

HATIP 127: TB masa kanak-kanak (bagian 3): pengobatan dan pencegahan

Oleh Theo Smart, 22 Desember 2008

Edisi HATIP ini didukung oleh departemen Stop TB WHO.

Kami mengucapkan terima kasih pada yang berikut atas meninjau edisi HATIP ini: Dr. Karilyn Collins, Muheza Hospice Care, Tanzania; Prof. Mark Cotton, Tygerberg Hospital, Cape Town; Dr. David Moore, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town; Dr. Paul Roux, Groote Schuur Hospital, Cape Town; Dr. Annelies Van Rie, University of North Carolina; Dr. Gary Reubenson, Coronation Hospital, Johannesburg.

Perawatan paliatif selama diagnosis dan sampai terjadi tanggapan terhadap pengobatan

Sebagaimana digambarkan oleh studi kasus di seri ini bagian dua mengenai TB pada masa kanak-kanak, diagnosis yang cepat dan tetap diikuti oleh pengobatan penyembuhan adalah perawatan paliatif yang terbaik untuk anak terduga TB. Namun acuan perawatan paliatif yang dicatat di bawah menawarkan sejumlah saran mengenai cara mendekati anak, yang dapat menyamankan pasien dan keluarganya, serta membantu dokter mengumpulkan bukti yang lebih baik selama kunjungan klinik (misalnya menemukan cara sesuai usia untuk mengalihkan perhatian anak, tidak membohongi anak mengenai apakah prosedur invasif akan menimbulkan nyeri dan sebagainya).

Dan terutama karena diagnosis TB (dan tanggapan terhadap terapi yang sesuai) dapat membutuhkan cukup banyak waktu, petugas layanan kesehatan yang merawat anak terduga TB harus melakukan semaksimal mungkin untuk menatalaksanakan gejala dan meredakan penderitaan. Mendaftarkan intervensi paliatif untuk semua kondisi yang dilihat pada anak dengan TB akan mengisi penuh satu buku; oleh karena itu bagian berikut membahas gejala TB yang paling umum pada anak: demam kronis, tidak tumbuh/kehilangan berat badan dan batuk kronis.

Intervensi perawatan paliatif untuk gejala TB masa kanak-kanak yang paling umum

Demam kronis

- Mandikan anak dengan air sejuk atau seka dengan kain basah
- Banyak memberi air dan cairan lain agar tidak dehidrasi
- Buka jendela untuk membiarkan angin mengalir – pakai kipas bila ada atau kipas anak dengan buku atau surat kabar
- Berikan antipiretik (obat ant demam)
 - Parasetamol 10-15mg/kg berat badan setiap 4-6 jam
 - Ibuprofen (5-10mg/kg setiap 6-8 jam) juga mungkin berguna
 - Hindari aspirin untuk anak

Kehilangan berat badan/tidak tumbuh

- Coba berbagai macam makanan untuk mencari yang disukai dan akan dimakan oleh anak
- Makanan sedikit tetapi sering, beri makan kalori-tinggi, protein-tinggi bila ada, mis. susu atau yoghurt
- Rujuk ke program suplemen gizi atau ahli gizi bila mungkin
- Tujuan adalah mengejar pertumbuhan anak

Batuk

- Baringkan secara nyaman (pakai bantal tambahan untuk meninggikan posisi dada)
- Udara dilembabkan (membuat uap dengan memanaskan air di panci– waspada agar tidak terseduh air mendidih)
- Lindungi anak dari asap api masak atau rokok
- Untuk anak yang menghasilkan dahak, memberi banyak air minum dan cairan lain untuk membantu melepaskan sekresi

- Beri bahan pereda batuk, misalnya madu dan jeruk, uap dengan daun pohon kayu putih, dan/atau minuman hangat dengan madu, kayu manis dan jahe
- Sediakan udara segar (aliran udara juga penting untuk pengendalian infeksi yang baik)
- Beri dukungan untuk anak yang memakai terapi TB, untuk memastikan mereka memakai tablet secara patuh dan pengasuhnya membawanya ke klinik untuk pemantauan

Acuan:

[A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa](#)

[Palliative Care Toolkit: Improving care from the roots up in resource-limited settings](#)

[Palliative Care IMAI: symptom management and end-of-life care](#)

Pengobatan farmakologi untuk TB masa kanak-kanak

Pocket Book of Hospital Care for Children dari WHO mengusulkan memberi terapi TB secara penuh pada semua kasus yang dikonfirmasi, kasus yang sangat terduga – dan pada anak yang tidak menanggapi pengobatan untuk kemungkinan diagnosis lain.

“Kegagalan terapi untuk diagnosis lain termasuk pengobatan antibiotik untuk pneumonia yang tampaknya akibat bakteri (apabila anak mempunyai gejala paru), atau untuk kemungkinan meningitis (bila anak mempunyai gejala neurologi), atau cacingan usus atau giardiasis (bila anak tidak tumbuh atau mempunyai diare atau gejala abdomen).”¹

Pedoman pengobatan berbeda antara negara, tetapi pedoman WHO mengusulkan empat pendekatan pengobatan berdasarkan beban basil [yang diperkirakan].²

1) Untuk kebanyakan kasus TB masa kanak-kanak ‘*paucibacillary*’ – TB BTA-negatif dan TB ekstraparu (TBEP) yang kurang berat (yang termasuk limfadenopati TB dan efusi pleura): *Dua bulan pertama (fase awal): isoniazid + rifampisin + pirazinamid, diikuti fase lanjutan, enam bulan isoniazid + etambutol atau empat bulan isoniazid + rifampisin.*

2) Dalam kasus baru TB paru BTA-positif atau penyakit berat (termasuk TBEP yang lebih berat, kecuali meningitis dan TB miliaria) dan “penyakit HIV berat bersamaan”: *Dua bulan pertama: isoniazid + rifampisin + pirazinamid + etambutol (atau streptomisin), diikuti enam bulan isoniazid + etambutol atau empat bulan isoniazid + rifampisin.*

3) Dalam kasus meningitis TB: *Dua bulan pertama: isoniazid + rifampisin + pirazinamid + etambutol (atau streptomisin), diikuti tujuh bulan isoniazid + rifampisin.*

Catatan: Beberapa pakar mengusulkan penggunaan rejimen ini untuk segala kasus penyakit diseminata (miliaria) yang berat.³ Tambahan, American Thoracic Society mengusulkan fase lanjutan diberi selama 7-10 bulan.⁴ Di Afrika Selatan, etionamid dipakai sebagai obat keempat, karena obat ini menembus sawar darah-otak lebih baik (lihat di bawah).⁵

4) TB yang diobati sebelumnya, TB BTA-positif (akibat kekambuhan, gagal pengobatan atau mangkir): *Dua bulan pertama: isoniazid + rifampisin + pirazinamid + etambutol + streptomisin, diikuti satu bulan isoniazid + rifampisin + pirazinamid + etambutol, diikuti lima bulan lagi isoniazid + rifampisin + etambutol.*

“Rejimen ini kontroversial pada anak,” menurut Dr. David Moore, dari Red Cross War Memorial Children’s Hospital di Cape Town. “Kebanyakan dokter anak secara aktif akan mengajukan contoh untuk biakan TB dan tes kepekaan sekaligus memakai rejimen yang sama yang dipakai untuk mengobati peristiwa TB sebelumnya.”

Paling tidak, itu hanya sebagian saja karena ada keengganan yang masuk akal untuk memakai streptomisin, kecuali apabila benar-benar dibutuhkan. Streptomisin sebaiknya dihindari bila mungkin, menurut The Pocket Book of Hospital Care, “karena suntikannya nyeri, kerusakan permanen pada saraf pendengaran dapat terjadi, dan ada risiko penularan HIV akibat penanganan jarum suntik secara kurang benar.

Juga ada masalah dengan penggunaan beberapa obat TB pada anak, terutama anak dengan HIV. Contohnya, satu obat yang dulu dipakai, tiasetazon, tidak lagi diusulkan karena obat ini dapat menyebabkan reaksi Sindrom Stevens-Johnson yang mematikan pada orang dewasa dan anak dengan HIV.

Namun, etionamid oral, yang tidak dipakai pada orang dewasa akibat toksisitasnya, dapat ditahan lebih baik pada anak.⁷ Marais dkk melaporkan bahwa membagi dosis harian dan berangsur-angsur meningkatkan sampai dosis penuh selama kurang lebih dua minggu pertama terapi dapat membantu menghindari gastritis dan muntah yang mungkin terkait dengan obat ini.⁸

Risiko neuropati perifer dengan isoniazid lebih tinggi pada anak dengan HIV, dan oleh karena itu pemberian piridoksin tambahan (5-10mg/hari) dibutuhkan. Dr. Moore mengatakan pada HATIP bahwa takaran yang sebenarnya tergantung pada formulasi piridoksin. Di Afrika Selatan, mungkin lebih mendekati 6,25-25mg/hari karena tabletnya adalah 25mg dan dapat dibagi dua (*scored*).

