

Peran Intervensi Bedah dalam Tata Laksana Tuberkulosis Paru Resisten Obat

Ridho Adriansyah¹, Gurmeet Singh², Zulkifli Amin², Anna Uyainah²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Divisi Pulmonologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

Korespondensi: Dr. Ridho Adriansyah

Kontak: +6285691006600

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular melalui droplet udara yang disebabkan *Mycobacterium Tuberculosis*. Meskipun tingkat penularan TB relatif rendah dibandingkan dengan penyakit menular lainnya

dan pengobatan yang efektif telah ditemukan sejak lima dekade lalu, TB masih menjadi masalah kesehatan global yang sulit diatasi. Tidak kurang dari sepertiga populasi dunia terinfeksi TB. Setiap tahun ditemukan sembilan juta kasus baru dan hampir dua juta penderita

dilaporkan meninggal dunia. Insidens penularan infeksi HIV ikut berkontribusi terhadap meningkatnya epidemiologi TB secara global, khususnya di Afrika dan Asia. Peningkatan prevalensi tersebut juga diikuti peningkatan resistensi terhadap obat antituberkulosis (OAT). Ada tiga jenis resistensi yang dikenal dengan nama *multidrug-resistant* (MDR), *extensively drug-resistant* (XDR), dan *total drug-resistant* (TDR). Banyaknya jumlah kasus resistensi mencerminkan kegagalan program-program kesehatan yang sudah dijalankan selama ini.¹

Indonesia sebagai salah satu negara berkembang di Asia Tenggara pun tidak luput dari masalah-masalah di atas. Indonesia menduduki peringkat ke-4 negara dengan kasus TB terbanyak setelah India, Cina, Afrika Selatan, dan Nigeria. Prevalensi TB di Indonesia cenderung stabil dari tahun ke tahun dengan angka prevalensi yang masih cukup tinggi, yaitu 261 per 100.000 penduduk. Persentase MDR TB saat ini sekitar 1,9 % dari semua kasus TB.²

Sejak tahun 1994, kasus MDR telah banyak dilaporkan oleh 114 negara. Dengan pelaporan dan pelaksanaan program tata laksana MDR TB yang

intensif, diharapkan angka insidens MDR TB dapat ditekan. Kesulitan utama dalam tata laksana TB resisten obat baik MDR atau XDR adalah kualitas pemeriksaan sputum. Kualitas pemeriksaan yang baik merupakan salah satu indikasi program tata laksana nasional MDR TB berjalan dengan baik. Hal tersebut dijalankan dengan baik oleh negara-negara yang rutin mengirimkan hasil pemantauan nasionalnya.³

Tabel 1. Pilihan Obat Antituberkulosis dalam Lima Kategori

TABLE 7.1 Alternative method of grouping antituberculosis agents

GROUPING	DRUGS
Group 1 – First-line oral agents	isoniazid (H); rifampicin (R); ethambutol (E); pyrazinamide (Z); rifabutin (Rfb) ^a
Group 2 – Injectable agents	kanamycin (Km); amikacin (Am); capreomycin (Cm); streptomycin (S)
Group 3 Fluoroquinolones	moxifloxacin (Mfx); levofloxacin (Lfx); ofloxacin (Ofx)
Group 4 – Oral bacteriostatic second-line agents	ethionamide (Eto); prothionamide (Pto); cycloserine (Cs); terizidone (Trd); <i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS)
Group 5 – Agents with unclear efficacy (not recommended by WHO for routine use in MDR-TB patients)	clofazimine (Cfz); linezolid (Lzd); amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv); thioacetazone (Thz); imipenem/cilastatin (Ipm/Cln); high-dose isoniazid (high-dose H); ^b clarithromycin (Clr)

^a Rifabutin is not on the WHO List of Essential Medicines. It has been added here as it is used routinely in patients on protease inhibitors in many settings

