

HATIP 124: Tuberkulosis (TB) pada anak dari komunitas terpengaruh HIV dengan beban TB yang tinggi

Oleh Theo Smart, 4 Desember 2008

TB masa kanak-kanak – epidemi yang diabaikan

Edisi HATIP ini adalah bagian pertama dari peninjauan klinis tiga-bagian mengenai penatalaksanaan TB pada anak dengan HIV (bagian kedua akan diterbitkan pada bulan ini).

TB pada masa kanak-kanak adalah bidang penanggulangan TB yang sudah lama diabaikan, tetapi kasus TB pada masa kanak-kanak adalah kurang lebih 15% beban TB keseluruhan di dunia. Bayi terutama berisiko meninggal cepat akibat TB,¹ dan anak dengan HIV mempunyai risiko kematian akibat TB yang sepuluh kali lipat lebih tinggi dibandingkan anak hanya dengan TB.

Kebanyakan program tampaknya tidak mampu menangani sebagian besar aspek penyakit TB pada anak. Tampaknya ketidakpastian mengenai besarnya masalah, yang langsung terkait dengan kesulitan dalam diagnosis – atau bagaimana membedakan infeksi dari kasus TB aktif yang berkembang, dengan alat diagnosis yang terbatas. Bagaimana program dengan sumber daya terbatas dapat menemukan kasus atau bertindak untuk mencegahnya; apakah rejimen pengobatan yang ada cukup dan bagaimana perawatan TB dan perawatan HIV sebaiknya dikoordinasi untuk anak terinfeksi HIV?

Ada kepustakaan yang luas mengenai masalah ini, tetapi relatif sedikit data klinis prospektif yang dapat diandalkan untuk menuntun penatalaksanaan TB pada anak. Dengan beberapa pengecualian khusus, para peneliti dan pengembang kebijakan hampir semuanya mengabaikan masalah ini.

“Di pertemuan kebijakan, TB pada masa kanak-kanak tidak dibahas,” dikatakan Mark Harrington dari Treatment Action Group (TAG) pada HATIP. “Umumnya ditunda sampai terakhir, dan kemudian, ‘maaf, kita tidak ada waktu lagi.’”

Mengapa TB pada masa kanak-kanak diabaikan?

Dalam tajuk rencana di International Journal of Tuberculosis and Lung Disease (IJTLD) pada 2002, Dr. Jeffrey Starke dari Texas Children’s Hospital mendaftarkan sejumlah alasan mengapa TB pada masa kanak-kanak jarang terlihat.²

- Pada tingkat tertentu ada keputusan mengenai ketidakmampuan untuk mendiagnosis TB pada anak muda secara pasti, karena alat murah yang umumnya dipakai misalnya mikroskopi tidak dapat diandalkan pada anak, terutama mereka yang terinfeksi HIV (akan dibahas pada bagian 2)
- Karena anak yang lebih muda umumnya tidak BTA-positif, mereka dianggap jarang menular dan oleh karena itu diberi prioritas rendah oleh upaya penanggulangan TB global dan program nasional
- Kepercayaan yang salah mengenai efektivitas vaksin BCG, yang mempunyai tingkat keberhasilan yang agak rendah (dan yang menurut penelitian sebaiknya tidak dipakai pada anak terinfeksi HIV, akan dibahas pada bagian 2)
- Perhatian yang kurang oleh dokter anak, yang jarang dilibatkan dalam perkembangan kebijakan penanggulangan TB dan menentukan prioritas
- Penelitian diganggu oleh kekurangan dana dan kekurangan perhatian baik dari para peneliti maupun lembaga donor; dan
- “Upaya dicatatkan oleh dogma yang kuno bahwa cara terbaik – ada yang bilang satu-satunya cara – untuk mencegah TB pada masa kanak-kanak adalah untuk mengobati dan mencegah TB pada orang dewasa,” disimpulkan Starke.

Waktu diperkirakan TB dapat diberantas – yaitu sebelum epidemi HIV – pendekatan itu mungkin dianggap masuk akal. Tetapi “saat ini adalah sangat jelas bahwa kita akan menghadapi TB pada masa kanak-kanak selama ada TB pada orang dewasa,” dikatakan Profesor Peter Donald pada Union World Conference on Lung Health pada Oktober 2008 di Paris. Profesor Donald dan rekannya di Desmond Tutu TB Centre di Stellenbosch University dan Tygerberg Children’s Hospital di Western Cape di Afrika Selatan tampaknya melakukan kebanyakan penelitian TB pediatrik dalam dasawarsa terakhir ini.

