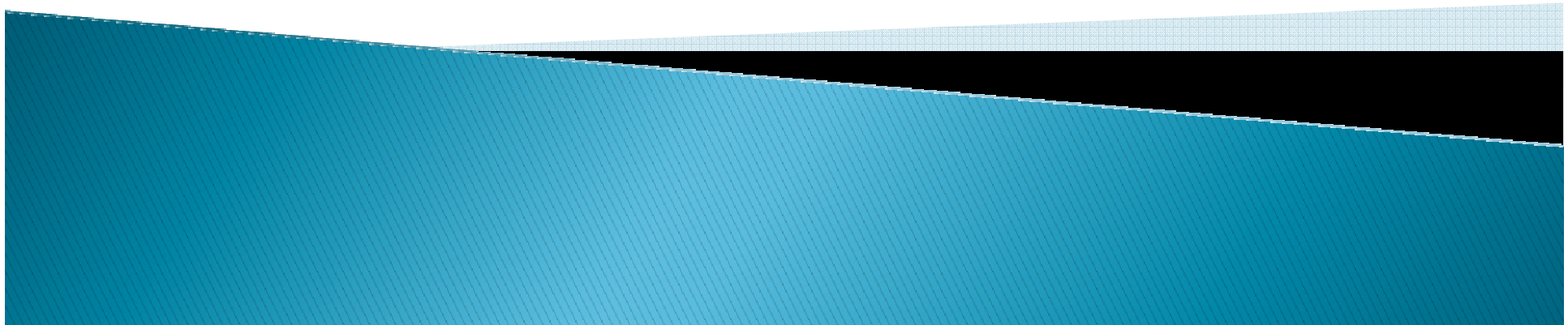


DIAGNOSIS DAN FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TERJADINYA TB-MDR

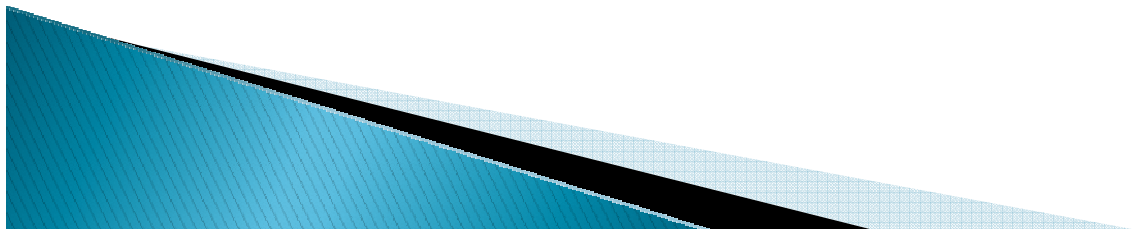
Priyanti Z Soepandi

Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-
RS Persahabatan



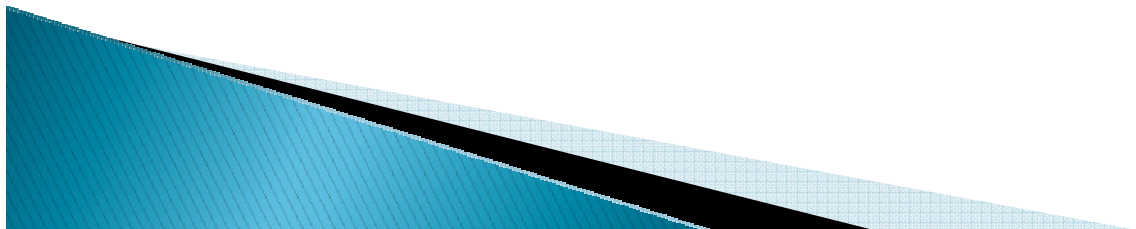
PENDAHULUAN

- ▶ WHO : 90.000 pasien dari 81 negara → angka MDR lebih tinggi dari yang diperkirakan
- ▶ 79% dari kasus TB-MDR adalah “**super strains**”
- ▶ TB-MDR diperkirakan 4,6%–22,2% di negara berkembang
- ▶ DOTS
- ▶ ISTC
- ▶ DOTS– plus



TB Resisten Obat: Definisi

- ▶ *Mono-resistant*. Resisten terhadap satu obat
- ▶ *Poly-resistant*. Resisten terhadap lebih dari satu obat, tapi bukan terhadap kombinasi isoniazid dan rifampisin
- ▶ *Multidrug-resistant (MDR)*: Resisten terhadap paling sedikit isoniazid dan rifampisin
- ▶ *Extensively drug-resistant (XDR)*: MDR ditambah resistensi terhadap fluoroquinolon dan sedikitnya 1 dari 3 obat suntik (amikasin, kanamisin, kapreomisin)



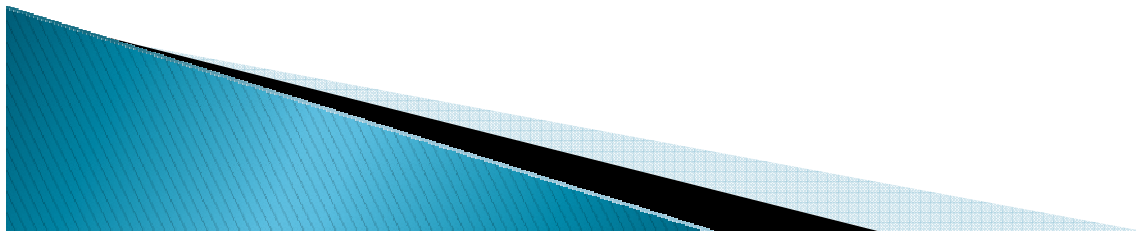
TB Resisten Obat: Definisi

- ▶ **Resistensi primer: “Kasus Baru”**

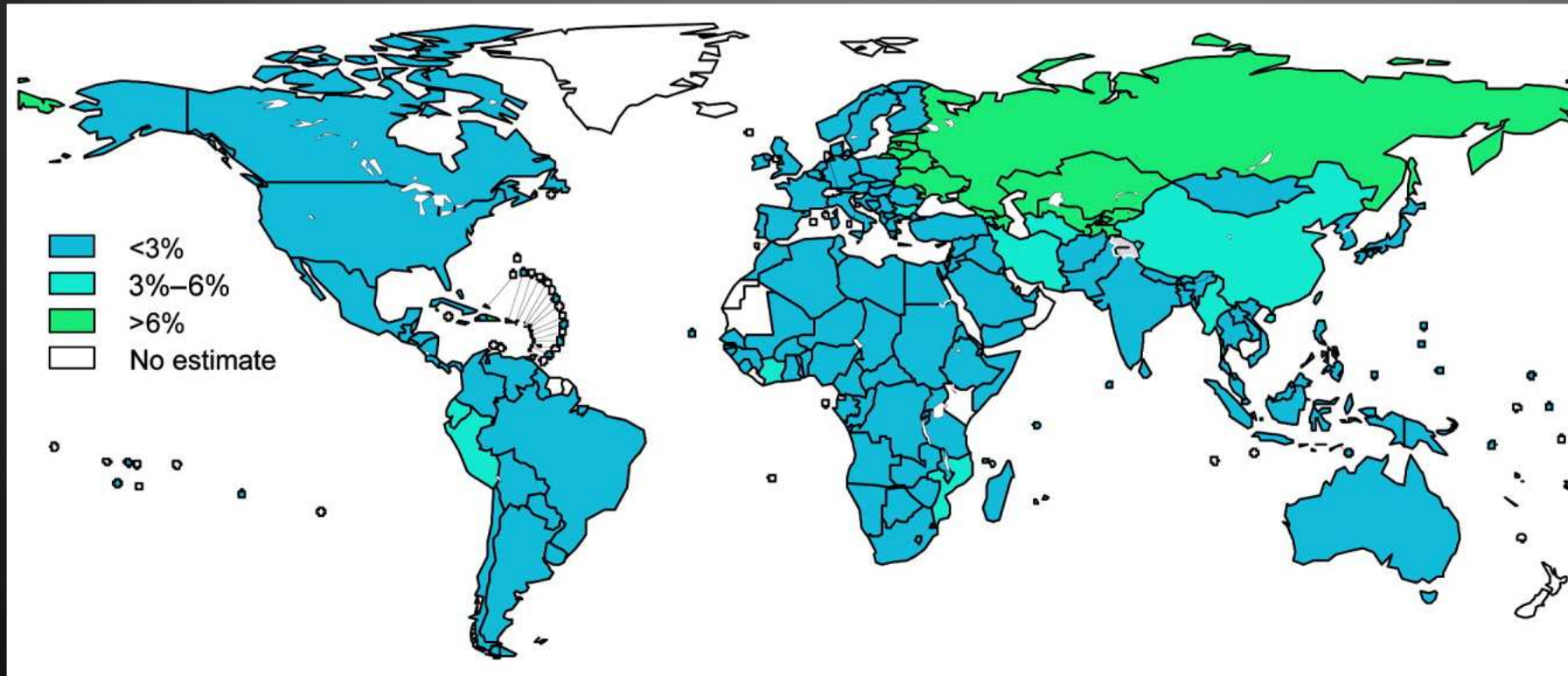
Resistensi obat pada pasien yang belum pernah mendapat OAT atau pernah mendapatkan OAT kurang dari satu bulan

- ▶ **Resistensi sekunder/diperoleh (acquired): “Kasus yang Pernah Diobati”**

Resistensi obat pada pasien yang sudah pernah menjalani pengobatan OAT selama paling sedikit satu bulan

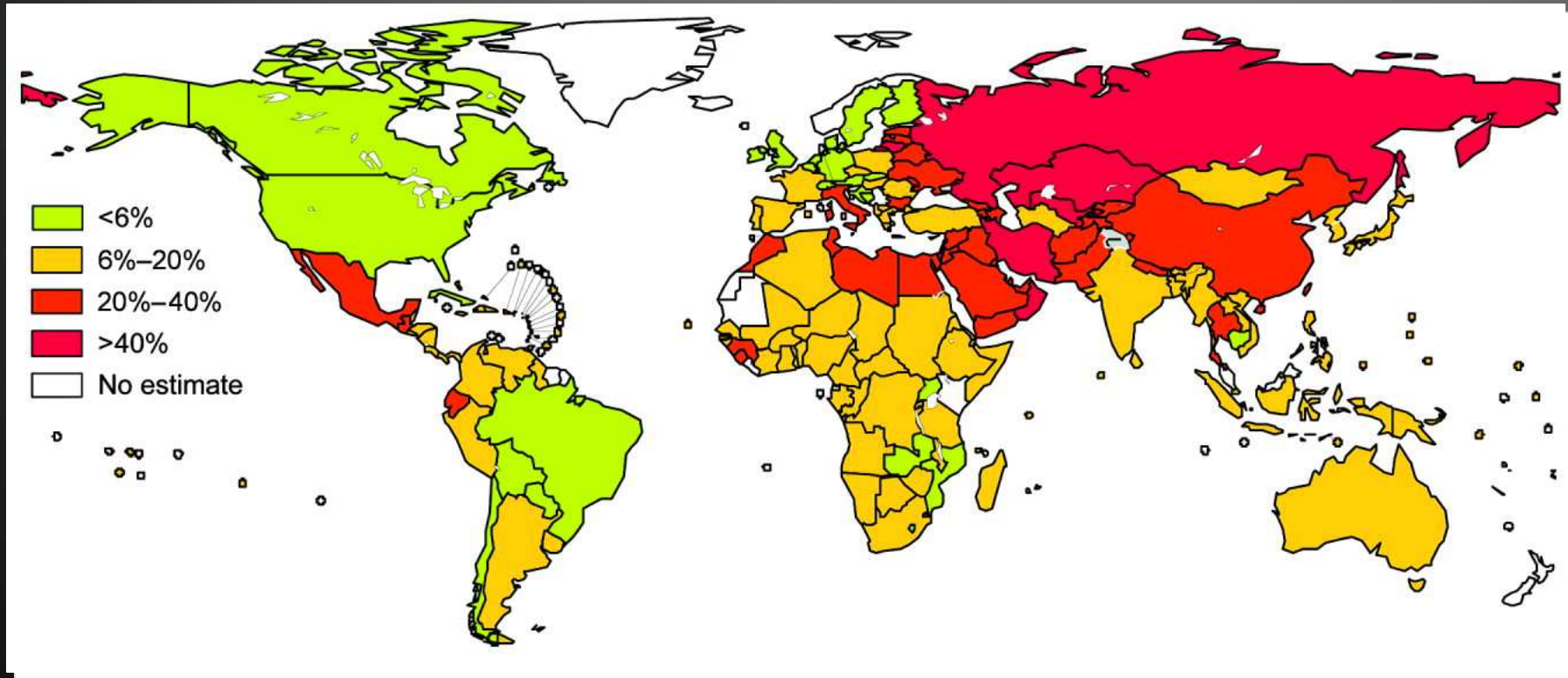


Distribusi MDR: Tanpa Riwayat Pengobatan OAT



Penyebaran MDR kasus baru
(yang belum pernah mendapat pengobatan OAT)

