

SEORANG LAKI-LAKI 49 TAHUN DENGAN TUBERKULOSIS MONORESISTEN ISONIAZID (HR-TB) : KASUS PERTAMA HR-TB DI RSUP DR. KARIADI SEMARANGArif Wicaksana¹, Fathur Nur Kholis², Banteng Hanang Wibisono²¹Resident of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University²Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University**ABSTRACT**

Introduction : Drug Resistance Tuberculosis still become one of biggest burden on Global TB Control. Isoniazid Resistance Tuberculosis (Hr-TB) is one form of Drug Resistance TB. Although Hr-TB cases is commonly found worldwide, yet this case is the first case to be reported in Kariadi Hospital Semarang.

Case Illustration : A 49-year-old male come with productive cough, sub-febris fever and weight loss within 1 month with history of Complete Drug Sensitive TB treatment 10 years ago. Patient had decreasing of vesicular sound and crackles in lower part of right lung. On chest radiographic evaluation found consolidation on lower base of right lung and image of tuberculosis. Sputum evaluation found Acid-fast Bacteria with Nucleic acid amplification tests (NAAT) detected M. Tuberculosis with rifampicin sensitive, Line Probe Assay (LPA) stated resistance of Low Dose and High Dose Isoniazid. Patient was given treatment regimen of 6RHZE-Lfx. Evaluation was done in second month of treatment that given no identification of Acid-fast bacteria, improvement on chest radiographic, and bodyweight.

Discussion : Hr-TB was found in 156 countries from 2003 until 2017, prevalence of Hr-TB is 7.6% of Newly Diagnosed TB and 11.4% of patient TB on treatment. Mechanism of resistance in Hr-TB are identified the mutation of katG and inhA that decrease the antimicrobial function of Isoniazid. Diagnostic of Hr-TB based on WHO guideline is using NAAT and LPA to rule out resistance of INH and other line of regimen. WHO 2017 recommendation for Hr-TB treatment is RHZE-Lfx for 6 months. Addition of Fluoroquinolone to the regimen for Hr-TB strengthen treatment regimens since bactericidal effect of Isoniazid replaced by Lfx and became core drug for Drug Resistance TB. Adding Lfx shows improvement on results, and there is no evidence of including Isoniazid on regimen giving poor outcome on therapy.

Conclusion : Hr-Tb need to be identified on high-risk group to have proper diagnosis and therapy and give better prognosis and improve TB elimination.

Keyword : Tuberculosis, Isoniazid, Resistance

ABSTRAK

Pendahuluan : Tuberkulosis resisten obat masih menjadi salah satu permasalahan pada Eliminasi TB secara global. Tuberkulosis monoresisten isoniazid (Hr-TB) adalah salah satu bentuk TB Resistensi Obat. Walaupun kasus Hr-TB banyak ditemukan secara global, tetapi kasus ini adalah kasus pertama yang dilaporkan di RSUP dr. Kariadi Semarang

Ilustrasi Kasus : Seorang laki-laki 49 tahun datang dengan batuk produktif, demam sub febris dan penurunan berat badan dalam 1 bulan dengan Riwayat pengobatan TB Sensitif Obat lengkap 10 tahun yang lalu. Pada pasien ditemukan penurunan suara vesikuler pada dan ronki kasar pada basal paru kanan. Pada pemeriksaan ronsen thoraks didapatkan konsolidasi pada basal paru kanan dan gambaran yang mendukung tuberculosis. Pada pemeriksaan dahak ditemukan BTA dan TCM mendeteksi M. Tuberculosis dengan sensitive rifampisin. Pemeriksaan Line Probe Assay (LPA) menyatakan resisten dari Isoniazid dosis rendah dan dosis tinggi. Pasien diberikan regimen pengobatan [^]RHZE-Lfx. Evaluasi dilakukan pada bulan kedua dari pengobatan dan didapatkan BTA negative dan perbaikan pada ronsen thoraks dan berat badan.