Hanya sedikit orang lain yang menunjukkan perhatian pada masalah tersebut, dan akibat pengabaian ini, program tidak berhasil menemukan anak terpapar TB dan mengambil tindakan yang sederhana dan efektif untuk mencegah penyakit. Anak dengan TB aktif tidak didiagnosis, atau baru didiagnosis setelah diharuskan melakukan penyelidikan berulang dan kadang kala invasif atau pengobatan yang tidak sesuai – bila mereka bertahan hidup cukup lama. Sebaliknya, pada beberapa rangkaian, anak dapat didiagnosis TB secara berlebihan – dengan penyebab penyakit yang benar tidak diobati.³ Program belum menentukan cara terbaik untuk mengobati atau menatalaksana kasus yang rumit; misalnya kebanyakan program tampaknya tidak mempunyai kemampuan sama sekali untuk menatalaksanakan TB yang resistan terhadap obat pada anak.

Tambahannya, proses secara keseluruhan berakhir dengan menempatkan beban keuangan dan sosial yang sangat berat pada keluarga yang sudah miskin. Tindakan dukungan dan paliatif untuk mengurangi penderitaan anak dan keluarga sering dilupakan, atau bahkan menjadi korban pada upaya penanggulangan TB (nanti dibahas pada bagian 2). Oleh karena itu, kita seharusnya tidak terkejut bahwa hasil pengobatan adalah sangat buruk. Misalnya, pada sebuah penelitian di Malawi, hanya 45% anak menyelesaikan pengobatan: 17% meninggal, 13% mangkir dan hasil pengobatan tidak diketahui untuk 21%.⁴

HIV tampaknya meningkatkan risiko untuk hasil yang buruk ini. Misalnya, sebuah penelitian di Afrika Selatan menemukan bahwa anak koinfeksi HIV dan TB mempunyai risiko kematian dini dua sampai sepuluh kali lebih tinggi dibandingkan anak hanya dengan TB, sementara Mukadi dkk melaporkan bahwa risiko kematian pada anak dengan HIV dan TB adalah enam kali lebih tinggi dibandingkan anak yang hanya TB.^{5,6} Akhirnya, pada sebuah penelitian di Etiopia, 7% anak yang hanya sakit TB meninggal, sementara 41% anak dengan TB dan HIV meninggal.⁷

Penularan TB pada anak

Epidemiologi TB pada masa kanak-kanak mencerminkan TB pada orang dewasa, terkait dengan keadaan sulit secara sosioekonomi dan lingkungan yang sama.⁸ Anak dengan TB sering berasal dari kelompok rentan atau rangkaian miskin, tinggal dalam keadaan padat tanpa ventilasi yang cukup (sering di permukiman perkotaan yang padat) dan kemungkinan mempunyai sistem kekebalan tubuh yang dilemahkan oleh malagizi, HIV atau penyakit berat lain.^{9,10,11,12,13}

Karena anak di bawah usia lima tahun (balita) cenderung mengembangkan infeksi sampai penyakit secara cukup cepat, TB pada anak kecil adalah indikasi jelas mengenai kekurangan dalam program TB lokal, karena hal ini menunjukkan penularan infeksi *mycobacterium tuberculosis* (M.TB) yang baru dan terus-menerus dalam komunitas.¹⁴

Pada balita, terutama berusia di bawah dua tahun, kebanyakan penularan berasal dari menghirup semburan dari orang yang batuk dengan TB BTA-positif yang tinggal satu rumah dengan anak.¹⁵ Namun, dalam peninjauan yang sangat ketat mengenai penelitian TB sebelum ada obatnya (sampai dengan 1960-an), Marais dkk menemukan bukti yang bermakna yang menunjukkan bahwa “paparan dalam rumah tangga terhadap sumber BTA-negatif atau paparan di luar rumah tangga pada sumber BTA-positif memberi risiko yang lebih rendah, tetapi tetap nyata.”¹⁶ Sebetulnya, 30-40% anak terpapar pada orang BTA-negatif terinfeksi. Sebuah penelitian yang lebih baru memberi kesan bahwa 17% penularan disebabkan oleh kasus BTA-negatif.¹⁷

Walau begitu, hubungan dekat dengan orang yang sangat menular merupakan risiko terbesar. Misalnya, sebuah penelitian di Gambia melaporkan bahwa selain keparahan kasus sumber (lamanya batuk, tingkat keterlibatan paru), kemungkinan infeksi terkait secara bermakna pada intensitas pajanannya pada kasus sumber, sebagaimana diukur baik dengan dekatnya yang bersangkutan dengan TB pada malam hari (tidur di ranjang yang sama) dan tingkat kegiatan yang dilakukan bersama dengan orang dengan TB pada siang hari.¹⁸ Hal ini dikaitkan dengan tingkat hubungan dengan kasus sumber – dengan kata lain, kebanyakan anak kecil mendapatkan TB dari orang tua atau pengasuh.

Sekali lagi, sebagian penularan mungkin berasal dari anggota rumah tangga yang lain, misalnya kakek-nenek, tetangga atau anggota keluarga atau komunitas yang berkunjung.¹⁹ Tambahannya, definisi rumah tangga dapat berbeda-beda, dan rumah tangga dengan beberapa keluarga adalah lebih umum pada rangkaian yang padat. Sebuah penelitian terhadap penularan TB di Uganda melaporkan bahwa

kebanyakan rumah tangga yang disurvei adalah bagian dari tempat tinggal berbagai keluarga yang disebut 'muzigo'.²⁰ Setiap kamar di *muzigo* itu ditempatkan oleh median tiga orang – umumnya dengan hanya satu jendela per rumah, sementara 22% tidak mempunyai jendela. Dalam rangkaian jenis itu, kasus sumber TB mungkin di antara keluarga tetangga – dalam rumah yang sama.

