

Studi Literatur: Faktor Risiko *Multidrug-Resistant Tuberculosis* pada Anak

Muthia Rakha Yasyfa *, Fajar Awalia Yulianto, R. Ganang Ibnusantosa

Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

muthiarkh@gmail.com, fajar@unisba.ac.id, ganang@unisba.ac.id

Abstract. Tuberculosis (TB) is a contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and poses a significant global health issue. This study aims to explore the incidence of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) in children, as well as the risk factors contributing to its prevalence. The methodology employed is a literature review, with data collection conducted through library searches via EBSCOhost and manual web searches using the search keywords “multidrug-resistant” AND “children” to obtain articles containing both keywords, and “multidrug-resistant” OR “MDR-TB” to broaden the search scope. The combination of AND and OR operators was utilized to obtain the most desired articles with the search keywords (multidrug-resistant OR MDR) AND (children OR pediatric). The articles central to this research were sourced from the WHO Global Report 2023, CDC, EBSCO, Elsevier, Lancet, and PubMed, totaling twenty seven articles. Results indicate that in 2019, there were over 360,000 cases of MDR-TB globally, with Indonesia ranking fourth in terms of the highest incidence. Significant risk factors include age, previous history of TB, co-infection with other diseases, and close contact with MDR-TB patients. This study emphasizes the importance of early detection and appropriate management to reduce mortality rates from TB in children.

Keywords: *Early Detection, Children, MDR-TB.*

Abstrak. Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan menjadi masalah kesehatan global yang signifikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi kejadian Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) pada anak, serta faktor risiko yang berkontribusi terhadap prevalensinya. Metode yang digunakan adalah studi literatur dengan pengumpulan data yang dilakukan dengan penelusuran pustaka melalui EBSCOhost dan web pencarian secara manual dengan kata kunci pencarian “multidrug-resistant” AND “children” untuk mendapatkan artikel dengan kedua kata kunci tersebut dan kata kunci “multidrug-resistant” OR “MDR-TB” untuk memperluas cakupan pencarian. Penggabungan operator AND dan OR digunakan untuk mendapatkan artikel yang paling diinginkan dengan kata kunci pencarian (multidrug-resistant OR MDR) AND (children OR pediatric). Artikel yang dimuat sebagai pustaka dalam penelitian ini didapat dari laman WHO Global Report 2023, CDC, EBSCO, Elsevier, Lancet, dan PubMed dengan jumlah dua puluh tujuh artikel. Hasil menunjukkan bahwa pada tahun 2019, terdapat lebih dari 360.000 kasus MDR-TB secara global, dengan Indonesia menempati peringkat ke-4 dalam insidensi tertinggi. Faktor risiko signifikan meliputi usia, riwayat TB sebelumnya, koinfeksi dengan penyakit lain, dan kontak dekat dengan pasien MDR-TB. Penelitian ini menekankan pentingnya deteksi dini dan penanganan yang tepat untuk mengurangi angka kematian akibat TB pada anak.

Kata Kunci: *Deteksi Dini, Anak, MDR-TB.*

A. Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan masih menjadi masalah kesehatan global yang signifikan (Achmad Cesario Ludiana & Yuliana Ratna Wati, 2022). Penyakit ini menyebar melalui udara ketika individu dengan TB aktif mengeluarkan kuman saat batuk. Pada tahun 2022, TB menjadi penyebab kematian tertinggi kedua akibat agen infeksi setelah COVID-19, dengan lebih dari 10 juta kasus baru setiap tahun. Di Indonesia, negara dengan beban TB terbesar kedua di dunia, tercatat 969.000 kasus dan 93.000 kematian per tahun, setara dengan 11 kematian per jam.

Diagnosis TB dapat ditegakkan melalui pemeriksaan bakteriologis atau tes klinis, dengan tes Tuberkulin sebagai metode yang umum digunakan untuk anak-anak (Clarisa Alfatihah Erman et al., 2024). Pedoman terbaru dari World Health Organization (WHO) merekomendasikan pengobatan selama 6 bulan dengan kombinasi obat seperti bedaquiline dan moxifloxacin, sedangkan pengobatan lini pertama di Indonesia melibatkan Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, dan Etambutol.

