

TUBERKULOSIS PADA TRANSPLANTASI ORGANMelsa Aprima¹, Fauzar²¹ Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, FK UNAND/RS M Djamil, Padang² Divisi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam
FK UNAND/RS M Djamil, Padang**ABSTRAK**

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih menjadi masalah kesehatan masyarakat. Pasien transplantasi organ memiliki risiko tinggi untuk terinfeksi Mycobacterium tuberculosis. Frekuensi dan angka mortalitas TB pada pasien transplantasi organ lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Diagnosis dan penatalaksanaan TB aktif maupun TB laten harus dilakukan pada seluruh pasien transplantasi organ.

Kata kunci: Tuberkulosis, Transplantasi organ

ABSTRACT

Tuberculosis is still a public health problem. Organ transplant patients have a high risk of being infected with mycobacterium tuberculosis. The frequency and mortality rate of TB in organ transplant patients is higher than the general population. Screening, diagnosis, and management of active or latent TB should be performed on all organ transplant patients.

Keywords: Tuberculosis, Organ Transplantation

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia dengan 1 juta kasus TB baru dan angka kematian 100.000. Salah satu faktor risiko yang berkaitan dengan mortalitas pasien TB yaitu transplantasi organ akibat kondisi immunosupresi berkepanjangan. Frekuensi TB pada pasien transplantasi organ lebih tinggi dibandingkan populasi umum. ^{1, 2, 3}

Diagnosis TB aktif/laten pada pasien transplantasi organ merupakan suatu tantangan, karena gejala klinis yang terlihat sering atipikal dan ekstra pulmoner. Selain itu, interaksi metabolik antara obat immunosupresan dengan obat anti tuberkulosis, efek samping pengobatan TB jangka panjang serta tingginya angka mortalitas TB juga menyebabkan tantangan dalam penatalaksanaan TB pada pasien transplantasi organ. ⁴

Address for corespondance :

melsaaprima8@gmail.com /
+6285263860808

How to cite this article :

**TUBERKULOSIS PADA TRANSPLANTASI
ORGAN**

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

Frekuensi TB pada pasien transplantasi organ berkisar antara 1,2 hingga 15%, dimana 20-74 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum dengan angka mortalitas hingga 30%.^{5,6} Kebanyakan kasus TB pada pasien transplantasi organ disebabkan oleh reaktivasi infeksi laten. Faktor risiko utama yaitu adanya riwayat terpapar dengan *M. tuberculosis* (positif TST dan atau residu lesi TB pada *rontgen* dada sebelum transplantasi). Sedangkan, faktor risiko lainnya yaitu usia lanjut, merokok, malnutrisi, dialisis, diabetes, sirosis, infeksi HIV, infeksi virus hepatitis C atau infeksi penyerta lainnya dan intensitas pemberian immunosupresan.^{4,6,7,8}

DIAGNOSIS

Kebanyakan pasien transplantasi organ menderita TB pada tahun pertama transplantasi dan cenderung mengalami TB ekstra paru ataupun TB diseminata terutama pada 6 bulan pertama transplantasi, bersamaan dengan puncak dosis pemberian immunosupresan.⁴

Skrining dan diagnosis TB aktif/laten pada pasien resipien dan donor transplantasi organ harus dilakukan dan merupakan suatu tantangan tersendiri karena seringkali asimtomatik ataupun menunjukkan gejala yang tidak khas serta

rontgen dada yang normal. Sebagian besar pasien juga memiliki *tuberkulin skin test* (TST) yang negatif karena mengalami anergi sekunder akibat terapi immunosupresan. Oleh karena itu, parameter sebelum transplantasi yang dapat memprediksi perkembangan TB harus dievaluasi dengan sangat cermat. Adanya gejala demam, keringat malam, penurunan berat badan, limfadenopati dan kelainan pada radiologis meningkatkan kecurigaan untuk suatu TB, terutama pada pasien dengan riwayat kontak dengan pasien TB.^{4,7,8}

Diagnosis TB aktif dapat dilakukan dengan pemeriksaan radiologis toraks dan bakteriologis (BTA sputum, TCM dan isolasi mikobakterium pada kultur). Kultur BTA darah harus dilakukan jika ada kecurigaan terjadinya TB diseminata. Pada pasien yang sulit mengeluarkan dahaknya dapat dilakukan induksi sputum dengan cairan hipertonik ataupun tes invasif seperti *bronchoalveolar lavage* (BAL).⁴