Diskusi : Hr-TB ditemukan pada 156 negara dari 2003 hingga 2017, prevalensi dari Hr-TB adalah 7.6% dari TB kasus baru dan 11.4% pada pasien yang sedang pengobatan TB. Mekanisme resistensi dari Hr-TB diidentifikasi pada mutasi gen katG dan inhA yang menurunkan fungsi antimicrobial dari Isoniazid. Diagnosis dari Hr-TB berdasar-

kan Guideline WHO menggunakan TCM dan LPA untuk menemukan adanya resistensi Isoniazid dan regimen lain. Rekomendasi WHO 2017 untuk pengobatan Hr-TB adalah RHZE-Lfx untuk 6 bulan. Penambahan Fluoroquinolon pada regimen untuk Hr-TB memperkuat efek bakterisidal dan menggantikan efek bakterisidal dari Isoniazid dan menjadi core drug untuk TB Resistensi Obat. Penambahan Lfx menunjukkan perbaikan pada hasil dan melibatkan Isoniazid pada terapi tidak membuktikan perburukan luaran dari terapi.

Kesimpulan : Hr-TB perlu diidentifikasi pada kelompok resiko tinggi dan mendapatkan diagnosis dan tatalaksana yang tetap untuk mendapatkan prognosis yang lebih baik dan meningkatkan angka eliminasi TB.

Kata Kunci : Tuberculosis, Isoniazid, Resistensi

Correspondence :

Arif Wicaksana

Resident of Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Diponegoro University

Ph: 081393355576,

Email : cakwicakwicak@gmail.com

How to cite this article :

SEORANG LAKI-LAKI 49 TAHUN DENGAN TUBERKULOSIS MONORESISTEN ISONIAZID (HR-TB) : KASUS PERTAMA HR-TB DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG

Pendahuluan

Tuberkulosis Resisten Obat (TB-RO) masih menjadi ancaman dalam pengendalian TB dan merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat utama di banyak negara di dunia yang menyebabkan peningkatan mortalitas, morbiditas, biaya lebih mahal dan pengobatan yang kompleks. Di Indonesia, estimasi TB RO adalah 2,4% dari seluruh pasien TB baru dan 13% dari pasien TB yang pernah diobati dengan total perkiraan insiden kasus TB RO sebesar 24.000 atau 8,8/100.000 penduduk.¹ Definisi dari TB-RO dibedakan dari jenis obat yang terjadi resistensinya. Tahun 2021, WHO mendefinisikan secara jelas *pre-extensively drug resistant TB* (pre-XDR-TB) untuk menitikberatkan kepentingan dari jenis resistensi TB tersebut, dan juga memperbarui definisi XDR-TB.¹⁻³

Berdasarkan definisi TB-RO menurut WHO, Isoniazid-monoresisten TB (Hr-TB) adalah kondisi penyakit TB yang disebabkan oleh *strain M. tuberculosis* yang memiliki resistensi terhadap isoniazid tetapi sensitif terhadap rifampisin. Hr-TB adalah bentuk paling sering dari TB-RO di seluruh dunia, dan berkaitan dengan hasil pengobatan lebih buruk dibandingkan dengan TB sensitif obat. Berdasarkan data dari 156 negara dari tahun 2003 hingga 2017, prevalensi global Hr-TB mencapai 7.6% dari pasien TB baru dan 11.4% dari pasien TB yang sudah mendapatkan terapi.^{4,5} Hr-TB berkaitan dengan risiko lebih tinggi terjadi resistensi lain yang berujung pada MDR-TB dan juga terhadap streptomisin.^{4,6} Berdasarkan penelitian ulasan sistematis terkait pengobatan pasien resisten Hr-TB dengan regimen standar lini pertama pasien TB baru, didapatkan 11% mengalami gagal pengobatan dibandingkan dengan 2% dari pasien TB sensitif obat.⁵ Pada studi ini, kami melaporkan seorang pasien dengan TB paru yang mengalami mono-resisten terhadap isoniazid.

Ilustrasi Kasus

Seorang pria berusia 43 tahun datang dengan keluhan batuk sejak dua minggu yang dirasakan terus menerus terutama pada malam hari. Batuk disertai dahak berwarna putih kekuningan tanpa disertai darah. Pasien juga mengeluh sesak nafas yang dirasakan terutama jika batuk, namun tidak dipengaruhi oleh posisi dan tidak membangunkan pasien pada malam hari. Pasien juga mengeluhkan demam hilang timbul, nafsu makan menurun, keringat malam hari, dan penurunan berat badan 10 kg dalam 1 bulan. Keluhan mual muntah atau keluhan pada buang air kecil/besar disangkal oleh pasien.