Pasien TB dapat diklasifikasikan menjadi TB Sensitif Obat (TB-SO) dan TB Resisten Obat (TB-RO), di mana pasien yang tidak sensitif terhadap rifampisin dan isoniazid didefinisikan sebagai Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). Setiap tahun, terdapat antara 25.000 hingga 32.000 kasus MDR-TB pada anak, namun capaian pengobatan hanya mencapai 19% dalam periode 2018–2022.

Deteksi kasus sangat penting untuk mengurangi angka kematian anak akibat TB yang tidak terdiagnosis. Anak-anak lebih rentan terhadap infeksi TB karena sistem imun yang belum matang dan kesulitan dalam mendapatkan sampel sputum untuk evaluasi laboratorium. Faktor-faktor lain seperti perbedaan diagnostik dan kurangnya program skrining juga berkontribusi terhadap tantangan ini.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Bagaimana kejadian *Multidrug-Resistant Tuberculosis* pada anak?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui definisi *Multidrug-Resistant Tuberculosis* dan untuk mengetahui prevalensi *Multidrug-Resistant Tuberculosis* pada anak.

B. Metode

Jenis penelitian ini adalah studi literatur dengan metode studi literatur berupa pengumpulan data pustaka lalu dibaca, dicatat, dianalisis, dan disimpulkan sehingga mendapatkan kesimpulan mengenai studi literatur.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pencarian data dilakukan dengan penelusuran pustaka melalui EBSCOhost dan web pencarian secara manual dengan kata kunci pencarian “*multidrug-resistant*” AND “*children*” untuk mendapatkan artikel dengan kedua kata kunci tersebut dan kata kunci “*multidrug-resistant*” OR “*MDR-TB*” untuk memperluas cakupan pencarian. Penggabungan operator AND dan OR digunakan untuk mendapatkan artikel yang paling diinginkan dengan kata kunci pencarian (*multidrug-resistant* OR *MDR*) AND (*children* OR *pediatric*). Artikel yang dimuat sebagai pusata dalam penelitian ini didapat dari laman WHO *Global Report* 2023, CDC, EBSCO, Elsevier, Lancet, dan PubMed dengan jumlah dua puluh tujuh artikel.

Tuberculosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) complex (termasuk *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium pinnipedii*, dan *Mycobacterium caprae*) [1,2,3]. Tuberkulosis paling sering menyerang organ paru-paru dan menimbulkan gejala yang berkaitan dengan sistem pernapasan.[4] TB dapat berdampak pada sistem organ tubuh lain karena merupakan penyakit multi-systemic. Sistem organ lain yang paling sering terdampak yaitu sistem gastrointestinal, sistem limforetikular, sistem saraf pusat, sistem muskuloskeletal, dan sistem reproduksi.[4]

Kejadian tuberkulosis sangat tinggi di negara berkembang karena terdapat lebih banyak faktor risiko tuberkulosis yang ditemukan di sana. Faktor risiko tuberkulosis di antaranya adalah faktor sosioekonomi yang meliputi kemiskinan, malnutrisi akibat kurangnya asupan kebutuhan pangan, dan peperangan.[4] Tenaga kerja di bidang kesehatan memiliki risiko tinggi terpapar tuberkulosis secara

langsung dari pasien.[4] Tenaga kerja di bidang pertambangan dan konstruksi memiliki faktor risiko tuberkulosis berkaitan dengan *pneumoconiosis* (fibrosis interstisial paru-paru karena inhalasi debu).[4]

Infeksi dimulai ketika MTB dari aerosol atau dahak mengalami fagositosis di paru-paru mencapai makrofag alveolar dan sel dendritik yang tinggal di jaringan. MTB kemudian mengalami periode sementara replikasi intraseluler yang tidak terbatas, di mana sel yang terinfeksi bermigrasi ke kelenjar getah bening lokal. Sesampainya di sana, MTB dapat menginfeksi area lain di paru-paru dengan menginfeksi sel inang lainnya.[3]