Bila kasus TB resisten sudah terdiagnosis sesuai standar, program tata laksana juga harus terselenggara dengan baik. Kebijakan program nasional tata laksana TB resisten berbeda di tiap negara. Penatalaksanaan yang umum diberikan yaitu pemberian OAT lini lanjutan (lini ke-2 hingga ke-5) dalam jangka waktu lama disertai observasi ketat. Akan tetapi, tidak jarang didapatkan angka kekambuhan dan kegagalan yang tinggi dalam program ini. Salah satu terapi alternatif kasus TB resisten obat adalah terapi kombinasi farmakologi dengan terapi penunjang, seperti intervensi bedah. Dalam panduan *World*

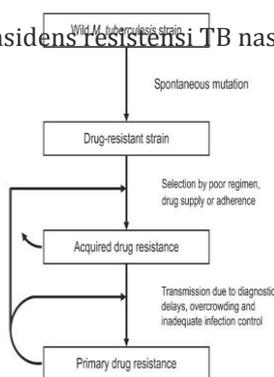
Health Organization (WHO) terbaru, intervensi bedah ditempatkan sebagai terapi penunjang pada TB kategori empat. Telah banyak dilaporkan keberhasilan intervensi bedah dalam meningkatkan angka kesembuhan kasus MDR dan XDR TB ⁴

Tabel 2. OAT Lini Pertama Beserta Dosis Terapinya

Obat	DOSIS REKOMENDASI			
	Harian		3 kali/minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Max per hari	Dosis (mg/kgBB)	Max per hari
Isoniazid	5 (4-6)	300	10 (8-12)	900
Rifampisin	10 (8-12)	600	10 (8-12)	600
Pirazinamid	25 (20-30)	-	35 (30-40)	-
Etambutol	15 (15-20)	-	30 (25-35)	-
Streptomisin	15 (12-18)	-	15 (12-18)	1000

TUBERKULOSIS PARU RESISTEN OBAT ANTITUBERKULOSIS

Pada dasarnya, ada tiga efek farmakologis dari OAT tergantung jenisnya, yaitu efek bakterisidal, efek bakteriostatik, dan pencegahan resistensi. Isoniazid dan rifampisin adalah obat dengan efek bakterisidal terkuat dan aktif melawan semua populasi basil TB. Selain itu, rifampisin juga memiliki efek bakteriostatik paling kuat. Pirazinamid dan streptomisin mempunyai aktivitas bakterisidal pada beberapa populasi basil TB. Pirazinamid sendiri hanya aktif dalam keadaan asam. Streptomisin bersifat bakterisidal terutama terhadap kelompok basil TB yang bermultiplikasi cepat. Obat-obat tersebut digunakan secara kombinasi untuk mencegah resistensi dari bakteri TB. Sediaan obat dalam bentuk *Fixed Dose Combination* pun dibuat dalam rangka meningkatkan kepatuhan pasien dan mencegah peningkatan insidens resistensi TB nasional.⁵



Gambar 1 Konsep Terbentuknya TB Resisten Obat

{Sumber : Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. Int J Tuberc Lung Disease. 2009; 13(11): 1320-30.}

Sejak 1990, WHO telah aktif merekomendasikan program *Direct Observed Treatment Strategy* (DOTS) yang mencakup lima hal, yakni komitmen politik yang berkesinambungan, akses pemeriksaan sputum yang berkualitas, pengobatan jangka pendek yang terstandarisasi bagi semua kasus TB, ketersediaan obat TB berkualitas tanpa henti, serta pencatatan dan pelaporan yang sistematis.⁵ Namun, evaluasi

tahun 1998 menunjukkan program DOTS ternyata tidak berjalan efektif seperti yang direncanakan. Beberapa masalah program DOTS adalah kurangnya komitmen politik nasional, minimnya fasilitas dan sarana, kurangnya pelatihan sumber daya manusia, rendahnya kualitas organisasi sistem kesehatan nasional, kurangnya kesadaran aspek manajerial, serta terhambatnya pasokan dan distribusi obat. Peningkatan prevalensi infeksi HIV dan jumlah kasus pemakaian isoniazid sebagai pengobatan profilaksis yang tidak bertanggung jawab menyebabkan munculnya resistensi terhadap OAT yang ada saat ini.⁵