Pemeriksaan diagnostik untuk TB laten juga perlu dilakukan, yaitu *tuberculin skin test* (TST) atau IGRA. Setelah transplantasi, kemampuan diagnostik TST sangat rendah, akan tetapi tetap harus dilakukan sebagai langkah awal evaluasi pasca transplantasi pada pasien yang dicurigai TB. Uji tuberkulin/TST positif didefinisikan sebagai indurasi \geq diameter 5 mm pada 48 s.d 72 jam setelah pemberian

5 IU tuberkulin. Untuk pemeriksaan IGRA, jika hasil IGRA negatif maka tidak perlu diterapi. Pada hasil IGRA yang positif maka pasien akan diberikan penatalaksanaan TB laten dan monitoring selanjutnya.⁷

EVALUASI KANDIDAT TRANSPLANTASI ORGAN

Evaluasi kandidat transplantasi organ dilakukan dengan mengevaluasi riwayat infeksi/penyakit TB, kontak dengan pasien TB aktif dan apakah pasien sudah melakukan pemeriksaan TST. Seluruh kandidat harus menjalani pemeriksaan TST, meskipun sudah mendapatkan vaksinasi *Bacillus-Calmette Guerin* (BCG). TST harus diinterpretasikan secara independen terhadap status vaksinasi BCG.⁴

Jika hasil TST awal negatif, maka harus dilakukan TST berikutnya 7-10 hari setelah tes awal (efek *booster*). Kandidat transplantasi organ seringkali mengalami anergi, sehingga diperlukan tes imun seluler (multites atau tes spesifik terhadap antigen tertentu, seperti *candida albicans* atau *tetanus toxoid*) dapat dilakukan pada saat TST kedua untuk menentukan adanya anergi.⁴

Untuk menegakkan diagnosis TB laten, dapat digunakan *tuberculin skin test* (TST) atau *interferon gamma release assay* (IGRA). Pengobatan TB laten

direkomendasikan untuk seluruh resipien transplantasi organ padat dengan hasil TST atau IGRA positif.^{4,9}

Hal yang sangat penting dilakukan pada kandidat transplantasi organ adalah menyingkirkan adanya TB aktif. Jika pemeriksaan standar seperti pemeriksaan sputum sulit didapatkan, maka bronkoskopi dan aspirat/bilasan cairan bronkoalveolar harus dilakukan. Pemeriksaan tambahan berdasarkan klinis dapat diperlukan, seperti USG abdomen dan biopsi pada limfadenopati. Pada pasien asimtomatik dengan rontgen toraks gambaran lesi bekas TB, maka kultur sputum atau cairan bronkoalveolar harus dilakukan. Jika diagnosis TB aktif sudah dapat disingkirkan, kandidat transplantasi harus menjalani pengobatan infeksi TB laten sebelum transplantasi dilakukan (kecuali pada transplantasi hati), dan jika memungkinkan pengobatan dilanjutkan setelah transplantasi.⁴

EVALUASI DONOR TRANSPLANTASI ORGAN

Tuberkulosis dapat menular melalui *graft* ginjal, paru dan hati. Infeksi laten TB pada donor dapat mengalami reaktivasi pada resipien transplantasi. Oleh karena itu, seluruh donor hidup harus menjalani pemeriksaan TST. Jika hasil TST positif, maka diagnosis TB aktif harus disingkirkan. Pada prinsipnya TB aktif

ataupun pasien dengan kecurigaan tinggi terinfeksi TB merupakan kontraindikasi donor transplantasi organ. Biopsi dapat dilakukan pada limfadenopati dan kultur juga harus dilakukan untuk menyingkirkan diagnosis TB aktif pada donor. Lesi bekas TB pada paru donor merupakan kontraindikasi transplantasi paru, akan tetapi hal ini tidak berlaku pada transplantasi organ padat lainnya. TB diseminata merupakan kontraindikasi absolut untuk seluruh transplantasi organ.⁴

Ketika transplantasi yang dilakukan bersifat darurat, maka sampel dari saluran nafas dan urin harus dilakukan pemeriksaan kultur untuk *M. tuberculosis*. Sampel harus diperoleh dari donor dan resipien selama pembedahan jika ditemukan pembesaran kelenjar getah bening (KGB). Kultur yang positif mengindikasikan perlunya dimulai pengobatan yang spesifik.⁴