Imunitas seluler dan respons proinflamasi lokal menyebabkan rekrutmen monosit dan limfosit tambahan yang berkumpul dan mengelilingi makrofag yang terinfeksi, membentuk apa yang disebut granuloma.[4] Granuloma merupakan ciri patologis tuberkulosis dan diperkirakan bahwa MTB bertahan dalam keadaan tertunda atau terhentinya replikasi dalam waktu lama di dalam granuloma.[4] Jika MTB berkembang biak terlalu banyak, granuloma tidak akan mampu mengendalikan infeksi dan MTB pada akhirnya akan menyebar ke organ lain, termasuk otak.[4] Pada tahap ini, MTB dapat masuk ke aliran darah atau masuk kembali ke saluran pernapasan untuk dilepaskan sehingga menimbulkan infeksi baru.[4]

Beberapa faktor yang memengaruhi kemampuan tubuh dalam melawan infeksi secara efektif ditentukan oleh status kekebalan individu, faktor genetik, dan apakah paparan primer atau sekunder terhadap organisme tersebut.[4] MTB memiliki beragam virulence factor yang dapat menjadi penyulit untuk sel-sel makrofag alveolar (sel Kupffer) dalam mengeliminasi MTB dari individu yang terinfeksi.[4] Faktor virulensinya antara lain tingginya kandungan asam mikolat pada membran terluar bakteri yang menyulitkan fagositosis oleh makrofag alveolar.[4]

Selain itu, beberapa konstituen lain dari dinding sel dapat secara langsung merusak alveolar makrofag. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa MTB mencegah fusi fagosom dan lisosom untuk membentuk suatu fagolisosom yang efektif, sehingga mencegah dan membatasi eliminasi organisme.[4]

Kontak pertama kuman MTB dengan inang akan menimbulkan suatu manifestasi berupa tuberkulosis primer. TB primer cenderung menimbulkan lesi yang terlokalisasi di bagian tengah paru-paru yang disebut sebagai fokus Ghon/*Ghon focus* yang akan tampak pada gambar polos toraks. Pada sebagian besar individu yang terinfeksi, fokus Ghon memasuki keadaan latensi. Keadaan ini dikenal sebagai tuberkulosis laten.[4]

Tuberkulosis laten dapat diaktifkan kembali setelah terjadi immunosupresi pada inang.[4] Sebagian kecil orang akan mengembangkan penyakit aktif setelah paparan pertama. Kasus seperti ini disebut tuberkulosis progresif primer. Tuberkulosis progresif primer terlihat pada anak-anak, orang yang kekurangan gizi, orang dengan immunosupresi, dan individu yang menggunakan steroid dalam jangka panjang. Kebanyakan orang yang mengidap TB mengalami penyakit ini setelah masa laten yang lama (biasanya beberapa tahun setelah infeksi primer awal). Ini dikenal sebagai tuberkulosis sekunder.[4]

Tuberkulosis sekunder biasanya terjadi karena reaktivasi infeksi tuberkulosis laten. Lesi tuberkulosis sekunder terdapat pada apeks paru. Sebagian kecil orang yang mengidap tuberkulosis sekunder mengalami penyakit ini setelah terinfeksi untuk kedua kalinya (infeksi ulang). Lesi pada tuberkulosis sekunder serupa baik dalam hal reaktivasi maupun infeksi ulang dalam hal lokasinya (di bagian apeks paru), dan adanya kavitasasi memungkinkan untuk membedakannya dari tuberkulosis progresif primer yang cenderung berada di zona tengah paru dan tidak memiliki kerusakan atau kerusakan jaringan yang nyata.[4]

Kuman MTB menyebar melalui udara dari satu orang ke orang lainnya. Ketika pengidap tuberkulosis paru batuk, berbicara, atau bernyanyi, MTB dapat terbang ke udara. Orang-orang di sekitar mungkin menghirup bakteri ini dan terinfeksi. Tuberkulosis tidak menular dengan menjabat tangan seseorang, berbagi makanan atau minuman, menyentuh spreng atau dudukan toilet maupun berbagi sikat gigi.[5]

Ketika seseorang menghirup MTB, bakteri tersebut dapat menetap di paru-paru dan mulai berkembang. MTB dapat menginvasi pembuluh darah kapiler paru-paru dan dapat berpindah melalui darah ke bagian tubuh lain, seperti ginjal, tulang belakang, dan otak.[5]