MDR TB

Multidrug-resistant tuberculosis artinya resisten terhadap paling tidak isoniazid dan rifampisin sebagai obat TB yang paling efektif. Kasus MDR TB disebabkan baik oleh infeksi primer dengan bakteri yang sudah resisten sebelumnya atau tata laksana pasien yang tidak adekuat.⁶

XDR TB

Extensively drug-resistant tuberculosis berarti tuberkulosis yang resisten terhadap isoniazid dan rifampisin, fluorokuinolon jenis apapun, serta lebih dari

1 OAT lini ke-2 yang disuntikkan (amikasin, kanamisin, atau kapreomisin).⁶

TDR TB

Definisi *total drug-resistant tuberculosis* masih merupakan kontroversi dan belum diakui oleh WHO. Definisi TDR saat ini bersumber dari seri laporan kasus pasien di India, yakni tuberkulosis yang resisten terhadap semua OAT lini 1 (isoniazid, rifampisin, etambutol, pirazinamid, serta streptomisin) dan lini 2 yang diuji (ofloksasin, moksifloksasin, kanamisin, amikasin, kapreomisin, asam para-aminosalisilik, serta etionamid).⁶

Tata laksana MDR dan XDR TB sendiri lebih ketat dan menghabiskan dana yang lebih banyak dibandingkan terapi pengobatan TB umum.

Banyaknya jumlah obat yang harus diminum maupun efek samping yang timbul dalam pengobatan menjadi kendala tersendiri dalam tata laksana TB resisten.⁷

Tabel 3. Mekanisme Resistensi OAT

Drug (year of discovery)	MIC µg/ml	Gene(s) involved in resistance	Gene function	Role	Mechanism of action	Mutation frequency %
Isoniazid (1952)	0.02-0.2	<i>katG</i> <i>inhA</i>	Catalase-peroxidase Enoyl ACP reductase	Pro-drug conversion Drug target	Inhibition of mycolic acid biosynthesis and other multiple effects	50-95 8-43
Rifampicin (1966)	0.05-1	<i>rpoB</i>	β subunit of RNA polymerase	Drug target	Inhibition of RNA synthesis	95
Pyrazinamide (1952)	16-50 (pH 5.5)	<i>prnA</i>	Nicotinamidase/pyrazinamidase	Pro-drug conversion	Depletion of membrane energy	72-97
Ethambutol (1961)	1-5	<i>embB</i>	Arabinosyl transferase	Drug target	Inhibition of arabinogalactan synthesis	47-65
Streptomycin (1944)	2-8	<i>rpsL</i> <i>rps</i> <i>groB</i>	S12 ribosomal protein 16S rRNA rRNA methyltransferase (G527 in 530 loop)	Drug target Drug target Drug target	Inhibition of protein synthesis	52-59 8-21 ?
Amikacin/Kanamycin (1957)	2-4	<i>rps</i>	16S rRNA	Drug target	Inhibition of protein synthesis	76
Capreomycin (1960)	0.5-2.5	<i>tylA</i>	2'-O-methyltransferase	Drug target	Inhibition of DNA gyrase	75-94
Quinolones (1963)	0.5-2.5	<i>gyrA</i> <i>gyrB</i>	DNA gyrase subunit A DNA gyrase subunit B	Drug target	Inhibition of DNA gyrase	37
Ethionamide (1956)	2.5-10	<i>etaA/ethA</i>	Flavin monooxygenase	Prodrug conversion	Inhibition of mycolic acid synthesis	56
PAS (1946)	1-8	<i>thyA</i>	Thymidylate synthase	Drug target Drug activation?	Inhibition of folic acid and iron metabolism?	36

MIC = minimum inhibitory concentration; ACP = acyl carrier protein; PAS = para-aminosalicylic acid.