Akhirnya, harus dicatat bahwa angka kepatuhan pengobatan yang lebih tinggi dilaporkan pada rejimen fase lanjutan yang mengandung etambutol dibandingkan yang mengandung rifampisin pada orang dewasa dengan HIV. Namun rejimen dengan rifampisin harus diberi dengan pengawasan langsung (DOTS) atau sebetuk dukungan kepatuhan lain yang baik. Lagi pula, ada masalah interaksi obat antara rifampisin dan obat antiretroviral, dengan rifampisin mengurangi tingkat nevirapine, efavirenz dan protease inhibitor (lihat di bawah).

Apakah pedoman pengobatan cukup untuk anak dengan HIV?

TB seharusnya diobati oleh layanan pemerintah saja, namun banyak peneliti dan dokter menunjukkan keprihatinan mengenai apakah rejimen TB internasional atau lokal adalah cukup untuk anak dengan HIV. Beberapa penelitian menemukan bahwa hasil lebih buruk pada anak dengan HIV dan TB dibandingkan anak dengan TB saja (lihat TB pada masa kanak-kanak di bagian 1).

Hal ini sebagian mungkin dijelaskan oleh morbiditas tambahan akibat kondisi terkait HIV lain pada anak. Namun, sebuah penelitian retrospektif oleh Schaaf dkk menemukan bahwa angka kekambuhan dan/atau penyakit ulang adalah lebih tinggi daripada yang diperkirakan pada anak terinfeksi HIV yang memakai terapi TB di Western Cape – lebih tinggi daripada angka yang diamati pada anak HIV-negatif di penelitian lain.⁹ Oleh karena kepatuhan dilaporkan baik pada anak ini, para penulis menyimpulkan bahwa rejimen mungkin suboptimal.

Rejimen TB mungkin suboptimal pada anak dengan HIV dengan beberapa cara. Pada anak dengan HIV, sistem kekebalan mungkin tidak membantu melawan infeksi sebagaimana mestinya, sehingga anak tersebut mungkin membutuhkan rejimen yang dioptimalkan bahkan untuk penyakit BTA-negatif. Atau mungkin terapi harus diberikan dengan jangka waktu yang lebih lama. Juga ada tanda bahwa beberapa jenis obat TB mungkin tidak diserap dengan baik oleh anak (lihat takaran obat di bawah).

Oleh karena itu, walau hanya ada sedikit data dari uji coba klinis terkontrol untuk mendukungnya, banyak dokter menyesuaikan rejimen yang dipakai pada anak dengan HIV.

“Di Uganda, hanya berdasarkan pengalaman dokter, terapi yang lazimnya enam bulan diperpanjang menjadi sembilan bulan untuk anak terinfeksi HIV,” ditulis Dr. Henry Barigye dari Medical Research Council on AIDS (Kampala) di *Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa*.

Dan dalam makalah baru-baru ini dari Cape Town, Walters dkk melaporkan bahwa dokter yang mengobati anak terinfeksi HIV dengan TB sangat khawatir mengenai penggunaan protokol yang baku.¹⁰ “Walau pedoman lokal dan internasional, terapi sering harus dikhususkan pada pasien. Di kohort ini, hanya 75/137 (55%) peristiwa TB diobati dengan rejimen tiga-obat yang baku; 33/137 (24%) untuk enam bulan yang baku.”

“Memang masuk akal bahwa bila penyerapan adalah lebih rendah dan kekebalan juga lemah, takaran harus dinaikkan dan masa pengobatan diperpanjang,” dikatakan Prof. Mark Cotton dari Tygerberg Hospital, Cape Town, di 2007 Union World Conference on Lung Health in Cape Town. Tetapi juga ada peran untuk ART, kemudian dia mengatakan pada HATIP. “ART yang diberikan sekaligus dengan terapi

TB akan memperkuat kekebalan *cell-mediated* – terutama bila anak mempunyai penyakit yang luas atau kekebalannya sangat rusak – walau bahaya interaksi obat dan sindrom pemulihan kekebalan perlu dipertimbangkan.”

Apakah obat TB diberikan pada anak dengan takaran suboptimal?

Sebetulnya, beberapa terbitan baru-baru ini menunjukkan bahwa anak (apakah terinfeksi HIV atau tidak) yang menerima obat TB utama dipajankan dengan tingkat obat yang lebih rendah dibandingkan orang dewasa yang menerima takaran yang sebanding.^{11,12,13} Menurut presentasi baik di South African TB Conference maupun kemudian di 2008 Union World Conference on Lung Health, 60 tahun setelah terapi antibiotik untuk TB dimulai, para peneliti baru sekarang mulai memakai takaran obat lini pertama secara tepat untuk anak (dan keadaannya lebih buruk lagi dengan obat lini kedua untuk anak dengan TB yang resistan terhadap obat, lihat di bawah).

“Waktu obat TB yang dipakai saat ini dikembangkan, hanya ada sedikit pemahaman mengenai kebutuhan akan takaran yang lebih tinggi pada anak untuk mencapai tingkat yang sebanding dengan orang dewasa,” dikatakan Prof. Peter Donald dari Stellenbosch University, yang mempresentasikan penemuan dari peninjauan kepustakaan yang sangat luas serta juga data baru yang mengamati farmakokinetik beberapa obat TB pada anak baik di South African TB Conference maupun di Union World Conference on Lung Health.

“Sebagaimana anak berkembang, kemampuannya untuk menyerap, memetabolisasikan dan mengeluarkan obat berubah,” dia mengatakan. “Perubahan pada tinggi dan berat badan adalah jelas, tetapi yang kurang jelas adalah perubahan dalam proporsi relatif jumlah keseluruhan air di badan, air di luar sel, lemak badan dan penyebarannya, kandungan protein, dan bagaimana ukuran relatif organ seperti hati dan ginjal berubah.”

Dan menurut Prof. Donald, anak menerima pajanan obat yang dianggap suboptimal pada orang dewasa.¹⁴ (Peninjauan penemuannya secara komprehensif saat ini sedang naik cetak.)

Contohnya, WHO saat ini mengusulkan takaran rifampisin 10mg/kg (sama dengan orang dewasa) tetapi penelitian Prof. Donald menunjukkan bahwa takaran seharusnya kurang lebih 15-20mg/kg untuk anak dengan berat badan di bawah 10kg and 10-15mg/kg untuk anak dengan berat badan 10-30kg.

Anak menguraikan isoniazid lebih cepat dibandingkan orang dewasa, walau ada beberapa perbedaan genetik yang mempengaruhi bagaimana obat diuraikan (contohnya, penelitian di India melaporkan tingkat obat yang lebih tinggi pada anak dibandingkan yang diamati di populasi lain).¹⁵ Tetapi di kebanyakan rangkaian, takaran yang diusulkan oleh WHO, yaitu 5mg/kg, dapat mencapai tingkat yang lebih rendah dibanding yang di orang dewasa, menurut Prof. Donald. Penelitian di Afrika Selatan memberi kesan takaran 10mg/kg lebih cocok untuk anak.¹⁶ Salah satu manfaat lain penggunaan takaran lebih tinggi adalah dengan tingkat ini, obat tetap efektif terhadap jenis TB yang resistan terhadap isoniazid (oleh karena itu, terapi pencegahan isoniazid (IPT) dengan takaran lebih tinggi mungkin berguna untuk anak terpajan TB yang resistan terhadap obat – lihat di bawah.)

Serupa dengan itu, takaran pirazinamid mungkin harus lebih tinggi pada anak, mungkin kurang lebih 35mg/kg, daripada takaran 25mg/kg yang diusulkan oleh WHO, menurut Prof. Donald.

Tentu, takaran yang diusulkan WHO sudah dipakai bertahun-tahun, dan pada kebanyakan kasus, anak menanggapi dengan baik. Lalu, apakah penyesuaian benar-benar dibutuhkan?

“Untuk semua obat TB lini pertama, ada bukti mengenai tanggapan terkait takaran,” dikatakan Prof. Donald. “Tentu, banyak anak dengan TB mempunyai penyakit yang sebenarnya sangat minimal, dan takaran yang diusulkan saat ini mungkin bekerja dengan baik untuk mereka, tetapi untuk bentuk TB masa kanak-kanak yang lebih berat, saya beranggapan bahwa kita membutuhkan tingkat yang serupa dengan orang dewasa.”