Seseorang dengan kondisi immunosuppression atau respon sistem imun yang lemah memiliki risiko tinggi terinfeksi tuberkulosis.[4] Respon sistem imun yang lemah dapat diakibatkan oleh

penyakit (contoh: Human Immunodeficiency Virus/*Acquired Immunodeficiency Syndrome* (HIV/AIDS)), terapi immunosupresif jangka panjang (contoh: obat-obatan steroid), dan kelompok individu yang mengidap gangguan imunodefisiensi primer serta anak-anak karena sistem imun yang belum berkembang dengan baik.[4]

Kasus tuberkulosis di kalangan anak-anak diperkirakan terdapat 997.500 kasus.[7] Di antaranya, 481.000 dan 516.500 kasus masing-masing berusia 0-4 tahun dan 5-14 tahun pada tahun 2019.[7] Penelitian lain melaporkan kekurangan data komprehensif mengenai epidemiologi dan gambaran MDR-TB pada kasus TB anak.[7] Investigasi lain mengungkapkan bahwa prevalensi global MDR-TB laboratorium adalah 3,2% pada kelompok anak.[8]

Pengobatan MDR-TB jauh lebih sulit dibandingkan TB yang rentan terhadap obat, karena pengobatannya memakan waktu lama, biayanya lebih mahal, dan hasil pengobatannya lebih buruk. Namun, kombinasi pengobatan yang lebih baru telah mengurangi durasi pengobatan yang diperlukan, kemanjuran, dan total biaya.[9]

Mekanisme utama munculnya resistensi obat pada MTB adalah melalui mutasi pada gen yang mengkode target obat atau enzim yang mengaktifkannya. Tidak seperti bakteri lain yang sering memperoleh resistensi melalui sistem transfer gen *promiscuous* seperti pertukaran plasmid, perubahan DNA genom MTB biasanya disebabkan oleh polimorfisme nukleotida tunggal/*Single Nucleotide Polymorphism* (SNP), indels, atau, yang lebih jarang, delesi besar-besaran.[6]

Prevalensi global MDR-TB di kalangan anak-anak adalah masalah kesehatan masyarakat yang mendesak, dengan perkiraan 30.000 kasus baru terjadi setiap tahun. Namun, kurang dari 5% dari kasus-kasus ini dikonfirmasi secara mikrobiologis, yang mengarah pada tantangan yang signifikan dalam pengobatan dan tata laksana[10,11]. Proporsi gabungan MDR-TB di antara anak-anak adalah sekitar 3,7%, dengan variasi regional yang signifikan[7]. Negara-negara berpenghasilan tinggi sebesar 1,8%. Negara-negara berpenghasilan menengah ke bawah sebesar 6,3%. Negara-negara berpenghasilan menengah ke atas: 7,3%[7].

Multidrug-Resistant Tuberculosis dapat terjadi ketika obat yang digunakan untuk mengobati TB disalahgunakan atau salah penanganan, seperti tidak menyelesaikan pengobatan TB secara lengkap, resep OAT yang salah (dosis atau jangka waktu yang salah), ketidakediaan OAT yang tepat, dan kualitas OAT yang buruk. MDR-TB lebih sering terjadi pada pasien yang tidak rutin mengonsumsi OAT, tidak menyelesaikan pengobatan dalam jangka waktu yang telah ditentukan, mengidap TB relaps, dan seseorang yang memiliki riwayat bepergian ke daerah endemik MDR-TB.[9]

Dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* memiliki karakteristik yang membuatnya resistensi terhadap OAT tertentu. [4,13] Dinding sel MTB terdiri dari *mycolic acid*, *cord factor*, dan *Wax-D*. [4] Lapisan arabinogalaktan bersifat hidrofilik sehingga terjadi impermeabilitas terhadap bahan kimia yang bersifat hidrofobik.[14] Di sisi lain, lapisan mycolic acid bersifat hidrofobik sehingga molekul hidrofilik tidak dapat memasuki dinding sel MTB.[14] Dinding sel yang impermeabel mengakibatkan akumulasi antibiotik di sekitar dinding sel. [15]

