



# Diagnosis dan Penatalaksanaan Tb - MDR

Priyanti Z. Soepandi

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi  
FKUI- RSUP Persahabatan, Jakarta, Indonesia

## PENDAHULUAN

Di Indonesia, tuberkulosis (TB) merupakan masalah utama kesehatan masyarakat. Hasil surveilans global menemukan bahwa OAT yang resisten terhadap sudah menyebar dan mengancam program kontrol tuberkulosis di berbagai negara. Pada survei WHO di 81 negara, ternyata angka TB-MDR lebih tinggi dari yang diperkirakan. Enam negara dengan kekerapan TB-MDR tinggi di dunia adalah Estonia, Kazakhstan, Latvia, Lithuania, bagian dari federasi Rusia dan Uzbekistan. WHO memperkirakan ada 300.000 kasus TB--MDR baru per tahun. Kuman tuberkulosis akan makin banyak yang resisten terhadap OAT; saat ini 79% TB-MDR adalah "*super strains*" yang resisten terhadap paling sedikit 3 atau 4 obat antituberkulosis

Resistensi ganda (TB-MDR) merupakan masalah terbesar pada pencegahan dan pemberantasan TB dunia. Pada tahun 2003 WHO menyatakan insidens TB-MDR meningkat secara bertahap rerata 2% pertahun. Prevalensi TB diperkirakan WHO meningkat 4,3% di seluruh dunia dan lebih dari 200.000 kasus baru terjadi di dunia. Di negara berkembang prevalens TB-MDR berkisar antara 4,6%-22,2%. Data awal survei resistensi obat OAT lini pertama di Jawa Tengah menunjukkan angka TB-MDR rendah pada kasus baru (1-2%), tetapi meningkat pada pasien yang pernah diobati sebelumnya (15%).

Pola TB-MDR di Indonesia khususnya RS Persahabatan tahun 1995-1997 adalah resistensi primer 4,6%-5,8% dan resistensi sekunder 22,95%-26,07%. Penelitian Aditama mendapatkan resistensi primer 6,86% sedangkan resistensi sekunder 15,61%. Hal ini patut diwaspadai karena prevalensinya

cenderung meningkat. Penelitian di RS Persahabatan tahun 1998 melaporkan proporsi kesembuhan penderita TB-MDR sebesar 72% menggunakan paduan OAT yang masih sensitif ditambah ofloksasin.

Banyak hal terkait dengan TB-MDR dan XDR seperti diagnosis dan penatalaksanaannya. Untuk diagnostik sangat dibutuhkan laboratorium yang terjamin dalam hal pemeriksaan resistensi obat antituberkulosis (OAT) lini pertama dan kedua. Dalam penatalaksanaannya dibutuhkan ketersediaan obat-obatan yang terjamin, kontinu dan adekuat. Belum tersedianya OAT lini kedua juga menjadi kendala dalam pengobatan TB-MDR dan XDR di Indonesia.

Banyak negara sudah menerapkan strategi DOTS dalam penatalaksanaan TB; hal ini ternyata sangat bermanfaat untuk meningkatkan angka kesembuhan sehingga mengurangi angka resistensi termasuk resistensi ganda.

## DEFINISI TB-MDR

Resistensi ganda adalah *M. tuberculosis* yang resisten minimal terhadap rifampisin dan INH dengan atau tanpa OAT lainnya.

Rifampisin dan INH merupakan 2 obat yang sangat penting pada pengobatan TB yang diterapkan pada strategi DOTS.

Secara umum resistensi terhadap obat anti tuberkulosis dibagi menjadi :

- Resistensi primer ialah apabila pasien sebelumnya tidak pernah mendapat pengobatan OAT atau telah mendapat pengobatan OAT kurang dari 1 bulan.
- Resistensi *initial* ialah apabila tidak

diketahui pasti apakah pasien belum atau sudah pernah menjalani pengobatan OAT sebelumnya.