PENGOBATAN INFEKSI TB LATEN PADA PASIEN TRANSPLANTASI ORGAN

Pengobatan infeksi TB laten sebaiknya harus dimulai sebelum transplantasi dilakukan atau dilanjutkan setelah transplantasi hingga selesai pengobatan. Pengobatan infeksi TB laten harus diberikan pada seluruh pasien transplantasi organ yang memiliki salah satu kondisi berikut, yaitu; (i) hasil TST

yang positif (tes awal atau tes kedua) dengan indurasi ≥ 5 mm; (ii) riwayat TB yang belum diobati; (iii) riwayat kontak dengan pasien TB aktif. Pasien dengan *rontgen* foto toraks yang sesuai dengan TB yang belum diobati (lesi fibronodular di apeks, nodul soliter dengan kalsifikasi, KGB yang mengalami kalsifikasi, atau penebalan pleura) juga harus mendapatkan pengobatan untuk infeksi TB laten.⁴

American Thoracic Society dan *American Society of Transplantation Infectious Disease Guidelines* merekomendasikan pengobatan infeksi TB laten yaitu INH (5mg/KgBB per hari atau 300 mg/hari) disertai dengan pemberian vitamin B6/piridoksin 25-30 mg per hari untuk mencegah neurotoksisitas selama 9 bulan. Cara lainnya yaitu dengan INH 15 mg/KgBB dua kali seminggu (maksimal 900 mg/hari) dengan piridoksin juga dapat diberikan.⁶

Pemakaian rifampicin setelah transplantasi harus dihindari karena interaksinya dengan imunosupresan. Sedangkan, kombinasi pirazinamid dan rifampisin tidak direkomendasikan karena tingginya risiko hepatotoksisitas pada populasi transplantasi.⁶ Risiko hepatotoksisitas akibat INH harus selalu dipikirkan. Seluruh pasien harus dilakukan evaluasi fungsi hati seperti *aspartate aminotransferase* (AST), *alanine aminotransferase* (ALT) dan bilirubin

serum setiap bulan. Pengobatan infeksi TB laten harus dihentikan jika ALT atau AST meningkat tiga kali lipat pada pasien dengan gejala atau lima kali lipat pada pasien tanpa gejala.^{4,10}

Ketika pengobatan infeksi TB laten dihentikan maka pasien harus dimonitor secara ketat dan pada pasien dengan risiko tinggi TB (pasien dengan TST positif setelah sebelumnya TST negatif) pengobatan infeksi TB laten harus diselesaikan dengan menggunakan obat selain INH, yaitu levofloxacin dan etambutol selama minimal 6 bulan.⁴

Ketika TB aktif tidak dapat disingkirkan, direkomendasikan untuk memberi pengobatan inisial dengan 3 obat yaitu INH, etambutol dan pirazinamid; obat keempat seperti *fluoroquinolone*, harus ditambahkan jika penyakit menjadi berat atau hingga sensitivitas diketahui. Pengobatan dapat diselesaikan dengan INH saja jika setelah 8 minggu masa inkubasi sampel, hasil kultur negatif terhadap *M. tuberculosis* dan rontgen toraks normal.⁴

PENGOBATAN TUBERKULOSIS AKTIF PADA PASIEN TRANSPLANTASI ORGAN

Pasien dengan TB aktif tidak boleh menjalani transplantasi. Pada pasien TB aktif, pengobatan TB harus diselesaikan hingga dinyatakan sembuh sebelum transplantasi dilakukan. Pengobatan TB pada pasien transplantasi sangat rumit terutama karena tingginya risiko toksisitas dan adanya interaksi dengan immunosupresan.^{4,6}

Rekomendasi untuk pengobatan TB pada resipien transplantasi organ hampir sama dengan populasi umum. Akan tetapi, terdapat 2 perbedaan yaitu interaksi antara *rifamycins* (rifampisin, rifabutin, atau rifapentin) dan immunosupresan dari golongan penghambat kalsineurin (siklosporin dan *tacrolimus*), *rapamycin*, dan kortikosteroid serta perbedaan pada durasi pengobatan yang lebih lama.^{4,6,11,12}

Konsensus GESITRA Spanyol merekomendasikan untuk menghindari *rifamycins* pada pasien TB yang terlokalisir dan tidak berat, tanpa kecurigaan atau bukti adanya resistensi terhadap INH. Penggunaan rifamycin direkomendasikan untuk pasien dengan TB berat atau diseminata atau dengan dugaan atau bukti resistensi terhadap INH.⁴

Tabel 1. Rekomendasi GESITRA untuk pengobatan TB pada pasien transplantasi organ⁴