Hal ini mungkin lebih penting pada anak dengan HIV, tetapi sampai saat ini, belum ada penelitian untuk menunjukkan apakah menguatkan takaran akan mencapai hasil yang lebih baik.¹⁷

Mungkin juga ada tantangan logistik terkait menyesuaikan takaran obat TB lini pertama, karena obat ini tersedia dalam bentuk kombinasi takaran tetap (*fixed dose combination/FDC*). Di South African TB

Conference, Dr. James Nuttall mempresentasikan daftar takaran yang diusulkan untuk menunjukkan bagaimana formulasi saat ini harus diberikan untuk mencapai takaran yang diusulkan oleh Prof. Donald (daftar dapat diunduh dari [link ini](#)).

Dalam sebuah penilaian terhadap daftar takaran di Red Cross Children’s Hospital in Cape Town, Dr. Nuttall dkk menemukan bahwa penyesuaian umumnya menyediakan tingkat yang diharapkan dalam darah, dan hanya sesekali mencapai tingkat di atas kisaran yang diusulkan untuk anak yang sangat muda (oleh karena itu yang mungkin membutuhkan pemantauan lebih ketat terhadap toksisitas). Yang menarik, tingkat pirazinamid adalah tinggi pada bayi yang kecil – walau, pada kasus itu, daftar memakai takaran yang sama, yang sudah diusulkan di Afrika Selatan untuk anak. Namun Afrika Selatan tetap mengusulkan 5mg/kg isoniazid.

“Menghancurkan tablet bukan solusi terbaik untuk anak, lalu FDC obat TB yang lebih baik, sesuai dengan dosis anak dibutuhkan secara mendesak,” dikatakannya. WHO saat ini sedang membahas dengan perusahaan obat mengenai memperbaiki FDC obat TB untuk masa kanak-kanak, termasuk, yang penting, etambutol, yang saat ini belum tersedia dalam bentuk yang disukai oleh anak.

TB yang resistan terhadap obat pada anak

Prof. Simon Schaaf menggemakan anggapan Dr. Nuttall waktu membahas kesulitan dalam mencoba menatalaksanakan anak dengan TB yang resistan terhadap obat pada Union World Conference on Lung Health 2008 di Paris.

Sebagaimana pada orang dewasa, WHO mengusulkan agar rejimen dirancang sesuai dengan pola kepekaan obat pada individu atau pola yang dibakukan dalam komunitas. Namun, di negara dengan beban TB yang sangat tinggi, misalnya negara Afrika sub-Sahara, obat lini kedua jarang tersedia – apa lagi dalam formulasi yang dapat dipakai oleh anak.

“Obat yang disukai anak – baik formulasi maupun isi tablet atau kapsul dalam miligram – umumnya tidak tersedia. Oleh karena itu, kami harus membelah tablet, tetapi stabilitas obat juga dipertanyakan setelah tablet dibelah atau digerus,” dikatakan Prof. Schaaf. “Data farmakokinetik dan pengetahuan mengenai takaran optimal serta lamanya terapi terkait obat lini kedua pada anak sebagian besar langka. Dan hanya sedikit yang diketahui mengenai interaksi antara obat TB lini kedua dan obat antiretroviral (ARV).

Dua faktor utama lain merumitkan pengobatan untuk TB yang resistan terhadap obat pada anak. Pertama, obat lini kedua umumnya lebih toksik dibandingkan obat lini pertama dengan beberapa efek samping yang lebih sulit dipantau pada anak. Schaaf mencatat bahwa anak cenderung lebih mampu menahan efek samping daripada orang dewasa, tetapi petugas layanan kesehatan harus sadar mengenai efek samping, memantaunya secara ketat, dan menanganinya secara cepat.

Efek samping obat TB lini kedua (dari presentasi Prof. Schaaf)

Obat	Efek samping	Tes
Amakasin	Ototoksisitas	Tes pendengaran
Kanamisin Kapeomisin	Nefrotoksisitas	Kreatinin, tingkat K+, air seni
Etionamid	Gangguan perut-usus	(bagi dosis, tingkatkan)
	Hepatotoksisitas	ALT
	Hipotiroidisme	TSH (T4)
Fluorokwinolon	Gangguan perut-usus, insomnia, artralgia	Pengamatan klinis
Analog serin: Sikloserin Terizidon	Psikosis Depresi Parastesia	Lebih umum pada orang dewasa Kurang berat dengan terizidon Tambah piridoksin
PAS	Gangguan perut-usus	
	Hipotiroidisme	TSH (T4)
Linezolid	Mielosupresi	Tes darah lengkap: Hb, trombosit, neutrofil
	Neuropati perifer	Klinis
	Asidosis laktik	Laktat
	Pankreatitis	Amilase

Akhirnya, dan sangat penting, diagnosis TB yang resistan terhadap obat umumnya sangat tertunda meskipun terjadi.¹⁸ “Anak jarang didiagnosis dengan TB-MDR karena biakan jarang diambil dan oleh karena itu, tes kepekaan obat juga jarang dilakukan,” dia mengatakan. (Perlu dicatat, hal ini dapat agak berubah – sedikitnya untuk kasus BTA-positif – di tempat yang meluncurkan tes kepekaan obat secara molekular – asalkan petugas layanan kesehatan mengirim contoh dari anak ke laboratorium.)

Dr. Schaaf mengusulkan agar: “anak yang diketahui berdekatan dengan orang dewasa kasus sumber TB-MDR harus dianggap sebagai TB-MDR sampai terbukti tidak. Karena lebih dari 80% anak itu sebenarnya mempunyai TB-MDR atau XDR. Dan kita juga harus mempertimbangkan TB-MDR pada anak bila anak tersebut tidak menanggapi atau tidak patuh terhadap terapi lini pertama.”

Umumnya, menatalaksanakakan TB yang resistan terhadap obat harus menjadi fokus untuk lebih banyak advokasi, karena anak dengan TB yang resistan terhadap obat memiliki hak untuk mendapatkan pengobatan yang efektif sama dengan orang dewasa. Hal ini merupakan tantangan dalam perawatan paliatif dan hak asasi manusia, sebagaimana digambarkan oleh studi kasus berikut, yang dipresentasikan oleh Dr. Gary Reubenson di South African TB Conference.

Resistensi terhadap obat: peninjauan studi kasus oleh para pakar

Pada Desember 2004, seorang laki-laki berusia enam tahun dirawat inap di pusat TB yang resistan terhadap obat provinsi, terbukti TB-MDR dengan biakan dahak. Pada saat itu, riwayatnya menunjukkan bahwa pengasuhnya baru saja meninggal akibat TB-MDR yang dikonfirmasi.

Pada Mei 2005, tes kepekaan obat menunjukkan bahwa anak tersebut resistan terhadap lima jenis obat. Dua tahun kemudian, pada Mei 2007, TB yang diisolasi dari dahak resistan terhadap enam jenis obat – walau tidak memenuhi definisi TB-XDR (masih rentan terhadap fluorokwinolon).

Dia tetap dirawat di pusat TB itu selama empat tahun terakhir, terus-menerus BTA-negatif dan biakan positif. Dia terinfeksi HIV tetapi memakai ART, dengan viral load tidak terdeteksi dan tanggapan CD4 yang baik untuk waktu yang cukup lama.

Panel pakar merasa ada kemungkinan agak kecil anak ini dapat sembuh dengan obat TB yang ada. Dr. Nuttall mengusulkan tindakan bedah sebagai pilihan bila hanya sebagian kecil parunya terinfeksi. “Tetapi pesan di sini sebenarnya adalah bahwa hanya ada satu kesempatan untuk mengobati TB-MDR dan bila kesempatan itu tidak diambil, hampir pasti TB-XDR akan berkembang dengan lebih sedikit pilihan lagi.”

Dr. Reubenson mengatakan bahwa sayangnya, TB pada anak ini tidak dianggap cocok untuk dibedah, dan dia sekarang diberi setiap jenis obat yang mungkin efektif terhadap TB. Tetapi, kecuali ada penyembuh, “Apa boleh buat?” dia mengatakan. “Pedoman terapi yang ada saat ini untuk TB yang resistan terhadap obat mengusulkan bahwa setelah gagal menanggapi terapi selama dua tahun, hentikan terapi TB-nya.”

Dokter di panel mengatakan mereka enggan menghentikan terapi yang tampaknya memungkinkan dia tetap stabil. Pada banyak kasus, Dr. Reubenson mencatat, orang yang berhenti terapi melanjutkan penyakit cukup cepat.

“Tetapi untuk secara mendasar menahan anak ini dalam institusi selama dua, tiga atau empat tahun berdasarkan risiko dia menular benar-benar bermasalah terhadap mutu hidup anak itu,” dikatakan Dr. Nuttall, yang bertanya apakah anak tersebut dapat dikembalikan kepada pengasuhnya dan diobati dengan rawat jalan.