Pasien memiliki riwayat penyakit paru (tuberkulosis paru / TB) pada 10 tahun lalu yang terdiagnosis dengan pemeriksaan dahak dan pasien sudah berobat selama 6 bulan serta dinyatakan lengkap. Selain itu, pasien merupakan perokok berat yang aktif selama lebih dari 30 tahun. Riwayat penyakit lainnya seperti hipertensi, diabetes mellitus, maupun riwayat sakit jantung disangkal oleh pasien.

Pemeriksaan fisik menunjukkan tekanan darah 120/70 mmHg, laju nadi 78 kali/menit, laju nafas 20 kali/menit, dan suhu 36.7°C. Pemeriksaan pada leher menunjukkan adanya pembesaran nodus limfatik di submandibula. Pada pemeriksaan paru, palpasi menunjukkan adanya stem fremitus yang lebih besar pada kanan dibandingkan kiri, auskultasi menunjukkan kesan suara vesikuler kanan menurun setinggi celah interkostal III ke bawah dan ronkhi basah kasar pada lapang paru kanan tanpa disertai *wheezing*. Pemeriksaan fisik lainnya didapatkan dalam batas normal.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan kesan leukositosis ($30.2 \times 10^3/uL$). Pemeriksaan tes cepat molekuler menunjukkan hasil terdeteksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sensitif rifampisin, sedangkan uji mikrobiologi molekuler menunjukkan resisten isoniazid dosis rendah dan tinggi. Pasien juga menjalani pemeriksaan rontgen toraks dan *computed tomography* (CT) scan toraks dengan kontras

yang menunjukkan kesan kavitas multipel disertai konsolidasi pada segmen paru kanan dan segmen paru kiri, konsolidasi pada segmen paru kanan disertai bagian kistik di dalamnya (membentuk *air fluid level*), kalsifikasi yang tersebar pada hampir seluruh segmen paru kanan dan kiri, fibrosis pada kedua segmen paru, efusi pleura kanan minimal, limfadenopati pada *highest mediastinal* kanan dan *upper paratrachea*. CT scan dan rontgen polos toraks tersebut menunjukkan kesan kesimpulan gambaran TB paru. Pada rontgen toraks *follow-up*, didapatkan kesan gambaran TB paru relatif berkurang (Gambar 1).



Gambar 1. Gambaran rontgen toraks awal (kiri) dan gambaran perbaikan (kanan).

Diskusi

Pengobatan TB-RO harus bisa dimulai dalam waktu 7 hari setelah diagnosis pasien ditegakkan. Pengobatan untuk pasien TB-RO diberikan dengan rawat jalan (ambulatory) sejak awal dan diawasi setiap hari secara langsung oleh Pengawas Menelan Obat (PMO). Sesuai dengan rekomendasi WHO tahun 2020, pengobatan TB RO di Indonesia saat ini menggunakan paduan tanpa obat injeksi, yang terbagi menjadi dua, yaitu paduan pengobatan jangka pendek (9–11 bulan) dan jangka panjang (18–24 bulan).¹

Khusus untuk pengobatan Hr-TB, rekomendasi dari WHO 2019, 2020 hingga 2022 tidak berubah, yang menyarankan pada pasien terkonfirmasi sensitif rifampisin, resisten isoniazid, pengobatan menggunakan rifampisin, etambutol, pirazinamid, dan levofloksasin direkomendasikan selama 6 bulan. Penambahan streptomisin dan obat injeksi lainnya tidak direkomendasikan.³ Pengobatan Hr-TB dengan regimen lini

pertama (HRZE) tidak memberikan hasil yang baik, seperti kegagalan terapi (11%), relaps (10%), dan terjadinya MDR (8%).⁷

