



Jurnal Multidisiplin Indonesia

Journal homepage: <https://jmi.rivierapublishing.id/>

P-ISSN 2963-2900 E-ISSN 2964-9048

TUBERKULOSIS PARU BERULANG: SEBUAH REVIEW NARASI

yorien setia alfianti
universitas methodis indonesia
vyorin@yahoo.com

Riwayat Artikel:

Received: 11-10-2022

Revised: 21-10-2022

Accepted: 30-10-2022

Keywords: tuberculosis,
pulmonary tuberculosis,
relapse

Kata Kunci: tuberkulosis,
tuberkulosis paru, relaps.

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) poses a significant burden of disease on society due to its high morbidity and mortality. Recurrent TB patients were defined as patients who had previously been treated for TB and recovered and were subsequently diagnosed with recurrent TB episodes (either due to disease reactivation or reinfection). **Methods:** The author conducted a literature search on Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect using the following keywords “tuberculosis”, “pulmonary tuberculosis”, “relapsed pulmonary tuberculosis”, “recurrent pulmonary tuberculosis”, “management of recurrent pulmonary tuberculosis”, and “diagnosis recurrent pulmonary tuberculosis”. **Results:** Symptoms of recurrent TB were reported to vary clinically and radiologically which were clinically indistinguishable from primary TB disease. Incomplete bacteriological cure, which is usually due to irregular drug intake, is the most common cause of relapse. Current WHO guidelines recommend the use of the standard six-month type of TB treatment for all drug-susceptible TB cases and re-treatment along with the use of rapid molecular-based drug susceptibility testing to guide the choice of regimen for all relapsed TB patients. **Conclusion:** Recurrent tuberculosis is a major threat to TB control programmes, especially given the persistent susceptibility of HIV-infected patients to TB, and the higher tendency of disease recurrence due to resistant MTB strains.

Abstrak

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) memberikan beban penyakit yang signifikan pada masyarakat karena tingginya morbiditas dan mortalitas. Pasien TB berulang didefinisikan sebagai pasien yang sebelumnya pernah diobati untuk TB

dan sembuh dan kemudian didiagnosis dengan episode TB berulang (baik karena reaktivasi penyakit atau infeksi ulang). **Metode:** Penulis melakukan pencarian literatur pada Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect dengan menggunakan kata kunci sebagai berikut “tuberkulosis”, “tuberkulosis paru”, “tuberkulosis paru relaps”, “tuberkulosis paru berulang”, “tatalaksana tuberkulosis paru berulang”, dan “diagnosis tuberkulosis paru berulang”. **Hasil:** Gejala TB berulang dilaporkan bervariasi dalam klinis dan radiologis dimana secara klinis tidak dapat dibedakan dari penyakit TB primer. Penyembuhan bakteriologis yang tidak lengkap, yang biasanya disebabkan oleh asupan obat yang tidak teratur, adalah penyebab paling umum kekambuhan. Pedoman WHO saat ini menganjurkan penggunaan jenis pengobatan TB enam bulan standar untuk semua kasus TB yang rentan terhadap obat dan pengobatan ulang disertai penggunaan tes kerentanan obat berbasis molekuler cepat untuk memandu pilihan regimen untuk semua pasien TB yang menjalani pengobatan ulang. **Kesimpulan:** Tuberkulosis berulang merupakan ancaman besar bagi program pengendalian TB, terutama mengingat kerentanan terus-menerus dari pasien yang terinfeksi HIV terhadap TB, dan kecenderungan penyakit berulang yang lebih tinggi karena strain MTB yang resisten.

Corresponding Author: yorien setia alfarianti
E-mail: vyorin@yahoo.com



PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit manusia purba yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang terutama menyerang paru-paru, menjadikan penyakit paru sebagai presentasi yang paling umum. Namun, TB adalah penyakit multi-sistemik dengan presentasi protean. Sistem organ yang paling sering terkena meliputi sistem pernapasan, sistem gastrointestinal (GI), sistem limforetikuler, kulit, sistem saraf pusat, sistem muskuloskeletal, sistem reproduksi, dan hati. (Mathiasen, Andersen, Johansen, Lillebaek, & Wejse, 2020; Mbuhi et al., 2019)

Tuberkulosis (TB) memberikan beban penyakit yang signifikan pada masyarakat karena tingginya morbiditas dan mortalitas. Pada 2017, ada sekitar 10 juta kasus baru. Ada 1,3 juta kematian di antara orang dengan HIV negatif dan 300.000 kematian di antara orang HIV-positif yang dikaitkan dengan TB secara global. Di antara penyebab utama kematian global pada tahun 2016, TB menjadi penyebab kematian terbesar ke-10 setelah penyakit jantung iskemik, stroke, penyakit paru obstruktif kronik, infeksi saluran pernapasan bawah, penyakit Alzheimer dan demensia lainnya, kanker trakea, bronkial dan paru-paru, diabetes mellitus, cedera di jalan, dan penyakit diare. (Susilawati & Larasati, 2019)