PERAN INTERVENSI BEDAH

Terapi bedah yang paling umum dilakukan pada pasien MDR TB adalah reseksi (mengambil keluar sebagian atau keseluruhan bagian paru). Terapi bedah sebaiknya tidak selalu dipikirkan sebagai terapi terakhir dalam manajemen TB. Intervensi bedah ditawarkan kepada pasien sebagai alternatif terapi yang mampu menyembuhkan penyakitnya dengan tingkat kecacatan kecil. Reseksi sebaiknya dilakukan sedini mungkin saat risiko kecacatan dan kematian pasien masih kecil. Contohnya saat penyakit masih terlokalisasi pada satu paru atau satu lobus saja.

Analisa mayoritas kasus menunjukkan bahwa tindakan reseksi efektif dan aman dalam beberapa kondisi khusus. Indikasi umum reseksi bedah adalah pasien dengan sputum positif yang persisten, resisten terhadap banyak OAT, dan lesi yang terlokalisasi. Banyak tahap evaluasi yang perlu dilakukan sebelum mencapai tahap operasi, antara lain pemeriksaan CT-scan toraks, tes faal paru, dan pemeriksaan kuantitatif perfusi/ventilasi paru.⁴ Reseksi dapat dilakukan setelah pemberian terapi OAT paling sedikit 2 bulan dengan tujuan menurunkan tingkat infeksi bakteri pada jaringan paru sekitarnya. Setelah reseksi, OAT sebaiknya tetap diberikan 12-24 bulan kemudian.⁴

Intervensi bedah dapat mencapai hasil maksimal apabila dilakukan oleh ahli bedah toraks terlatih dan perawatan paskaoperasi dilakukan secara baik. Reseksi

bedah sebaiknya tidak dilakukan bilamana tidak terdapat ahli bedah terlatih dan fasilitas yang tidak adekuat karena justru akan meningkatkan mortalitas

dan kecacatan. Fasilitas bedah yang terspesialisasi termasuk kontrol infeksi yang ketat diperlukan dikarenakan agen infeksius dapat menyebar dalam jumlah besar saat operasi dilakukan.⁴

Indikasi Terapi Bedah

Banyak terapi bedah telah dilakukan dan dilaporkan berhasil meningkatkan angka kesembuhan. Beberapa indikasi terapi bedah dalam tata laksana tuberkulosis di antaranya adalah:⁸⁻¹²

1. Penyakit yang terlokalisasi aktif dan tidak respon terhadap pengobatan (MDR atau XDR TB), termasuk infeksi bakteri atipikal
 2. Terdapatnya fokus residual pada pasien yang menurut indikasi sosial atau medis memiliki risiko tinggi untuk reaktivasi kembali sehingga membutuhkan tindakan drainase atau pembersihan lesi
 3. Kemungkinan terjadinya infeksi bersama dengan adanya karsinoma
 4. Komplikasi yang bervariasi dari TB paru dan pleura, antara lain empiema, fistula bronkopleura, dan perdarahan masif dari lesi kavitas
 5. Komplikasi membutuhkan tata laksana diikuti oleh reseksi lesi
- Beberapa tipe reseksi yang dilakukan pada intervensi bedah, di antaranya:⁹

1. Pneumonektomi (prosedur operasi mengangkat satu paru)
2. Lobektomi (prosedur operasi mengangkat satu lobus paru)
3. *Wedge resection* atau segmentektomi (prosedur operasi mengangkat satu segmen paru)
4. Torakoplasti dengan mioplasti
5. *Window thoracostomy*
6. *Tube thoracostomy*
7. Dekortikasi

Pemberian fluorokuinolon sebelum operasi dilaporkan dapat membantu angka keberhasilan terapi. Salah satu studi di Korea juga melaporkan bahwa pemberian terapi kombinasi isoniazid dan rifampisin diikuti dengan reseksi bedah dapat menunjang keberhasilan terapi yang ada saat ini.¹³ Satu laporan kasus dari Korea mencoba menentukan faktor prognostik yang dapat menilai keberhasilan terapi bedah. Kim dkk. mendapatkan angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi bila pada penilaian preoperatif didapatkan hasil sebagai berikut:¹⁴

