi. Di sisi lain, pemberian terapi kombinasi INH dan rifampisin memberikan efek samping obat yang lebih tinggi dibandingkan dengan terapi INH tunggal.<sup>4</sup>

Pemberian terapi INH pada penderita HIV dengan infeksi TB laten terbukti berkontribusi terhadap berkurangnya angka infeksi TB aktif dan kematian. Namun, sulitnya menegakkan diagnosis TB laten pada penderita HIV menyebabkan terapi INH hanya diberikan pada sejumlah kecil penderita. Di sisi lain, pemberian terapi INH dalam jangka panjang, yaitu 6-9 bulan atau lebih lama, akan berdampak pada kepatuhan pengobatan. Oleh karena itu, diperlukan pemantauan pengobatan secara berkala.<sup>4</sup>

### **Infeksi TB Aktif (Sensitif Obat)**

Pengobatan TB yang efektif memerlukan diagnosis dini dan akurat serta skrining resistansi obat dan infeksi HIV. Pemberian regimen pengobatan lini pertama standar yang terdiri dari 4 macam obat (isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol) memberikan angka kesembuhan (*cure rate*) sebesar 90-95%.

Kemungkinan kambuh juga perlu diperhitungkan secara individual dalam pemberian OAT karena kekambuhan akan meningkatkan morbiditas. Adanya kavitasi, kelainan ekstensif, immunosupresi, dan kultur sputum yang tetap positif dalam 8 minggu merupakan faktor risiko kekambuhan. Apabila terdapat lebih dari 1 faktor risiko, OAT sebaiknya dipertimbangkan untuk diperpanjang hingga 9 bulan atau lebih lama.<sup>1,4</sup>

### **TB dan Koinfeksi HIV**

Koinfeksi TB dan HIV memicu peningkatan replikasi HIV dan mempercepat progresi infeksi HIV sehingga meningkatkan angka mortalitas, terutama pada penderita yang tidak mendapat ARV dan penderita dengan jumlah CD4 rendah. Untuk menurunkan angka mortalitas, WHO merekomendasikan inisiasi terapi

ARV sejak dini. Namun, sejumlah studi melaporkan bahwa pada penderita koinfeksi TB dan HIV terjadi peningkatan insidens kegagalan terapi maupun kekambuhan sehingga perlu pemantauan pengobatan yang lebih cermat. Secara umum, durasi terapi penderita koinfeksi TB dan HIV dengan OAT adalah sama dengan pada penderita TB tanpa koinfeksi HIV sepanjang respons klinis dan mikrobiologis adekuat.<sup>1,4</sup>

Pada awal pemberian terapi ARV pada penderita koinfeksi TB dan HIV yang mendapatkan OAT, dapat dijumpai *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome* (IRIS). Manifestasi tersering dari IRIS adalah timbulnya gangguan pernapasan awitan baru, perburukan gejala pernapasan, ataupun limfadenopati. IRIS paling sering dijumpai pada penderita koinfeksi TB dan HIV yang mendapatkan ARV pada awal masa terapi OAT atau mempunyai jumlah CD4 yang rendah.<sup>4</sup>

Untuk penderita koinfeksi TB dan HIV yang mendapatkan ARV, terapi yang paling direkomendasikan adalah dari golongan *non-nuclease reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI). Efavirenz merupakan obat terpilih. Golongan *protease inhibitor* (PI) kurang disarankan karena konsentrasinya dalam serum berkurang secara signifikan pada penggunaan bersama rifampisin. Namun, studi terkini melaporkan bahwa penggunaan rifabutin untuk menggantikan rifampisin dan peningkatan dosis PI dapat mencegah terjadinya penurunan efektivitas ARV saat diberikan bersamaan dengan OAT.<sup>1</sup>

### **TB Resistan Obat**

Pemberian pengobatan pada TB MDR dilakukan berdasarkan rekomendasi ahli. Diperlukan kreasi dari kombinasi regimen obat yang dipilih dari kelompok OAT

lini pertama dan lini kedua. Umumnya regimen dipilih berdasarkan pengobatan standar atau empiris yang kemudian dievaluasi secara individual berdasarkan data sensitivitas obat. Namun, uji sensitivitas obat tidak tersedia di semua daerah dengan prevalensi TB yang tinggi, terutama untuk OAT lini kedua. Di samping itu, sebagian jenis obat terutama OAT lini 2 mempunyai risiko intoleransi yang lebih tinggi dan efek toksik yang lebih serius. WHO merekomendasikan pemberian OAT fase intensif selama 8 bulan pada penderita TB MDR.<sup>1,4</sup> Saat ini sedang dikembangkan sejumlah obat baru untuk mengatasi TB MDR dan XDR. Obat-obat ini sudah memberikan hasil yang baik pada tahap awal, namun perlu diteliti pada studi lebih lanjut sebelum diaplikasikan.<sup>2,5</sup>