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit yang dapat disembuhkan dan hingga 85% orang yang mengembangkan penyakit TB paru aktif (PTB) dapat berhasil diobati dengan rejimen obat anti-TB 6 bulan. Penyakit tuberkulosis di antara individu yang diobati sebelumnya merupakan 5-30% dari beban TB global, dengan proporsi yang lebih tinggi ditemukan di rangkaian prevalensi TB yang tinggi. Pasien TB berulang didefinisikan sebagai pasien yang sebelumnya pernah diobati untuk TB dan sembuh dan kemudian didiagnosis dengan episode TB berulang (baik karena reaktivasi penyakit atau infeksi ulang). PTB berulang telah dipertimbangkan menjadi indikator pengendalian TB masyarakat dan proksi resistensi obat TB.(Hermans et al., 2021)

Angka kekambuhan TB bervariasi karena perbedaan epidemiologi dan faktor risiko, berkisar antara 4,9 hingga 47 per 100.000 penduduk.(Gadoev et al., 2017) Risiko untuk TB berulang termasuk kepatuhan yang buruk terhadap pengobatan TB, jenis kelamin laki-laki, kemiskinan dan kekurangan gizi; merokok, alkoholisme dan penyalahgunaan zat; dan penyakit penyerta lainnya seperti diabetes mellitus, gagal ginjal, dan keganasan. Meskipun penyembuhan mikrobiologis, setiap episode TB Paru (PTB) dikaitkan dengan ketakutan dan gejala sisa jangka panjang yang tidak sepenuhnya dan sistematis ditangani dengan pengobatan anti-tuberkulosis.(Nagu et al., 2021) Dengan demikian, episode PTB yang berulang menjadi predisposisi pasien untuk cedera paru lebih lanjut. Analisis dan identifikasi perbedaan fitur klinis antara kasus TB baru dan berulang dapat mengidentifikasi perbedaan mendasar yang dapat mengarah pada rekomendasi manajemen yang lebih baik

METODA PENELITIAN

Penulis melakukan pencarian literatur pada Pubmed, Google Scholar, ScienceDirect dengan menggunakan kata kunci sebagai berikut “tuberkulosis”, “tuberkulosis paru”, “tuberkulosis paru relaps”, “tuberkulosis paru berulang”, “tatalaksana tuberkulosis paru berulang”, dan “diagnosis tuberkulosis paru berulang”. Penulis meninjau studi kohort observasional, studi kasus-kontrol, seri kasus, laporan kasus, tinjauan sistematis dan metanalisis yang diterbitkan antara Januari 2010 dan Oktober 2022 yang menggambarkan tuberkulosis paru berulang (relaps). Hal tersebut karena keterbatasan literatur mengenai tuberkulosis paru berulang. Artikel yang termasuk adalah artikel Bahasa Inggris dan Bahasa Indonesia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Etiologi dan Faktor Risiko

Tuberkulosis Paru Relaps (TB paru berulang) adalah penderita TB Paru yang telah mendapat pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau selesai pengobatan, kemudian didiagnosis ulang sebagai TB Paru positif melalui pemeriksaan BTA atau kultur sputum. Bakteri penyebab kekambuhan TB paru adalah *Mycobacterium tuberculosis*, dan memiliki genotipe yang sama dengan bakteri *M. tuberculosis* penyebab TB paru sebelumnya.(Asih, 2020)

Faktor risiko tuberkulosis paru berulang termasuk ketidakteraturan obat,

resistensi obat awal, merokok, dan alkoholisme; umur, jenis kelamin, dan berat badan tidak berpengaruh. Kontributor potensial lain untuk TB berulang adalah durasi pengobatan yang lebih pendek (terutama rifampisin), kepatuhan yang buruk selama pengobatan (terutama selama fase intensif), penggunaan kurang dari tiga obat pada fase intensif, keparahan penyakit yang lebih besar dan kavitas, jumlah bakteri yang tinggi, merokok, laki-laki, adanya penyakit penyerta, berat badan kurang, dan infeksi HIV. (Azhar, 2012)