	Fase Intensif	Fase Lanjutan
TB terlokalisir, derajat ringan, sensitif terhadap INH	INH+Etambutol+Pirazinamid/Levofloxacin	INH+etambutol/pirazinamid (12-18 bulan)
TB derajat berat, resisten terhadap INH	rifampin/rifabutin+INH+Etambutol+Pirazinamid/Levofloxacin	INH+Rifampin/Rifabutin (minimal 9 bulan)

Rifampisin mengurangi kadar *tacrolimus*, siklosporin, *rapamycin* (sirolimus), everolimus, dan kortikosteroid pada serum sehingga berisiko menyebabkan penolakan *graft*. Oleh karena itu, pada kondisi dimana rifampisin digunakan, maka dosis inhibitor kalsineurin harus ditingkatkan tiga kali lipat, dan kadar immunosupresan harus dipantau secara ketat.^{12,13,14}

Mengingat risiko hepatotoksisitas, selama pemberian obat TB diperlukan monitoring ketat fungsi hati, terutama pada pasien yang menjalani transplantasi hati. Disamping itu, pemberian streptomisin dan aminoglikosida pada resipien transplantasi harus dipertimbangkan secara hati-hati karena peningkatan risiko nefrotoksisitas obat ini dengan inhibitor kalsineurin.⁴

KESIMPULAN

Pasien transplantasi organ berisiko tinggi terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Skrining, diagnosis, dan penatalaksanaan TB aktif maupun TB

laten harus dilakukan pada seluruh pasien yang akan menjalani transplantasi organ. Diagnosis TB aktif dilakukan dengan pemeriksaan *rontgen* toraks dan bakteriologis seperti tes cepat molekuler, pemeriksaan basil tahan asam dan kultur, sedangkan diagnosis TB laten dilakukan dengan uji tuberkulin atau IGRA.

Penatalaksanaan TB aktif pada pasien yang akan menjalani transplantasi organ sama dengan regimen TB secara umum dengan durasi pengobatan yang lebih lama. Jika TB aktif masih belum dapat disingkirkan pada resipien transplantasi direkomendasikan pengobatan inisial dengan 3 obat yaitu INH, etambutol dan pirazinamid.

Penatalaksanaan TB laten yang direkomendasikan yaitu dengan INH selama 9 bulan. Pengobatan infeksi TB laten idealnya harus dimulai transplantasi hingga selesai pengobatan. Sedangkan, pada pasien TB aktif, pengobatan TB harus diselesaikan hingga dinyatakan sembuh sebelum transplantasi dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017 Geneva; 2017
2. Perhimpunan Respirologi dan Penyakit Kritis Indonesia. Modul PPM TB Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Uyainah A, Kurniawan H, Asrizal FW, editors. Jakarta: Interna Publisher; 2017
3. Global Observatory on Donation and Transplantation. <http://www.transplant-observatory.org/>. [Online].; 2016 [cited 2018 February 24. Available from: "http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables" <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables> .
4. Aguado JM, Singh N. Tuberculosis and Organ Transplantation. In Schlossberg D, editor. Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections. 6th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 498-508
5. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis. 2005; 40: p. 581-587
6. Anand M, Nayyar E, Concepcion B, Salani M, Schaefer H. Tuberculosis in kidney transplant recipients: A case series. World J Transplant. 2017 June; 7(3): p. 213-221
7. Codeluppi M, Cocchi G, Guaraldi F, Di Benedetto F, De Ruvo N, Meacci M, et al. Posttransplant mycobacterium tuberculosis disease following liver transplantation and the need for cautious evaluation of Quantiferon TB GOLD results in the transplant setting : a case report. Transplant. Proc. 2006; 38: p. 1083-1085
8. Liu J, Wan Q, Ye Q, Huang Y. The risk factor for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. BMC infectious diseases. 2014; 14(387)
9. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis. NICE Guideline. 2016 January;: p. 15-21
10. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada J, Gonzales J, Navasa M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. Transplantation. 2002; 74: p. 1381-1386
11. American Throacic Society, Centers for Disease Control and Prevention,

- Infectious Diseases Society of America. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 172: p. 1169-1227
12. Lopez-Montes A, Gallego E, Lopez E, Perez J, Lorenzo I, Llamas F, et al. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient. *Am. J. Kidney. Dis.* 2004; 44: p. c59-c63
13. Torre-Cisneros J, Doblaz A, Aguado J, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. 2009. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis.* 2009; 48: p. 1657-1665
14. Lee J, Yew W, Wong CF, Wong PC, Chiu CS. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22: p. 1168-1173