



# Tatalaksana Terkini Infeksi Laten Tuberkulosis pada Anak

**Agung Prasetyo**

Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kota Pontianak, Indonesia

## ABSTRAK

Diagnosis infeksi laten tuberkulosis (ILTb) pada anak ditegakkan dari riwayat kontak erat dengan penderita TB aktif serta hasil positif pemeriksaan tuberkulin tanpa manifestasi klinis dan gambaran radiologi TB aktif. Pengobatan ILTB bertujuan untuk mencegah perkembangan menjadi tuberkulosis aktif. Regimen 4 bulan rifampisin setiap hari dan 3 bulan isoniazid-rifampentine setiap minggu lebih direkomendasikan karena memiliki efektivitas dan tingkat keamanan setara tetapi tingkat kepatuhan berobat lebih baik dibandingkan regimen isoniazid setiap hari selama 9 bulan.

**Kata kunci:** Infeksi laten tuberkulosis pada anak

## ABSTRACT

The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) in children relies on history of exposure and exclusion of clinical symptoms, tuberculin skin test and radiologic findings consistent with active tuberculosis. LTBI treatment is the prevent progression to active tuberculosis. Treatment options recommended include 6-month or 9-month isoniazid, 4-month rifampicin, or 3-month regimen of weekly isoniazid-rifampentine; 4-month daily rifampicin and 3-month regimen of weekly isoniazid-rifampentine were recommended because they had similar rates of safety and efficacy but a better rate of adherence than 9 months of treatment with daily isoniazid. **Agung Prasetyo. Recent Management of Latent Tuberculosis in Children**

**Keywords:** Latent tuberculosis infection in children

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia. TB menduduki peringkat ke-9 sebagai penyebab kematian terbanyak di dunia.<sup>1</sup> Diperkirakan terdapat 10,4 juta penderita TB dengan 1,3 juta kematian.<sup>1</sup> Indonesia saat ini termasuk dalam 5 negara dengan penderita TB terbanyak di dunia.<sup>1</sup> Di Indonesia, diperkirakan terdapat 1,02 juta kasus TB baru (391 per 100.000 penduduk) dengan 110.000 kematian (42 per 100.000 penduduk).<sup>1</sup> Tuberkulosis pada anak merupakan komponen penting dalam pengendalian TB karena jumlah anak berusia kurang dari 15 tahun adalah 40-50% populasi dan terdapat 1 juta kasus TB baru pada anak di dunia pada tahun 2016.<sup>1</sup> Di Indonesia, terdapat 60 ribu kasus TB baru pada anak di tahun (tahun berapa?).<sup>1</sup> Diperkirakan 25% menderit infeksi laten tuberkulosis (ILTb), 10% akan berkembang menjadi TB.<sup>2,3</sup>

merekomendasikan pengobatan pencegahan TB pada anak berusia di bawah 5 tahun yang memiliki kontak erat dengan penderita TB dewasa. Pengobatan pencegahan yang direkomendasikan saat ini untuk mengobati ILTB adalah regimen isoniazid selama 6 atau 9 bulan.<sup>4,5</sup> Namun, kedua regimen tersebut memiliki tingkat ketidakpatuhan tinggi.<sup>6</sup> Oleh karena itu, telah banyak penelitian untuk mencari regimen lain dengan lama pengobatan lebih singkat dan memiliki tingkat efektivitas serta keamanan setara atau lebih baik daripada isoniazid.

## DEFINISI

Infeksi laten tuberkulosis (ILTb) adalah keadaan respons imun persisten terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis* tanpa bukti dan manifestasi klinis tuberkulosis aktif.<sup>7</sup> Anak-anak lebih mudah terinfeksi dan berkembang menjadi TB aktif dibandingkan orang dewasa setelah kontak erat dengan pasien TB aktif.<sup>7</sup> Oleh karena itu, investigasi

kontak dan pengobatan pencegahan penting untuk dilakukan pada anak.