Pengobatan dengan rifampisin, etambutol dan pirazinamid – dengan atau tanpa isoniazid – telah digunakan untuk pengobatan pasien dengan rifampicin-rentan, Hr-TB. Terapi pasien Hr-TB dengan regimen 6HREZ dibanding >6HREZ menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan dari hasil pengobatan keduanya. Bahkan, resistensi isoniazid lebih tinggi pada penggunaan >6HREZ (4.3%) dibanding dengan 6HREZ (0.6%). Penambahan fluorokuinolon memberikan hasil lebih baik dibandingkan regimen tanpa fluorokuinolon dalam mengurangi kematian, progresi resistensi ke MDR-TB.³ Penelitian di Taiwan terhadap 395 pasien dengan Hr-TB menunjukkan bahwa pemberian fluorokuinolon secara signifikan meningkatkan tingkat keberhasilan pengobatan (60% vs. 13%, $p=0,003$). Dalam penelitian retrospektif di Kanada, 12 dari 165 pasien (7%) dengan TB yang resisten terhadap INH memiliki hasil pengobatan yang tidak baik dengan obat lini pertama dengan atau tanpa penambahan FQ. Menariknya, tidak terjadi kekambuhan pada 61 pasien (37%) yang menerima rejimen yang mengandung fluorokuinolon. Selain itu, dalam penelitian retrospektif besar di Peru terhadap hasil pengobatan pasien yang diobati dengan rejimen standar 9 bulan RIF-EMB-PZA plus levofloksasin (LFX) menunjukkan bahwa kematian dan kegagalan pengobatan terjadi masing-masing hanya pada 18 (2%) dan 12 kasus (1%). Data ini menunjukkan bahwa penambahan fluorokuinolon dapat meningkatkan keberhasilan pengobatan TB yang resisten terhadap INH.^{8–10} Tidak ada bukti yang jelas bahwa penambahan isoniazid memberikan efek buruk, maka dari itu untuk mempermudah pengobatannya, tablet FDC 4 obat (HRZE) dapat digunakan dengan tambahan levofloksasin. Dosis levofloksasin adalah 750-1000 mg/hari.

Efek samping yang sering ditemukan adalah hepatotoksitas pada pasien dengan regimen TB standar lini satu. Pada regimen 6(H)REZ)-Lfx belum diketahui perbedaannya. WHO tetap merekomendasikan pemberian Levofloksasin pada semua pasien Hr-TB, dengan pengecualian : resistensi rifampisin tidak bisa dicek, suspek atau ada resistensi levofloksasin, intoleransi fluorokuinolon, suspek atau adanya interval QT memanjang, hamil, atau sedang menyusui (bukan kontraindikasi absolut). Pemberian levofloksasin dengan antasida dapat menghambat absorbsinya dan harus dihindari. Restriksi makanan produk susu juga tidak perlu. Pada pasien Hr-TB yang tidak bisa diberikan fluorokuinolon, tetap diberikan regimen 6(H)REZ.³

Kesimpulan

Isoniazid-monoresisten TB (Hr-TB) adalah bentuk paling sering dari TB-RO di seluruh dunia, dan berkaitan dengan hasil pengobatan lebih buruk dibandingkan dengan TB sensitif obat. Pengobatan Hr-TB harus dimulai dalam waktu cepat setelah terdiagnosis dan diawasi secara rutin agar memberikan luaran yang baik. Pada studi ini, kami melaporkan suatu kasus dengan TB monoresisten isoniazid yang mengalami perbaikan yang baik.

Referensi

1. Direktur, Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan Republik Indonesia D. Petunjuk Teknis Penatalaksanaan Tuberkulosis Resistan Obat Di Indonesia. 2020.
2. WHO Updates Definitions for Extensively Drug-Resistant TB. *NEJM Journal Watch* [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2023 Jun 20];2021. Available from: <https://www.jwatch.org/FW117460/2021/01/27/who-updates-definitions-extensively-drug-resistant-tb>
3. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment 2022 update. 2022.
4. Bachir M, Guglielmetti L, Tunesi S, Billard-Pomares T, Chiesi S, Jaffré J, et al. Isoniazid-monoresistant tuberculosis in France: Risk factors, treatment outcomes and adverse events. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Jun 20];107:86–91. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971221003118/fulltext>
5. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med* [Internet]. 2020 Jan 21 [cited 2023 Jun 20];17(1):e1003008. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003008>
6. Gegia M, Cohen T, Kalandadze I, Vashakidze L, Furin J. Outcomes among tuberculosis patients with isoniazid resistance in Georgia, 2007-2009. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2012 Jun 1;16(6):812–6.
7. Gegia M, Winters N, Benedetti A, van Soolingen D, Menzies D. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jun 23];17(2):223–34. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309916304078/fulltext>
8. Jhun BW, Koh WJ. Treatment of Isoniazid-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2020 [cited 2023 Jun 20];83(1):20. Available from: </pmc/articles/PMC6953491/>

9. Chien JY, Chen YT, Wu SG, Lee JJ, Wang JY, Yu CJ. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jun 22];21(1):59–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25636929/>
10. Romanowski K, Chiang LY, Roth DZ, Krajden M, Tang P, Cook VJ, et al. Treatment outcomes for isoniazid-resistant tuberculosis under program conditions in British Columbia, Canada. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Sep 4 [cited 2023 Jun 23];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870175/>