Distribusi MDR: Riwayat Pengobatan OAT

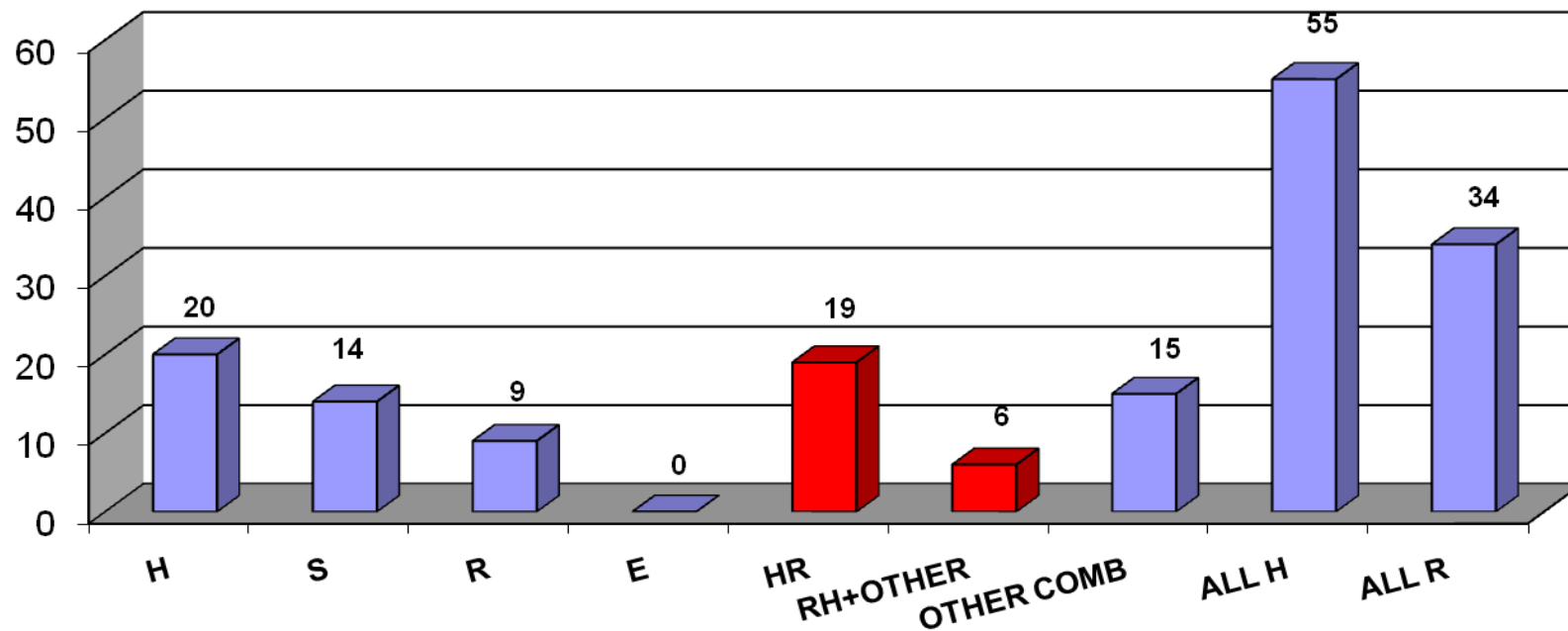


Penyebaran MDR pada kasus dengan riwayat pengobatan

Resistensi Primer: Jakarta 2007

Pola Resistensi Primer OAT
RS Persahabatan, Jakarta Jan-Jun 2007

(Jumlah Biakan Positif=486)

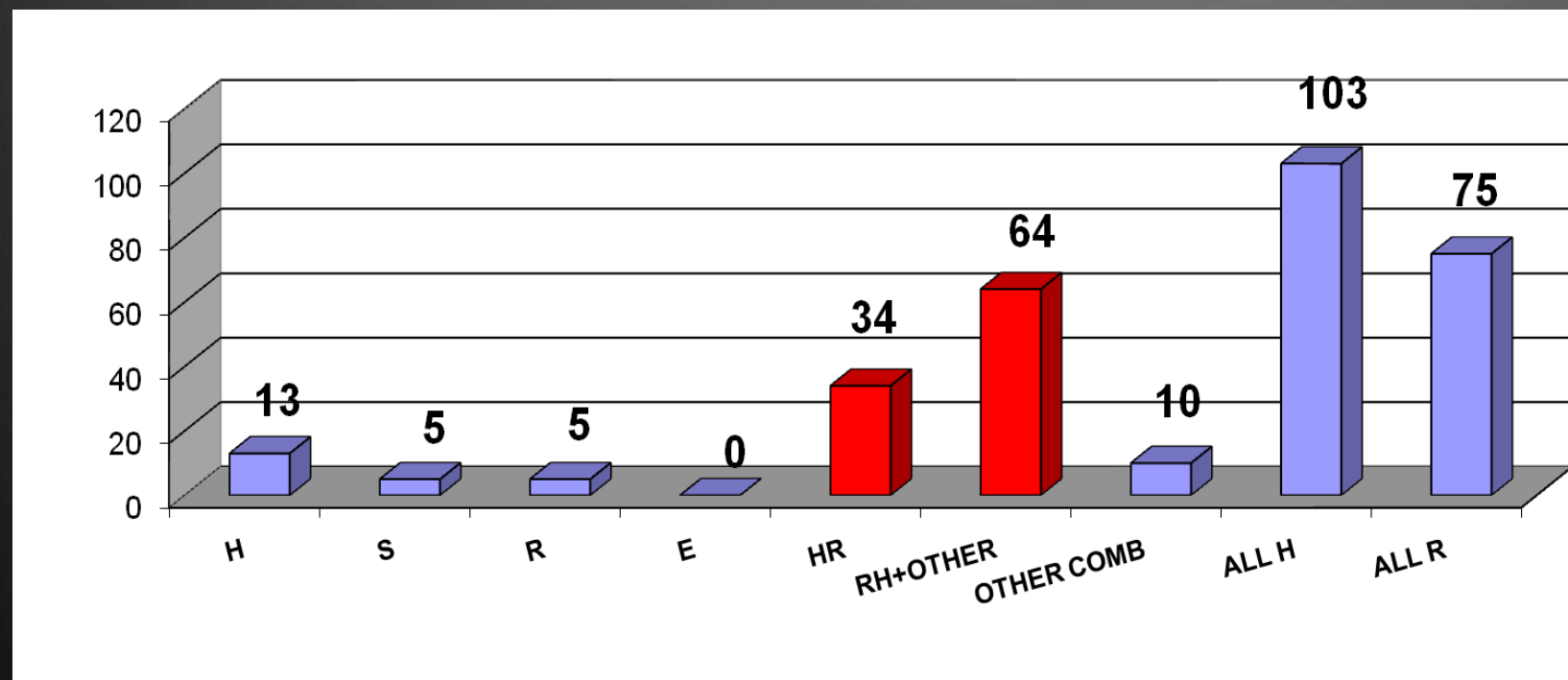


MDR= 5,14%

Resistensi Sekunder: Jakarta 2007

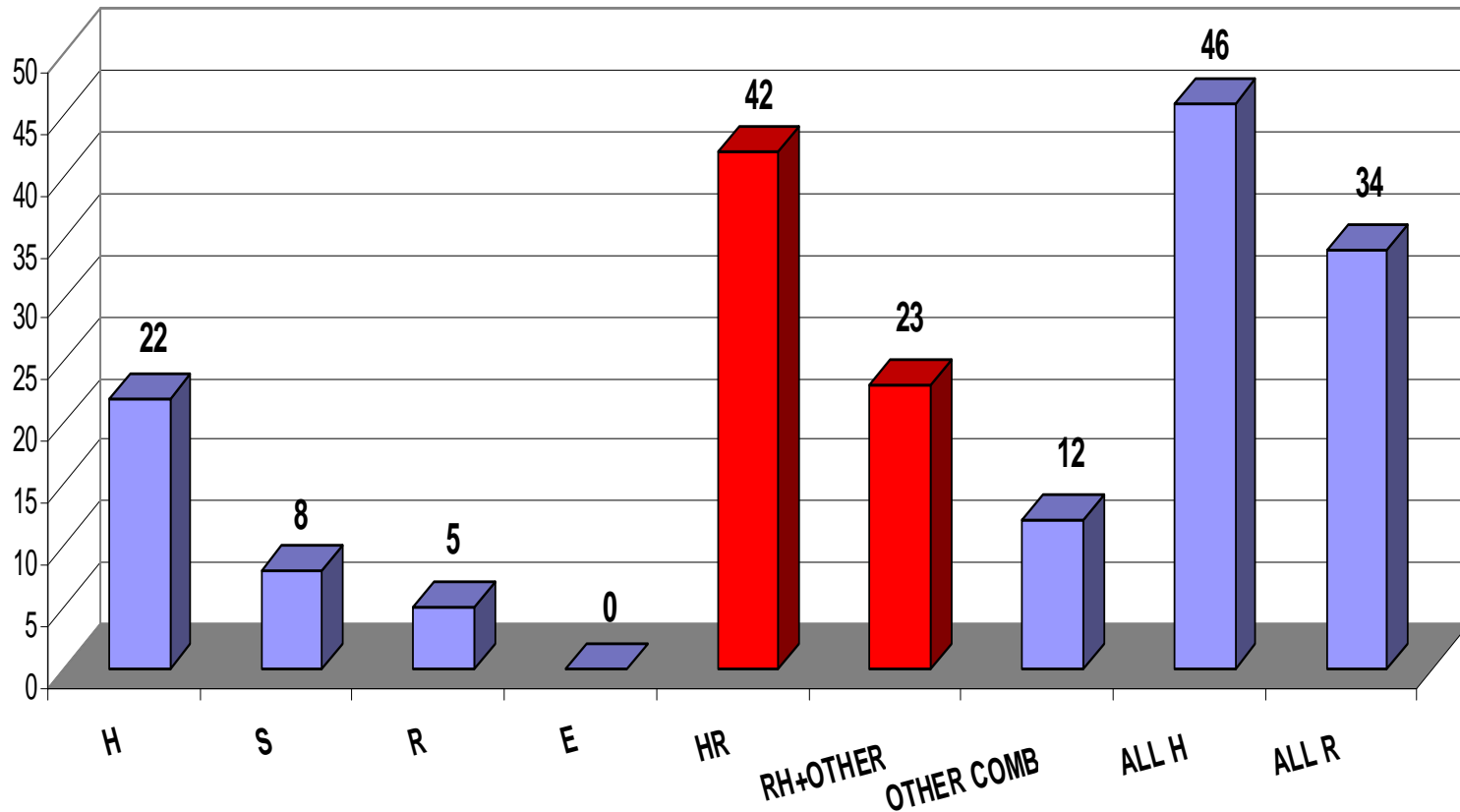
Pola Resistensi Sekunder OAT
RS Persahabatan, Jakarta Jan-Jun 2007

(Jumlah Biakan Positif=260)



MDR=37,69%

Resistensi yang tidak diketahui Primer/Sekunder Jakarta 2007

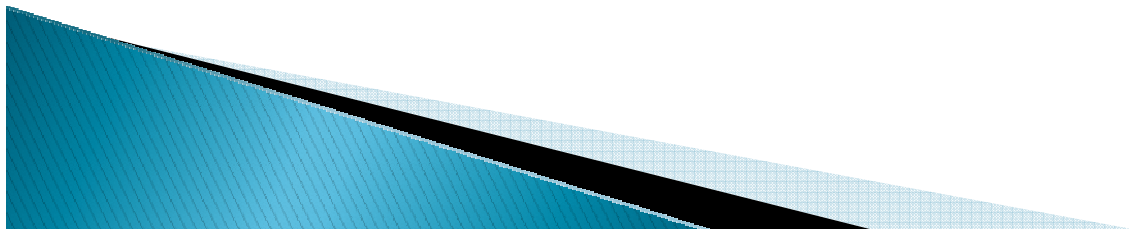


Jumlah sampel=5630

MDR=65 (16.88%)

Tuberkulosis Resisten Obat

- ▶ TB-MDR adalah masalah perilaku manusia
- ▶ Masalah ini menelan banyak biaya dan jiwa,
- ▶ Ancaman besar terhadap strategi penanggulangan TB yang sedang berjalan pada saat ini.