## ALUR DIAGNOSIS ILTB

Investigasi kontak dan penegakan diagnosis ILTB harus dilakukan pada anak yang memiliki risiko tinggi terinfeksi *M. tb*, yaitu anak usia kurang dari 5 tahun yang memiliki kontak erat dengan penderita TB aktif dan anak dengan HIV.<sup>4</sup> Diagnosis ILTB pada anak ditegakkan dari riwayat kontak erat dengan penderita TB aktif yang terkonfirmasi bakteriologis serta hasil pemeriksaan tuberkulin positif tanpa adanya manifestasi klinis dan gambaran radiologi TB aktif.<sup>7</sup> Gejala khas TB aktif pada anak adalah demam lama ( $\geq 2$  minggu) dan/atau berulang tanpa sebab jelas, batuk lama ( $\geq 2$  minggu) dan sebab batuk lain telah disingkirkan, lesu atau malaise, dan berat badan turun atau tidak naik dalam 2 bulan sebelumnya meskipun telah diberikan upaya perbaikan gizi yang baik selama 1-2 bulan.<sup>5</sup>

Saat ini WHO dan Kemenkes RI

**Alamat Korespondensi** email: [agungprasetyo@gmail.com](mailto:agungprasetyo@gmail.com)



Uji tuberkulin dapat digunakan untuk menegaskan diagnosis ILTB dan membantu penegakan diagnosis TB aktif pada anak.<sup>5</sup> Uji tuberkulin tidak bisa membedakan antara infeksi dan sakit TB; hasil positif menunjukkan adanya infeksi TB. Hasil positif bila indurasi  $\geq 10$  mm pada pasien imunokompeten dan  $\geq 5$  mm pasien dengan imunokompromais.<sup>5</sup> Pemeriksaan lain untuk infeksi TB adalah *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA). IGRA juga tidak dapat membedakan antara infeksi laten TB dan TB aktif.<sup>8</sup> Penggunaannya untuk deteksi infeksi laten TB tidak lebih unggul dibandingkan dengan uji tuberkulin,<sup>9</sup> sehingga program nasional belum merekomendasikan penggunaan IGRA.<sup>5</sup>

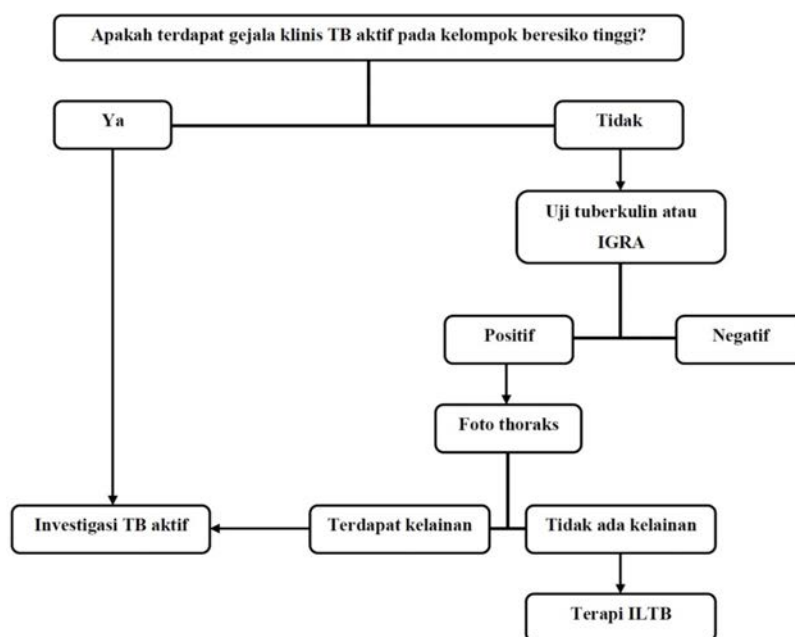
WHO merekomendasikan pemeriksaan uji tuberkulin atau IGRA pada anak yang memiliki risiko tinggi terinfeksi *M. tb*, yaitu anak dengan HIV, kontak erat dengan penderita TB aktif, pasien yang menjalani terapi dengan *anti-tumor necrosis factor* (TNF), pasien yang menjalani dialisis, dan pasien yang menjalani transplantasi organ.<sup>4</sup> Alur diagnosis ILTB dapat dilihat pada gambar 1.