“Dia tidak mempunyai seseorang,” menjawab Dr. Reubenson. “Tidak ada sanak saudara yang hidup, kedua orang tua sudah meninggal dan dia sebenarnya tidak mempunyai tempat tinggal. TB-nya mungkin tidak dapat disembuhkan, dia mungkin atau mungkin tidak berisiko menulari masyarakat. Tetapi walau ada keputusan untuk memulangkan dia, dengan atau tanpa terapi, benar-benar tidak ada tempat untuk dia.”

Tidak ada jawaban yang mudah. Satu anggota panel mengusulkan mungkin dapat dicarikan orang tua angkat, tetapi mengaku dia sendiri tidak siap mengasuh anak itu karena dia sendiri mempunyai dua anak. Umumnya, kelompok ini takut bila dia dilepas pada panti karena ada risiko, walau kecil, penularan kepada anak lain.

ART pada anak dengan HIV dan TB

Memberi ART pada bayi dengan HIV mengurangi risiko kematiannya secara dramatis, dan begitu juga untuk anak lebih tua dengan penyakit HIV berat. Tetapi hanya ada sedikit data untuk mendukung keputusan kapan memulainya ART pada anak yang memakai terapi TB, atau mengenai rejimen yang sebaiknya dipakai.

“Umumnya, kita mulai terapi TB dulu pada pasien yang baru didiagnosis,” dikatakan Prof. Cotton. “Tetapi tergantung pada tingkat penyakit anak, lebih penting dan mendesak untuk mulai ART lebih cepat – mungkin sedini dua sampai delapan minggu [usulan WHO¹⁹] setelah mulai terapi TB. Tetapi pada anak yang lebih tua kita dapat menyelesaikan terapi TB dulu, bila kekebalannya belum terlalu rusak.”

Data baru, yang memberi kesan bahwa hasil pengobatan jauh lebih baik pada orang dewasa yang mulai ART waktu masih memakai terapi TB, mungkin mempertanyakan ini (lihat [laporan aidsmap ini](#) dan juga [laporan ini](#)).

Tetapi pada anak dengan TB/HIV, sering ada masalah paliatif dan logistik lain yang harus dipertimbangkan. Contohnya, pada diskusi panel di South African TB Meeting, Dr. Francesca Conradie dari Helen Joseph Hospital di Johannesburg mempresentasikan kasus perempuan HIV-positif berusia delapan tahun yang ditemukan sangat kurus, batuk dan keringat malam, dan kemudian ditentukan BTA-positif dan dimulai terapi TB. Panel merasa bahwa pada sebagian besar kasus, mereka kemungkinan akan menunda ART.

“Saya akan memilih menunda ARV untuk sementara, tetapi saya memang melihatnya terutama dari sisi sosio-psikologis,” dikatakan Beryl Green, seorang perawat profesional yang bekerja di kota Cape Town sebagai koordinator TB/HIV. “Dia masih terlalu muda untuk mengawasi terapi dirinya sendiri pada tingkat itu, dia sudah harus menghadapi terapi TB harian yang umumnya berarti cukup banyak tablet. Pelatihan persiapan untuk pasien ini harus jauh lebih intensif daripada untuk pasien dewasa. Oleh karena itu, kemungkinan saya akan menganggap terapi TB sebagai pelatihan mengenai persiapan untuk mulai ART.”

Dr. Conradie bersepakat: “Pada anak dengan jumlah CD4 yang baik, persentasenya baik, kita sebaiknya baru mempertimbangkan ART setelah terapi TB selesai. Kita mengetahui masalah medis, kita mengetahui kapan kita harus, tes darah apa yang harus dilakukan, tetapi kita lupa bahwa ini adalah anak kecil. Dia hanya berusia delapan tahun, saya tidak tahu apakah dia sudah tahu status HIV-nya, pada usia itu memang waktu kita harus mempertimbangkan mengungkapkan statusnya pada dia. Dan kita akan menambah bebannya dengan minta agar dia memakai semua obat ini, dan jangan lupakan satu dosis atau virus Anda akan menjadi resistan terhadap obat – ini terlalu berat. Jelas saat anak sudah sehat kita mempunyai waktu untuk menghadapinya, bukan sekadar masalah medis tetapi juga masalah emosional, secara perlahan.”

Pengungkapan status HIV tidak seberat untuk anak lebih muda (bayi dan balita) dan pengasuh umumnya bertanggung jawab untuk menjamin kepatuhan terhadap pengobatan. Bila TB didiagnosis pada anak berusia tiga tahun dengan HIV, Dr. Conradie mengatakan dia lebih mungkin akan mulai ART sedini dua minggu setelah mulai terapi TB bila penekanan kekebalan sangat berat, tetapi bila tidak, dia akan menunggu sampai terapi TB selesai. Namun, dia mengatakan bahwa ART sebaiknya dimulai secepat mungkin pada bayi dengan HIV, tidak tergantung pada CD4%.

Tetapi pilihan ART yang terbatas untuk anak dapat memberi tantangan berat, terutama terkait interaksi rifampisin.

Walau efavirenz adalah bagian dari rejimen terpilih untuk orang dewasa yang memakai terapi TB, ARV ini belum terbukti aman untuk anak berusia di bawah tiga tahun dan dengan berat badan di bawah 10kg, sehingga tidak diusulkan untuk bayi. Menurut Dr. Conradie, efavirenz bahkan bermasalah untuk anak berusia tiga tahun.

“Efavirenz hanya tersedia dalam bentuk kapsul, belum ada sirop. Oleh karena itu, memberi dosis pada anak agak sulit. Dan ada data yang memberi kesan takaran efavirenz adalah sedikit rendah – secara keseluruhan untuk anak,” dia mengatakan (lihat [laporan aidsmap ini](#)). “Ingat, taruhan ARV untuk anak jauh lebih tinggi dibandingkan untuk orang dewasa. Bila kita memutuskan untuk mulai ART pada gadis

kecil ini, Dia akan memakai ART selama sisa hidupnya. Bila kita kehilangan obat pada tahap ini, kita sudah kehilangan seluruh rejimen yang tidak pernah dapat dipakai lagi.”

Dalam presentasinya, Prof. Cotton menyebutkan hal yang sama: “Ambang resistansi terhadap NNRTI, misalnya efavirenz adalah sangat rendah. Hanya dibutuhkan satu mutasi dan kita kehilangan obat tersebut. Oleh karena itu, bila tidak ada toksisitas, saya rasa sebaiknya kita meningkatkan takarannya. Apakah 20% atau 30%, saya tidak tahu, tetapi kemungkinan tergantung pada ukuran kapsul, yang dalam hal ini 50mg.”

Pilihan lain yang disebut dalam penelitian yang dibahas oleh Dr. Conradie adalah Kaletra/Aluvia (lopinavir yang dikuatkan ritonavir). Penelitian mencatat bahwa rifampisin mengurangi tingkat Kaletra, tetapi kekurangan ini dapat ditangani dengan menambah lebih banyak ritonavir (tambah 0,75ml ritonavir untuk setiap 1ml Kaletra) (lihat [laporan aidsmap ini](#)).

Pilihan ini tidak populer pada diskusi panel di Afrika Selatan. Pertama, di banyak rangkaian, ritonavir tidak tersedia sebagai obat tunggal untuk ditambahkan. Ada masalah lain juga.

“Adakah yang pernah mencicipinya?” Dr. Conradie menanyakan. “Rasanya sangat menjijikkan, buruk sekali! Kita harus ingat bahwa kita akan memberikan obat ini pada anak, dan anak berbeda dengan orang dewasa. Mereka meludah dan memuntah obat; mereka menumpahkan botol. Jadi ada masalah lain selain masalah obat saja.”

Pendekatan lain yang dibahas adalah sekadar menggandakan takaran Kaletra. Namun, sebuah penelitian di Afrika Selatan yang menilai pendekatan ini pada anak yang memakai rejimen terapi TB yang mengandung rifampisin baru saja dihentikan karena tingginya proporsi anak yang mempunyai tingkat lopinavir yang sub-terapeutik.

Pendekatan lain adalah rejimen tiga NRTI (misalnya abacavir/AZT/3TC), walau rejimen ini menunjukkan kemanjuran yang terbatas.

“Akhirnya, di banyak bagian dunia berkembang, yang benar-benar tersedia adalah nevirapine dan untuk anak yang lebih muda kita tidak boleh memakai efavirenz,” dikatakan Dr. Nuttall, “sehingga satu-satunya pilihan adalah meningkatkan takaran nevirapine.”