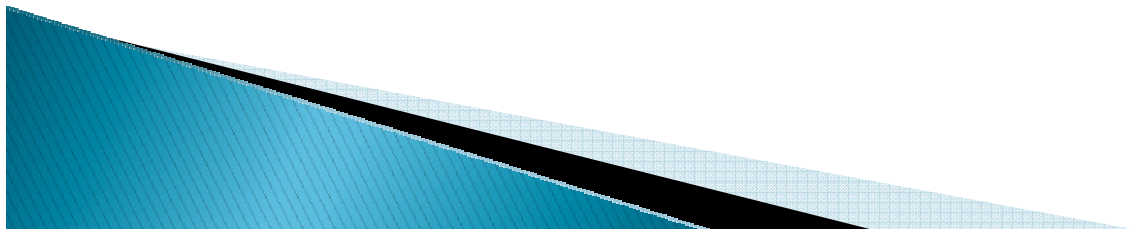
Diagnosis TB-MDR



Diagnosis TB-MDR

Diagnosis dan pengobatan yg cepat dan tepat untuk TB-MDR didukung oleh:

- ▶ Pengenalan faktor risiko untuk TB-MDR
- ▶ Pengenalan kegagalan obat secara dini
- ▶ Uji kepekaan obat (jika tersedia)



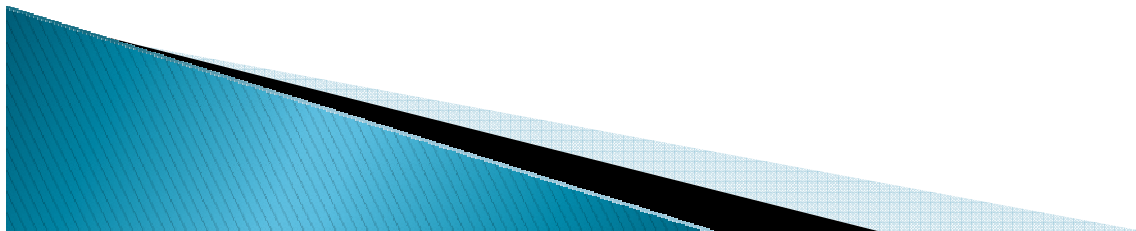
IDENTIFIKASI SUSPEK TB-MDR

1. Kasus kronik / gagal pengobatan kat 2
2. Tidak terjadi konversi pada kat 2
3. Pasien TB pernah diobati OAT termasuk OAT TB-MDR misal dengan kanamisin dan Fluroquinolon
4. Pasien gagal pengobatan kat 1
5. Kat 1, BTA tetap (+) setelah sisipan
6. Kasus TB kambuh (Kat 1 atau kat 2)
7. Pasien lalai/ default pada kat 1 / kat 2
8. Suspek TB dengan keluhan, tinggal dengan Pasien TB-MDR konfirmasi, termasuk petugas kesehatan yang bertugas di bangsal TB-MDR

Suspek Klinis TB-MDR

Pengenalan kegagalan pengobatan secara dini:

- ▶ Batuk tidak membaik yang seharusnya membaik dalam waktu dua minggu pertama setelah pengobatan
- ▶ Tanda kegagalan: sputum tidak konversi, batuk masih ada atau berulang, demam masih berlanjut, keringat malam hari dan tidak ada kenaikan berat badan



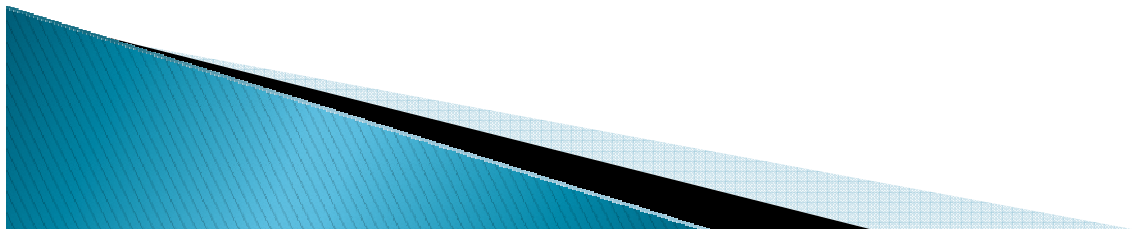
Diagnosis Laboratorium MDR

Uji kepekaan obat, jika tersedia, seharusnya dilakukan bila:

- ▶ Terdapat faktor risiko MDR
- ▶ Terdapat tanda gagal pengobatan

Hasil uji kepekaan obat dapat:

- ▶ Mengkonfirmasi diagnosis resistensi
- ▶ Menjadi acuan pilihan regimen pengobatan

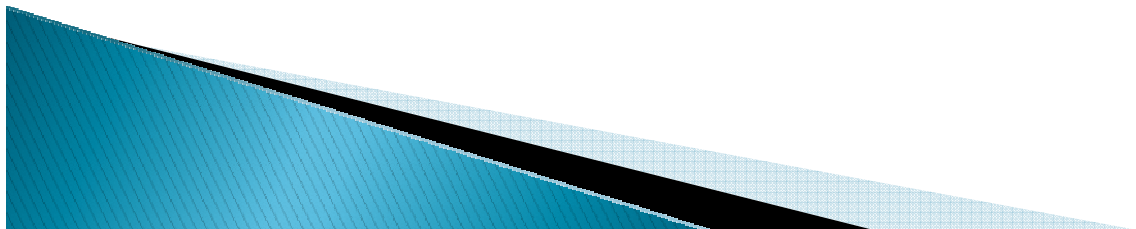


Uji kepekaan di Indonesia

Uji Kepekaan

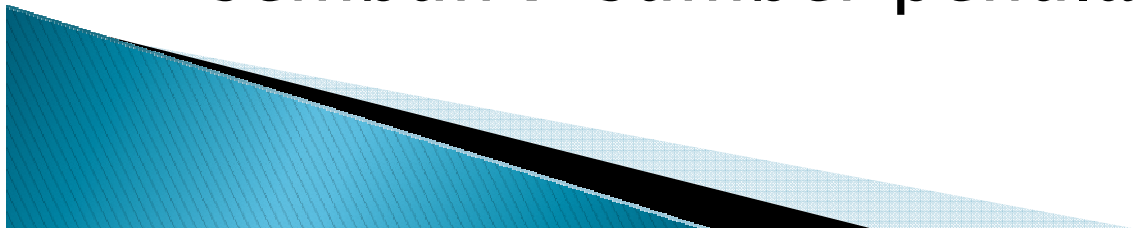
Indonesia: Tiga laboratorium rujukan (Jakarta, Surabaya & Makassar)

- ➔ Identifikasi MDR bisa memakan waktu beberapa minggu
- ➔ Jika dugaan resistensi obat sangat kuat, kirimkan sampel ke laboratorium rujukan dan konsultasi dengan pakar



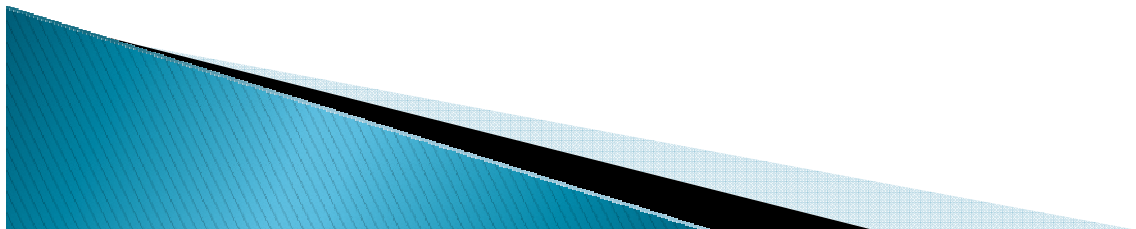
LIMA CELAH PENYEBAB TB-MDR ("SPIGOTS")

1. Putus berobat atau terapi tidak adekuat sehingga menimbulkan mutan *M.tb* yang resisten
2. Terlambat didiagnosis MDR dan tidak mendapat pengobatan efektif sehingga menjadi sumber penularan pada individu yang rentan
3. Pasien dengan TB resisten obat yg diobati dgn *short course chemotherapy* → tidak sembuh → sumber penularan



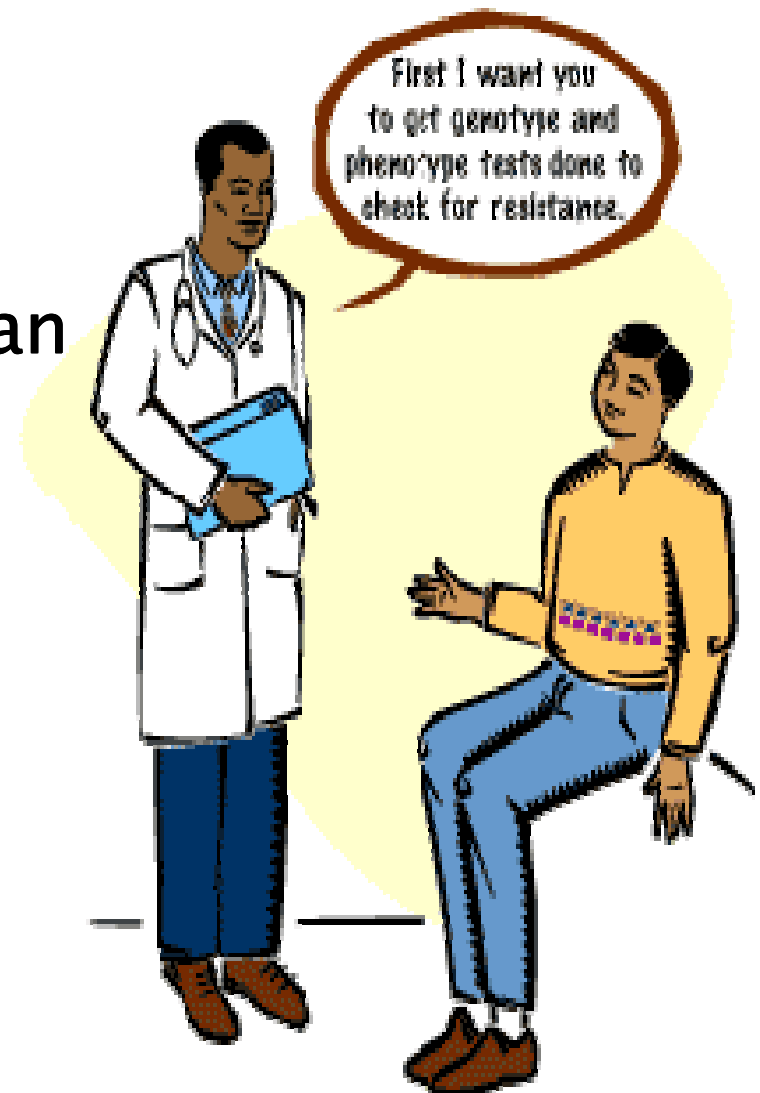
LIMA CELAH PENYEBAB TB-MDR ("SPIGOTS")

4. Pasien dengan TB resisten terpajan dgn *short course chemotherapy*
 - bisa mengembangkan resistensi sekunder (efek penggandaan)
5. Ko-infeksi HIV → infeksi TB menjadi penyakit TB, masa penularan lebih lama (resistensi primer ataupun sekunder)



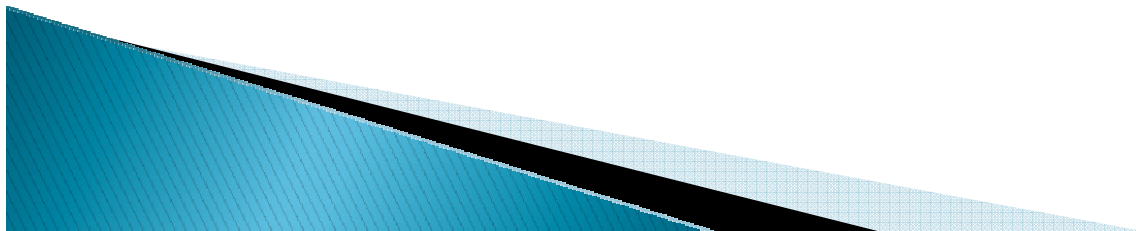
FAKTOR – FAKTOR YANG MEMPENGARUHI TERJADINYA TB–MDR

- ▶ Faktor mikrobiologik
- ▶ Faktor klinik
 - a. penyelenggara kesehatan
 - b. obat
 - c. pasien
- ▶ Faktor program
- ▶ Faktor HIV/AIDS
- ▶ Faktor kuman