Investigasi kontak adalah salah satu cara menemukan pasien TB secara aktif termasuk TB pada anak. Investigasi kontak ditujukan pada kelompok yang kontak erat dengan pasien TB yang berisiko tinggi terinfeksi atau sakit TB, dan jika menemukan orang yang terpajan atau terinfeksi TB dapat diberi obat pencegahan supaya tidak berkembang menjadi sakit TB.<sup>5</sup>

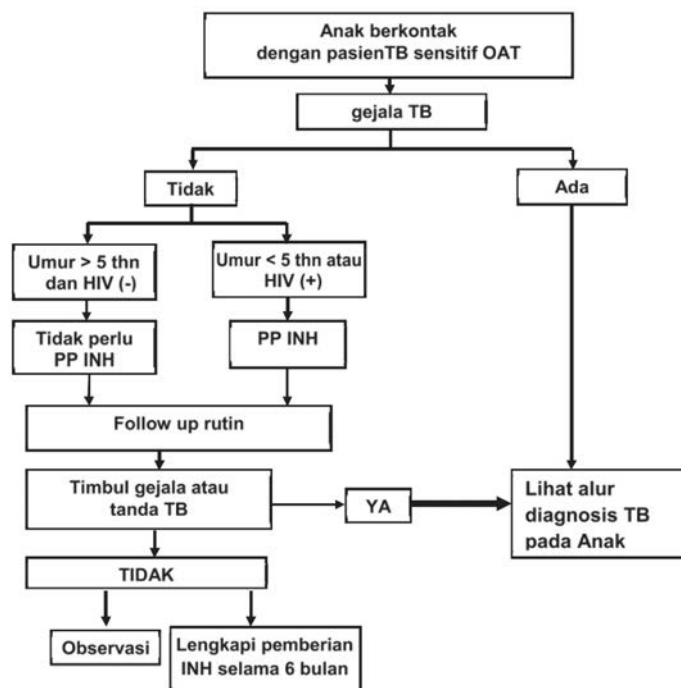
Di Indonesia, sebagian fasyankes mempunyai sumber daya terbatas dan tidak mungkin melakukan investigasi kontak pada semua kontak. Oleh karena itu, Kementerian Kesehatan memprioritaskan investigasi kontak dilakukan pada anak usia 0 – 14 tahun dan ditujukan pada kelompok berikut:

1. Kontak dari kasus indeks TB aktif (TB terkonfirmasi bakteriologis)
2. Kontak dari kasus indeks TB resisten obat
3. Kontak dari kasus indeks TB aktif yang terinfeksi HIV
4. Kontak yang terinfeksi HIV.<sup>5</sup>

Alur investigasi kontak dapat dilihat pada gambar 2.<sup>5</sup>



Gambar 1. Alur diagnosis ILTB<sup>4</sup>



Gambar 2. Alur investigasi kontak<sup>5</sup>

Tabel. Rekomendasi dosis regimen pengobatan ILTB<sup>4</sup>

Regimen Obat	Dosis pada Anak	Dosis Maksimal
Isoniazid setiap hari selama 6 atau 9 bulan	10 mg/kgBB	300 mg
Rifampisin setiap hari selama 4 bulan	10 mg/kgBB	600 mg
Isoniazid + rifapentine setiap minggu selama 3 bulan (12 dosis)	Isoniazid : 15 mg/kgBB Rifapentine 10,0 - 14,0 kg = 300 mg 14,1 - 25,0 kg = 450 mg 25,1 - 32,0 kg = 600 mg 32,1 - 49,9 kg = 750 mg $\geq 50,0$ kg = 900 mg	Isoniazid = 900 mg Rifapentin = 900 mg



Pasien anak yang memiliki kontak erat dengan pasien TB aktif, bila terdapat gejala TB maka harus dilakukan pemeriksaan sesuai alur diagnosis TB. Bila tidak terdapat gejala, pengobatan pencegahan isoniazid (PPINH) diberikan pada pasien anak berusia  $\leq 5$  tahun (tanpa memandang status HIV) dan anak dengan HIV positif berusia  $> 5$  tahun. Bila anak berusia  $> 5$  tahun dan HIV negatif, maka dilakukan observasi.<sup>5</sup>