“Kami mempunyai beberapa kasus anak berusia di bawah 18 bulan yang mengembangkan TB setelah mulai ART atau sangat sakit dan harus mulai ART sebelum selesai terapi TB,” Dr. Karilyn Collins, mantan Direktur Medis di Muheza Hospice Care di Tanzania mengatakan pada HATIP. “Pada satu waktu, kami meningkatkan takaran nevirapine 50% untuk anak berusia sembilan bulan saat dia mulai rifampisin. Seingat saya, anak itu bertahan tanpa efek samping apa pun.”

“Ada keprihatinan mengenai toksisitas bersamaan, terutama hepatotoksitas,” dikatakan Dr. Nuttall, “dan juga kemanjuran karena rifampisin mempunyai dampak yang sangat besar pada pengurangan tingkat nevirapine.”

Tidak satu pun pilihan ini yang dapat dianggap aman atau efektif untuk semua kasus, dan oleh karena itu ada kebutuhan yang mendesak untuk terapi bersamaan yang lebih baik untuk anak kecil dengan TB terkait HIV.

Sindrom pemulihan kekebalan (IRIS) terkait TB

Akhirnya, dilaporkan kasus pemburukan klinis pada anak yang memakai terapi TB setelah mulai ART (dan juga TB yang belum didiagnosis diungkapkan pada anak yang mulai ART).^{20,21} Fenomena ini diperkirakan terjadi karena pemulihan kekebalan yang dipicu oleh ART. Sistem kekebalan, yang sebelumnya sangat rusak akibat HIV, bereaksi secara kuat pada basil TB yang sebelumnya tidak terdeteksi pada pasien yang mulai ART.

Kondisi ini sering bersifat sementara dengan penyakit semakin buruk, demam, dan pembengkakan pada kelenjar getah bening atau tuberkuloma.²² Namun bahkan ada kasus yang dikaitkan dengan kematian, tidak jelas apakah kasus tersebut langsung diakibatkan oleh IRIS atau oleh faktor lain.²³ Selain itu, bukan hanya ART yang dapat menyebabkan IRIS – justru gizi yang diperbaiki atau terapi TB diketahui memicu peristiwa yang serupa. Oleh karena itu, sebaiknya terapi jarang dihentikan – tetapi memberi kortikosteroid dapat memperbaiki hasil terapi.²⁴

Strategi untuk mengurangi beban TB masa kanak-kanak pada anak dengan HIV

Bagian satu dari seri artikel HATIP ini adalah mengenai TB masa kanak-kanak yang menggambarkan risiko infeksi dan peningkatan penyakit akut pada anak HIV-positif setelah terpajan pada TB. Sejak itu, sebuah makalah diterbitkan oleh Hesseling dkk di jurnal *Clinical Infectious Diseases*, yang melaporkan bahwa bayi dengan HIV mempunyai risiko TB yang dikonfirmasi oleh biakan yang 24,2 kali lipat lebih tinggi dibandingkan bayi yang tidak HIV.²⁵ Mereka menulis bahwa “Strategi penanggulangan TB yang diperbaiki, termasuk skrining para ibu untuk TB, melacak sumber kontak bayi terpajan TB disertai kemoterapi pencegahan, dan strategi vaksin yang efektif, dibutuhkan untuk bayi di rangkaian tinggi endemi infeksi HIV dan TB.”

Namun langkah pertama untuk mencegah TB adalah berjalan semaksimal mungkin ke arah hulu – dengan memperbaiki tes HIV pralahir, meningkatkan akses pada ART untuk para ibu, dan menguatkan program pencegahan penularan HIV dari ibu-ke-bayi (PMTCT). Langkah ini akan mengurangi jumlah anak yang terlahir dengan HIV. Bila langkah ini tidak berhasil, diagnosis dan pemberian terapi secara dini pada anak dengan HIV seharusnya mengurangi kerusakan kekebalan yang menempatkan anak dengan HIV pada risiko yang lebih tinggi terhadap TB.

“Ada skenario yang berubah untuk HIV dalam perspektif Afrika Selatan, dan terutama perspektif Western Cape: program PMTCT semakin baik,” dikatakan Prof. Cotton. “Perjalanan masih jauh tetapi program tersebut dipasangkan dengan diagnosis HIV secara dini pada bayi, yang adalah salah satu kunci untuk menangani TB.”

Sebetulnya, Walters dkk melaporkan bahwa memulainya ART pada anak HIV-positif menghasilkan penurunan yang bermakna pada kejadian TB.²⁶ Risiko TB adalah 53/100 pasien-tahun pada sembilan bulan sebelum diberi ART dan 6,4 selama pemantauan setelah diberi ART (OR 16,6). “Namun anak hanya mendapatkan ART pada stadium HIV yang berat,” ditulis Walters dkk. “Untuk anak terinfeksi HIV yang tinggal di daerah endemik TB, mulai ART pada stadium lebih awal kemungkinan akan mengurangi morbiditas dan mortalitas terkait TB.”

Satu intervensi kunci lain terkait HIV, profilaksis kotrimoksazol, memperbaiki ketahanan hidup pada anak terinfeksi HIV dan mengurangi kejadian infeksi pernapasan dan rawat inap yang terkait.²⁷ Intervensi ini juga dapat mengurangi beban TB pada anak dengan HIV, karena penyakit TB aktif sering terjadi dalam konteks infeksi pernapasan lain, dan karena anak yang dirawat inap untuk infeksi ini mungkin berisiko lebih tinggi terhadap penularan TB secara nosokomial. Akhirnya, intervensi ini juga ditunjukkan meningkatkan keberhasilan pada orang dewasa dengan HIV dan TB.²⁸

Melacak sumber kontak dan meluaskan penemuan kasus

Dalam penelitian baru-baru ini, Prof. Schaaf dkk melaporkan bahwa kurang lebih 64,3% anak di bawah usia lima tahun dengan TB yang dikonfirmasi adalah kontak dengan orang dewasa di rumah yang sebelumnya didiagnosis TB paru. Kasus ini adalah kehilangan kesempatan untuk pencegahan.²⁹

“Menentukan dan mengobati infeksi dan penyakit TB pada anak dapat menyediakan manfaat jangka panjang untuk penanggulangan TB dan mencegah kasus akibat reaktivasi di masa yang akan datang,” dikatakan Dr. Rangsima Lolekha dari kantor Centers for Disease Control AS di Thailand, berbicara pada sesi mengenai pelacak kontak di Union World Conference on Lung Health 2008. “Tetapi walau WHO mengusulkan skrining untuk penyakit TB pada anak yang tinggal serumah dengan kasus BTA-positif, hanya sedikit program nasional yang menerapkan tindakan ini secara umum.”

Justru, Penuntun NTP mengusulkan bahwa “semua program nasional TB menskrining orang yang tinggal serumah untuk gejala penyakit, dan menawarkan terapi pencegahan isoniazid (IPT) pada anak berusia di bawah lima tahun dan pada semua anak dengan HIV yang tinggal serumah.”³⁰ Tetapi pedoman ini juga mencatat bahwa hal ini “jarang terjadi di rangkaian terbatas sumber daya, daerah kejadian TB masa kanak-kanak paling sering tinggi.”

Sebagian besar negara mempunyai ‘kebijakan’ mengenai melacak kontak tetapi kebijakan ini jarang diterjemahkan menjadi pedoman yang tersedia di tingkat lokal. Dr. Lolekha dkk menyebarkan sebuah

angket kepada pemberi layanan kesehatan di seluruh Thailand. 65% responden mengatakan bahwa pelacakan kontak adalah kebijakan, tetapi hanya 26% dari mereka mengatakan bahwa kebijakan tersebut tersedia secara tertulis. 85% responden mengatakan pelacakan kontak kurang diterapkan, dan kebanyakan mengatakan bahwa karena hal ini tidak dijadikan prioritas atau kebijakan program, dan karena mereka sangat kekurangan staf.

Sebuah penelitian baru-baru ini di Malawi melaporkan: “Dalam praktik, skrining kontak anak jarang terjadi, walau diusulkan oleh Program TB Nasional (NTP) Malawi. Banyak petugas layanan kesehatan di Malawi tidak sadar mengenai dasar pemikiran pelacakan kontak. Ada banyak hambatan sumber daya dalam NTP, dengan akibat prioritas diberi pada penatalaksanaan efektif mengenai kasus yang paling menular.”³¹

Lagi pula, penelitian di Inggris, India dan Kenya dulu melaporkan bahwa hasil pelacakan kontak adalah rendah dan tidak seimbang secara waktu atau pengeluaran biaya.^{32,33,34} Namun, penelitian pelacakan kontak yang lebih baru dari Afrika Selatan menemukan bahwa sampai 34% kontak yang serumah berusia di bawah lima tahun sudah meninggal, dan 14% lain terinfeksi.³⁵

Keberhasilan intervensi mungkin tergantung pada bagaimana dan di mana dilakukan. Contohnya, pada penelitian di Malawi, orang TB BTA-positif diminta membawa anaknya ke klinik pusat untuk skrining, tetapi hanya 7,7% yang melakukannya.³⁶ “Hal ini mahal dan tidak praktis untuk banyak keluarga, dan terutama sulit untuk meyakinkan mengenai manfaat bila anaknya sehat,” ditulis oleh penulis penelitian, yang mengusulkan skrining yang lebih desentralisasi.