Kuman MTB yang resisten terhadap obat-obatan tertentu muncul melalui mutasi titik spontan pada genom MTB yang terjadi pada tingkat yang rendah namun dapat diprediksi (10⁻⁷ – 10⁻¹⁰ untuk obat-obatan utama).[15] Resistensi terhadap rifampisin dikaitkan dengan mutasi pada gen *rpoB* pada 95% kasus, sedangkan terhadap isoniazid dengan mutasi terutama pada gen *katG* (50-95% kasus) dan wilayah promotor gen *inhA* (hingga 45%).[15]

Hasil penelitian ini menunjukkan hanya sebagian kecil orang yang memiliki status MDR-TB anak positif yang diwakili oleh populasi TB *sequelae* positif, yaitu sebesar 0.21%. Terdapat perbedaan persentase yang cukup besar yang mungkin diakibatkan oleh beberapa faktor penentu seperti tantangan diagnostik. Alat diagnostik untuk MDR-TB pada anak-anak terbatas, berkontribusi pada pelaporan yang kurang dan penundaan pengobatan [10,16]. Pengujian molekuler cepat atau Tes Cepat Molekuler (TCM) direkomendasikan tetapi sering terhambat oleh kesulitan pengumpulan sampel [16].

Akurasi deteksi pemeriksaan mikroskopis sputum pada anak-anak hanya 1% pada anak usia 0–4 tahun, dan 14% pada anak usia 5–14 tahun.[17] Meskipun algoritma yang lebih baik untuk diagnosis klinis telah dikembangkan, pendekatan baru ini masih memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang terbatas, sehingga anak-anak tanpa tuberkulosis dapat menerima diagnosis positif yang salah (*false positive*).[17]

Penelitian sebelumnya memaparkan bahwa terdapat delapan indikator yang mungkin menjadi

faktor risiko MDR-TB pada anak, di antaranya anak yang sudah mendapat vaksin *Bacille Calmette-Guérin* (BCG), anak yang malnutrisi atau indeks massa tubuh/*Body Mass Index* (BMI) rendah, anak yang memiliki riwayat kontak dekat dengan pasien MDR-TB, anak yang pernah dirawat karena TB peka obat (TB-SO), anak yang memiliki koinfeksi dengan penyakit yang melemahkan kekebalan tubuh, anak dengan tes *Mantoux* positif, anak yang tinggal di daerah padat dengan banyak keluarga yang tinggal serumah, dan anak dengan infeksi TB laten.[18] Usia, riwayat TB sebelumnya, koinfeksi dengan penyakit yang melemahkan kekebalan tubuh, dan kontak dekat dengan pasien MDR-TB merupakan faktor risiko yang signifikan.[18] Lebih lanjut, pasien dengan riwayat TB-SO secara signifikan lebih positif terhadap MDR-TB ($p=0,0001$). Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya.[19]

Paparan tuberkulosis (TB) sebelumnya secara signifikan memengaruhi risiko infeksi di antara kontak rumah tangga atau *Household Contact* (HHC), terutama pada anak-anak dan populasi yang rentan. Risiko meningkat karena faktor-faktor seperti usia, status gizi, dan adanya TB aktif dalam rumah tangga. Anak-anak memiliki risiko yang jauh lebih tinggi untuk terpapar TB jika memiliki anggota keluarga yang pernah terdiagnosis TB. Hal ini sejalan dengan penelitian Marx, et al. pada tahun 2023 yang menunjukkan bahwa 19% dari kelompok usia ini dapat mengembangkan TB dalam waktu dua tahun setelah terpapar tanpa pengobatan preventif[20]. Malnutrisi berat telah diidentifikasi sebagai faktor risiko kritis, meningkatkan kemungkinan tertular TB[21]. Beban bakteri (bacterial loads) yang lebih tinggi dalam sampel sputum dari individu yang terinfeksi berkorelasi dengan peningkatan kasus infeksi TB laten (Latent Tuberculosis Infection/LTBI) di antara kontak rumah tangga [22].