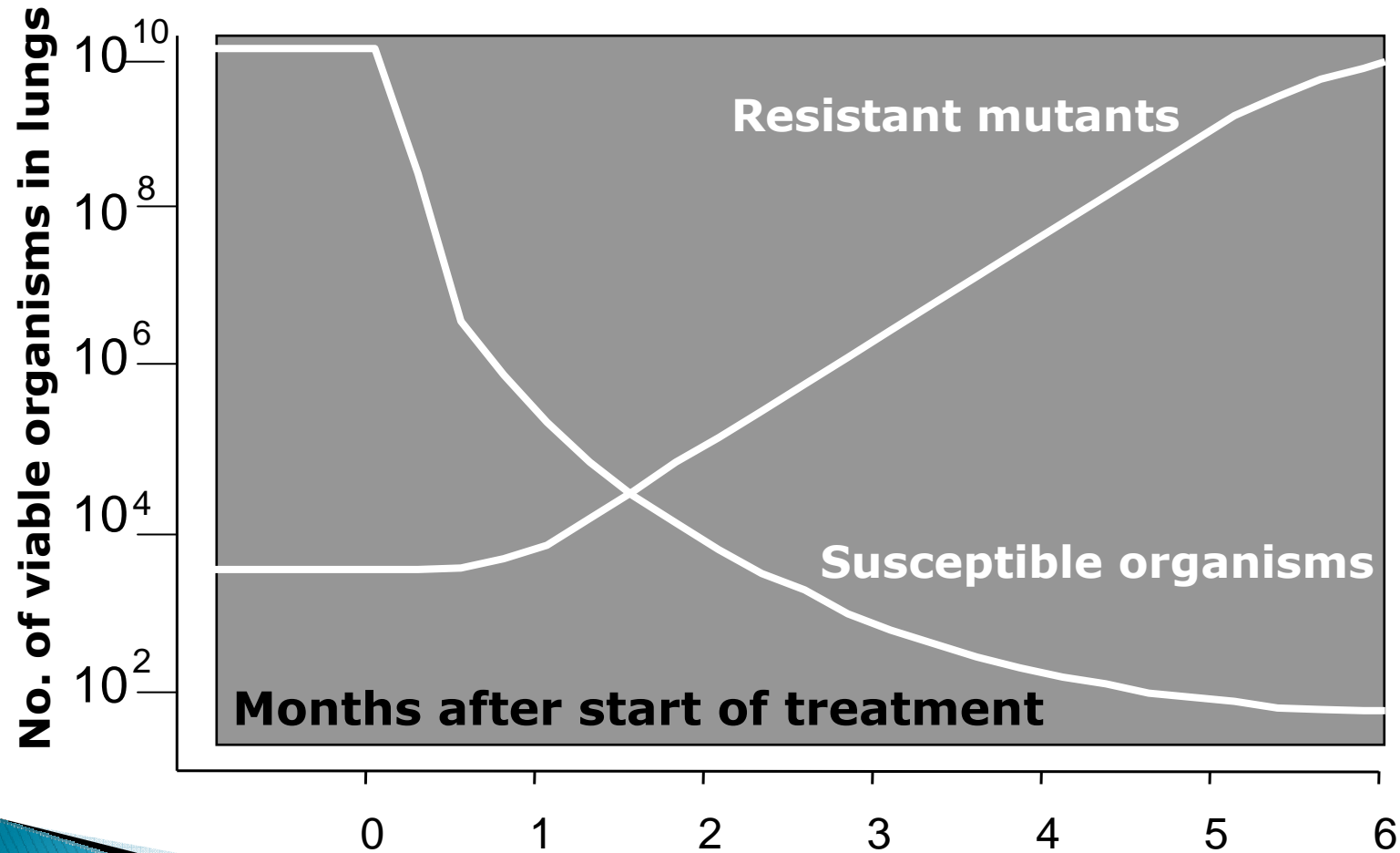


Faktor mikrobiologik

- Resisten natural
- Resiten di dapat
- “amplifier effect”
- Virulensi kuman
- Tertular galur kuman MDR



Diagrammatic Representation of the Emergence of Resistance to Isoniazid with Isoniazid Monotherapy



Mitchison DA. In: Heaf F, et al. Churchill, London: 1968

Streptomycin Monotherapy: Emergence of Strep Resistance

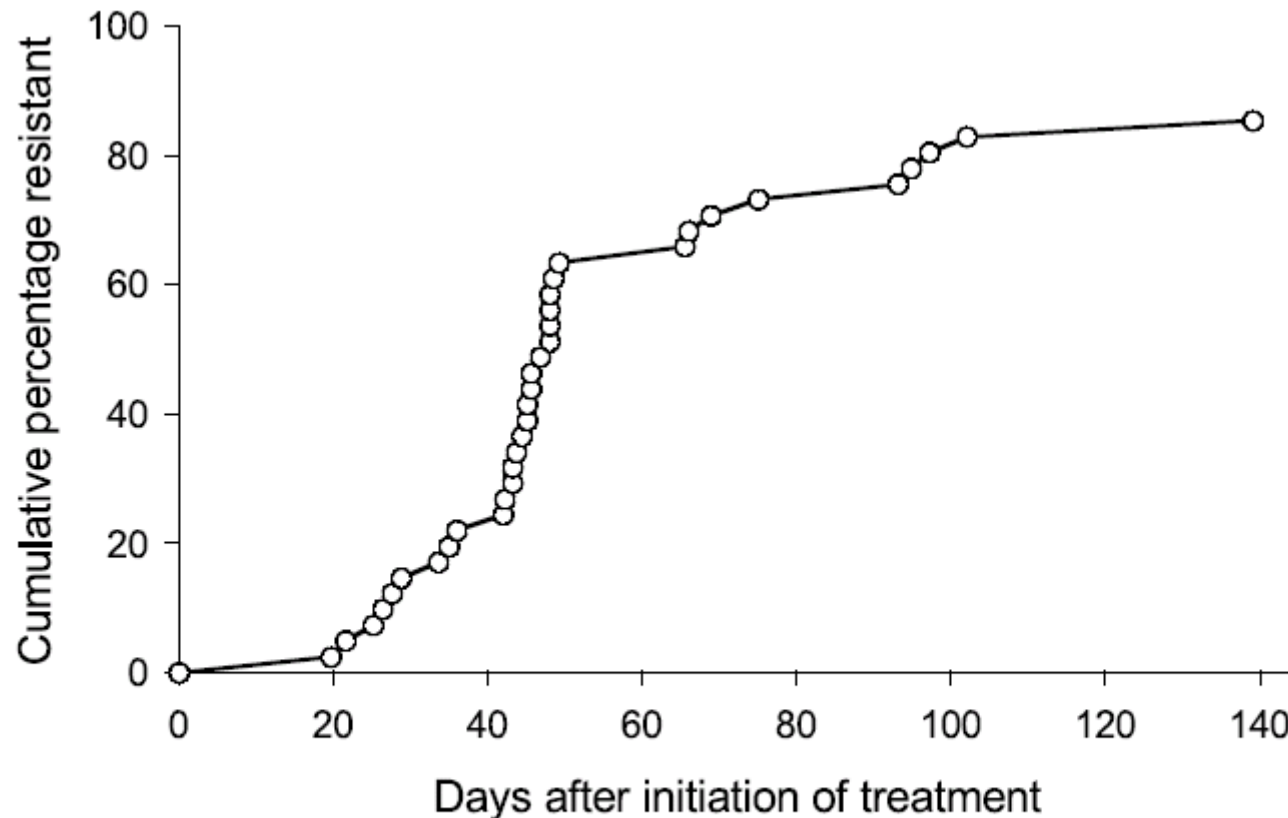


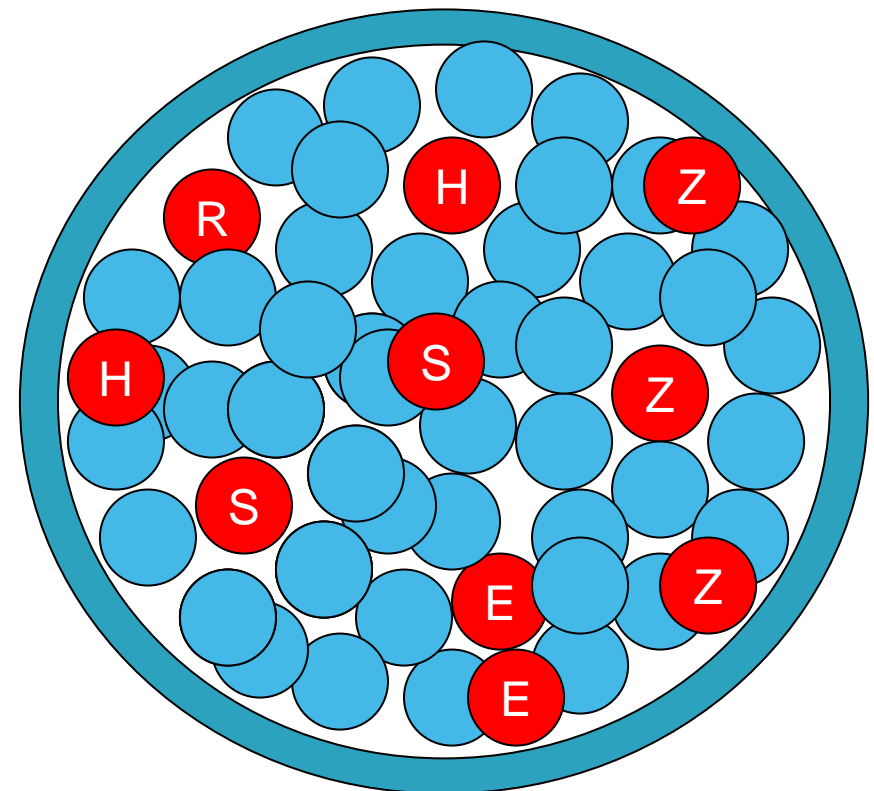
Figure 35. Emergence of streptomycin resistance during monotherapy in the British Medical Research Council trial.⁴⁶⁵

M.TB Resistance: A Natural Phenomenon

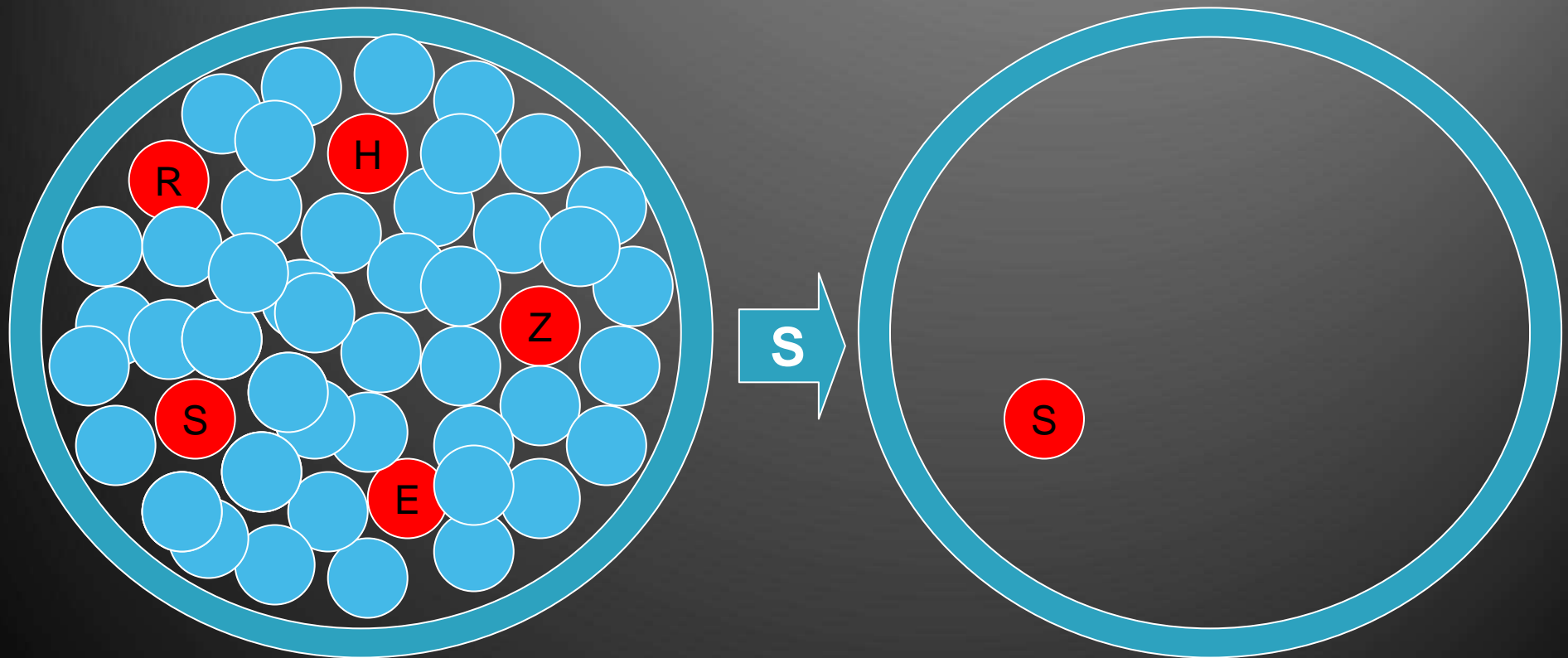
- ▶ Wild strains of M.TB:
 - RMP resistant \Rightarrow 1 in 100 million bacilli
 - INH , SM, EMB, \Rightarrow 1 in a million bacilli
 - INH and RIF \Rightarrow 1 in 100 trillion bacilli (1 million x 100 million)