Sebuah contoh lagi diberi oleh presentasi poster oral di Union World Conference on Lung Health tahun ini yang menggambarkan sebuah rumah tangga di komunitas perkotaan yang miskin di Western Cape, dengan empat keluarga tinggal di kamar sendiri tetapi memakai dapur dan kamar mandi bersama.²¹ Walau hanya ada satu kasus TB indeks yang diperbolehkan masuk ke rumah tangga tersebut, para peneliti menemukan bahwa ada riwayat sedikitnya sepuluh kasus TB sebelumnya di rumah itu. Semua kecuali satu dari 12 anak yang tinggal di situ dites positif untuk pajanan TB dan sedikitnya tiga didiagnosis dengan TB aktif – dan sedikitnya satu dari tiga ini berasal dari keluarga yang tidak mempunyai riwayat TB.

Anak yang menemani ibunya ke klinik layanan kesehatan yang tidak mempunyai praktik pengendalian infeksi TB yang cukup juga dapat berisiko terpajan TB. Baru-baru ini, di Afrika Selatan, muncul laporan mengenai penularan yang terjadi dalam klinik perawatan 'kangaru' (yang memberi perawatan pada bayi prematur) akibat pajanan dari ibu lain dengan TB.²² Dapat dianggap bahwa anak dengan HIV dan masalah kesehatan lain yang mengunjungi klinik tersebut secara berulang juga mempunyai risiko lebih tinggi terhadap penularan TB secara nosokomial.

Kemudian, sebagaimana anak menjadi lebih tua, dan hubungan sosialnya menjadi lebih luas – waktu mereka mulai berjalan atau pergi ke sekolah – potensi terhadap pajanan TB dalam komunitas meningkat, dan risiko infeksi per tahun (*annual risk of infection/ARI*) meningkat pada anak yang lebih tua.²³ Juga ada risiko penularan dalam sekolah atau rumah anak.²⁴ Misalnya, di South African TB Conference pertama tahun ini, Dr. David Moore menggambarkan jangkitan TB di panti anak di Khayelitsha, dengan 36 anak tinggal di rumah empat kamar.²⁵ Setelah kasus indeks didiagnosis, penyelidikan dalam rumah tersebut menemukan bahwa 46% anak dites PPD-positif, sementara penyakit aktif dikonfirmasi pada empat kasus satelit.

Lambat laun, semakin banyak anak tertular sehingga di beberapa rangkaian endemik TB, misalnya di perkotaan dan permukiman liar di Western Cape, 70-80% terinfeksi pada waktu mereka sampai menjadi dewasa.^{26,27}

Beban TB pediatrik

Tetapi walau anak mempunyai kesempatan yang lebih rendah untuk menjadi tertular TB dibandingkan orang dewasa, mereka lebih mungkin mengembangkan TB aktif.²⁸ Bahkan sebelum epidemi HIV, sedikitnya 40% anak di bawah usia satu tahun dan 23% anak berusia antara satu dan empat tahun yang terinfeksi TB berisiko TB-nya berkembang menjadi penyakit aktif.

Oleh karena itu, masuk akal bahwa, di rangkaian terbatas sumber daya endemik TB, sebagian yang cukup bermakna dari beban penyakit masih anak, dan mereka menderita morbiditas dan mortalitas terkait TB yang berat.³⁰ Tingkat secara persis tidak jelas walau dilakukan banyak survei, karena belum ada definisi kasus penyakit aktif yang disepakati (lihat di bawah), ada perbedaan dalam praktik penemuan kasus, perbedaan dalam kemampuan untuk mendiagnosis TB secara ketat, dan perbedaan dalam pendaftaran dan pelaporan kasus.

Menurut tuntunan pada program TB nasional, yang dikeluarkan oleh WHO dan Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup pada 2006, kurang lebih satu juta (atau 11%) dari sembilan juta kasus TB aktif per tahun terjadi pada anak di bawah usia 15 tahun. Perkiraan ini sangat dekat dengan angka yang dilaporkan oleh Corbett dkk, yang mengambil jumlah kasus BTA-positif yang dilaporkan berdasarkan usia pada 2000, dan kemudian menghitung beban penyakit keseluruhan berdasarkan proporsi kasus yang umumnya BTA-positif pada masing-masing kelompok usia (misalnya, sebagian yang sangat besar dari kasus TB pada anak di bawah usai 12 tahun adalah BTA-negatif).^{31,32}

Berdasarkan hitungan ini, kurang lebih 75% beban global TB pediatrik ditemukan di 22 negara dengan beban TB tertinggi. Tetapi angka ini sangat beragam. Anak dengan TB adalah kurang lebih 2,7% kasus TB keseluruhan di Thailand, kurang lebih 16,9% di Afrika Selatan dan sampai 25,4% di Afghanistan dan

Pakistan. Namun proporsi ini mungkin dipengaruhi oleh kinerja masing-masing negara dalam melakukan penemuan kasus, diagnosis dan mendaftarkan kasus TB pada anak ini, serta variabel lain (rasio anak pada orang dewasa populasi ini, dll.)