- Resistensi sekunder ialah apabila pasien telah mempunyai riwayat pengobatan OAT minimal 1 bulan

## Suspek TB-MDR

Pasien yang dicurigai TB-MDR adalah:

1. Kasus TB paru kronik: dibuktikan dengan rekam medis sebelumnya dan riwayat penyakit dahulu.
2. Pasien TB paru gagal pengobatan kategori 2.
3. Pasien TB yang pernah diobati TB termasuk OAT lini kedua seperti kuinolon dan kanamisin.
4. Pasien TB paru yang gagal pengobatan kategori 1.
5. Pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan dahak tetap positif setelah sisipan dengan kategori 1.
6. TB paru kasus kambuh.
7. Pasien TB yang kembali setelah lalai/pada pengobatan kategori 1 dan atau kategori 2.
8. Suspek TB dengan keluhan, yang tinggal dekat dengan pasien TB-MDR konfirmasi, termasuk petugas kesehatan yang bertugas di bangsal TB-MDR

Pasien yang memenuhi kriteria 'suspek' harus dirujuk ke laboratorium dengan jaminan mutu eksternal yang ditunjuk untuk pemeriksaan biakan dan uji kepekaan obat.

## Diagnosis TB MDR

Diagnosis TB-MDR dipastikan berdasarkan uji kepekaan.

Semua suspek TB-MDR diperiksa dahaknya untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan biakan dan uji kepekaan. Jika hasil uji kepekaan terdapat yang resisten minimal terhadap rifampisin



dan INH, maka dapat ditegakkan diagnosis TB-MDR

Diagnosis dan pengobatan yang cepat dan tepat untuk TB-MDR didukung oleh :

- pengenalan faktor risiko untuk TB-MDR
- pengenalan kegagalan obat secara dini
- uji kepekaan obat

Pengenalan kegagalan pengobatan secara dini :

1. Batuk tidak membaik yang seharusnya membaik dalam waktu 2 minggu pertama setelah pengobatan
2. Tanda kegagalan : sputum tidak konversi, batuk tidak berkurang, demam, berat badan menurun atau tetap

Hasil uji kepekaan diperlukan :

- Untuk diagnosis resistensi
- Sebagai acuan pengobatan

Bila kecurigaan resistensi sangat kuat, kirim sampel sputum ke laboratorium untuk uji resistensi kemudian rujuk ke pakar

**FAKTOR - FAKTOR YANG MEM-PENGARUHI TERJADINYA TB - MDR**

Kegagalan pengobatan poliresisten TB atau TB-MDR akan menyebabkan lebih banyak kuman yang resisten terhadap OAT. Kegagalan ini bukan hanya merugikan pasien tetapi juga meningkatkan penularan di masyarakat.

TB resisten obat anti TB (OAT) pada dasarnya adalah suatu fenomena **buatan manusia**, sebagai akibat dari pengobatan pasien TB tidak adekuat yang menyebabkan terjadinya penularan dari pasien TB-MDR ke orang lain / masyarakat.

Faktor penyebab resistensi kuman *M. tuberculosis* terhadap OAT antara lain:

**1. FAKTOR MIKROBIOLOGIK**

- Resistensi yang jarang terjadi misalnya resistensi terhadap rifampisin
- Resistensi yang didapat

- Virulensi kuman
- Tertular galur kuman -MDR

**2. FAKTOR KLINIK**

**A. Penyelenggara kesehatan**

- a. Keterlambatan diagnosis
- b. Pengobatan tidak mengikuti
- c. Penggunaan paduan OAT tidak adekuat yaitu karena jenis obatnya yang kurang, atau karena di lingkungan tersebut telah terdapat resistensi yang tinggi terhadap OAT yang digunakan misal rifampisin atau INH
- d. Tidak ada *guideline*
- e. Tidak ada / kurangnya pelatihan TB
- f. Tidak ada pemantauan pengobatan
- g. Fenomena **addition syndrome** yaitu suatu obat ditambahkan pada satu paduan yang telah gagal. Bila kegagalan ini terjadi karena kuman tuberculosis telah resisten pada paduan yang pertama maka penambahan 1 jenis obat tersebut akan menambah panjang daftar obat yang resisten.
- h. Organisasi program nasional TB yang kurang baik.