TB Cavity: 100M organisms

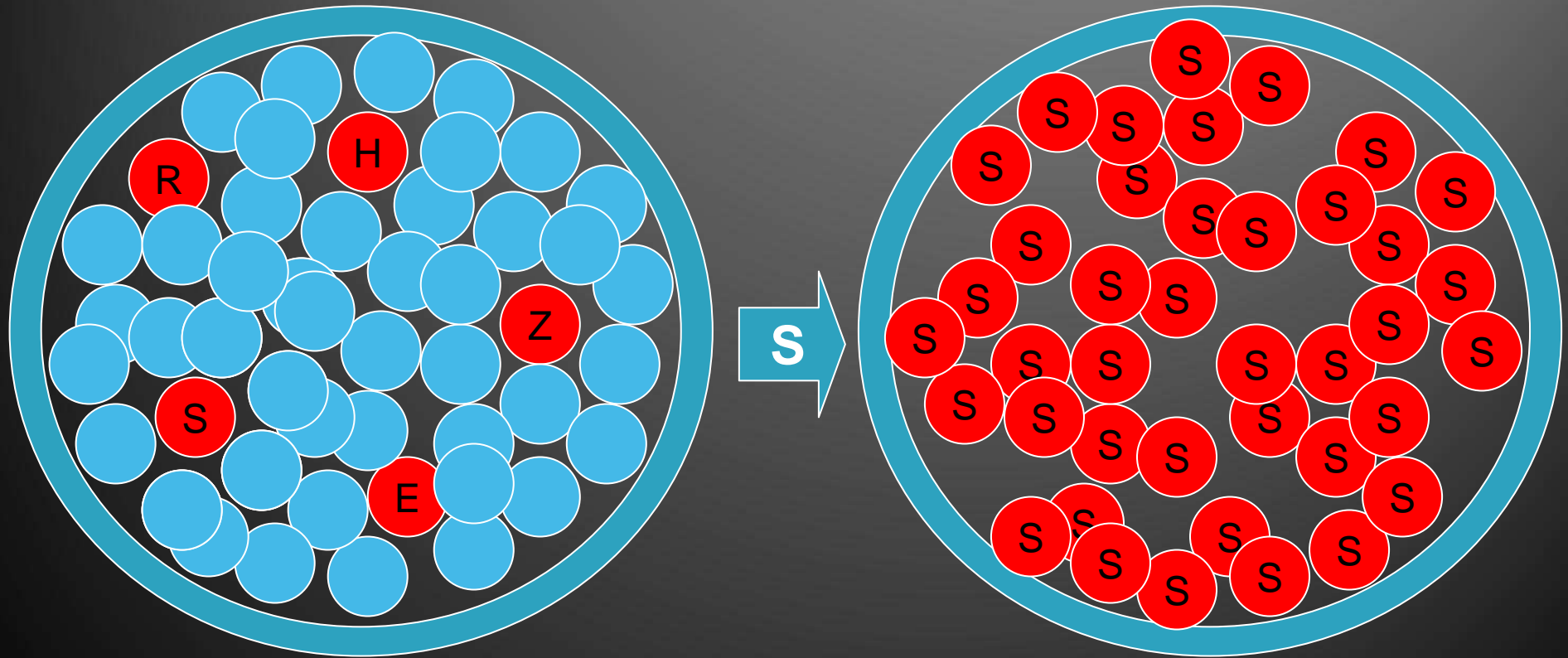


Mechanism of Acquiring Resistance: Selection



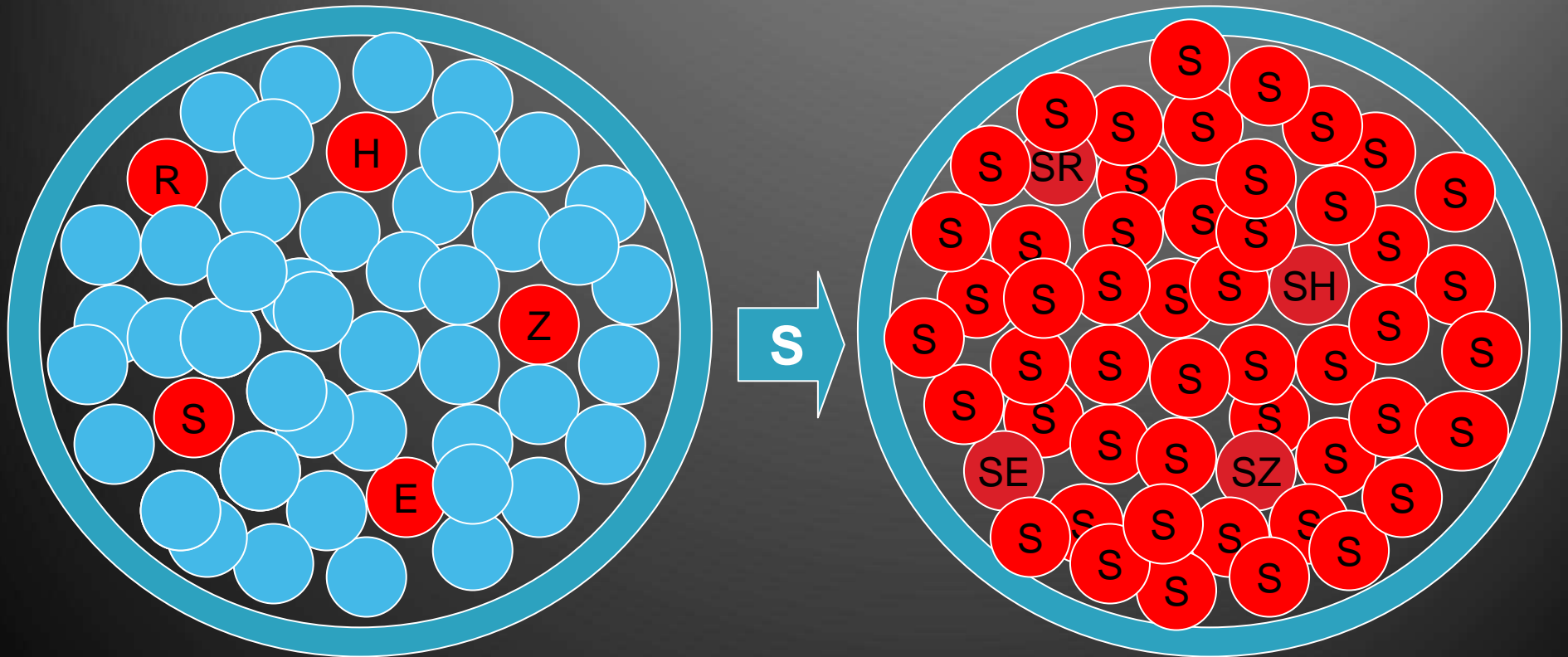
TB Cavity: 100M organisms

Mechanism of Acquiring Resistance: Selection



TB Cavity: 100M organisms

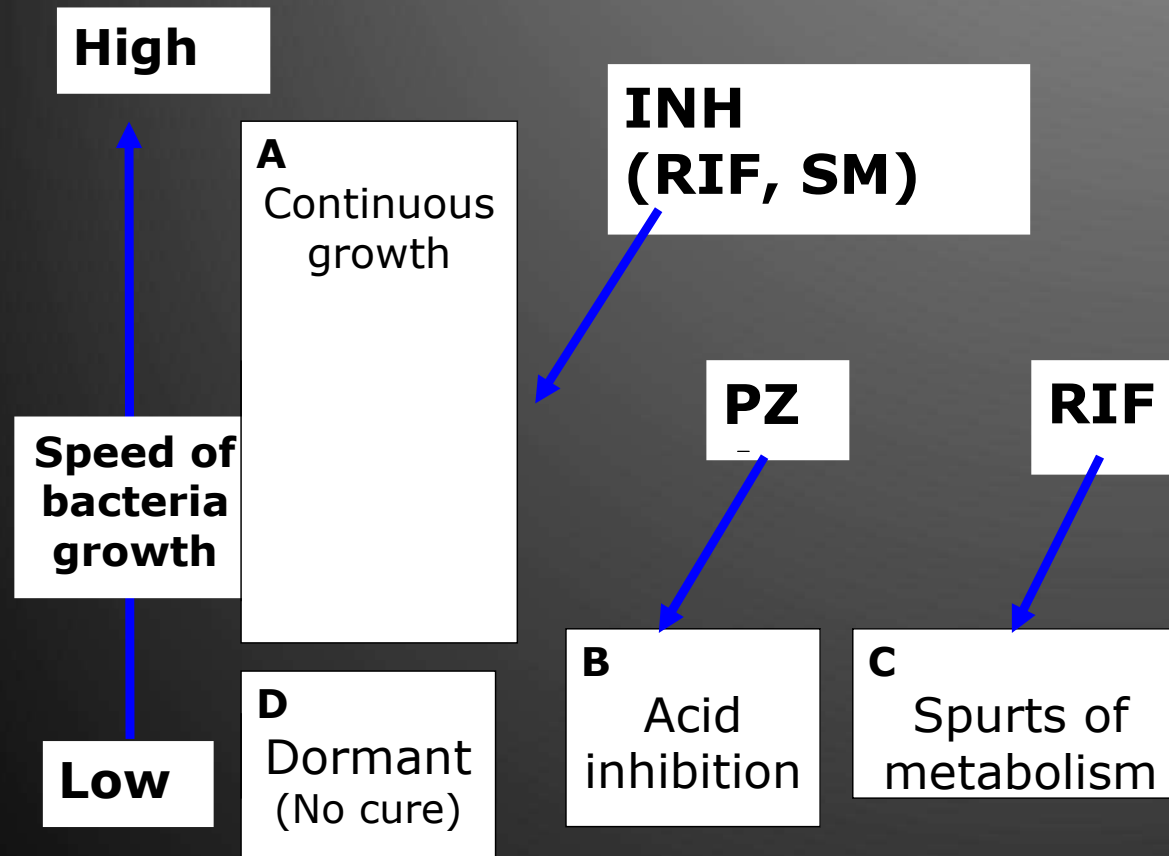
Mechanism of Acquiring Resistance: Selection



TB Cavity: 100M organisms

TB Cavity: 100M organisms

The Basis for Multi-Drug Therapy

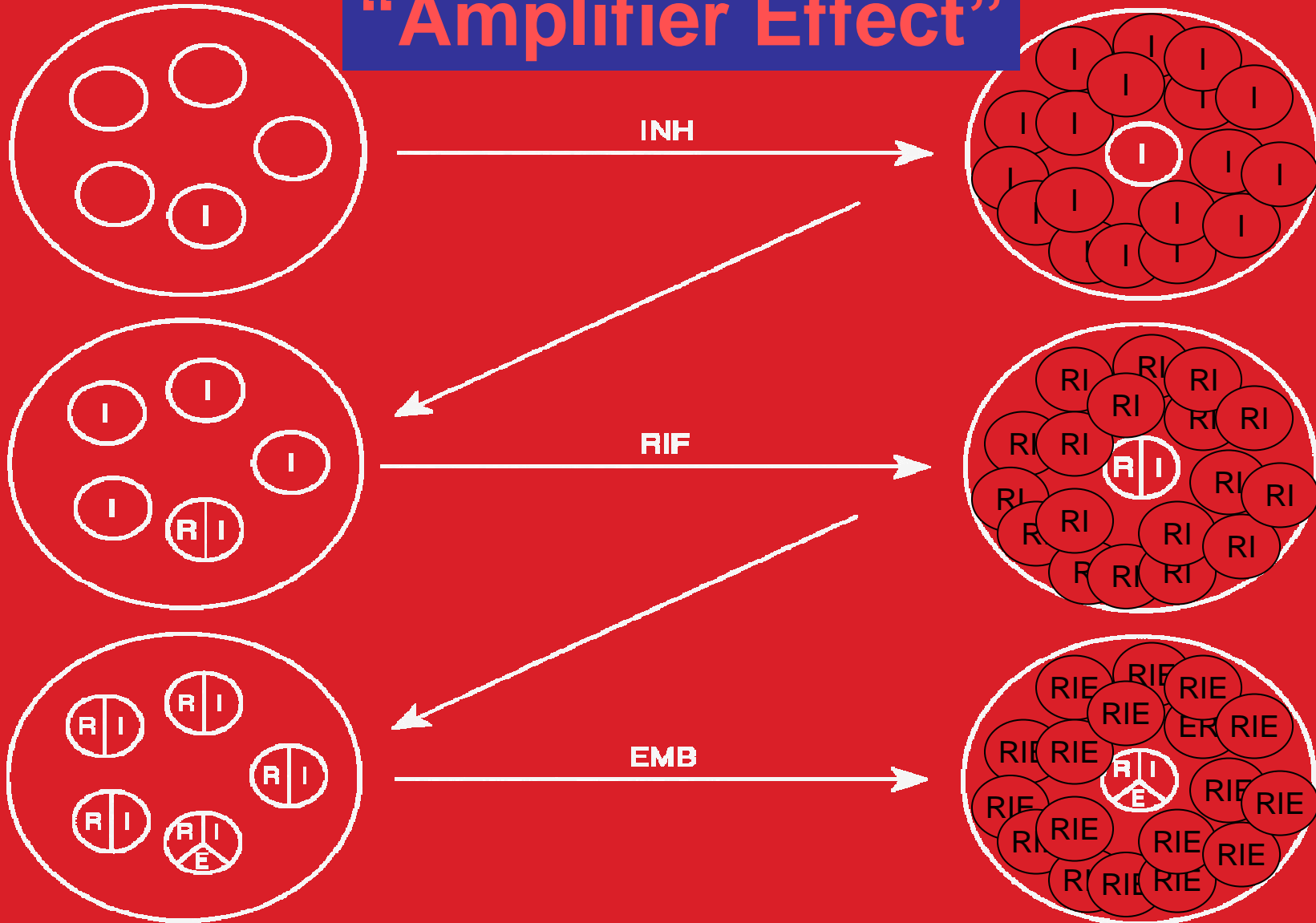


Special bacterial population hypothesis and action of the specific drugs

(From Mitchison, 1985)