Epidemiologi

Laporan surveilans berbasis populasi tentang tingkat TB berulang setelah selesainya pengobatan anti-TB masih kurang. Perkiraan terbaru TB berulang di berbagai wilayah menunjukkan rata-rata 2290 kasus/100.000 orang-tahun pada 12 bulan setelah pengobatan selesai. Dalam pengaturan insiden tinggi, angka ini setinggi 7850 kasus/100000 orang-tahun. (Guerra-Assunção et al., 2015) Di rangkaian endemik TB yang mengalami tingkat koinfeksi HIV yang tinggi, tingkat TB berulang meningkat secara signifikan. Tingkat kekambuhan hingga 24,4% telah dilaporkan pada orang koinfeksi HIV/TB, dengan sebagian besar kekambuhan terjadi dalam waktu 2 tahun setelah pengobatan selesai. (Naidoo, Dookie, Naidoo, & Dookie, 2018)

Jumlah kasus baru TB di Indonesia pada tahun 2017 sebanyak 420.994 kasus (data per 17 Mei 2018). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah kasus TB baru pada tahun 2017 pada laki-laki 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan. Berdasarkan Survei Prevalensi TB, prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dari pada perempuan. Tren ini mirip dengan negara lain. Hal ini terjadi kemungkinan karena laki-laki lebih banyak terpapar faktor risiko TBC seperti merokok dan kurang patuhnya minum obat. Angka kekambuhan TB di Indonesia sangat luas dan diperkirakan berkisar antara 4,9% hingga 47%. (Asih, 2020)

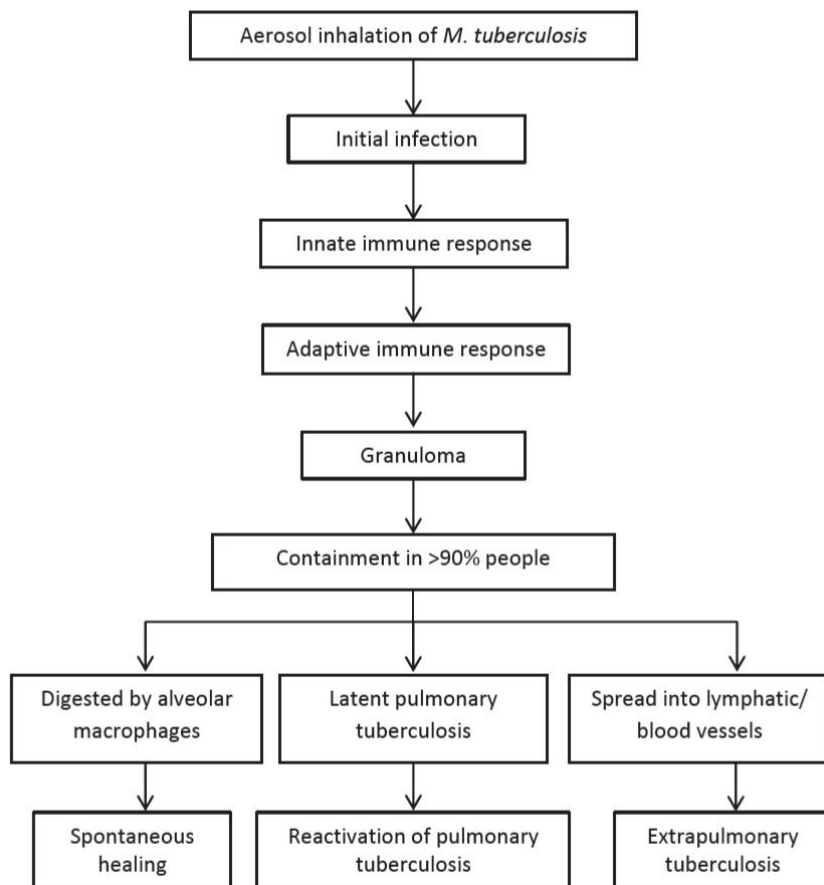
Patofisiologi

TB adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis complex (MTBC)*. (Yruela, Contreras-Moreira, Magalhães, Osó Rio, & Gonzalo-Asensio, 2016) Selain *M. tuberculosis*, MTBC terdiri dari spesies terkait lainnya seperti *M. africanum*, *M. microti*, dan *M. bovis*. Genus *Mycobacterium* dikategorikan sebagai basil tahan asam (BTA) karena tahan terhadap dekolorisasi asam-alkohol.

