

Diagnosis dan Tatalaksana Penyakit Paru *Nontuberculous mycobacteria*

Linda Ratna Juita¹, Fauzar²

Abstrak

Nontuberculous mycobacteria (NTM) juga dikenal dengan *atypical mycobacteria* atau *mycobacteria other than tuberculosis* merupakan organisme patogen oportunistik yang dapat menyebabkan penyakit paru progresif. Spesies yang paling banyak ditemukan adalah *Mycobacteria avium complex* (MAC), *M. kansasii*, *M. malmose*, dan *M. xenopi*. Diagnosis penyakit paru NTM berdasarkan manifestasi klinis dan radiologis (fibrokavitas dan bronkiektasis nodular). Kultur merupakan standar emas untuk konfirmasi laboratorium dari NTM dan diperlukan untuk identifikasi genotipe dan *drug susceptibility test* (DST). Antibiotik golongan makrolida seperti azitromisin dan klaritromisin merupakan terapi dasar untuk infeksi paru NTM. Rekomendasi menganjurkan terapi kombinasi makrolida (azitromisin atau klaritromisin), rifampin atau rifabutin, dan etambutol dengan atau tanpa aminoglikosida intravena. Terapi medikamentosa dilakukan secara kontiniu diberikan minimal selama 12 bulan setelah didapatkan biakan sputum negatif.

Kata kunci: *nontuberculous mycobacteria*, diagnosis, terapi

Abstract

Nontuberculous mycobacteria (NTM) also known as *atypical mycobacteria* or *mycobacteria other than tuberculosis* is an opportunistic pathogen organism that cause progressive pulmonary disease. The most commonly found species are MAC, *M. kansasii*, *M. malmose*, and *M. xenopi*. Diagnosis of NTM pulmonary disease consist of clinical and radiological thorax x-ray manifestations (fibrocavities and nodular bronchiectasis). Culture is the gold standard for laboratory confirmation from NTM and needed for genotype identification and drug susceptibility test (DST). Macrolide antibiotics such as azithromycin and clarithromycin are the basic therapies for NTM lung infection. Recommendations suggest combination macrolide therapy (azithromycin or clarithromycin), rifampin or rifabutin, and ethambutol with or without intravenous aminoglycosides. Medical therapy is continuously given for a minimum of 12 months after negative sputum cultures are obtained.

Keywords: *nontuberculous mycobacterium*, diagnosis, therapy

Affiliasi penulis : 1. Program Studi Pendidikan Profesi Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang 2. Subbagian Pulmonologi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Unand/RSUP M Djamil Padang

Korespondensi : pibipd@yahoo.com Telp: 0751-37771

PENDAHULUAN

Nontuberculous mycobacteria (NTM) juga dikenal dengan *atypical mycobacteria* atau *mycobacteria other than tuberculosis* merupakan organisme patogen oportunistik yang berada di lingkungan baik di tanah dan di air. *Nontuberculous mycobacteria* secara biologi merupakan kelompok mikroorganisme yang dapat menyebabkan penyakit paru yang progresif. Penemuan kasus infeksi NTM tidak segencar upaya penemuan kasus infeksi *M. tuberculosis* (MTB). Data berbasis populasi untuk epidemiologi penyakit paru NTM masih jarang. Fakta ini menghambat pengetahuan yang akurat tentang dampak infeksi NTM pada kesehatan masyarakat.

Namun demikian di negara maju prevalensi infeksi ini berkembang mengikuti tren tuberkulosis.¹ Manifestasi klinis pada manusia yang disebabkan oleh NTM diklasifikasikan menjadi 4 sindrom klinis yaitu penyakit paru kronis, limfadenitis, penyakit kulit dan penyakit diseminata. Penyakit paru kronis merupakan manifestasi klinis tersering yang ditemukan.² Penyakit paru NTM memiliki gejala yang sama dengan tuberkulosis (TB) paru dengan pemeriksaan BTA sputum yang sama - sama positif sehingga sering dianggap dan diterapi sebagai TB paru. Penelitian di Mali yang mengevaluasi spesimen sputum pasien yang baru dikenal menderita TB, pasien yang tidak respon obat antituberkulosis (OAT) dan pasien yang mendapat terapi OAT lini kedua. Hasilnya didapatkan infeksi NTM 12% pada kasus baru, 18% pada kasus kronis, dan pada 28 kasus HIV didapatkan 10,71% terinfeksi oleh NTM.³