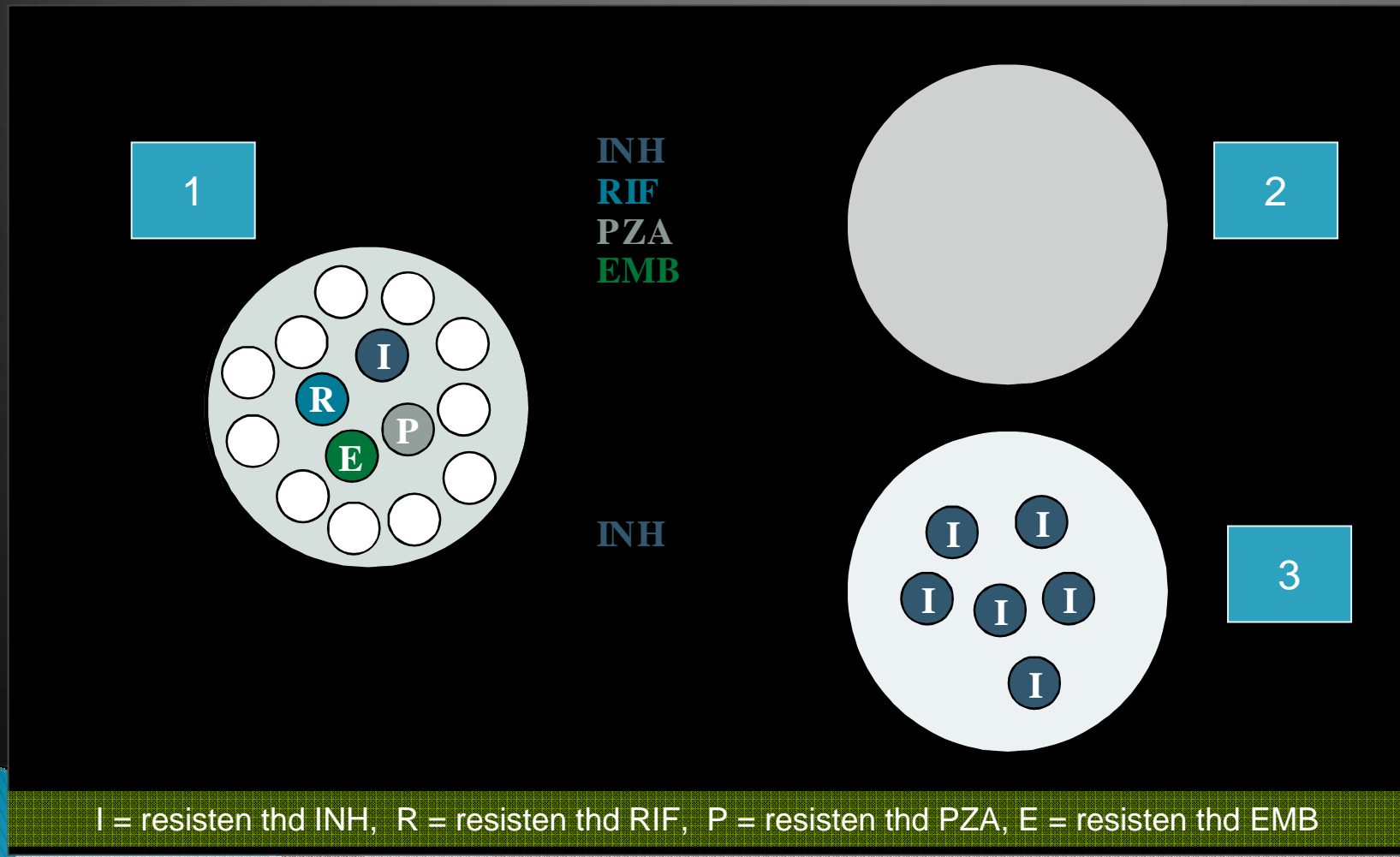
Sequential MonoRx

“Amplifier Effect”



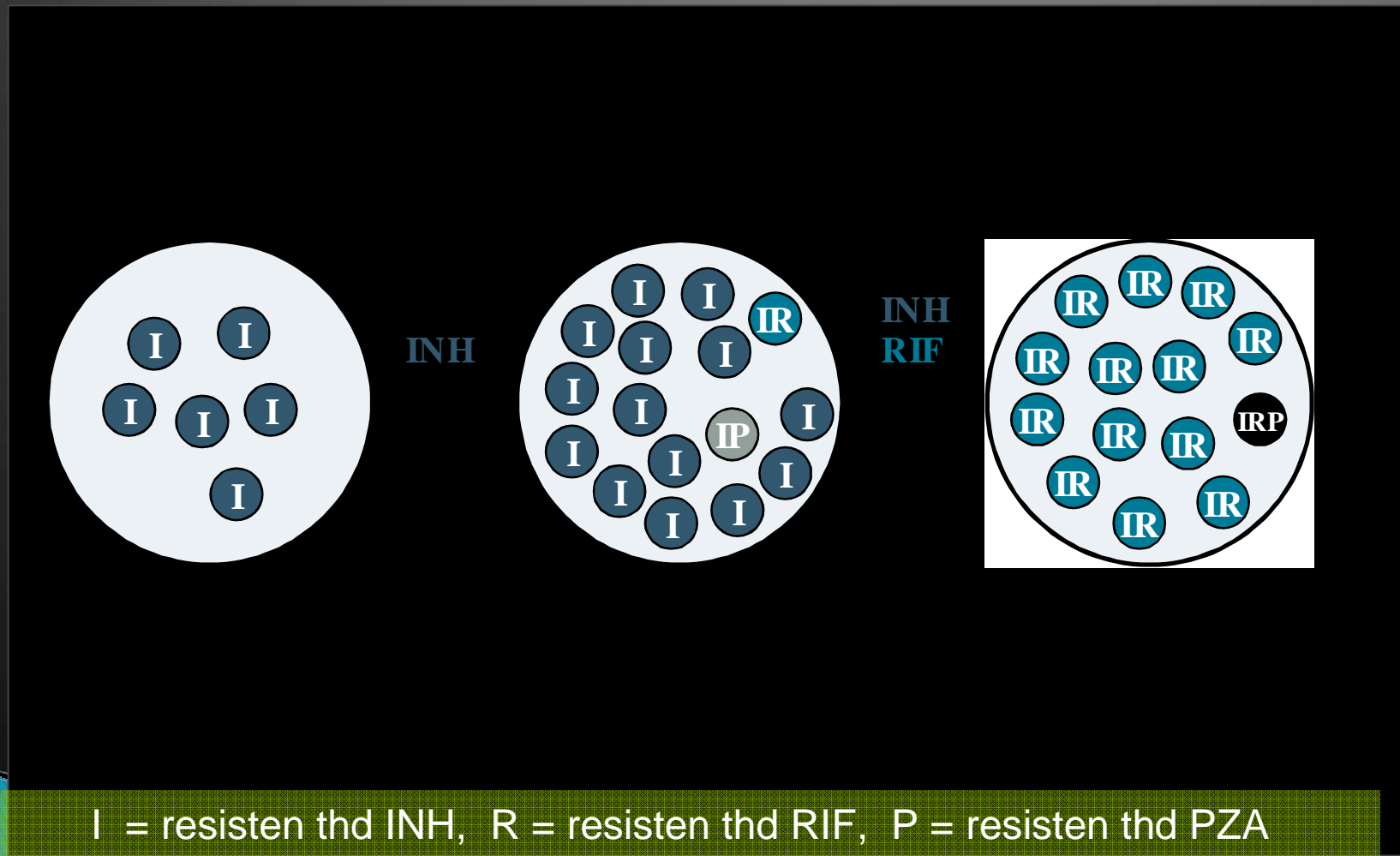
Terjadinya Resistensi Obat

Multiple Drugs vs. Monoterapi

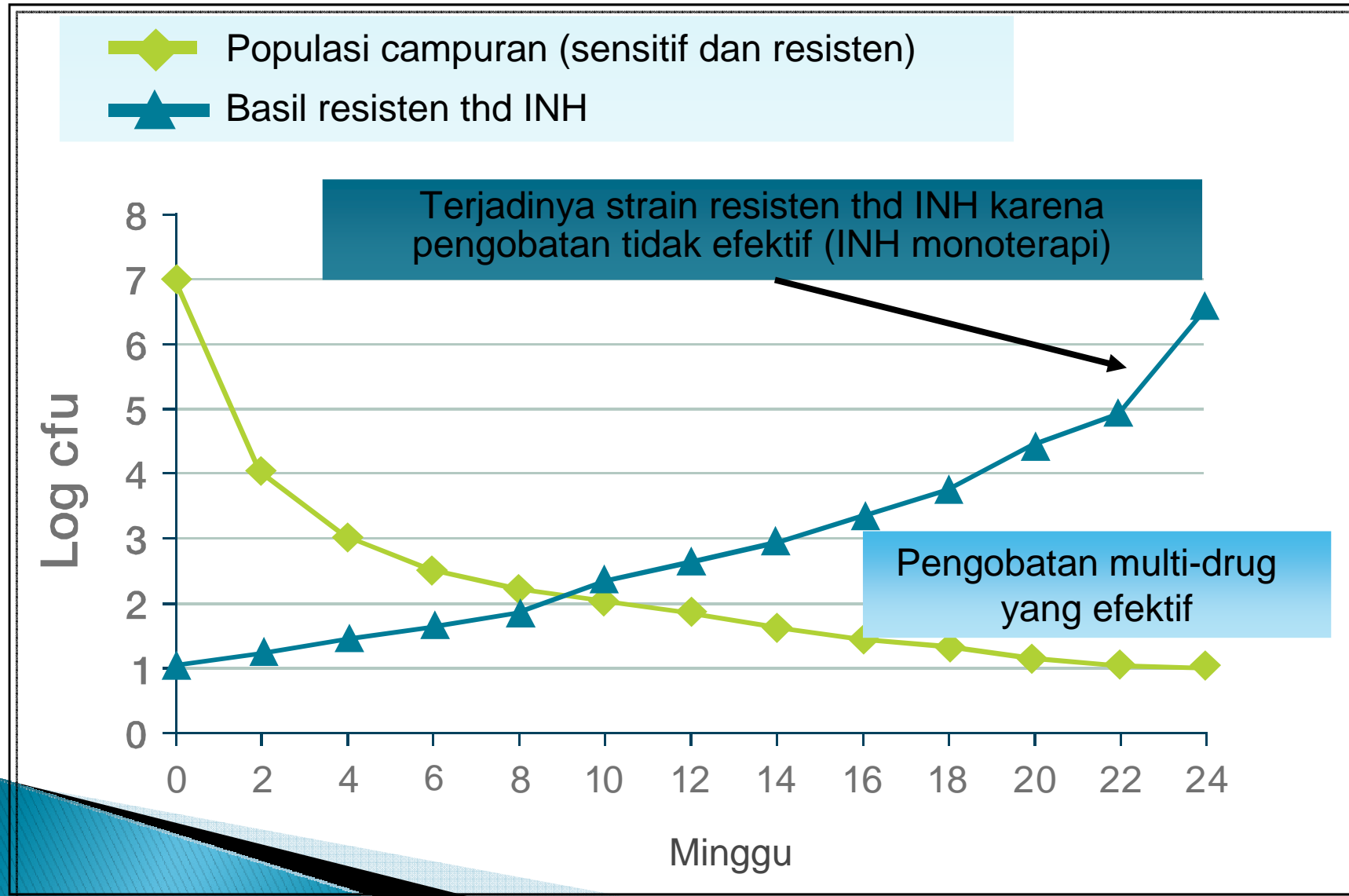


Terjadinya Resistensi Obat

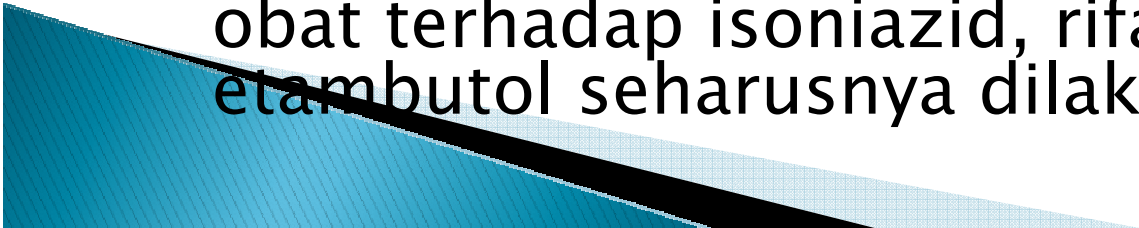
Resistensi didapat lebih lanjut setelah penambahan satu obat