Infeksi dimulai dengan inhalasi aerosol *M. tuberculosis*. Setelah terhirup, nukleus droplet disimpan ke dalam cabang bronkial yang menempel pada bronkiolus atau alveoli. Infeksi TB awal ditandai dengan respons imun bawaan yang melibatkan sel-sel inflamasi. Respon imun adaptif ditandai dengan penyebaran bakteri di kelenjar getah bening di mana presentasi antigen dalam sel dendritik menyebabkan

aktivasi sel T dan ekspansi ke paru-paru. Infiltrasi sel T, sel B, makrofag, dan leukosit memicu pembentukan granuloma yang mengandung *M. tuberculosis* (Gambar 1). (Nunes-Alves et al., 2014) Bakteri yang masuk ke paru-paru manusia sebagian besar dicerna oleh makrofag alveolar, tetapi beberapa bakteri berkembang biak di dalam paru-paru manusia. makrofag dan kemudian dilepaskan setelah makrofag mati. Makrofag hidup (mengandung *M. tuberculosis*) dapat menyebarkan bakteri melalui sistem limfatik atau melalui aliran darah ke jaringan dan organ; mengarah ke EPTB. (Centers for Disease Control and Prevention, 2013) Sekitar 15-20% EPTB mempengaruhi kelenjar getah bening, meninges, ginjal, tulang belakang, dan tulang. EPTB memiliki presentasi klinis atipikal yang sering dirangsang oleh neoplasia atau peradangan

Infeksi TB pada individu yang rentan ditunjukkan dengan BTA positif atau pada hasil radiografi. Temuan radiologi indikatif termasuk limfadenopati hilus, konsolidasi lobar atau segmental, efusi pleura, lesi miliaria, atelektasis, kalsifikasi infiltrat, dan tuberkuloma. Tantangan utama untuk diagnosis TB menggunakan metode konvensional adalah sensitivitasnya yang buruk dalam mendeteksi *M. tuberculosis* (20-80%). (Dharan et al., 2015) Diagnosis TBEP bahkan lebih menantang karena rendahnya jumlah bakteri dalam spesimen yang diambil dari tempat yang terinfeksi. (Lawn & Zumla, 2014) Kultur adalah acuan standar untuk mendiagnosis TB, tetapi ini membutuhkan 2-8 minggu. (Agrawal, Bajaj, Bhatia, & Dutt, 2016; Guenaoui et al., 2016)



Gambar 1. Patogenesis Tuberkulosis

Diagnosis

Tuberkulosis Paru Berulang adalah penderita TB Paru yang telah mendapat pengobatan TB dan telah dinyatakan sembuh atau selesai pengobatan, kemudian didiagnosis ulang sebagai TB Paru positif melalui pemeriksaan BTA atau kultur sputum. Untuk melakukan diagnosis diperlukan pemeriksaan untuk mendeteksi penyebab tuberkulosis baru pada pasien yang sudah dinyatakan selesai pengobatan untuk tuberkulosis sebelumnya.(Asih, 2020)

Penilaian diagnosis TB meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan lebih lanjut untuk mengidentifikasi infeksi *M. tuberculosis*. Pada TB paru, diagnosis etiologi didasarkan pada hasil tes mikroskopis, kultur, dan tes lainnya (sebaiknya tes yang memberikan hasil cepat). Jika hasil laboratorium kembali negatif, diagnosis klinis dan tes lebih lanjut harus dilakukan. Pada TB ekstraparu, diagnosis ditentukan melalui pemeriksaan klinis serta hasil bakteriologis dan/atau histopatologi dari tempat yang terkena.(Susilawati & Larasati, 2019)



Gambar 2. Rontgen dada pasien dengan TB peka obat awal, kemudian berkembang menjadi TB resistan obat, menggambarkan: (a) rongga dan infiltrat di kedua paru-paru; (b) rongga dan infiltrat pada paru kanan dan fibrosis pada paru kiri; dan (c) kavitas, infiltrat, dan konsolidasi tidak merata di paru kanan dan konsolidasi di zona tengah dan bawah paru kiri.(Naidoo et al., 2018)

Gejala TB berulang telah dilaporkan bervariasi dalam gejala klinis dan radiologis dan secara klinis tidak dapat dibedakan dari penyakit TB primer. Secara umum, gejala TB biasanya bertahap dalam onset dan durasi dan dapat bervariasi dari beberapa minggu hingga bulan. Namun, pada anak dan pasien dengan koinfeksi HIV, ditemukan onset penyakit yang lebih akut. Gejala khas seperti demam, keringat malam, dan penurunan berat badan terjadi pada masing-masing sekitar 75, 45, dan 55% pasien. Adanya batuk terus-menerus tanpa henti telah disebut sebagai gejala yang paling umum, tercatat pada sekitar 95% pasien dengan TB. Pasien dengan penyakit paru kavitas, identik dengan penyakit TB berulang, biasanya datang dengan batuk kronis, sebagian besar disertai demam dan/atau keringat malam dan penurunan berat badan. Batuk yang terkait mungkin bersifat produktif atau nonproduktif. Sputum yang dihasilkan oleh pasien mungkin mukoid, mukopurulen, dan berlumuran darah atau mungkin mengalami hemoptisis berat. Gejala lain termasuk nyeri dada dan dispnea. Rontgen dada memainkan peran penting dalam diagnosis pasien BTA-negatif sputum. Gambar 2 menggambarkan perkembangan radiologis TB yang rentan terhadap obat awal (Gambar 2a), diikuti oleh episode TB berulang (Gambar 2b, diagnosis, dan Gambar 2c, akhir pengobatan untuk TB berulang). Temuan radiografi dada yang khas termasuk lesi fibrotik lama, sering terjadi bersamaan dengan gambaran tuberkulosis nonspesifik lainnya seperti kekeruhan lobar, konsolidasi, fibrosis, dan infiltrat interstisial. Pasien dengan penekanan kekebalan yang parah dan anak-anak kecil kemungkinannya datang dengan patologi pada radiografi dada. Dalam konteks penyakit berkelanjutan karena kepatuhan yang buruk, TB berulang didiagnosis dengan proses klinis, pemeriksaan dahak mikroskopis, dan radiografi dada.(Naidoo et al., 2018)