Penyakit MDR-TB pada anak dapat didiagnosis secara klinis atau bakteriologis. Meskipun konfirmasi bakteriologis harus menjadi tujuan, ketiadaan konfirmasi bakteriologis tidak boleh menjadi alasan untuk menunda pengobatan TB-MDR yang tepat.[10] Pendekatan diagnostik untuk TB terutama dikembangkan untuk mengidentifikasi orang dewasa yang menular, dengan pengumpulan dahak diikuti dengan evaluasi mikrobiologis untuk membuktikan keberadaan MTB. [10] Untuk anak-anak, pengumpulan sampel dahak dapat menjadi tantangan dan membutuhkan peralatan yang mungkin tidak tersedia secara universal di semua tempat.[10] Selain itu, mengingat sifat TB anak yang paucibacillary dan variabilitas sensitivitas tes laboratorium, banyak sampel yang secara mikrobiologis negatif. Akibatnya, sebagian besar anak dengan TB klinis tidak mendapatkan diagnosis yang pasti.

Anak-anak harus didiagnosis secara klinis apabila memiliki tanda, gejala, dan hasil radiologi yang konsisten dengan TB, serta terdapat paparan yang diketahui dari kasus MDR-TB yang telah dikonfirmasi sebelumnya (*probable* MDR-TB). Terdapat peningkatan bukti bahwa anak-anak dengan TB yang memiliki riwayat kontak dekat dengan kasus MDR-TB memiliki strain *M. tuberculosis* MDR yang sama dengan kasus sumbernya pada ~ 80% kasus.[23] MDR-TB harus dipertimbangkan pada anak-anak yang pengobatan TB lini pertamanya gagal atau yang kambuh sesaat setelah menyelesaikan pengobatan yang patuh (*possible* MDR-TB).[10]

Diagnosis MDR-TB yang dikonfirmasi memerlukan identifikasi *M. tuberculosis* secara fenotipik (melalui kultur) atau genotipik (dengan metode molekuler) dengan DST berikutnya.[10] Jika memungkinkan, spesimen untuk pengujian bakteriologis harus diperoleh sebelum pengobatan TB dimulai. Spesimen pernapasan (biasanya aspirasi lambung atau dahak yang diinduksi/dihisap) tetap merupakan spesimen yang paling mudah diakses, tetapi spesimen dari lokasi ekstra toraks juga dapat diserahkan untuk pengujian bakteriologis.

Kultur mikobakteri dan DST fenotipik (berbasis kultur) tetap menjadi standar emas untuk konfirmasi MDR-TB.[24] Namun, bahkan dengan metode kultur berbasis cairan semi-otomatis, proses ini berjalan lambat, membutuhkan sumber daya yang besar dan mahal.[10] Keuntungan utamanya adalah bahwa dengan tersedianya isolat yang dikultur, DST lebih lanjut untuk obat TB dapat dilakukan, baik secara fenotipik, melalui pengujian molekuler yang ditargetkan atau dengan sekuensing genom utuh/*Whole Genome Sequencing* (WGS).

Dalam banyak situasi, TCM (Xpert), digunakan pada berbagai jenis spesimen untuk menentukan keberadaan *M. tuberculosis* kompleks dan mendeteksi kerentanan terhadap rifampisin. Sensitivitas tes ini pada spesimen klinis dari anak-anak lebih rendah dibandingkan dengan isolat yang dikultur, tetapi hasilnya lebih cepat.[25] Sementara hasil Xpert positif dan resisten terhadap rifampisin biasanya ditafsirkan sebagai penanda MDR-TB, hal ini harus ditafsirkan secara hati-hati; hasil ini

dapat mengindikasikan TB yang resisten terhadap rifampisin (RR-TB) atau MDR-TB (dengan atau tanpa resistensi lebih lanjut).[10]

Line Probe-Assay's (LPA) dapat dilakukan secara langsung pada spesimen pernapasan, hasilnya seringkali negatif pada anak-anak yang terutama memiliki penyakit paucibacillary. [1-] Oleh karena itu, LPA biasanya dilakukan pada isolat *M. tuberculosis* yang dikultur untuk hasil DST yang cepat. Akurasi LPA tinggi untuk rifampisin, tetapi hingga 10-15% resistensi isoniazid dapat terlewatkan, karena hanya resistensi yang diberikan oleh gen *katG* dan mutasi daerah promotor *inhA* yang diidentifikasi. Jika resistensi rifampisin dikonfirmasi pada LPA, tetapi LPA menunjukkan kerentanan terhadap isoniazid, DST isoniazid fenotipik harus dilakukan atau, jika tidak memungkinkan, pasien harus diperlakukan sebagai TB-MDR.[25]