Pelacakan kontak berdasarkan komunitas yang diintensifkan dapat lebih efektif dibandingkan menunggu orang dengan TB membawa anggota keluarganya ke klinik. Lagi pula, program HIV dan organisasi komunitas dapat berbagi peran untuk menindaklanjuti pelacakan kontak kliennya yang didiagnosis HIV dalam konteks intervensi berdasarkan keluarga yang umum misalnya skrining HIV dan pemberian paket perawatan yang dasar. Kontak pada masa kanak-kanak yang dikenal dapat dinilai dengan skrining gejala secara sederhana bila dibutuhkan (lihat [HATIP # 104](#) mengenai pelacakan kasus yang diluaskan). Program pranatal dan PMTCT juga harus mempertimbangkan skrining perempuan hamil untuk TB karena risiko anak menjadi terinfeksi selama atau setelah persalinan jauh lebih rendah bila ibunya diberi terapi untuk beberapa minggu.³⁷

Terapi pencegahan

Pelacakan kontak harus dikaitkan dengan terapi pencegahan untuk setiap anak dengan HIV yang pernah dekat secara bermakna dengan seseorang dengan TB (terutama yang tinggal serumah). Pada dasarnya ada dua rejimen terapi pencegahan, terapi pencegahan isoniazid (IPT) (enam bulan, sembilan bulan atau terus-menerus); atau terapi pencegahan kombinasi isoniazid/rifampisin (atau rifapentin) (selama tiga bulan). Saat ini, enam sampai sembilan bulan IPT adalah terapi pencegahan yang paling diusulkan dan dipakai.

WHO mengusulkan pemberian IPT pada semua kontak TB serumah yang berusia di bawah lima tahun, dan usulan ini adalah kebijakan di kebanyakan negara. Namun seperti digambarkan pada [HATIP #96](#), kebijakan ini tidak diterapkan secara rutin. Terbitan HATIP itu melaporkan data yang berlimpah-limpah untuk mendukung penggunaan IPT pada orang dewasa dengan HIV.

Sebuah uji coba klinis prospektif, *double-blind*, dikontrol plasebo juga menunjukkan bahwa IPT mengurangi risiko TB pada anak dengan HIV di rangkaian dengan beban TB tinggi. Penelitian ini melibatkan 263 anak HIV-positif berusia delapan minggu atau lebih (median 25 bulan) dengan penyakit HIV berat.³⁸ Mereka diberi kotrimoksazol yang dikombinasikan dengan IPT (dengan takaran 10mg/kg) atau plasebo. IPT direncanakan akan diberi secara terus-menerus selama dua tahun, tetapi median waktu pemantauan hanya 5,7 bulan; pada waktu itu uji coba dihentikan karena ditemukan penurunan drastis pada mortalitas (50%) dalam kelompok IPT. IPT juga mengurangi kejadian TB sebanyak 70% walau hal ini tidak menjelaskan perbedaan dalam mortalitas.

Sebuah penelitian IPT yang lebih baru, PACTG 1041, juga dihentikan saat menjadi jelas bahwa uji coba itu tidak mampu mengulangi hasil yang serupa dalam kohort anak terpajan HIV yang jauh lebih besar, yang berusia 3-4 bulan waktu dilibatkan.³⁹ Secara khusus, penelitian ini melibatkan peserta yang mayoritas anak HIV-negatif yang dianggap tidak sama berisiko mengembangkan penyakit aktif. Namun,

analisis subset yang awal terhadap anak terinfeksi HIV dalam penelitian ini tidak menemukan manfaat dibandingkan plasebo dalam kelompok ini juga, dengan kurang lebih 8-10% anak mengembangkan TB di kedua kelompok. Angka ini tampaknya agak tinggi, dan oleh karena itu, harus dipertanyakan apakah sangat patuh terhadap IPT.

Ada dua perbedaan lain antara kedua penelitian. Banyak bayi dengan HIV juga mulai ART, yang akan mengakibatkan anak dengan HIV kurang mungkin mengembangkan TB dibandingkan penelitian sebelumnya. Tetapi selain itu, anak-anak sering ada kontak dengan klinik dan dimulai IPT bila diketahui ada kontak TB yang baru – jadi, dapat dianggap ini adalah penelitian mengenai IPT yang ditunda versus IPT langsung. Waktu bayi terpajan TB sebenarnya bertahan tanpa IPT adalah sangat singkat. Namun skrining TB yang begitu intensif mungkin pengalaman yang umum saat ini untuk kebanyakan anak di rangkaian program – tetapi, dikatakan Dr. Cotton pada HATIP, tidak sulit melakukannya.

“Bayi dengan HIV harus sering dibawa ke klinik, untuk resep ART dan kotrimoksazol. Serupanya, anak terpajan HIV juga sering harus mengunjungi klinik untuk pemantauan dan seterusnya. Oleh karena itu, penilaian berkala dan sering terhadap kontak TB adalah sangat mungkin,” dia mengatakan.

Data terus mendukung pemberian terapi pencegahan pada anak kecil yang terpajan TB – walau jelas diperlukan kepastian bahwa kepatuhan sudah membaik.

Kepatuhan terhadap rejimen kombinasi isoniazid/rifampisin atau rifapentin mungkin agak lebih baik karena jangka waktunya lebih singkat. Sebuah metaanalisis memberi kesan bahwa isoniazid/rifampisin sama efektif dengan IPT pada orang dewasa (lihat [laporan aidsmap ini](#)).⁴⁰ Selain itu, di Union World Lung Conference pada 2008, Martinson dkk melaporkan bahwa isoniazid dalam kombinasi dengan rifampisin atau rifapentin adalah sama efektif dengan isoniazid (diberi selama enam bulan atau terus-menerus) (lihat [laporan aidsmap ini](#)). Walaupun belum ada data pada anak dengan HIV, sebuah penelitian terhadap anak HIV-negatif dengan TB laten di Yunani menemukan bahwa tampaknya lebih banyak bukti rontgen mengenai TB pada anak yang memakai isoniazid sembilan bulan dibandingkan yang memakai rifampisin/isoniazid tiga atau enam bulan.⁴¹

Dalam rangkaian beban TB tinggi (misalnya di *township* di Western Cape, Afrika Selatan), mungkin lebih masuk akal untuk memakai rejimen lebih singkat untuk anak lebih tua yang HIV-negatif tetapi terinfeksi TB sebelum mereka mulai menjadi aktif secara seksual (dan berpotensi terinfeksi HIV) – karena tindakan ini dapat mengurangi beban TB pada generasi dewasa muda dan orang tua yang berikut.

Tetapi anak lebih muda dengan HIV berisiko terpajan TB terus-menerus – dan efek pelindung rejimen yang lebih singkat hanya bertahan selama dipakai. Terapi pencegahan tidak mampu mencegah infeksi baru yang mungkin terjadi di kemudian hari. Sebetulnya, dalam analisis Kaplan Meier pada penelitian oleh Martinson dkk, kelompok isoniazid terus-menerus jelas kelihatan lebih efektif dalam dua tahun pertama terapi, tetapi setelah beberapa tahun manfaatnya hilang sebagaimana peserta berhenti penggunaannya.

Namun dalam konteks dengan anak terinfeksi HIV yang berisiko tinggi terhadap pajanan terus-menerus dan juga terhadap pengembangan penyakit yang cepat, rejimen terus-menerus mungkin dapat memberi perlindungan yang lebih berkelanjutan. Selain itu, rifampisin/isoniazid membutuhkan dukungan kepatuhan yang intensif (atau terapi yang diawasi langsung), karena kepatuhan rendah dapat menimbulkan resistansi terhadap obat yang paling penting dalam rejimen TB.

Namun mungkin keprihatinan terbesar terkait rifampisin/isoniazid adalah risiko interaksi obat untuk anak mana pun yang mungkin memakai, atau harus memakai ART saat masih memakai rifampisin.

IPT – studi kasus

Di sesi pelatihan keterampilan di South African TB Conference, Dr. Gary Reubenson menanyakan kepada panel apa yang akan mereka lakukan waktu bayi terlahir dari ibu dengan TB.