Terjadinya Resistensi Obat



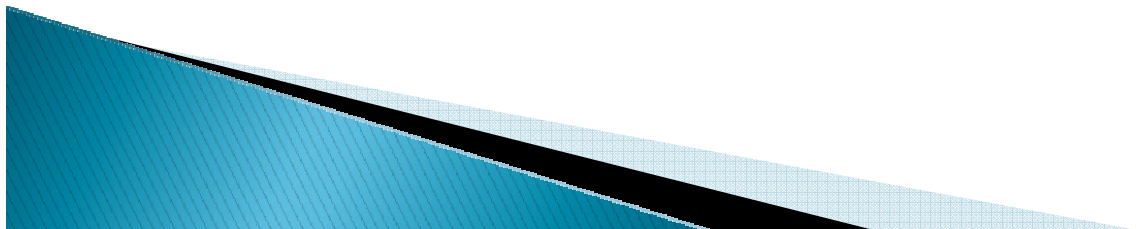
Standard 14: TB Resisten Obat

- ▶ Penilaian kemungkinan resistensi obat, berdasarkan:
 - riwayat pengobatan terdahulu,
 - paparan dengan sumber yang mungkin resisten obat,
 - dan prevalensi resistensi obat dalam masyarakat,
seharusnya dilakukan pada semua pasien.
 - ▶ Pasien gagal pengobatan dan kasus kronik seharusnya selalu dipantau kemungkinannya akan resistensi obat, biakan dan uji kepekaan obat terhadap isoniazid, rifampisin dan etambutol seharusnya dilakukan segera.
- 

Jika Tidak Tersedia Uji Kepekaan

Standard 14, menganjurkan pemeriksaan uji kepekaan obat (DST), tetapi jika tidak tersedia maka:

- Pada pasien yang mengalami kegagalan pengobatan, harus tetap menyadari ada faktor risiko untuk terjadi resistensi
- Pada keadaan tersebut, disarankan untuk merujuk kasus kepada pakar untuk konsultasi dan uji kepekaan



FAKTOR PENYELENGGARA KESEHATAN

- ▶ Pengobatan tidak sesuai guideline
- ▶ Keterlambatan diagnosis
- ▶ Paduan tidak tepat
- ▶ Tidak ada guideline
- ▶ Pelatihan kurang baik atau tidak ada
- ▶ Tidak ada pemantauan obat
- ▶ Fenomena addition syndrome
- ▶ Organisasi program nasional TB kurang baik



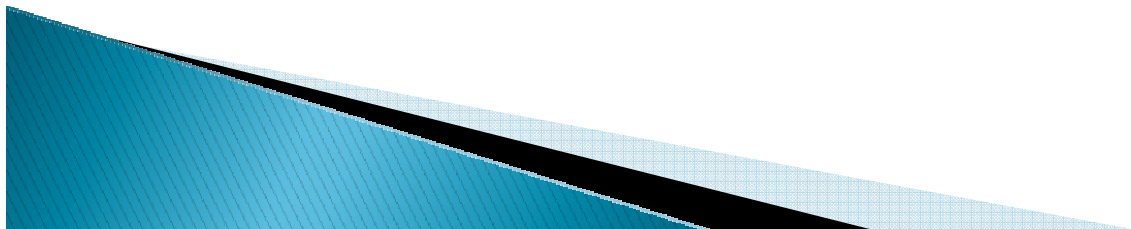
FAKTOR OBAT

- ▶ Membutuhkan obat lebih dari 6 bulan
- ▶ Obat toksik menyebabkan efek samping sehingga berobat tidak selesai
- ▶ Obat tidak diserap dengan baik misal rifampisin diminum bersama makanan ; diarrhea
- ▶ Obat kualitas kurang baik
- ▶ Regimen / dosis tidak tepat
- ▶ Harga obat tidak terjangkau
- ▶ Pengadaan obat yang terputus



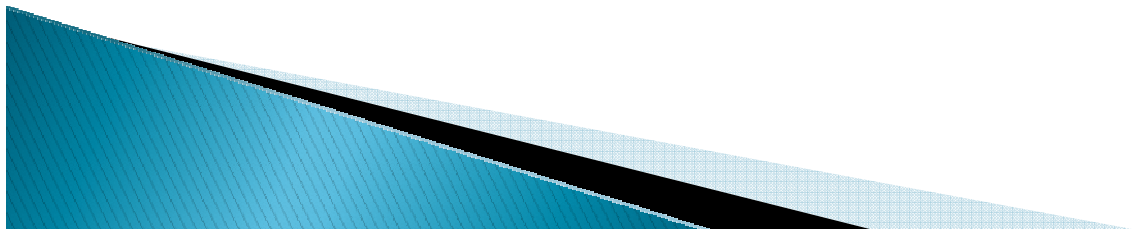
FAKTOR PASIEN

- ▶ PMO tidak ada atau kurang baik
- ▶ Kurangnya informasi atau penyuluhan
- ▶ Dana yang kurang untuk obat dll
- ▶ Tidak ada dana transportasi
- ▶ Efek samping obat
- ▶ Masalah sosial
- ▶ Gangguan penyerapan



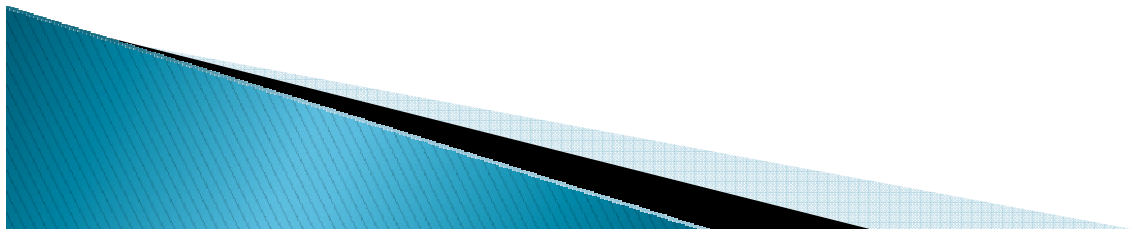
FAKTOR PROGRAM

- ▶ Tidak ada fasilitas biakan dan uji kepekaan
- ▶ Amplifier effect
- ▶ Tidak ada DOTS plus
- ▶ Program DOTS belum berjalan dengan baik
- ▶ Membutuhkan biaya yang besar



FAKTOR AIDS/HIV

- ▶ Kemungkinan terjadi MDR lebih besar
- ▶ Gangguan penyerapan
- ▶ Efek samping lebih besar



FAKTOR KUMAN

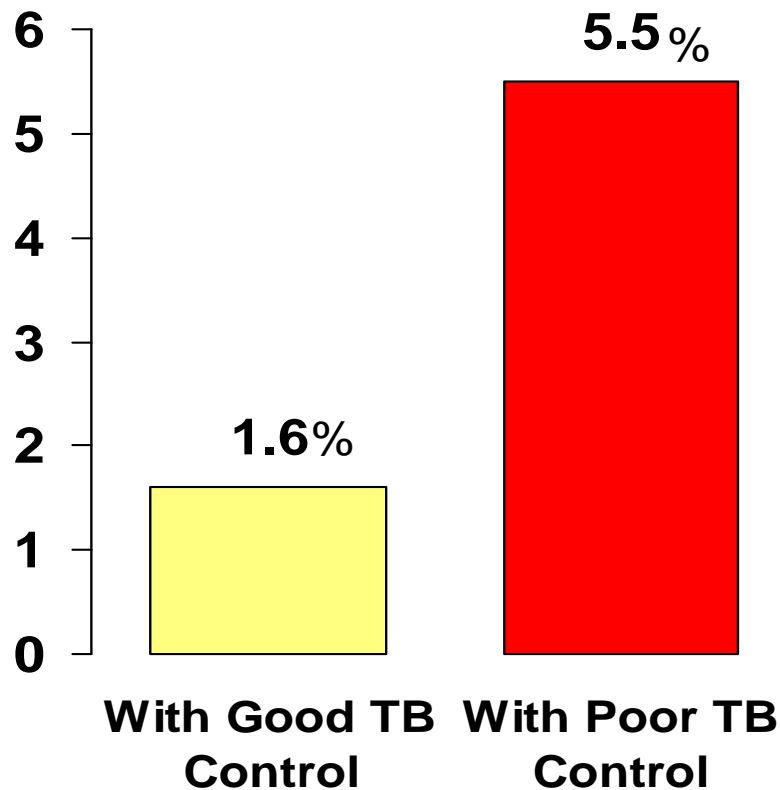
KUMAN *M tb* SUPER STRAINS

- Sangat virulen
- Daya tahan hidup lebih tinggi
- Berhubungan dengan TB-MDR



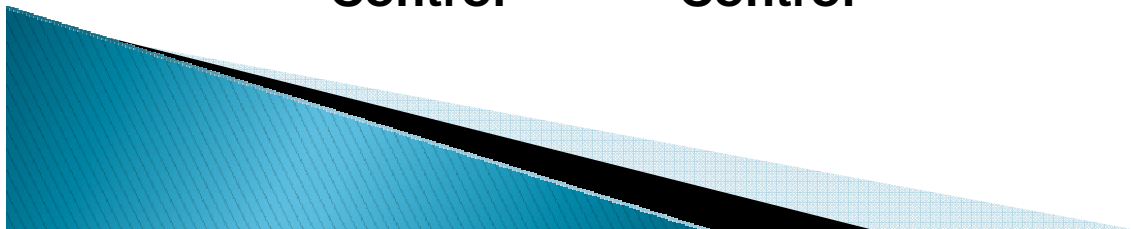
Reason for Alarm

Prevalence of Multi-Drug Resistant TB*



*The WHO/IUATLD Global Project on Anti-TB Drug Resistance Surveillance (1994-1997)

Countries with good TB control = **>33% DOTS coverage.**



DOTS vs MDR

- ▶ Program DOTS yg efektif: kepatuhan pengobatan ↑, pengobatan efektif → angka kesembuhan ↑ → Mencegah MDR
- ▶ Tapi jika MDR TB endemis, DOTS saja tidak cukup: Berbahaya !!!!!
- ▶ Bila angka kesembuhan rendah → kinerja DOTS ↓↓

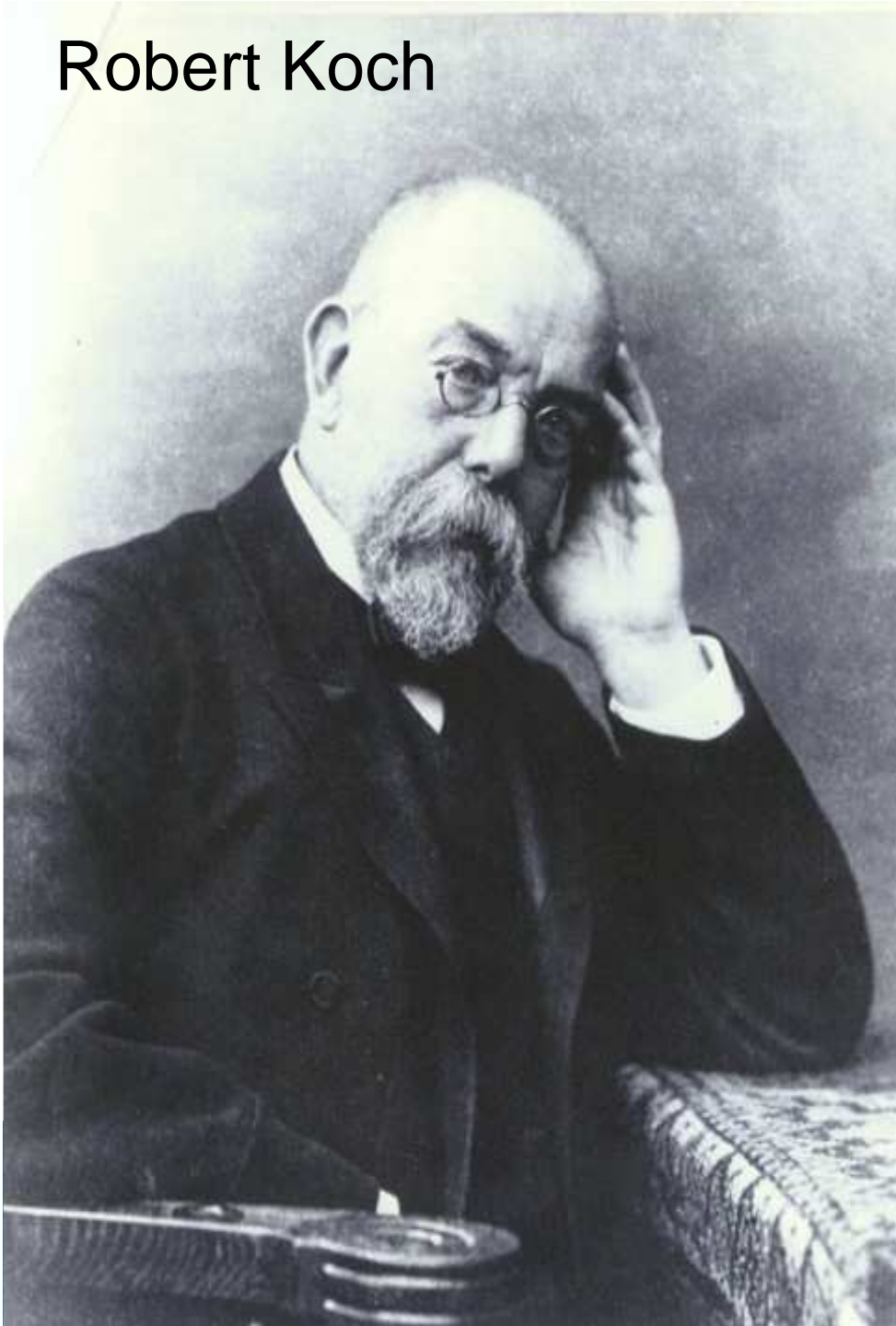
Contoh: resisten yang didapat lebih lanjut :
Di Rusia kepatuhan DOTS 99.2%, tapi angka kesembuhan 54%