**B. Obat**

- a. Pengobatan TB jangka waktunya lama lebih dari 6 bulan sehingga membosankan pasien.
- b. Obat toksik menyebabkan efek samping sehingga pengobatan kompllit atau sampai selesai gagal.
- c. Obat tidak dapat diserap dengan baik misal rifampisin diminum setelah makan, atau ada diare.
- d. Kualitas obat kurang baik misal penggunaan obat kombinasi dosis tetap yang bioavailabilitas rifampisinnya berkurang.
- e. Regimen / dosis obat tidak tepat.
- f. Harga obat tidak terjangkau.
- g. Pengadaan obat terputus.

**C. Pasien**

- a. PMO tidak ada / kurang baik.
- b. Kurangnya informasi atau penyuluhan.
- c. Kurang dana untuk obat, pemeriksaan penunjang dll.
- d. Efek samping obat.

- e. Sarana dan prasarana transportasi sulit / tidak ada.
- f. Masalah sosial.
- g. Gangguan penyerapan obat.

**3. FAKTOR PROGRAM**

- a. Tidak ada fasilitas untuk biakan dan uji kepekaan
- b. *Amplifier effect*
- c. Tidak ada program DOTS-PLUS
- d. Program DOTS belum berjalan dengan baik
- e. Memerlukan biaya besar

**4. FAKTOR AIDS-HIV**

- a. Kemungkinan terjadi TB-MDR lebih besar
- b. Gangguan penyerapan
- c. Kemungkinan terjadi efek samping lebih besar

**5. FAKTOR KUMAN**

**Kuman *M. tuberculosis super strains*** : Sangat virulen, daya tahan hidup lebih tinggi, berhubungan dengan TB-MDR

**Kategori Resistensi M tb terhadap OAT:**

Terdapat empat jenis kategori resistensi terhadap obat TB :

- **Mono-resistance** : kebal terhadap salah satu OAT.
- **Poly-resistance** : kebal terhadap lebih dari satu OAT, selain kombinasi isoniazid dan rifampisin.
- **Multidrug-resistance (MDR)** : kebal terhadap sekurang-kurangnya isoniazid dan rifampisin.
- **Extensive drug-resistance (XDR)** : TB- MDR ditambah kebal terhadap salah satu dari golongan fluorokuinolon, dan sedikitnya salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kapreomisin, kanamisin, amikasin)

**PENATALAKSANAAN TB – MDR**

**STRATEGI DOTS PLUS**

Pada penatalaksanaan TB-MDR yang diterapkan adalah strategi DOTS-plus. "S" diartikan strategi **bukan short-course therapy**, "Plus" yang dimaksud adalah menggunakan OAT



lini kedua dan kontrol infeksi. Pengobatan jangka pendek untuk TB-MDR tidak tepat .

Merupakan suatu kenyataan bahwa pengobatan TB apapun, tulang punggungnya adalah penerapan strategi DOTS. Strategi DOTS diperlukan untuk mencegah resistensi dan pengobatan TB.

**Strategi pengobatan**

Strategi program pengobatan sebaiknya berdasarkan data uji resistensi dan frekuensi penggunaan OAT di negara tersebut.

Beberapa strategi pengobatan TB-MDR :

- **Pengobatan standar.** Data (DRS) dari populasi pasien yang representatif digunakan sebagai dasar regimen pengobatan karena tidak tersedianya hasil uji resistensi individual. Seluruh pasien akan mendapatkan regimen pengobatan yang sama. Pasien yang dicurigai TB-MDR sebaiknya dikonfirmasi dengan uji resistensi.
- **Pengobatan empiris.** Tiap regimen pengobatan dibuat berdasarkan riwayat pengobatan tuerkosis pasien sebelumnya dan data hasil uji resistensi populasi representatif. Biasanya regimen empiris akan disesuaikan setelah hasil uji resistensi individual.
- **Pengobatan individual.** Regimen pengobatan berdasarkan riwayat pengobatan tuberkulosis sebelumnya dan hasil uji resistensi.

**Menyusun paduan pengobatan**

Prinsip dasar yang diperlukan untuk menyusun paduan pengobatan TB-MDR adalah :

- Pemilihan regimen berdasarkan riwayat pemakaian obat oleh pasien sebelumnya.
- Menggunakan obat-obatan yang biasa digunakan di negara tersebut; sebaiknya diketahui prevalensi resistensi OAT lini pertama dan kedua sebelum menyusun regimen pengobatan.
- Regimen sebaiknya terdiri dari sedikitnya empat obat yang masih

atau hampir efektif. Apabila harus memakai obat yang belum diketahui efektivitasnya maka obat tersebut dapat digunakan tetapi jangan dipakai sebagai obat utama.