Di Indonesia, diagnosis TB didasarkan pada tanda dan gejala klinis, temuan laboratorium, dan pemeriksaan penunjang. Tes laboratorium yang paling umum meliputi pemeriksaan mikroskopis langsung, kultur menggunakan medium padat (LJ) atau medium cair (MGIT™), dan uji molekuler cepat. Tes molekuler cepat dapat dilakukan dengan menggunakan uji GeneXpert MTB/RIF untuk mendiagnosis TB, tetapi tidak untuk evaluasi pengobatan. Pemeriksaan penunjang meliputi radiologi dan histopatologi. Kementerian Kesehatan Indonesia mengembangkan alur kerja untuk mendiagnosis TB. Dijelaskan sebagai berikut: Pertama, pemeriksaan klinis menyeluruh harus dilakukan pada pasien dewasa dengan batuk produktif 2 minggu atau lebih. Sputum harus diambil tiga kali untuk evaluasi mikroskopis BTA. Jika salah satu hasil tes mikroskopis positif, pasien diperlakukan sebagai TB positif. Jika hasil tes mikroskopis negatif tetapi ada kecurigaan klinis yang kuat, pasien harus dirujuk ke penyedia layanan kesehatan yang lebih maju untuk pemeriksaan rontgen dada dan/atau tes lain, seperti tes cepat atau kultur. Hasil rontgen sugestif membenarkan pengobatan TB bahkan ketika hasil tes mikroskopis negatif. Dalam situasi di mana pasien tidak dapat dirujuk, pasien dapat diobati dengan antibiotik dan kemudian dievaluasi kembali. Jika ada perbaikan klinis setelah pengobatan antibiotik; pasien akan dianggap sebagai non-TB. Jika tidak ada perbaikan, penilaian klinis dan tes mikroskopis dahak harus diulang. Uji kepekaan obat dapat dilakukan jika kultur diidentifikasi sebagai *M. tuberculosis*. Dalam kasus di mana bakteri resisten terhadap rifampisin, pasien harus dirujuk ke fasilitas kesehatan yang mampu mengobati MDR-TB. (Susilawati & Larasati, 2019)

Tatalaksana

Penyembuhan bakteriologis yang tidak lengkap, yang biasanya disebabkan oleh asupan obat yang tidak teratur, adalah penyebab paling umum kekambuhan. Regimen pengobatan yang tidak memadai, kepatuhan pengobatan yang buruk, dan resistensi obat yang tidak diketahui telah disebut sebagai faktor risiko untuk infeksi TB kambuh. Regimen dengan potensi bakterisida yang rendah, durasi pengobatan yang tidak memadai, pilihan obat yang tidak tepat, dan resistensi obat yang tidak terdeteksi semuanya berkontribusi pada kegagalan pengobatan dan penyakit kambuh. Penggunaan rejimen standar dengan tidak adanya pengujian kerentanan obat penuh berkontribusi pada pilihan rejimen yang tidak memadai dan dampak lebih lanjut pada pengembangan resistensi obat dan kambuh. Penelitian sebelumnya yang melaporkan hubungan antara rejimen pengobatan yang tidak memadai dan risiko TB berulang menyebutkan penggunaan rejimen yang mengandung thiacetazone. Thiacetazone adalah obat antituberkulosis yang digunakan secara luas dalam kombinasi dengan isoniazid untuk pengobatan TB. Agen ini sejak itu telah digantikan oleh meluasnya penggunaan rejimen standar yang mengandung rifampisin. Kepatuhan pengobatan