Misalnya, di survei terhadap TB pada masa kanak-kanak di Malawi, rasio TB pada anak dibandingkan semua kasus TB yang lebih tinggi secara bermakna didiagnosis di rumah sakit pusat dan misi dibandingkan di rumah sakit distrik; sementara rumah sakit dengan dokter spesialis anak menemukan bahwa 15,7% kasus TB adalah pada anak, di rumah sakit tanpa spesialis, hanya 10,1% kasus TB ditemukan pada anak.³³

“Biasanya dianggap bahwa kurang lebih 15% beban TB di negara berkembang adalah pada anak,” ditulis oleh penulis laporan pada Workshop on Childhood TB, di Union World Conference on Lung Health pada 2002.”³⁴

Namun, “kejadiannya berbeda antara negara serta juga komunitas,” dikatakan Dr. Robert Gie dari Desmond Tutu Tuberculosis Centre pada Union World Conference di Paris. Misalnya, menurut sebuah penelitian pada 1996, kasus dibagi secara sangat tidak setara dalam Ravensmead dan Uitsig, dua daerah perkotaan dekat Cape Town.³⁵ Pada waktu itu, kedua komunitas, yang seluasnya 2,42 km², mempunyai angka kasus TB keseluruhan yang tinggi (lebih dari 1.000 per 100.000) tetapi angka kasus per subdistrik berbeda-beda dari 78 sampai 3.150/100.000. Namun beban penyakit aktif pada anak di rangkaian macam ini dapat lebih tinggi secara tidak seimbang, karena di banyak daerah penghasilan rendah, populasi sering lebih muda (dan sekali lagi, anak lebih mungkin mengembangkan penyakit aktif sangat cepat dibandingkan orang dewasa).

“Sebagaimana kejadian TB meningkat di komunitas miskin, begitu juga proporsi beban kasus disebabkan oleh anak,” ditulis oleh Prof. Donald pada satu makalah peninjauan.³⁶ Ada sedikitnya dua penelitian yang mendukung ini. Satu melaporkan bahwa antara 1985 dan 1995, angka kasus TB meningkat empat kali lipat di Blantyre, Malawi, tetapi peningkatan paling tajam di antara anak, dari 64 per 100.000 di 1985 menjadi 507 per 100.000 di 1995.³⁷ Di laporan lain, van Rie dkk melaporkan bahwa 39% beban kasus adalah anak di satu komunitas perkotaan dengan kejadian TB yang tinggi di Western Cape.

Dari sisi lain, epidemi HIV yang terus meningkat dapat mengubah keseimbangan ini, karena HIV membuat penyakit aktif jauh lebih umum di antara orang dewasa juga.

Dampak HIV secara keseluruhan pada risiko paparan dan infeksi TB

Dampak pandemi HIV (dan peningkatan terkait dalam TB di seluruh Afrika sub-Sahara) terhadap epidemi TB pada anak adalah agak rumit. Mungkin melawan asas, epidemi HIV tampaknya tidak memberi dampak yang jelas dan dramatis pada laju infeksi TB yang baru pada anak – sedikitnya di tingkat populasi. Justru, data dari Tanzania dan Uganda memberi kesan bahwa angka kejadian infeksi tahunan antara anak adalah stabil atau sedikit menurun sejak epidemi HIV, walau sebuah penelitian di Kenya melaporkan peningkatan.^{38,39,40}

Ada sebuah penelitian lintas-sektor yang baru diterbitkan oleh Middelkoop dkk, yang melihat hasil PPD di 831 anak berusia antara 5-17 tahun di satu sekolah di komunitas dekat Cape Town dengan prevalensi TB yang tinggi (dan meningkat) antara orang dewasa. Penelitian ini melaporkan angka kejadian infeksi TB tahunan yang sangat tinggi, 4,1% per tahun – angka empat sampai lima kali lebih tinggi dibandingkan sebagian besar negara lain di Afrika.⁴¹ Namun, kalau dilihat data yang sudah diterbitkan untuk komunitas tersebut, para penulis menyimpulkan bahwa tidak terjadi peningkatan besar pada penularan TB sejak penyebaran HIV dan peledakan TB di komunitas itu, yang hanya terjadi dalam tujuh atau delapan tahun terakhir ini. Lagi pula, mereka tidak mengamati peningkatan pada laporan kasus TB aktif di antara anak di komunitas, walau mereka mengaku bahwa laporan kasus TB adalah rendah dan bahwa program penanggulangan TB mungkin tidak menghitung semua kasus.