Mycobacterium avium complex (MAC) tercatat sebagai NTM terbanyak yang diisolasi pada pasien dengan penyakit paru NTM di Asia Timur. Sementara di Indonesia belum ada data epidemiologi yang mencatat prevalensi penyakit paru NTM.⁴ Faktor risiko terbanyak infeksi NTM antara lain bronkiektasis, PPOK, dan bekas TB serta penggunaan immunosupresan meningkatkan risiko penyakit paru NTM.^{5,6} Penyakit disseminata pada pasien HIV yang disebabkan oleh NTM terbanyak ditemukan pada pasien dengan jumlah CD4 dibawah 50 sel/mm³.⁷

Klasifikasi

Spesies NTM yang paling sering menyebabkan penyakit di Amerika Serikat adalah *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Mycobacterium fortuitum complex*, dan *Mycobacterium kansasii*.⁸ Secara umum *Mycobacterium avium complex* (MAC) merupakan spesies *Mycobacterium nontuberculosis* terbanyak penyebab infeksi saluran napas (67%) di timur laut Asia seperti Korea Selatan dan Jepang. *Rapidly growing mycobacterium* (RGM) seperti *M. fortuitum complex*, *M. abscessus*, *M. chelonae* merupakan spesies paling sering di Taiwan, Cina, dan Singapura. Prevalensi infeksi saluran napas yang disebabkan oleh NTM tipe *rapidly growing* merupakan prevalensi tertinggi kedua di Asia sebesar 16 %.⁴

Diagnosis Infeksi Paru Nontuberculosis Mycobacterium

Diagnosis penyakit paru NTM membutuhkan integrasi klinis, radiologis, dan data mikrobiologis. Gejala sering non spesifik seperti batuk kronis, peningkatan produksi sputum bahkan disertai hemoptisis, sesak napas, demam ringan, malaise dan penurunan berat badan. Infeksi paru NTM memiliki gejala yang sama dengan tuberkulosis (TB) paru, dan pemeriksaan Basil Tahan Asam (BTA) sputum yang sama - sama positif sering dianggap dan diterapi sebagai tuberkulosis paru. Diagnosis dapat dikonfirmasi oleh (1) Setidaknya dua kultur sputum yang positif (2) Satu kultur positif bilas bronkoskopik, atau (3) Biopsi transbronkial atau bagian paru lainnya dengan kultur NTM positif atau histopatologi yang kompatibel dengan peradangan granulomatososa atau Basil Tahan Asam, dan satu sputum positif atau kultur

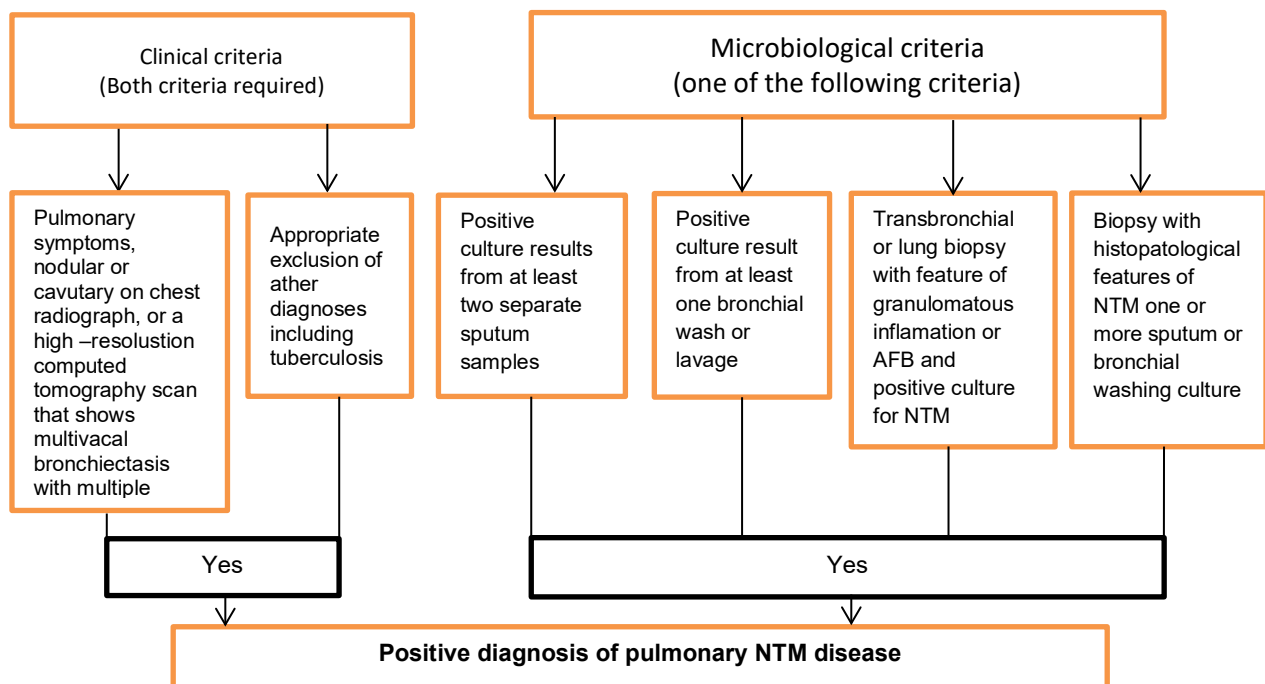
dari bilas bronkial untuk NTM tanpa mempertimbangkan strain mikobakterium.⁹