→ Jumlah kasus TB yang tinggi atau memburuk karena MDR ↑

Strategi Pencegahan MDR

Penyebab Umum	Intervensi
Tidak patuh, putus berobat	DOT yang berpihak pada pasien, penyuluhan, dukungan, insentif
Kesalahan penatalaksanaan, kurang keahlian	Konsultasi dengan pakar, pemantauan pasien guna mewaspadaai terhadap kegagalan pengobatan, latihan untuk provider
Pengobatan tidak adekuat terhadap adanya resistensi obat	Memperbaiki akses terhadap obat dan melakukan uji kepekaan obat

Robert Koch



THANK YOU

Kesalahan klinik sering menyebabkan peningkatan resisten obat

DIAGNOSIS TREATMENT PUBLIC HEALTH



- ▶ Kegagalan pengobatan yang efektif → tak sesuai guideline
- ▶ Kegagalan kepatuhan pasien
- ▶ Regimen obat tak adekuat
- ▶ Penambahan satu obat pada kasus gagal
- ▶ Kegagalan mengenali adanya resistensi obat

Frekuensi Mutasi Resisten

INH = 1 dalam 10^6

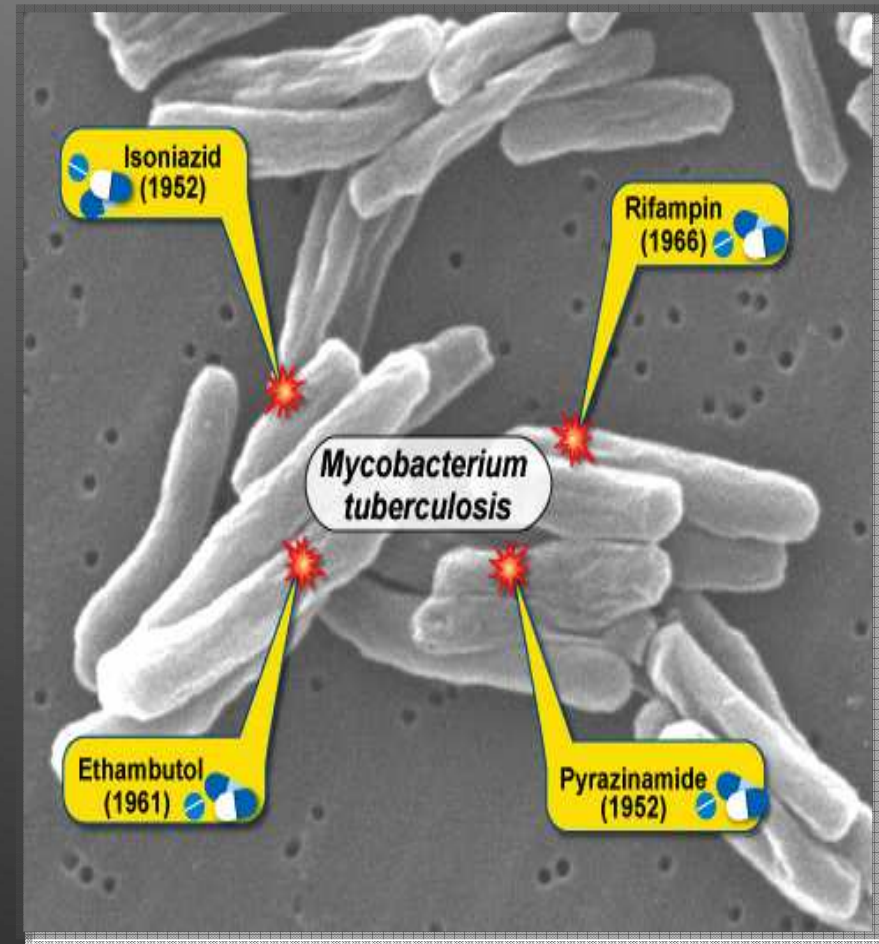
RIF = 1 dalam 10^8

EMB = 1 dalam 10^6

Strep = 1 dalam 10^6

INH + RIF = 1 dalam

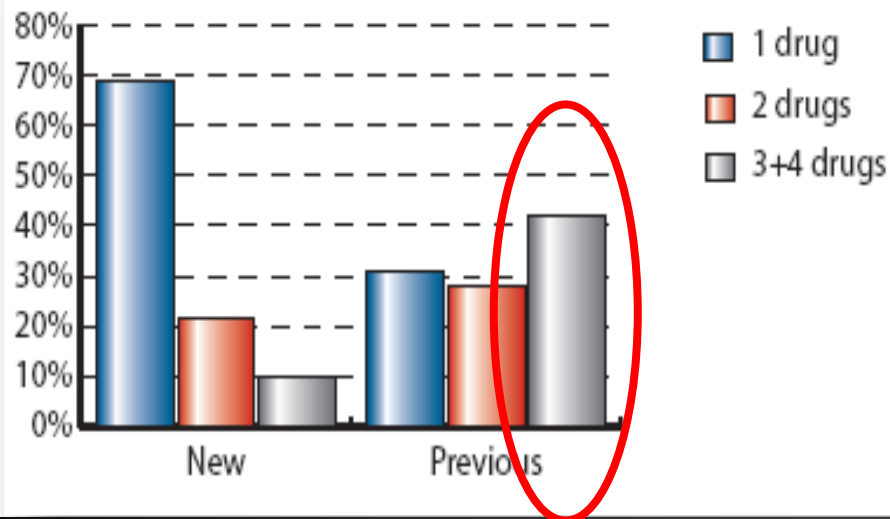
10^{14}



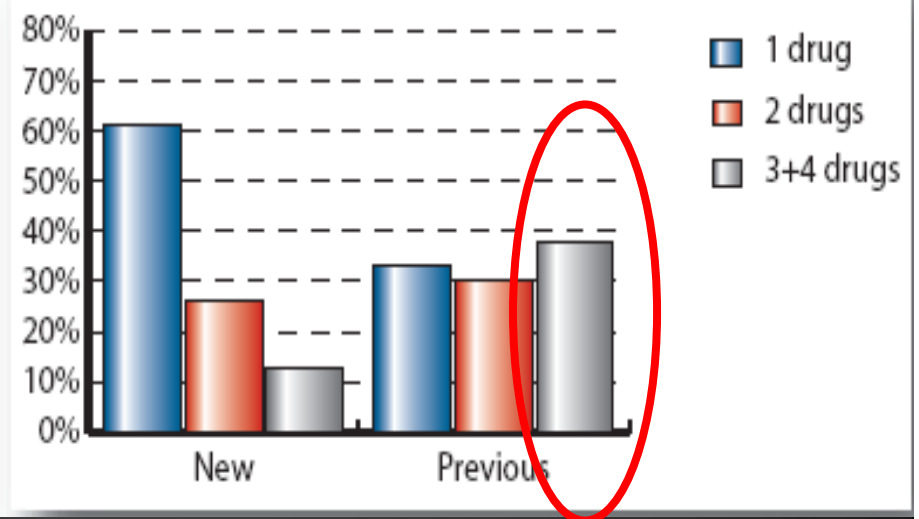
Proportion Of Resistance In New And Previously Treated Cases By WHO Region

Amplification shift towards triple/quadruple proportions

Drug Resistance Mode South East Asian region



Drug Resistance Mode Western Pacific region



H, S ⇌ HS ⇌ HSR ⇌ HSRE
 - the main pathway of drug resistance amplification

The WHO/IUATLD Global Project on TB Drug Resistance Surveillance 1999-2002

For **New Cases** Never Treated

**>10⁸ Organisms in
TB Cavity**

1 resistant RIF

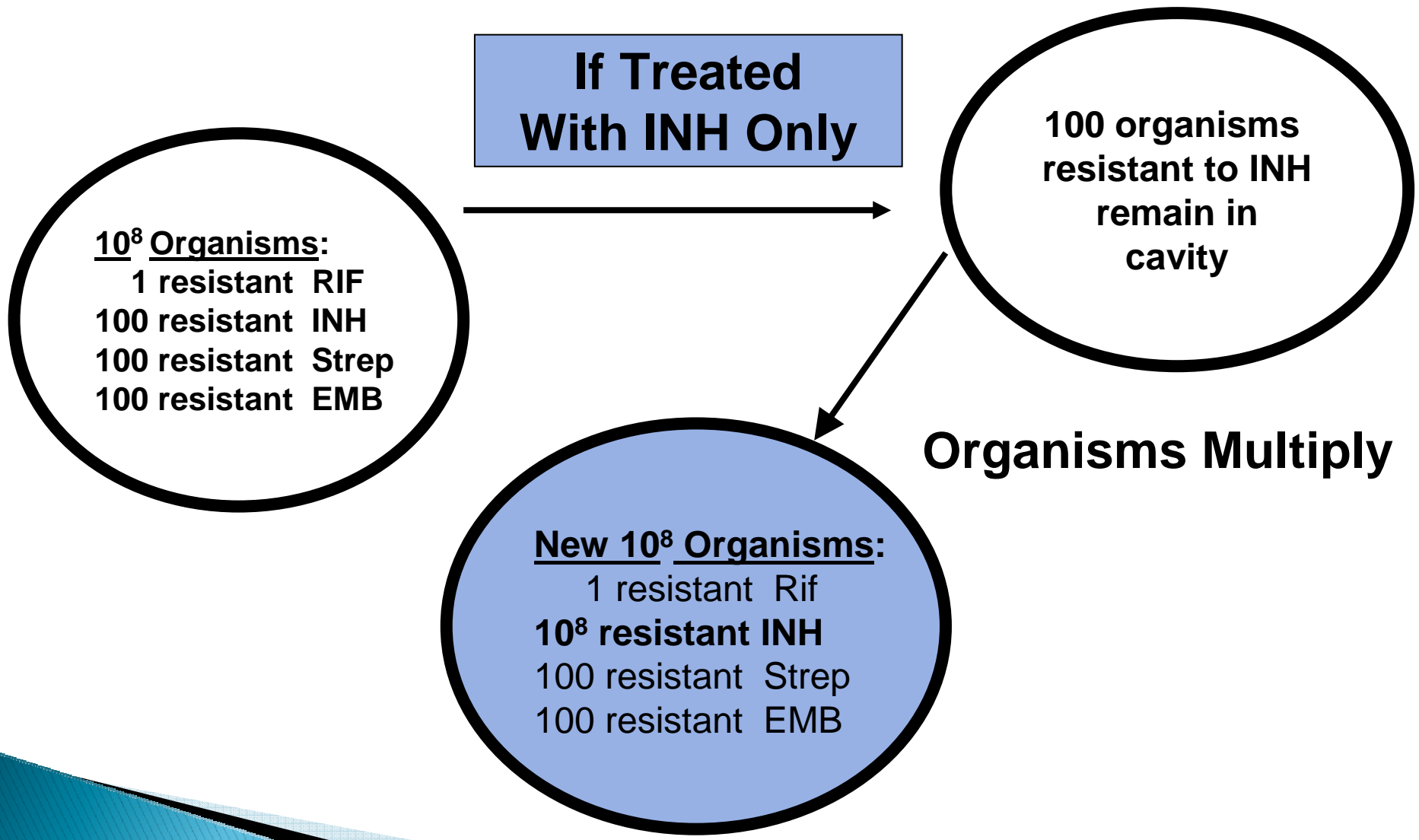
100 resistant INH

100 resistant Strep

100 resistant EMB

0 resistant INH+Rif

0 resistant INH+Rif+EMB



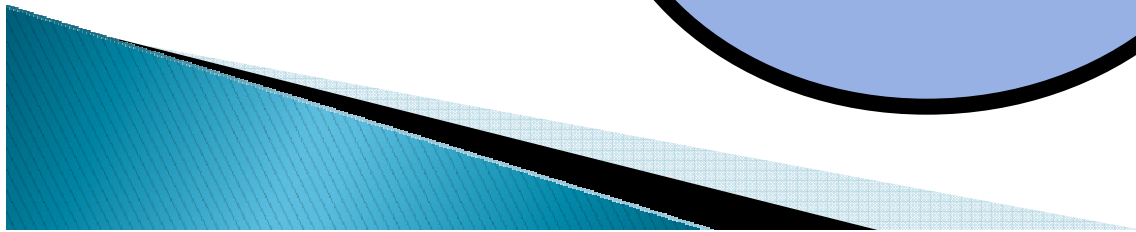
10⁸ Organisms:
1 resistant RIF
100 resistant INH
100 resistant Strep
100 resistant EMB

**If Treated
With INH Only**

100 organisms
resistant to INH
remain in
cavity

New 10⁸ Organisms:
1 resistant Rif
10⁸ resistant INH
100 resistant Strep
100 resistant EMB

Organisms Multiply



10⁸ Organisms:
1 Resistant Rif
10⁸ Resistant INH
100 Resistant Strep
100 Resistant EMB

**If Treated with
INH and RIF**

1 organism
resistant
to RIF and INH

TB-MDR

Organisms Multiply