yang buruk juga telah dilaporkan mendorong perkembangan resistensi obat dan dengan demikian menimbulkan relaps. Kepatuhan yang buruk terhadap pengobatan anti-TB dikaitkan dengan peningkatan durasi pengobatan, rejimen multiobat yang kompleks, serta faktor risiko sosial. Masalah lain yang terkait dengan pilihan dan kepatuhan rejimen termasuk kualitas obat di bawah standar dan kehabisan stok obat, dan ini terkait dengan sumber daya yang buruk, negara-negara endemik TB yang tinggi. TB berulang juga dikaitkan dengan peningkatan risiko mengembangkan resistensi obat.(Naidoo et al., 2018) Sun dkk. melaporkan tingkat kekambuhan TB yang lebih tinggi pada pasien TB-MDR. Dalam kohort 100 MDR dan 150 pasien TB non-MDR, dilaporkan tingkat kekambuhan masing-masing 65/1000 dan 35/1000 orang-tahun. Peningkatan prevalensi resistensi obat pada pasien kambuh diperburuk oleh ketidakefektifan rejimen pengobatan ulang yang standar dan menggarisbawahi perlunya peningkatan deteksi kasus TB-MDR untuk pasien rawat ulang.(Sun, Harley, Vally, & Sleight, 2017)

Pedoman WHO saat ini menganjurkan penggunaan jenis pengobatan TB enam bulan standar untuk semua kasus TB yang rentan terhadap obat dan pengobatan ulang. Regimen ini terdiri dari pengobatan intensif dua bulan isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol, diikuti oleh fase lanjutan empat bulan dari isoniazid dan rifampisin. Mereka selanjutnya merekomendasikan penggunaan tes kerentanan obat berbasis molekuler cepat (*drug susceptibility testing/DST*) untuk memandu pilihan regimen untuk semua pasien TB yang menjalani pengobatan ulang. Namun, dalam pengaturan di mana DST cepat tidak tersedia, pengobatan empiris disarankan berdasarkan rekomendasi berikut. Pasien dengan kemungkinan tinggi MDR-TB harus dimulai dengan regimen MDR-TB empiris berdasarkan pertimbangan klinis atau jika pasien kambuh atau gagal pengobatan setelah pengobatan kedua atau selanjutnya. Rekomendasi kedua adalah regimen ulang 2 bulan isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan streptomisin, diikuti oleh 1 bulan isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol dan terakhir 5 bulan isoniazid, rifampisin, dan etambutol.(Naidoo et al., 2018)

Telah diketahui dengan baik oleh banyak orang bahwa pendekatan pengobatan bertingkat akan menjadi pendekatan yang diinginkan untuk pengobatan ulang TB. Namun, tantangan yang terkait dengan pendekatan pengobatan bertingkat adalah dalam mengidentifikasi kelompok yang memenuhi syarat untuk rejimen pengobatan yang lebih lama.(Johnston, Khan, & Dowdy, 2015) Ada banyak faktor risiko yang dapat diidentifikasi terkait dengan kekambuhan, seperti kavitas awal dan status smear dua bulan yang mungkin mengindikasikan perlunya peningkatan durasi pengobatan. Namun, studi REMoxTB dan RIFQUIN baru-baru ini, yang mengevaluasi regimen baru yang bertujuan untuk memperpendek durasi pengobatan untuk TB yang rentan

terhadap obat, melaporkan risiko kambuh masing-masing 2,8 dan 3,2%, dengan periode tindak lanjut 18 bulan.(Jindani et al., 2014) Sebuah tinjauan sistematis oleh Menzies et al. terkait dengan hasil pengobatan rejimen yang mengandung rifampisin dari berbagai jangka waktu hanya menunjukkan manfaat rendah dalam regimen yang diberikan selama sembilan bulan atau lebih dibandingkan dengan pengobatan standar enam bulan. Dengan demikian, manfaat dari pendekatan pengobatan bertingkat tetap bisa diperdebatkan.(Naidoo et al., 2018)

Dalam konteks kekambuhan karena relaps atau infeksi ulang, diperlukan pendekatan pengobatan yang berbeda. Dalam kasus reinfeksi, ini dapat dianggap sebagai infeksi primer baru, dan dengan demikian, rejimen standar mungkin efektif. Sebaliknya, relaps dikaitkan dengan peningkatan risiko resistensi obat karena persistensi strain menginfeksi asli di bawah pengobatan suboptimal. Secara kolektif, semua faktor yang disebutkan di sini menggarisbawahi pentingnya pendekatan pengobatan individual yang dipandu oleh DST.(De Steenwinkel et al., 2013)

Komplikasi dan Prognosis

Prognosis pasien infeksi berulang yang memakai terapi baik di sebagian besar kasus. Studi sebelumnya melaporkan 76,4% dan 76,35%, masing-masing, dari pasien tuberkulosis paru berulang mereka yang menjalani terapi memiliki hasil positif (sembuh atau pengobatan selesai). Meski begitu, *outcome* pengobatan ulang kasus relaps lebih buruk dibandingkan *outcome* pasien dengan infeksi baru kasus tuberkulosis paru (Azhar, 2012).