“Anda harus mengamati kepekaan obat pada ibu, dan jelas Anda harus melakukan tes PPD, melakukan penyelidikan klinis dan laboratorium terhadap anak untuk menyingkirkan penyakit aktif,” dikatakan Dr. Mo Archary. “Anda tidak memberi vaksin BCG pada kunjungan itu. Bila Anda menyingkirkan TB aktif, profilaksis isoniazid harus dilakukan selama enam bulan, dan kemudian ulangi tes waktu anak

berusia tiga bulan dengan rontgen ulang dan PPD, dan menilai kembali hasil laboratorium. Kemudian Anda harus memutuskan apakah terapi TB penuh dimulai atau profilaksis isoniazid dihentikan.”

“Masalah di sini adalah untuk menentukan apakah anak mempunyai TB aktif atau tidak, dan bila tidak, yang terpenting adalah pemantauan anak secara ketat, dan pastikan Anda memantau pertumbuhan, serta gejala pernapasan dan yang lain yang menunjukkan penyakit aktif,” dia mengatakan.

“Anak ini pasti akan mendapatkan profilaksis dalam layanan kami,” dikatakan Beryl Green, tetapi dia mempunyai keprihatinan mengenai mendapatkan takaran isoniazid yang benar untuk anak kecil, karena hanya tersedia tablet 100mg, dan tablet itu sulit dibagi delapan (untuk takaran 5mg/kg).

Namun Dr. Nuttall mengatakan bahwa semakin diakui bahwa takaran isoniazid yang lebih tinggi dibutuhkan untuk anak lebih muda. “Anda dapat membagi tablet isoniazid menjadi empat, masing-masing 25mg. Untuk bayi yang beratnya 2kg, itu akan menghasilkan takaran 12,5mg/kg, yang dalam kisaran takaran yang baru diajukan. Mungkin tidak benar-benar persis seperti mengukur sirup yang dapat dihitung persis, tetapi itu hanya perkiraan dan aman,” dia mengatakan.

Namun untuk sementara, takaran yang diusulkan adalah lebih rendah, jadi “terkait dengan tantangan takaran, sering kali anak ini akhirnya mendapatkan profilaksis selama tiga bulan dengan dua obat, yaitu rifampisin dan isoniazid,” Green mengatakan. “Apa yang umumnya kami pakai pada fase lanjutan pada anak dengan TB aktif, kami sekadar memberi profilaksis selama tiga bulan pada anak kecil ini.”

“Rejimen dua obat selama tiga bulan mungkin menghasilkan kepatuhan lebih baik dibandingkan isoniazid saja selama enam bulan,” dikatakan Dr. Nuttall. “Tetapi ada implikasi lain terkait memulakan rifampisin pada anak. Obat ini adalah obat yang benar-benar inti dalam rejimen pengobatan dan oleh karena itu usulan kami adalah bila Anda berencana memakai dua obat, harus dilakukan terapi yang diawasi langsung. Hal ini mirip dengan memulakan terapi TB pada anak, mereka harus mengunjungi klinik agar dapat diawasi langsung selama tiga bulan.”

“Masalah lain adalah dengan kebijakan untuk memulakan ART secara sangat dini pada bayi terinfeksi HIV, implikasinya adalah bila ada anak yang kemudian dimulakan profilaksis rifampisin/isoniazid, hal ini akan mempengaruhi rejimen ART, dan Kaletra harus dikuatkan dan mungkin kepatuhan pada keseluruhan obat lebih sulit. Bila mereka memakai ART, mereka akan dipantau cukup ketat. Oleh karena itu, secara teoretis, mereka mungkin lebih patuh terhadap isoniazid karena diharapkan mereka mengikuti semacam sistem dukungan kepatuhan untuk ART. Dengan mengimbangkan semua, kemungkinan saya akan memilih isoniazid.”

Satu masalah lain yang diangkat oleh Dr. Archary adalah bahwa waktu terapi pencegahan TB diberikan sejak lahir, vaksin BCG harus ditunda sampai profilaksis atau terapi pada anak tersebut selesai.

Dr. Nuttall setuju, “jelas bila Anda memberi BCG (vaksin hidup) dan mereka memakai isoniazid beberapa jam kemudian, secara efektif Anda akan membunuh BCG, membunuh organisme. Dan oleh karena itu tidak begitu efektif untuk memicu dan membangkitkan tanggapan kekebalan,” ujarnya.

Tetapi ada keprihatinan lain tentang vaksinasi BCG untuk anak dengan HIV.

BCG: Vaksinasi atau tidak vaksinasi?

Bacillus Calmette-Guérin (BCG) adalah vaksin yang dibuat dari jenis basil TB sapi, *Mycobacterium bovis*, yang dilemahkan. Vaksin ini umumnya diberi pada bayi dalam rangkaian endemik TB. Walau data memberi kesan bahwa vaksin ini mempunyai keberhasilan yang bertentangan dalam pencegahan TB, tampaknya vaksin mencegah bentuk penyakit yang lebih berat (misalnya TB miliaria dan meningitis) pada anak HIV-negatif.⁴²

Namun pada anak dengan HIV, tidak jelas bahwa vaksin ini menawarkan banyak manfaat⁴³ dan justru, BCG dihubungkan dengan perkembangan infeksi BCG yang dapat mengancam jiwa (lihat [laporan aidsmap ini](#)).^{44,45} Sebetulnya, kejadian penyakit BCG dilaporkan setinggi 407-1.300 per 100.000 bayi pada anak terinfeksi HIV yang diberi vaksin di Afrika Selatan dan Argentina, dengan angka mortalitas lebih dari 75%.^{46,47,48}

Karena manfaat BCG tampaknya lebih rendah daripada risikonya, WHO mengubah usulannya mengenai vaksin BCG pada anak yang diketahui atau diduga terinfeksi HIV.⁴⁹ Tetapi sebaliknya, menolak atau menunda pemberian BCG dapat menimbulkan risiko TB yang berat pada anak tidak terinfeksi HIV di rangkaian beban TB yang tinggi. Waktu mengambil keputusan mengenai melanjutkan, WHO mengusulkan bahwa program lokal mempertimbangkan beban lokal HIV dan TB, risiko pajanan TB pada anak, kekuatan program PMTCT, praktik pemberian makan, kesehatan anak, kemampuan program imunisasi untuk memantau anak, dan kemampuan untuk melakukan diagnosis HIV secara dini pada anak (dengan DNA atau RNA HIV PCR, atau tes antigen p24).

Tetapi tuntutan mengakui bahwa negara yang sama dengan beban HIV yang tinggi sering juga mempunyai beban TB yang tinggi, sehingga anak dari ibu dengan status HIV tidak diketahui (atau negatif) tetap harus divaksinasi saat lahir. Namun, bila ibu diketahui HIV-positif, kebijakan mungkin tergantung pada faktor yang disebutkan sebelumnya. Bila status HIV anak tidak diketahui tetapi tidak ada gejala HIV, maka pedoman mengusulkan anak sebaiknya divaksinasi. Bila anak diketahui terinfeksi HIV, vaksinasi menjadi kontraindikasi. Bila status anak tidak diketahui, tetapi ada gejala yang memberi kesan adanya HIV, anak sebaiknya tidak divaksinasi, sedikitnya sampai status HIV-nya dapat ditentukan.

Namun ada beberapa masalah dalam penerapan kebijakan baru ini.⁵⁰ Pertama dan terpenting, waktu vaksinasi BCG dilakukan – di bangsal, umumnya segera setelah kelahiran – status HIV anak hampir pasti tidak diketahui. Apakah mungkin sistem ganda benar-benar dapat berhasil – mengambil keputusan cepat mengenai apakah menunda vaksinasi pada anak terpajan HIV? Pasti ada beberapa tantangan operasional untuk menerapkan sistem macam ini.

Dalam diskusi panel di South African TB Conference, ada berbagai pendapat mengenai langkah terbaik – dengan beberapa anggota panel memilih menunda BCG untuk semua anak terpajan HIV sampai hasil PCR tersedia. Yang lain berpendapat bahwa pilihan itu tidak dapat dilakukan. “Kita akan kehilangan banyak bayi karena statusnya tidak diketahui,” dikatakan Dr. Archary.