- Jika mungkin, pirazinamid, etambutol dan fluorokuinolon diberikan satu kali sehari karena lebih efektif. Pemberian dosis OAT lini kedua lainnya satu kali perhari tergantung toleransi pasien. Etionamid/protionamid, sikloserin dan PAS diberikan dalam dosis terbagi untuk menghindari efek samping.
- Dosis obat sebaiknya berdasarkan berat badan.
- Efek samping harus dikenali dan ditatalaksana dengan segera untuk mencegah putusnya obat dan mencegah morbiditas dan mortalitas akibat efek samping.
- Obat suntik (aminoglikosida atau kapreomisin) digunakan minimal selama enam bulan dan sekurang-kurangnya empat bulan setelah konversi kultur.
- Minimum lama pengobatan adalah 18 bulan setelah konversi kultur.
- Pengobatan yang diberikan adalah pengawasan menelan obat langsung (DOT).
- Hasil uji sensitivitas obat harus dapat dipercaya (dari laboratorium yang terpercaya) dan digunakan sebagai paduan pengobatan.
- Pirazinamid dapat digunakan selama pengobatan apabila dinilai efektif; seperti pada pasien TB-MDR dengan inflamasi paru kronik yang secara teori memiliki suasana lingkungan asam dimana pirazinamid dapat bekerja aktif. Sebagai alternatif, pemberian pirazinamid dapat dihentikan bersamaan dengan fase injeksi jika pasien dapat melanjutkan fase berikutnya dengan sedikitnya tiga OAT yang dinilai efektif.
- Deteksi dini TB-DR dan memulai pengobatan segera adalah salah satu kunci keberhasilan pengobatan.
- Jangan menggunakan siprofloksasin sebagai OAT.

**Kelompok OAT yang digunakan dalam pengobatan TB-MDR**

Harus digunakan secara hirarki; pilih dahulu kelompok satu, kemudian secara berurutan pilihan terakhir kelompok 5, perlu diketahui kelompok 4 tidak tersedia di Indonesia.

- Kelompok 1 : OAT lini 1. Isoniazid (H), Rifampisin (R), Etambutol (E), Pirazinamid (Z), Rifabutin (Rfb).
- Kelompok 2 : Obat suntik. Kanamisin (Km), Amikasin (Am), Kapreomisin (Cm), Streptomisin (S).
- Kelompok 3 : Fluorokuinolon. Moksifloksasin (Mfx), Levofloksasin (Lfx), Ofloksasin (Ofx).
- Kelompok 4 : Bakteriostatik OAT lini kedua : Etionamid (Eto), Protionamid (Pto), Sikloserin (Cs), Terizidone (Trd), PAS.
- Kelompok 5: Obat yang belum diketahui efektivitasnya : Klofazimin (Cfz), Linezolid (Lzd), Amoksislav (Amx/clv), Tiosetazone (Thz), Imipenem/cilastin (Ip/ciln), H dosis tinggi, Klaritromisin (Clr).

**Lama fase intensif**

Pemberian obat suntik atau fase intensif yang direkomendasikan adalah berdasarkan konversi kultur. Obat suntik diteruskan sekurang-kurangnya 6 bulan dan minimal 4 bulan setelah hasil sputum atau kultur pertama yang menjadi negatif. Pendekatan individual termasuk hasil kultur, sputum, foto toraks dan keadaan klinis pasien juga dapat membantu memutuskan penghentian pemakaian obat suntik.

**Lama pengobatan**

Lamanya pengobatan berdasarkan konversi kultur. Panduan yang direkomendasikan adalah meneruskan pengobatan minimal 18 bulan setelah konversi kultur. Sampai saat ini belum ada data yang mendukung pengurangan lama pengobatan. Pengobatan lebih dari 24 bulan dapat dilakukan pada kasus kronik dengan kerusakan paru luas.

**Pengobatan tambahan**

- Pendukung nutrisi. Pasien TB-DR sering mengalami malnutrisi, selain itu OAT lini kedua dapat menyebabkan penurunan nafsu makan. Vitamin B6, vitamin A dan mineral sebaiknya ditambahkan dalam diet sehari-hari.