KESIMPULAN

Tuberkulosis berulang merupakan ancaman besar bagi program pengendalian TB, terutama mengingat kerentanan terus-menerus dari pasien yang terinfeksi HIV terhadap TB, dan kecenderungan penyakit berulang yang lebih tinggi karena strain MTB yang resisten. Membedakan antara kambuh (relaps) dan infeksi ulang sangat penting dalam mengatasi beban penyakit TB berulang. Tingkat kekambuhan yang tinggi menuntut intervensi baru untuk meningkatkan perawatan pasien individu sementara tingkat infeksi ulang yang tinggi menuntut peningkatan tindakan pengendalian infeksi dan epidemi. Dengan tidak adanya laporan surveilans berbasis populasi skala besar, tingkat keseluruhan TB berulang setelah penyelesaian pengobatan secara signifikan tidak terdeteksi. Perkiraan saat ini didasarkan pada kombinasi uji coba terkontrol secara acak dan studi observasional, dengan perkiraan keandalan yang pertama dibatasi oleh waktu tindak lanjut studi.

DAFTAR PUSTAKA

Agrawal, Monika, Bajaj, Ashish, Bhatia, Vinay, & Dutt, Sarjana. (2016). Comparative study of GeneXpert with ZN stain and culture in samples of suspected pulmonary tuberculosis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(5), DC09-DC12.

<https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18837.7755>

- Asih, Putu Parmi. (2020). Pulmonary Tuberculosis Relapse. *Review of Primary Care Practice and Education (Kajian Praktik Dan Pendidikan Layanan Primer)*, 3(1), 30–33. <https://doi.org/10.22146/RPCPE.54168>
- Azhar, Gulrez Shah. (2012). DOTS for TB relapse in India: A systematic review. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*, 29(2), 147.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2013). Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. *Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention*.
- De Steenwinkel, Jurriaan E. M., De Knecht, Gerjo J., Ten Kate, Marian T., Verbrugh, Henri A., Hernandez-Pando, R., Leenen, Pieter J. M., & Bakker-Woudenberg, Irma A. J. M. (2013). Relapse of tuberculosis versus primary tuberculosis; course, pathogenesis and therapy in mice. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 93(2), 213–221. <https://doi.org/10.1016/J.TUBE.2012.11.006>
- Dharan, Nila J., Amisano, Danielle, Mboowa, Gerald, Ssengooba, Willy, Blakemore, Robert, Kubiak, Rachel W., Armstrong, Derek T., Jones, Martin, Manabe, Yukari C., Joloba, Moses L., Ellner, Jerrold J., Dorman, Susan E., & Alland, David. (2015). Improving the sensitivity of the Xpert MTB/RIF assay on sputum pellets by decreasing the amount of added sample reagent: a laboratory and clinical evaluation. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(4), 1258–1263. <https://doi.org/10.1128/JCM.03619-14>
- Gadoev, Jamshid, Asadov, Damin, Harries, Anthony D., Parpieva, Nargiza, Tayler-Smith, Katie, Isaakidis, Petros, Ali, Engy, Hinderaker, Sven Gudmund, Ogtay, Gozalov, Ramsay, Andrew, Jalolov, Avazbek, & Dara, Masoud. (2017). Recurrent tuberculosis and associated factors: A five - year countrywide study in Uzbekistan. *PLOS ONE*, 12(5), e0176473. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0176473>
- Guenauoui, Kheira, Harir, Noria, Ouardi, Aissa, Zeggai, Soumia, Sellam, Ferial, Bekri, Farid, & Touil, Sakina Cherif. (2016). Use of GeneXpert Mycobacterium tuberculosis /rifampicin for rapid detection of rifampicin resistant Mycobacterium tuberculosis strains of clinically suspected multi-drug resistance tuberculosis cases. *Annals of Translational Medicine*, 4(9), 168–168. <https://doi.org/10.21037/ATM.2016.05.09>
- Guerra-Assunção, José Afonso, Houben, Rein M. G. J., Crampin, Amelia C., Mzembe, Themba, Mallard, Kim, Coll, Francisc, Khan, Palwasha, Banda, Louis, Chiwaya, Arthur, Pereira, Rui P. A., McNerney, Ruth, Harris, David, Parkhill, Julian, Clark, Taane G., & Glynn, Judith R. (2015). Recurrence due to relapse or reinfection with Mycobacterium tuberculosis: a whole-genome sequencing approach in a large, population-based cohort with a high HIV infection prevalence and active follow-up. *The Journal of Infectious Diseases*, 211(7), 1154–1163. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIU574>
- Hermans, Sabine M., Zinyakatira, Nesbert, Caldwell, Judy, Cobelens, Frank G. J., Boule, Andrew, & Wood, Robin. (2021). High Rates of Recurrent Tuberculosis Disease: A Population-level Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, 72(11), 1919–1926.