1. BMI yang rendah <18,5 kg/m²
2. Terdapat resistensi primer
3. Terdapat resistensi terhadap ofloksasin
4. Adanya kavitas yang tidak dalam jangkauan reseksi

Adapun komplikasi yang umumnya didapatkan paskaoperasi, antara lain:

1. Terbentuknya empiema tuberkulosis
2. Fistula bronkopleura
3. *Prolonged air leak*
4. Pneumonia
5. Perdarahan yang membutuhkan torakotomi ulang

KESIMPULAN

Kasus MDR dan XDR TB muncul karena tidak adekuatnya program tata laksana tuberkulosis yang ada. Tata laksana MDR dan XDR TB membutuhkan usaha besar dari semua pihak, obat-obatan kategori lanjut dengan biaya yang cukup besar, dan waktu yang cukup lama.

Intervensi bedah dalam tata laksana TB merupakan terapi penunjang untuk mendukung pencapaian angka keberhasilan pengobatan. Namun, intervensi bedah harus dilakukan pada sarana dan fasilitas bedah khusus dengan tenaga ahli yang terampil.

Banyak studi melaporkan keberhasilan dalam tata laksana tuberkulosis menggunakan intervensi bedah. Sebelum dan sesudah reseksi, pengobatan OAT tetap dilakukan pada pasien, khususnya dengan pemberian fluorokuinolon respirasi. Indikasi umum terapi bedah adalah kegagalan dalam terapi farmakologis, disertai lesi terlokalisasi yang dapat direseksi. Penilaian prognosis preoperatif sebaiknya dilakukan dalam seleksi kasus pasien agar reseksi tidak meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lobue PA, Lademarco MF, Castro K. The epidemiology, prevention and control of tuberculosis in the united states. In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Senior RM, Pack AI; editors. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 4th edition. New York: McGraw-Hill. 2008. hal. 2447-8
2. World Health Organization. Tuberculosis profile in Indonesia. . [updated 2012; cited October 7, 2015]. Available from: <http://www.who.int/tb/country/en/index.html>
3. World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. [updated 2010; cited October 7, 2015]. Available from: <http://www.who.int/tb.html>
4. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant. . [updated 2008; cited October 7, 2015]. Available from: <http://www.who.int/tb.html>
5. World Health Organization. Treatment of tuberculosis guidelines for national programmes. 4th edition. [updated 2009; cited October 7, 2015]. Available from: <http://www.who.int/tb.html>
6. Cegielski P, Nunn P, Kurbatova EV, Weyer K, Dalton TL, Wares DF, dkk. Challenges and Controversies in Defining Totally Drug-Resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2012 Nov; 18(11): e2.
7. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009; 13(11): 1320-30.
8. McLaughlin JS, Hankins JR. Current aspects of surgery for pulmonary tuberculosis. *Ann Thorac Surg*. 1974; 17: 513-25.
9. Treasure RL, Seaworth BJ. Current role of surgery in *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1405-9.
10. Naidoo R. Active pulmonary tuberculosis experience with resection in 106 cases. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2007; 15: 134-8.
11. Mohsen T, Zeid AA, Haj-Yahia S. Lobectomy or pneumonectomy for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis can be performed with acceptable morbidity and mortality a seven year review of a single institution's experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007; 134: 194-8.
12. Dravniece G, Cain KP, Holtz TH, Riekstina V, Leimane V, Zaleskis R. Adjunctive resectional lung surgery for extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2009; 34: 180-3.
13. Park SK, Kim JH, Kang H, Cho JS, Smego RA. Pulmonary resection combined with isoniazid and rifampin-based drug therapy for patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2009; 13: 170-5.