#### PENGobatan Pencegahan

Pengobatan pencegahan infeksi laten tuberkulosis (ILTb) bertujuan untuk mencegah perkembangan bakteri *M.tb* untuk menjadi tuberkulosis aktif.<sup>10</sup> Pedoman WHO saat ini merekomendasikan pengobatan standar ILTB dengan regimen isoniazid yang diberikan setiap hari selama 6 atau 9 bulan.<sup>4</sup> Kementerian Kesehatan RI dan Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) merekomendasikan pengobatan pencegahan dengan isoniazid (PPINH) 10 mg/kgBB/hari (maksimal 300 mg/hari) selama 6 bulan. Pada pasien dengan gizi buruk atau infeksi HIV, diberikan vitamin B6 10 mg untuk dosis INH  $\leq 200$  mg/hari dan 2 x 10 mg untuk dosis INH  $> 200$  mg/hari.<sup>5</sup> Namun, pengobatan dengan regimen tersebut

memiliki tingkat ketidakpatuhan tinggi, sehingga diperlukan regimen pengobatan dengan durasi yang lebih singkat tetapi tetap memiliki efektivitas yang setara.<sup>6</sup>

#### Regimen Rifampisin selama 4 bulan

Regimen rifampisin setiap hari selama 4 bulan merupakan salah satu regimen pengobatan ILTB yang efektif untuk anak.<sup>4</sup> Diallo, *et al*, (2018) menemukan bahwa pengobatan dengan regimen rifampisin selama 4 bulan memiliki tingkat keamanan dan efektivitas setara dengan regimen isoniazid selama 9 bulan. Penelitian ini menggunakan regimen rifampisin dengan dosis 10-20 mg/kgBB/hari selama 4 bulan. Didapatkan bahwa pengobatan dengan regimen rifampisin memiliki tingkat kepatuhan lebih tinggi dibandingkan dengan regimen isoniazid (85,3% vs 76,4%; 95% CI, 7,5 - 19,3).<sup>11</sup>

#### Regimen Isoniazid-Rifapentine selama 3 bulan

Regimen isoniazid-rifapentine setiap minggu selama 3 bulan (3HP) merupakan salah satu regimen pengobatan ILTB yang memiliki efektivitas setara dengan isoniazid. Sebuah penelitian oleh Villarino, *et al*, (2015) terhadap

anak berusia 2 - 17 tahun menunjukkan bahwa regimen 3HP memiliki tingkat keamanan dan efektivitas setara dengan regimen isoniazid 9 bulan. Pengobatan ILTB dengan regimen 3HP memiliki tingkat kepatuhan lebih tinggi dibandingkan regimen isoniazid 9 bulan (88,1% vs 80,9%; 95% CI;  $p = 0,003$ ).<sup>12</sup> Dari penelitian tersebut, CDC merekomendasikan penggunaan regimen 3HP pada anak dengan ILTB yang berusia 2 - 17 tahun.<sup>13</sup> Saat ini masih belum ada data kemanan dan farmakokinetik rifapentin pada anak berusia  $< 2$  tahun. Dosis regimen pengobatan ILTB dapat dilihat pada tabel.

#### SIMPULAN

Pengobatan pencegahan ILTB bertujuan untuk mencegah perkembangan bakteri *M.tb* untuk menjadi tuberkulosis aktif. Saat ini direkomendasikan pengobatan dengan regimen rifampisin setiap hari selama 4 bulan dan isoniazid-rifapentine setiap minggu selama 3 bulan karena memiliki efektivitas dan tingkat keamanan setara dengan regimen isoniazid 9 bulan tetapi durasi pemberian lebih singkat, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan berobat.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Houben RMGJ, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: A re-estimation using mathematical modelling. Metcalfe JZ, editor. PLOS Med. 2016;13(10):e1002152.
3. Rieder H. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 1999.
4. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection: the end TB strategy. Geneva: World Health Organization; 2015.
5. Kementerian Kesehatan RI. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2016.
6. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: Systematic review of studies in the US and Canada. Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis. 2008;12(11):1235-54.
7. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: Latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-73.
8. Chegou NN, Heyckendorf J, Walz G, Lange C, Ruhwald M. Beyond the IFN- $\gamma$  horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Eur Respir J. 2014;43(5):1472-86.
9. Pai M, Denlinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(1):3-20.
10. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. Champion EW, editor. N Engl J Med. 2015;372(22):2127-35.
11. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and side effects of rifampin versus isoniazid in children. N Engl J Med. 2018;379(5):454-63.
12. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: A randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. JAMA Pediatr. 2015;169(3):247.
13. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of recommendations for use of once-weekly isoniazid-rifapentine regimen to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018;67(25):723-6.