“Tampaknya TB terkait infeksi HIV bukan penentu utama risiko infeksi TB per tahun di komunitas ini,” disimpulkan penulis.

Ada beberapa alasan mungkin untuk hal ini. “Mungkin besarnya epidemi yang luar biasa besar di Cape Town jauh melebihi perbedaan jumlah infeksi terkait usia yang mungkin pada suatu waktu,” Dr. Hans Rieder menulis dalam tajuk rencana bersama.⁴²

Satu kemungkinan lain adalah bahwa perbaikan dalam pemberian layanan kesehatan dan penatalaksanaan kasus TB, atau perubahan dalam populasi, atau gizi dan perumahan yang lebih baik sejak 1999 mungkin mengimbangi atau menutup dampak epidemi HIV/TB pada penularan di komunitas tertentu ini. Justru, mungkin adalah salah untuk memberi terlalu banyak perhatian pada satu penelitian di hanya satu sekolah. Di Paris, Dr. Gie mempresentasikan hasil dari survei PPD sedikit sebelumnya terhadap anak sekolah di komunitas Ravensmead dan Uitsig, yang mencatat kejadian yang sedikit lebih rendah di Ravensmead antara 1999 dan 2005 (dari 3,5% menjadi 3,1% risiko infeksi tahunan) tetapi kejadian yang meningkat di Uitsig (dari 4.1% menjadi 5.5%) selama periode yang sama. Uitsig dan Ravensmead adalah komunitas yang bertetangga tetapi pola penularan TB di antara anak yang tinggal di sana tampaknya menyimpang.

Tetapi mungkin HIV tidak mempengaruhi angka penularan dengan tingkat yang diduga, karena sebagian orang koinfeksi HIV-TB yang bermakna mungkin mempunyai penyakit yang BTA-negatif (yang kurang menular) dan mungkin mempunyai masa bertahan hidup yang lebih singkat untuk menularkan infeksi. Lagi pula sebuah survei terhadap anak usia sekolah tidak akan menangkap sebagian anak terpajan TB yang bermakna, yang tidak bertahan hidup lebih dari beberapa tahun – terutama mereka yang terinfeksi HIV dan oleh karena itu lebih mungkin akan meninggal akibat TB atau penyakit lain (lihat di bawah).

Terlepas dari dampaknya pada tingkat populasi, “ada bukti bahwa anak terinfeksi HIV lebih mungkin terpajan pada orang tua dengan TB BTA-positif dibandingkan anak tidak terinfeksi HIV,” ditulis Mukadi dan De Cock pada 1997.⁴³ Paling tidak hanya sebagian karena salah satu dampak dari HIV adalah lebih banyak pada orang usia subur yang mengembangkan TB.

Sebuah penelitian baru oleh Dr. Mark Cotton dari Tygerberg Children’s Hospital, dkk, melaporkan angka pajanan pada TB yang sangat tinggi di antara bayi terpajan HIV yang diskriminasi untuk dilibatkan dalam uji coba PACTG 1041, sebuah penelitian terhadap terapi pencegahan isoniazid (IPT) di Afrika Selatan.⁴⁴ Dari 766 bayi berusia tiga sampai empat bulan, 77 dicatat berhubungan dengan kasus TB sumber. Menurut hitungan para penulis, “kejadian pajanan TB yang maksimal adalah 10.026/100.000, yang meramalkan angka infeksi yang mungkin 5.013/100.000 dan angka penyakit 2.005/100.000. Potensi untuk penyakit TB yang resistan terhadap obat dari mereka yang dideteksi pada skrining formal adalah 213/100.000.”

Ada beberapa keterbatasan pada penelitian, misalnya kenyataan bahwa tidak semua kontak TB sangat menular, tetapi dari sisi lain, klinik yang merujuk diperintahkan secara khusus untuk tidak mengirim *satu pun* bayi yang terpajan TB pada penyelidikan uji coba (karena anak yang diketahui terpajan TB dikeluarkan dari uji coba dan langsung dimulai IPT) – jadi kenyataan bahwa begitu banyak ditemukan tampaknya menunjukkan masalah yang bahkan lebih besar di komunitas. Sebagai tambahan, bayi yang dirujuk ini berusia hanya beberapa bulan sehingga risiko pajanan tahunan kemungkinan bahkan lebih tinggi.

Justru, angka kasus yang diperkirakan di Tygerberg Hospital adalah lebih rendah daripada angka yang sebetulnya ditemukan dalam penelitian IPT lain oleh Dr. Heather Zar dan Dr. Cotton dkk., dengan 2,4/100 anak terinfeksi HIV mengembangkan TB per tahun.⁴⁵ Anak dalam penelitian itu mempunyai median usia kurang lebih dua tahun dan kebanyakan tidak memakai ART. Saat berbicara pada simposium di Union World Conference on Lung Health 2007, Dr. Cotton menekankan bahwa “ini adalah TB yang didiagnosis dengan cukup baik yang melalui proses peninjauan sebaya” (dibandingkan kebanyakan laporan mengenai TB pada masa kanak-kanak di kepustakaan, yang sering adalah kasus yang tidak dikonfirmasi).