<https://doi.org/10.1093/CID/CIAA470>

- Jindani, Amina, Harrison, Thomas S., Nunn, Andrew J., Phillips, Patrick P. J., Churchyard, Gavin J., Charalambous, Salome, Hatherill, Mark, Geldenhuys, Hennie, McIlleron, Helen M., Zvada, Simbarashe P., Mungofa, Stanley, Shah, Nasir A., Zizhou, Simukai, Magweta, Lloyd, Shepherd, James, Nyirenda, Sambayawo, van Dijk, Janneke H., Clouting, Heather E., Coleman, David, Bateson, Anna L. E., McHugh, Timothy D., Butcher, Philip D., & Mitchison, Denny A. (2014). High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*, 371(17), 1599–1608. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1314210>
- Johnston, James C., Khan, Faiz Ahmad, & Dowdy, David W. (2015). Reducing relapse in tuberculosis treatment: is it time to reassess WHO treatment guidelines? *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease: The Official Journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 19(6), 624. <https://doi.org/10.5588/IJTL.15.0224>
- Lawn, Stephen D., & Zumla, Alimuddin I. (2014). Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis using the Xpert® MTB/RIF assay. *https://Doi.Org/10.1586/Eri.12.43*, 10(6), 631–635. <https://doi.org/10.1586/ERI.12.43>
- Mathiasen, Victor Dahl, Andersen, Peter Henrik, Johansen, Isik Somuncu, Lillebaek, Troels, & Wejse, Christian. (2020). Clinical features of tuberculous lymphadenitis in a low-incidence country. *International Journal of Infectious Diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 98, 366–371. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.07.011>
- Mbuh, Teyim Pride, Ane-Anyangwe, Irene, Adeline, Wandji, Thumamo Pokam, Benjamin D., Meriki, Henry Dilonga, & Mbacham, Wilfred Fon. (2019). Bacteriologically confirmed extra pulmonary tuberculosis and treatment outcome of patients consulted and treated under program conditions in the littoral region of Cameroon. *BMC Pulmonary Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/S12890-018-0770-X>
- Nagu, Tumaini J., Mboka, Monica A., Nkrumbih, Zuhura F., Shayo, Grace, Mizinduko, Mucho M., Komba, Ewaldo V., Maeurer, Markus, Zumla, Alimuddin, & Mugusi, Ferdinand. (2021). Clinical and Imaging Features of Adults with Recurrent Pulmonary Tuberculosis - A Prospective Case-Controlled Study. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, S33–S39. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2021.01.071>
- Naidoo, Kogieleum, Dookie, Navisha, Naidoo, Kogieleum, & Dookie, Navisha. (2018). Insights into Recurrent Tuberculosis: Relapse Versus Reinfection and Related Risk Factors. *Tuberculosis*. <https://doi.org/10.5772/INTECHOPEN.73601>
- Nunes-Alves, Cláudio, Booty, Matthew G., Carpenter, Stephen M., Jayaraman, Pushpa, Rothchild, Alissa C., & Behar, Samuel M. (2014). In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nature Reviews Microbiology* 2014 12:4, 12(4), 289–299. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3230>
- Sun, Yanni, Harley, David, Vally, Hassan, & Sleigh, Adrian. (2017). Impact of Multidrug

Resistance on Tuberculosis Recurrence and Long-Term Outcome in China. *PloS One*, 12(1). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0168865>

Susilawati, Tri Nugraha, & Larasati, Riska. (2019). A recent update of the diagnostic methods for tuberculosis and their applicability in Indonesia: a narrative review. *Medical Journal of Indonesia*, 28(3), 284–291. <https://doi.org/10.13181/MJI.V28I3.2589>

Yruela, Inmaculada, Contreras-Moreira, Bruno, Magalhães, Carlos, Osó Rio, Nuno S., & Gonzalo-Asensio, Jesús. (2016). Mycobacterium tuberculosis Complex Exhibits Lineage-Specific Variations Affecting Protein Ductility and Epitope Recognition. *Genome Biology and Evolution*, 8(12), 3751–3764. <https://doi.org/10.1093/GBE/EVW279>