Menurut pernyataan kesepakatan yang baru-baru ini diterbitkan oleh BCG Working Group, Child Lung Health Section, dari International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, “Pertimbangan penerapan yang kunci adalah kemampuan program vaksinasi bayi dan PMTCT untuk memungkinkan strategi seperti memilih penundaan vaksinasi bayi terpajan HIV dari waktu lahir sampai, misalnya, usia 10-14 minggu, setelah hasil tes PCR HIV yang negatif, misalnya pada usia 4-5 minggu. Strategi ini dapat digabungkan dengan strategi pencegahan TB alternatif seperti IPT pada waktu sebelum divaksinasi. Strategi macam ini harus diterapkan dalam kerja sama secara erat dengan program kesehatan bayi yang lain, dan akan membutuhkan program PMTCT dan vaksinasi anak yang berfungsi penuh dan terpadu dengan pemantauan yang sesuai.”⁵¹

Pernyataan kesepakatan terus menyatakan bahwa keadaan ini sekadar tidak tersedia di kebanyakan rangkaian dengan beban HIV dan TB yang tinggi, dan oleh karena itu penerapan strategi vaksinasi pilihan sebetulnya saat ini tidak dimungkinkan pada kebanyakan program. Sampai ada kemungkinan ini, “imunisasi BCG secara universal untuk bayi harus diteruskan di negara endemik tinggi TB sampai negara sudah menerapkan semua program untuk melakukan penundaan pilihan untuk bayi terpajan HIV.”

Ironisnya, negara yang menerapkan PMTCT yang kuat dengan skrining TB yang baik pada ibu akan kurang membutuhkan kebijakan imunisasi pilihan. Lagi pula, bila negara menerapkan tes HIV secara dini pada anak, dan secepatnya memulai ART pada anak terinfeksi HIV, seharusnya risiko perkembangan penyakit BCG menjadi lebih rendah. Namun ada laporan sindrom pemulihan kekebalan BCG pada anak terinfeksi yang mulai ART.^{52,53}

Jelas dibutuhkan pilihan lebih baik.

Dalam makalah yang baru saja diterbitkan oleh Hesselink dkk, para penulis menulis, “diperlukan strategi vaksin TB yang lebih baik. Bakal vaksin yang baru harus diuji coba pada bayi terinfeksi dan terpajan HIV di rangkaian endemik tinggi infeksi TB dan HIV.”⁵⁴

Agenda riset

Justru, sebagaimana diharapkan seri artikel ini menunjukkan, riset dibutuhkan pada hampir semua garis depan mengenai mendiagnosis dan menatalaksanakan TB masa kanak-kanak. Sudah waktunya pengabaian ini dihentikan.

Dalam tajuk rencana baru-baru ini yang mendesak keterlibatan anak dalam uji coba obat TB yang sedang dikembangkan, Burman dkk menulis, “Anak mempunyai hak yang sama seperti orang dewasa untuk memperoleh manfaat dari riset.”⁵⁵

Terbitan HATIP pada 2009 nanti akan membahas keadaan riset TB, dan di antara yang lain, akan meninjau kembali bidang kunci untuk riset pada anak – dan bagaimana lembaga riset HIV dan TB dapat mencoba menghadapinya.

Referensi

- 1 WHO. Pocket Book of Hospital Care for Children. Guidelines for the Management of Common Illnesses with Limited Resources. 2005.
- 2 WHO, Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: Anti-tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(11):1205–1211, 2006.
- 3 Marais BJ et al. Childhood Pulmonary Tuberculosis. Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 173. pp 1078–1090, 2006.
- 4 Blumberg HM et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*; 167:603–62, 2003.
- 5 Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *J Pediatr*; 115:483–486, 1989.
- 6 WHO, Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup, Chapter 2, op cit.
- 7 Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 8(5):636–647, 2004.
- 8 Marais BJ et al. Childhood Pulmonary Tuberculosis. Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 173. pp 1078–1090, 2006.
- 9 Schaaf et al. Recurrent culture-confirmed tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* ;24:685–691, 2005.
- 10 Walters E et al. Clinical presentation and outcome of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatrics* 8:1, 1-12, 2008.
- 11 Donald PR et al. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*; 10:1318–30, 2006.
- 12 Schaaf HS et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Arch Dis Child*; 90:614–8, 2005.
- 13 Graham SM et al. Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with tuberculosis and impact of age, nutritional status, and human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:407–13.
- 14 Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*; 8(2):134-41, 2007..
- 15 Roy V, Tekur U, Chopra K. Pharmacokinetics of isoniazid in pulmonary tuberculosis – a comparative study at two dose levels. *Indian Pediatr*; 33: 287-291, 1996.
- 16 Schaaf HS. Isoniazid Pharmacokinetics in Children Treated for Respiratory Tuberculosis.” *The Archives of Disease in Childhood*; 90:614-618; 2005.
- 17 Marais BJ et al. Diagnostic and Management Challenges for Childhood Tuberculosis in the Era of HIV. *JID* 196:S76–85, 2007.
- 18 Schaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child*;88:1106–1111, 2003.
- 19 WHO. Considerations for infants and children coinfecting with tuberculosis and HIV. In: *Antiretroviral therapy of HIV in infants and children: towards universal access*. Geneva: World Health Organization, 2006: 43–48.

HATIP 127: TB masa kanak-kanak (bagian 3): pengobatan dan pencegahan

- 20 Puthanakit T et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J*; 25: 53–58; 2006.
- 21 Walters, 2008. Op Cit.
- 22 WHO, Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Chapter 2, Op Cit.
- 23 Walters, 2008. Op Cit.
- 24 WHO, Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Chapter 2, Op Cit.
- 25 Hesselning AC et al. High Incidence of Tuberculosis among HIV-Infected Infants: Evidence from a South African Population-Based Study Highlights the Need for Improved Tuberculosis Control Strategies. *Clinical Infectious Diseases*; 48:108–14, 2009.
- 26 Walters 2008, Op Cit.
- 27 WHO, Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Management of TB in the HIV-infected child. Chapter 3. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(12):1331–1336, 2006.
- 28 Wiktor SZ et al. Efficacy of trimethoprim sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial. *Lancet* 353: 1469–75, 1999.
- 29 Schaaf HS et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infectious Diseases*, 7:140, 2007.
- 30 WHO, Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 4: Childhood contact screening and management. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(1):12–15, 2007.
- 31 Nyirenda M et al. Poor attendance at a child TB contact clinic in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 10(5):585–587, 2006.
- 32 Esmonde TFG, Petheram IS. Audit of tuberculosis contact tracing procedures in South Gwent. *Respir Med*; 85: 421-424, 1991.
- 33 Narian R et al. Distribution of tuberculous infection and disease among households in a rural community. *Bull Wld health Organ* 34: 639-654, 1966.
- 34 Nunn P et al. The effect of human immunodeficiency virus type-1 on the infectiousness of tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 75: 25-32, 1994.
- 35 Beyers N, Gie R P, Schaaf H S, 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.
- 36 Nyirenda. Op cit.
- 37 WHO, Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup, Chapter 4. Op Cit.
- 38 Zar HJ et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ* 334;136, 2007.
- 39 Madhi SA et al. Lack of efficacy of primary isoniazid (INH) prophylaxis in increasing tuberculosis (TB) free survival in HIV-infected (HIV+) South African children. 48th ICAAC, Washington. Abstract G2-1346a, 2008.
- 40 Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*; 40: 670–76; 2005.
- 41 Spyridis NP et al. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study *Clinical Infectious Diseases* 45:715–22, 2007.
- 42 Colditz G A, Brewer T F, Berkey C S, et al. Efficacy of BCG vaccine efficacy in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 271: 698–702, 1994.
- 43 Chokephaibulkit, K et al. Assessment of Bacille Calmette-Gue´rin Vaccine Reaction in HIV-Exposed Thai Infants. *Clinical Infectious Diseases* 45:1016–8; 2007.
- 44 Hesselning AC et al. Danish strain BCG disease in HIV-infected infants. *Int J Tuberculosis Lung Dis* 9 (11, sup 1): S57, 2005.
- 45 Hesselning AC et al. Danish Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin Inf Dis* 37: 1226-1233, 2003.

HATIP 127: TB masa kanak-kanak (bagian 3): pengobatan dan pencegahan

- 46 Hesselning AC et al. The risk of disseminated bacille Calmette-Guérin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*; 25: 14–18, 2007.
- 47 Fallo A et al. Delayed complications of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in HIV-infected children. International AIDS Society Conference, Rio de Janeiro, Brazil, 2005.
- 48 Talbot EA et al. Disseminated vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1139–1146.
- 49 World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec* 82: 193–196, 2007.
- 50 Hesselning AC et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(12):1376–1379, 2007.
- 51 Ibid.
- 52 Rabie H, Violari A, Madhi S, et al. Complications of BCG vaccination in HIV-infected and -uninfected children: (Children with HIV Early Antiretroviral Therapy) CHER Study. 15th CROI, Boston, 2008.
- 53 Walters, Op cit.
- 54 Hesselning, 2009. Op cit.
- 55 Burman WJ et al. (2008) Assuring the involvement of children in the evaluation of new tuberculosis treatment regimens. *PLoS Med* 5(8): e176, 2008..

Artikel asli: [Childhood TB \(part 3\): treatment and prevention](#)