Angka kasus serupa dengan angka yang diamati di peninjauan rekam medis retrospektif termasuk 980 anak dengan HIV di empat rumah sakit di Afrika Selatan (tiga di Johannesburg, satu di Cape Town).⁴⁶ Median usia lebih tua pada kohort ini, 6,8 tahun. Ada kejadian 16 kasus per 100 anak-tahun pada semua anak yang tidak memakai ART (yang mengurangi kejadian 60%), walau sedikit kasus dikonfirmasi dengan mikroskopi atau biakan (yang menunjukkan bahwa dokter sering tidak bersusah-payah untuk meneruskan penyelidikan TB pada banyak anak dengan HIV).

Kejadian lebih tinggi secara bermakna dibandingkan yang dilaporkan untuk populasi anak yang umum di Afrika Selatan. Contohnya, di 1999, van Rie dkk melaporkan kejadian 3.588 per 100.000 anak berusia 0-5 tahun dari analisis retrospektif yang mengamati data laporan kasus TB sepuluh tahun di Western Cape (waktu prevalensi HIV masih rendah di provinsi tersebut). Beberapa tahun kemudian Marais dkk melaporkan angka kasus 441 per 100.000 anak-tahun pada anak di bawah usia 13 tahun dalam penelitian prospektif selama 21 bulan.⁴⁷

Oleh karena itu, salah satu dampak HIV terpenting terhadap TB pada masa kanak-kanak adalah untuk meningkatkan risiko perkembangan dari infeksi TB menjadi penyakit aktif.

TB aktif pada anak – pengaruh HIV

Hal ini baru-baru ini ditunjukkan secara cukup jelas oleh sebuah penelitian lain yang dipresentasikan oleh Dr. David Moore di South African TB Conference.⁴⁸ Penelitian ini mengamati beban TB pada kohort 39.836 anak yang terlibat dalam uji coba terkontrol plasebo terhadap vaksin pneumokokal di Soweto, Afrika Selatan dari 1998 sampai 2000. Diperkirakan 6,5% anak tersebut terinfeksi HIV (berdasarkan data prevalensi pranatal dan angka penularan dari ibu-ke-bayi yang umum).

Pangkalan data baik dari penelitian maupun dari rumah sakit pendukung (Chris Hani Baragwanath (CHB)) ditinjau untuk mengenali peserta dengan TB atau terduga TB. TB digolongkan sebagai dikonfirmasi (dengan konfirmasi biakan atau mikroskopi), kemungkinan TB paru (bukti klinis dan rontgen tanpa konfirmasi mikrobiologi) dan kemungkinan luar paru (bukti klinis, rontgen atau histologi tanpa konfirmasi biakan). Anak digolongkan berdasarkan usia dan status HIV.

Hanya melihat pada pangkalan data CHB, ada 2.654 peserta penelitian yang dirawat inap di bangsal pediatrik umum, dengan jumlah 4.164 kali rawat inap (693 anak dirawat ulang – dan kebanyakan HIV-positif). Secara keseluruhan, 39,5% anak HIV-positif dari penelitian dirawat inap di CHB, dibandingkan hanya 3,9% anak HIV-negatif (OR 16.3; CI 95%, 14.8-17.9), $p < 0.001$. Dari jumlah rawat inap, 423 (15,9%) adalah akibat TB, 273 (64,5%) di antaranya dalam subkelompok yang kecil anak HIV-positif. Anak dengan HIV juga lebih mungkin mengalami TB kambuh.

Dengan memasukkan hanya peristiwa TB pertama dari peserta penelitian yang dirawat inap di CHB, anak dengan HIV mempunyai angka kejadian 2.223 per 100.000 anak-tahun untuk semua bentuk TB, dan 708 per 100.000 anak-tahun untuk TB yang dikonfirmasi, dibandingkan 394 per 100.000 anak-tahun dan 105 per 100.000 anak-tahun berturut-turut untuk anak HIV-negatif. Rasio risiko untuk TB antara anak HIV-positif dan negatif yang dirawat inap adalah 5,6 (CI 95%, 5.1-6.3), $p < 0.001$ untuk semua bentuk TB, 5,7 (CI 95%, 5.0-6.5), $p < 0.001$ untuk kemungkinan TB paru, dan 6,7 (CI 95%, 5.5-8.3), $p < 0.001$ untuk TB yang dikonfirmasi secara mikrobiologi.