**Langkah-langkah menyusun regimen pengobatan TB-MDR**



**Pemantauan selama pengobatan MDR-TB**

Evaluasi pemantauan	Waktu yang dianjurkan
Evaluasi klinik	Pada awal pengobatan, tiap 1 bulan, setelah konversi tiap 2-3 bulan
Penapisan oleh petugas DOT	Setiap pertemuan
Pemeriksaan sediaan apus dan kultur	Tiap bulan sampai konversi, setelah itu sediaan apus tiap bulan dan kultur tiap 3 bulan.
Berat badan	Pada awal dan tiap bulan
Uji sensitivitas obat	Pada awal pengobatan standar atau perorangan. Pasien yang tetap positif tak perlu mengulang uji sensitivitas kurang dari 3 bulan
Foto toraks	Pada awal pengobatan, kemudian tiap 6 bulan
Kreatinin serum	Pada awal pengobatan, kemudian tiap bulan (jika mungkin) apabila pasien mendapat obat suntik.
Kalium serum	Tiap bulan jika pasien mendapat suntikan.
(TSH)	Tiap 6 bulan jika mendapat Eto/Pto dan atau PAS. Pantau tiap bulan tanda/gejala hipotiroid.
Enzim faal hati	Memantau secara periodik selama 1-3 bulan pada pasien yang mendapat Z untuk jangka lama atau pasien dengan risiko atau gejala hepatitis.
Skrining HIV	Pada awal pengobatan dan diulang jika ada indikasi.
Tes kehamilan	Perempuan produktif pada awal pengobatan dan dapat diulang jika ada indikasi.

- Kortikosteroid. Diberikan pada gangguan pernapasan berat, keterlibatan SSP atau perikard. Prednison diberikan mulai 1 mg/kgbb., dinaikkan 10 mg/minggu apabila

akan diberikan dalam jangka lama.

**PENUTUP**

Pengobatan TB-MDR sangat kompleks; tidak ada satu strategi yang baik

untuk semua situasi. Epidemiologi, biaya dan operasional harus dipertimbangkan sebelum menentukan strategi pengobatan. Pengobatan TB-MDR harus dilakukan oleh pusat spesialis dengan fasilitas laboratorium mikrobiologi yang terstandarisasi. Pada pengobatan TB-MDR digunakan strategi DOTS-PLUS.

Program TB Nasional harus meliputi penemuan kasus secara agresif, diagnosis secara cepat dan tepat, serta penyediaan OAT lini kedua secara berkesinambungan. Sarana dan prasarana untuk pemeriksaan penunjang terutama biakan dan uji kepekaan harus tersedia di berbagai daerah. Peningkatan kasus TB-MDR menunjukkan kegagalan program TB Nasional.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Rabia J, Elizabeth MS, Gail EL, Warren RM, Paul DH, Thomas CV . Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. Curr. Issues Mol. Biol.8:97-112
2. Priantini NN. MDR-TB masalah dan penanggulangannya. Medicinal 2003;4:27-33.
3. World Health Organization. Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency Update 2008.
4. Aditama TY. MOTT dan MDR. J Respir Indon. 2004; 24:157-9
5. Frieden T. Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring, question and answers. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva:WHO, 2004. pp. 104-6
6. Aditama TY, Wijanarko P. Resistensi primer dan sekunder di RSUP Persahabatan tahun 1994. J Respir Indon 1996;16:12-4
7. Tulak AD. Efektifiti ofloksasin bersama dengan obat anti tuberculosis lain pada pengobatan multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) di RSUP Persahabatan. Tesis. Jakarta: Bagian Pulmonologi FKUI, 1998
8. Patricia MS, Samuel WD. Multidrug-Resistant Tuberculosis, 1994.
9. DEPKES. Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberculosis. Dep Kes 2008.
10. Why DOTS-Plus for MDR-TB (cited 2008 April 14). <http://www.who.int/gtb/publication/bus-docs/index.html>
11. Sarin R. MDR-TB interventional strategy. Indian J Tuberc 2007;54:110-16.
12. Gillespie SH. Evolution of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: clinical and molecular perspective. Antimicrob.Agent. Chemother 2002;46:267-74.