### **BCG dan Vaksin Baru**

Vaksinasi merupakan salah satu upaya pencegahan penularan infeksi TB. Vaksin BCG (*M. bovis Bacilli Calmette-Guerin*) merupakan vaksin yang diberikan secara rutin kepada bayi di daerah endemis TB. Metaanalisis dari uji klinis terkontrol melaporkan, vaksin BCG memiliki efektivitas sebesar 50% dalam mencegah TB. Namun, studi terkini menyatakan bahwa

BCG hanya memberikan proteksi efektif terhadap TB untuk beberapa tahun saja. Di samping itu, studi epidemiologi melaporkan bahwa masa berakhirnya proteksi efektif BCG terhadap TB terjadi bersamaan dengan peningkatan insidensi TB, terutama di daerah dengan prevalensi TB tinggi, seperti sub-Sahara Afrika dengan >500 kasus baru per 100.000 individu usia 25-35 tahun.<sup>4,5</sup>

Studi yang dilakukan oleh Rodrigues dan kawan-kawan melaporkan, BCG tidak efektif untuk individu yang telah tersensitisasi mikobakteri, misalnya telah terpapar mikobakteri di lingkungan, terinfeksi *M. tuberculosis*, atau divaksin BCG sebelumnya. Fakta itu menyebabkan BCG tidak dapat diberikan sebagai *booster* untuk mengatasi masa berakhirnya efektivitas vaksinasi pertama.<sup>5</sup>

Pengetahuan di atas juga mendorong tumbuhnya kesadaran akan perlunya pengembangan vaksin baru yang dapat memberikan imunitas pada individu yang telah terpapar mikobakteri dengan durasi proteksi lebih panjang. Saat ini sedang dikembangkan sejumlah vaksin, baik sebagai imunogen primer untuk menggantikan BCG, maupun sebagai *booster* untuk BCG.<sup>3,5</sup>

### **KESIMPULAN**

TB masih merupakan masalah kesehatan dunia, terutama mengingat populasi penderita HIV yang semakin tinggi. Secara umum, manifestasi klinis infeksi TB pada penderita HIV tidak berbeda dengan penderita TB pada umumnya. Namun, pada infeksi HIV lanjut, koinfeksi TB dan HIV sering menimbulkan gejala atipikal. Oleh karena itu, skrining TB proaktif direkomendasikan pada penderita HIV yang hidup di daerah endemis TB. Di sisi lain, pengobatan koinfeksi TB dan HIV memerlukan perhatian khusus karena adanya interaksi antara OAT dan ARV.

Dewasa ini, TB resistan obat merupakan tantangan yang sering dijumpai, baik resistansi dari infeksi primer maupun akibat pengobatan TB yang

kurang tepat. Studi terkini merekomendasikan agar terapi TB resistan obat diberikan secara individual oleh ahli yang berkompeten.

Vaksin BCG merupakan salah satu upaya pencegahan penularan infeksi TB. Akan tetapi, sebuah metaanalisis dari uji klinis terkontrol menyatakan bahwa vaksin BCG hanya memberikan efek proteksi efektif selama beberapa tahun. Vaksin BCG juga dilaporkan tidak efektif pada individu yang telah tersensitisasi mikobakteri sebelumnya. Mengingat keterbatasan-keterbatasan yang ada, saat ini sedang dikembangkan sejumlah studi untuk menemukan vaksin baru, baik sebagai imunogen primer maupun *booster*.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Hachem RR. Tuberculosis. In: Shifren A, Lin TL, Goodenberger DM, editors. Washington manual pulmonary medicine subspecialty consult. 1<sup>st</sup> ed. Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p.91-7.
2. Jordao L, Vieira OV. Tuberculosis: new aspects of an old disease. Int J Cell Biol 2011: 1-13.
3. Jeong YJ, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-date imaging and management. Am J Roentgenol 2008 Sep; 191(3):834-44.
4. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Reyn CF. Tuberculosis. N Engl J Med 2013; 368:745-55.
5. Dietrich J, Doherty TM. Interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with the host: consequences for vaccine development. APMS 2009; 117:440-57.