Di pangkalan data uji coba ada 1.062 kasus per 100.000 untuk semua bentuk TB dan 231 untuk TB yang dikonfirmasi dengan biakan secara keseluruhan. Ini menghasilkan angka kejadian kasar 10.594 per 100.000 untuk semua bentuk TB dan 2.406 per 100.000 untuk TB yang dikonfirmasi dengan biakan untuk anak HIV-positif, dan 384 per 100.000 dan 81 per 100.000 berturut-turut untuk anak HIV-negatif. Rasio risiko untuk anak dengan HIV dibandingkan anak tanpa HIV adalah 27,6 (CI 95%, 22,6-33,7), $p < 0.001$ untuk semua bentuk TB dan 29,9 (CI 95%, 19,4-46,4), $p < 0.001$ untuk TB yang dikonfirmasi dengan biakan.

Walau angka kejadian TB pada anak adalah lebih rendah di negara dengan risiko infeksi TB tahunan yang lebih rendah, kejadian di antara anak dengan HIV tetap agak tinggi. Contohnya, di satu penelitian di Abidjan, tujuh kasus TB yang baru ditemukan pada 98 anak dengan HIV, yang menghasilkan angka kasus 8,5 per 100 pasien-tahun (pada anak yang belum memakai ART).

Pada penelitian nekropsis dari Zambia, Chintu dkk menemukan bukti bahwa TB pada 32 (18%) dari 180 anak HIV-positif dan 22 (26%) anak HIV-negatif yang meninggal karena penyakit pernapasan.⁵⁰ TB justru penyebab infeksi pernapasan yang paling umum ketiga yang ditemukan dalam otopsi pada anak HIV-positif – dan harus dicatat, walau TB miliar dideteksi pada beberapa anak, otopsi ini (berdasarkan rancangannya), yang tidak memasukkan kematian dari akibat lain, tidak akan mendeteksi kontribusi TB di luar paru pada mortalitas di masa kanak-kanak.

Risiko TB tampak tertinggi pada anak dengan HIV dan penyakit lebih lanjut dan penekanan kekebalan. Contohnya, di ANRS 1278, sebuah penelitian pengamatan kohort terhadap 282 anak terinfeksi HIV di Abidjan, Pantai Gading, ada kejadian TB kumulatif 2.500/100.00 pada usia satu tahun.⁵¹ Tetapi kejadian TB pada anak dengan CD4 < 15% adalah hampir empat kali lipat lebih tinggi, sementara kejadian TB adalah 30 kali lipat lebih tinggi pada anak dengan viral load tinggi (lebih dari 5 log) dibandingkan anak dengan viral load lebih rendah.

“Gambaran baru mengenai penyakit pada anak terinfeksi HIV menunjukkan bahwa anak dengan sistem kekebalan yang lemah mengalami keadaan yang serupa dengan anak dengan sistem kekebalan yang belum matang (berusia di bawah dua tahun),” ditulis Marais dkk dalam makalah peninjauan lain yang membahas riwayat alami TB intraparu pada anak.⁵² Dan semakin muda saat terinfeksi TB, semakin mungkin anak tersebut untuk mengembangkan TB aktif secara cepat.

Bagian kedua artikel ini, yang akan diterbitkan nanti dalam bulan ini, akan membahas riwayat alami TB pada anak dengan HIV, serta diagnosis dan penatalaksanaannya.

Referensi

- 1 Donald PR, Maher D, Qazi S. A research agenda to promote the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes Int J Tuberc Lung Dis 11(4):370–380, 2007.
- 2 Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. Int J Tuberc Lung Dis 6(5):373–374, 2002.
- 3 Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 8(5):636–647, 2004.
- 4 Harries AD et al. Childhood tuberculosis in Malawi: nationwide case-finding and treatment outcomes. Int J Tuberc Lung Dis 6(5):424–431, 2002.
- 5 Jeena PM, Pillay P, Pillay T, Coovadia HM. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. Int J Tuberc Lung Dis 6: 672 – 678, 2002.
- 6 Mukadi YD et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Côte d’Ivoire. AIDS 11:1151–1158, 1997.
- 7 Palme IB et al. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. Pediatr Infect Dis J 21: 1053–1061, 2002.
- 8 Lienhardt C et al. Risk Factors for Tuberculosis Infection in Children in Contact With Infectious Tuberculosis Cases in The Gambia, West Africa. Pediatrics;111:e608 –e614, 2003.
- 9 Nelson LJ, Wells CD. Op cit.
- 10 Mukadi YD et al. Op Cit.
- 11 van Rie A et al. Childhood tuberculosis in a urban population in South Africa: burden and risk factors. Arch Dis Child 80: 433–437, 1999.
- 12 Qazi S, Khan S, Khan M A. Epidemiology of childhood tuberculosis in a hospital setting. J Pak Med Assoc 48: /90–93, 1998.
- 13 Singh M et al. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child;90:624–628, 2005.
- 14 Lienhardt C et al. Op cit.
- 15 Beyers N et al. A prospective evaluation of children under the age of 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1:38–43, 1997.
- 16 Marais BJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis (3):278–285, 2004.
- 17 Behr MA et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis from patients smear-negative for acid-fast bacilli. Lancet. 353(9151):444-9, 1999.
- 18 Lienhardt C et al. Op cit.
- 19 Schaaf HS et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. BMC Infectious Diseases 7:140, 2007.
- 20 Guwatudde D. Tuberculosis in Household Contacts of Infectious Cases in Kampala, Uganda. Am J Epidemiol;158:887–898, 2003.