Whole Genome Sequencing (WGS) untuk DST genotipik dengan cepat mengubah pendekatan untuk diagnosis dan pengelolaan TB-MDR di negara berpenghasilan tinggi dengan beban TB yang rendah;[25] namun, kebutuhan untuk evaluasi DST yang cepat dan ekstensif adalah yang paling besar di negara dengan beban TB/ TB-MDR yang tinggi.[26] WGS dapat dilakukan dengan cepat, mengidentifikasi semua obat yang resisten terhadap suatu isolat dan yang mutasi genomik serta interaksi antar mutasi telah diketahui. Kemajuan terbaru telah membuat WGS rutin strain *M. tuberculosis* dapat dilakukan di laboratorium rujukan dalam kerangka waktu yang relevan secara klinis. [27]

D. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan bahwa pada tahun 2019, terdapat lebih dari 360.000 kasus Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB), yang merupakan resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin, menyumbang sekitar 3,3% dari kasus TB baru dan 18% dari kasus TB kambuh secara global. Indonesia menempati peringkat ke-4 dunia dalam insidensi MDR-TB tertinggi pada tahun 2022. MDR-TB sering terjadi akibat penyalahgunaan atau penanganan yang salah terhadap obat antituberkulosis (OAT), termasuk ketidakpatuhan dalam pengobatan dan resep yang tidak tepat.

Kasus TB pada anak diperkirakan mencapai 997.500, dengan prevalensi MDR-TB laboratorium global sebesar 3,2% di kelompok anak. Terdapat delapan indikator risiko MDR-TB pada anak, termasuk riwayat vaksinasi BCG, malnutrisi, kontak dekat dengan pasien MDR-TB, dan riwayat TB sebelumnya. Faktor risiko signifikan untuk MDR-TB meliputi usia, riwayat TB sebelumnya, koinfeksi dengan penyakit lain, dan kontak dekat dengan pasien MDR-TB. Serta, pasien dengan riwayat TB sensitif obat (TB-SO) memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mengalami MDR-TB ($p=0,0001$), sejalan dengan temuan penelitian sebelumnya.

Ucapan Terimakasih

Saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua dosen pembimbing atas bimbingan dan dukungannya, kepada Universitas Islam Bandung yang telah menyediakan fasilitas penelitian. Terima kasih juga kepada rekan-rekan mahasiswa di Fakultas Kedokteran Unisba angkatan 21 atas semangat dan kerjasamanya, serta kepada keluarga saya yang selalu memberikan dukungan moral. Semoga semua kebaikan ini mendapatkan balasan yang setimpal.

Daftar Pustaka

- Achmad Cesario Ludiana, & Yuliana Ratna Wati. (2022). Gambaran Pengetahuan tentang Penyakit Tuberkulosis Paru pada Keluarga Penderita di Puskesmas X. *Jurnal Riset Kedokteran*, 107–116. <https://doi.org/10.29313/jrk.vi.1511>
- Clarisa Alfatihah Erman, Heni Muflilah, & Ismawati. (2024). Studi Literatur: Peran Status Gizi pada Hasil Akhir Pengobatan Tuberkulosis Paru Anak. *Jurnal Riset Kedokteran*, 4(1), 51–58. <https://doi.org/10.29313/jrk.v4i1.4398>

Global tuberculosis report 2023 [Internet]. 2023.

Salari N, Kanjoori AH, Hosseini-Far A, Hasheminezhad R, Mansouri K, Mohammadi M. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Vol. 12, *Infectious Diseases of Poverty*. BioMed Central Ltd; 2023.

Yan W, Zheng Y, Dou C, Zhang G, Arnaout T, Cheng W. The pathogenic mechanism of *Mycobacterium tuberculosis*: implication for new drug development. *Molecular Biomedicine*. 2022 Dec 22;3(1):48.