- 21 van Wyk SS et al. What is the definition of household when used for tuberculosis contact investigation in highly endemic settings. 39th IUATLD World Conference on Lung Health, abstract PC-82440-20, Paris, 2008.
- 22 Heyns L et al. Nosocomial transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in kangaroo mother care units: A risk in tuberculosis-endemic areas. *Acta Paediatr.*;95(5):535-9, 2006.
- 23 Marais BJ et al. Op Cit.
- 24 Ewer K, Deeks J, Alvarez L, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361 1168–73.
- 25 Moore DP et al. Report on a tuberculosis outbreak investigation in a children’s home in Khayelitsha, Cape Town, South Africa. South African TB Conference, Durban, 2008.
- 26 Lawn SD et al. Utility of interferon-gamma ELISPOT assay responses in highly tuberculosis-exposed patients with advanced HIV infection in South Africa. *BMC Infect Dis*; 7:99, 2007.
- 27 Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*; 175:514–20, 2007.
- 28 Cotton MF et al. HIV and childhood tuberculosis: the way forward. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(5):675–682, 2004.
- 29 Miller F J W, Seale R M E, Taylor M D. *Tuberculosis in children*. Boston, MA: Little Brown, 1963.
- 30 Marais BJ et al. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, op cit.
- 31 Corbett EL et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*; 163: 1009–1021, 2003
- 32 Jereb J A, Kelly G D, Porterfield D S. The epidemiology of tuberculosis in children. *Sem Pediatr Infect Dis* 4: 220–231, 1993.
- 33 Harries AD et al. Op cit.
- 34 Wells CD, Nelson LJ. New international efforts in childhood tuberculosis: proceedings from the 2002 Workshop on Childhood Tuberculosis, Montreal, Canada, 6–7 October 2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(5):630–635, 2004.
- 35 Beyers N et al. The use of a geographical information system (GIS) to evaluate the distribution of tuberculosis in a high-incidence community. *S Afr Med J*. 1996 Jan;86(1):40-1, 44.
- 36 Donald PR. Childhood tuberculosis: out of control? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 8:178–182, 2002.
- 37 Kiwanaku J, Graham SM, Coulter JBS, et al.: Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in an HIV-endemic area, Malawi. *Ann Trop Paediatr*, 21:5–14, 2001.
- 38 Egwaga SM et al. The impact of the HIV epidemic on tuberculosis transmission in Tanzania. *AIDS*; 20:915–21, 2006.
- 39 Migliori GB et al. Risk of infection and estimated incidence of tuberculosis in northern Uganda. *Eur Respir J*, 7:946–53, 1994.
- 40 Odhiambo JA et al. Tuberculosis and the HIV epidemic: increasing annual risk of tuberculous infection in Kenya, 1986–1996. *Am J Public Health* 1999; 89:1078–82.
- 41 Middelkoop K et al. Rates of Tuberculosis Transmission to Children and Adolescents in a Community with a High Prevalence of HIV Infection among Adults. *Clinical Infectious Diseases* 47:349–55, 2008.
- 42 Rieder HL. On the Risk of Being and Becoming Infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical Infectious Diseases* 47:356–7, 2008.
- 43 Mukadi Y B, De Cock K. Special challenges of tuberculosis in HIV-infected children. *Annales Nestlé* 55: 34–41, 1997.
- 44 Cotton MF et al. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(2):225–227, 2008.
- 45 Zar H J et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ* 334: 136, 2007.
- 46 Martinson N et al. Incidence of Tuberculosis in HIV-infected Children: The Influence of HAART. 13th CROI, Denver, Abstract 22, 2006.
- 47 Marais BJ et al. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of community-based surveillance data. *Int J Tuberc Lung Dis*. 10(3):259-63, 2006.
- 48 Moore DP, Madhi SA. Defining the burden of tuberculosis in a cohort of children enrolled in a pneumococcal vaccine trial. The South African TB Conference, Durban, 2008.

- 49 Kouakoussui A et al. Respiratory manifestations in HIV-infected children pre- and post-HAART in Abidjan, the Ivory Coast. *Paediatr Respir Rev.* 2004 Dec;5(4):311-5.
- 50 Chintu C, Mudenda V, Lucas S, et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. *Lancet* 360: 985–90, 2002.
- 51 Elenga N et al. Diagnosed Tuberculosis During the Follow-up of a Cohort of Human Immunodeficiency Virus-Infected Children in Abidjan, Co[^]te d'Ivoire. ANRS 1278 Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 24: 1077–1082, 2005.
- 52 Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *INT J TUBERC LUNG DIS* 8(4):392-402, 2004.

Artikel asli: [HATIP 124: Tuberculosis \(TB\) in children from HIV-affected communities with a high burden of TB](#)