Adigun R, Singh R. *Tuberculosis*. 2024.

CDC. Drug-Resistant Tuberculosis [Internet].

Dheda K, Gumbo T, Maartens G, Dooley KE, McNerney R, Murray M, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2017 Apr;5(4):291–360.

Song WM, Li YF, Liu YX, Liu Y, Yu CB, Liu JY, et al. Drug-Resistant Tuberculosis Among Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 9, *Frontiers in Public Health*. Frontiers Media S.A.; 2021.

Smith SE, Pratt R, Trieu L, Barry PM, Thai DT, Ahuja SD, et al. Epidemiology of Pediatric Multidrug-Resistant Tuberculosis in the United States, 1993-2014. *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 16;65(9):1437–43.

CDC. Drug-Resistant Tuberculosis [Internet]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>

Seddon JA, Johnson S, Palmer M, van der Zalm MM, Lopez-Varela E, Hughes J, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment. *Expert Rev Respir Med*. 2021 Feb 1;15(2):221–37.

Gaensbauer JT, Dash N, Verma S, Hall D, Adler-Shohet FC, Li G, et al. Multidrug-resistant tuberculosis in children: A practical update on epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2024 Aug;36:100449.

Pradipta IS, Forsman LD, Bruchfeld J, Hak E, Alffenaar JW. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2018 Dec;77(6):469–78.

Maitra A, Munshi T, Healy J, Martin LT, Vollmer W, Keep NH, et al. Cell wall peptidoglycan in *Mycobacterium tuberculosis* : An Achilles' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiol Rev*. 2019 Sep 1;43(5):548–75.

Danilchanka O, Pires D, Anes E, Niederweis M. The *Mycobacterium tuberculosis* Outer Membrane Channel Protein CpnT Confers Susceptibility to Toxic Molecules. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Apr;59(4):2328–36.

- Gupta A, Jacobson KR. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders [Internet]. 2024.
- Zhuang Z, Sun L, Song X, Zhu H, Li L, Zhou X, et al. Trends and challenges of multi-drug resistance in childhood tuberculosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023 Jun 2;13.
- Yerramsetti S, Cohen T, Atun R, Menzies NA. Global estimates of paediatric tuberculosis incidence in 2013–19: a mathematical modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2022 Feb;10(2):e207–15.
- Aslam H, Hanif A, Rasool U. Prevalence and risk factors of multi drug resistant tuberculosis in children. *J Pak Med Assoc*. 2023 Oct 1;73(10):1978–80.
- Ramvalho DMP, Miranda PFC, Andrade MK, Brígido T, Dalcolmo MP, Mesquita E, et al. Outcomes from patients with presumed drug resistant tuberculosis in five reference centers in Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 15;17(1):571.
- Marx FM, de Villiers A. Decentralising screening and preventive treatment among children exposed to tuberculosis in the household. *Lancet Glob Health*. 2023 Dec;11(12):e1836–7.
- Setyoningrum RA, Maharani RA, Hapsari R, Chafid APP. Risk factors of tuberculosis in children with adult household tuberculosis contact. *Paediatr Indones*. 2024 Aug 2;64(4):287–92.
- Mol A, Sánchez-Montalvá A, Espinosa-Pereiro J, Aznar ML, Salvador F, Bosch-Nicolau P, et al. Usefulness of Xpert MTB/RIF and Xpert Ultra to Categorize Risk of Tuberculosis Transmission to Household Contacts. *Open Forum Infect Dis*. 2024 Jul 30;11(8).
- Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Oct 1;16(10):1193–201.
- Schaaf HS. Diagnosis and Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Children: A Practical Approach. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019 Aug 17;86(8):717–24.
- Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015 Jun;3(6):451–61.
- Cohen KA, Manson AL, Desjardins CA, Abeel T, Earl AM. Deciphering drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* using whole-genome sequencing: progress, promise, and challenges. *Genome Med*. 2019 Dec 25;11(1):45.
- Outhred AC, Jelfs P, Suliman B, Hill-Cawthorne GA, Crawford ABH, Marais BJ, et al. Added value of whole-genome sequencing for management of highly drug-resistant TB. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 Apr 1;70(4):1198–202.