Nontuberculous mycobacterium memberi respon yang bervariasi terhadap tes tuberkulin, dan positif pada pewarnaan tahan asam. Gambaran patologisnya menyerupai gambaran patologis pada infeksi *M. tuberculosis* berupa granulomatososa. Pencitraan radiologi pada penyakit NTM paru yaitu bronkiektasis, lesi nodular, lesi kavitas, dan konsolidasi parenkim. Penyakit paru NTM memiliki dua manifestasi utama pada rontgen thoraks yaitu fibrokavitas dan bentuk bronkiektasis nodular. Pada penyakit paru NTM cenderung menyebabkan kavitas dengan dinding yang tipis sering melibatkan pleura tanpa kalsifikasi kelenjar getah bening, tidak ada atelektasis dan biasanya berlangsung lebih lambat dari TB paru.^{10,11}

Identifikasi Nontuberculous mycobacteria

Pemeriksaan serodiagnosis merupakan pemeriksaan yang berguna untuk diferensial NTM dan MTB. Kadar serum IgA antibodi untuk inti GPL antigen lebih tinggi di kedua penyakit paru MAB dan MAC.¹² Tes biokimia tradisional atau *high performance liquid chromatography* untuk identifikasi NTM mulai digantikan dengan metode molekuler seperti penyelidikan hibridisasi, *polymerase chain reaction* (PCR) *restriction fragment length polymorphism analysis*, *real-time PCR*, dan sequencing DNA. Gen sequencing adalah metode referensi untuk identifikasi spesies NTM dan dapat dilakukan untuk spesies yang jarang ditemui atau identifikasi yang tepat di tingkat subspecies. Tes *Nucleic acid amplification* (NAA) untuk deteksi *M. tuberculosis* sehingga dapat digunakan untuk menyingkirkan TB. Dibandingkan dengan BTA mikroskopis, pengujian NAA memiliki nilai prediksi positif yang lebih besar (> 95%) untuk MTB dengan spesimen BTA positif. Jika pulasan BTA positif dan NAA negatif, maka pasien menderita penyakit paru NTM.^{9,13}

Identifikasi cepat dan akurat dari MTB dan diferensiasi dari NTM pada kultur BTA positif adalah penting, terutama karena kultur terkait dengan isolasi NTM. Selain itu, *Immunochromatographic* berbasis tes MPT64 dan tes NAA telah digunakan untuk tujuan klinis laboratorium.¹³



Gambar 1. Rekomendasi American Thoracic Society (ATS)/ infectious Disease of America (IDSA) dalam Menegakkan Diagnosis Penyakit Paru NTM¹⁴

Kultur merupakan standar emas untuk konfirmasi laboratorium dari NTM dan diperlukan untuk identifikasi genotipe dan *drug susceptibility test* (DST). Media kultur yang digunakan sama dengan media untuk *M. tuberculosis*. Media padat termasuk media berbasis telur, seperti agar Lowenstein-Jensen, atau *agar-based* seperti media Middlebrook 7H10 dan 7H11. Kultur pada media padat memungkinkan untuk pengamatan morfologi koloni, tingkat pertumbuhan, kategorisasi spesies berdasarkan pigmentasi, dan kuantisasi dari organisme yang menginfeksi.⁹

Tatalaksana Penyakit Paru Nontuberculous *Mycobacteria*

Pengobatan infeksi NTM paru lebih rumit daripada pengobatan tuberkulosis. Terapi medikamentosa pada infeksi paru NTM tergantung pada spesies *Mycobacteria*. Spesies yang paling banyak ditemukan adalah MAC, *M. kansasii*, *M. malmoense*, dan *M. xenopi*. Terapi medikamentosa secara kontiniu diberikan sampai 12 bulan setelah didapatkan biakan sputum negatif.⁹

Rekomendasi pengobatan penyakit paru NTM saat ini berdasarkan pada *American Thoracic Society*

(ATS) tahun 2007 tampak pada tabel 1. ATS merekomendasikan untuk pengobatan infeksi MAC dengan nodul atau bronkiektasis, pemberian klaritromisin tiga kali seminggu (1.000 mg) atau azithromycin (500 mg), rifampin (600 mg) dan etambutol (25 mg/ kg). Untuk pengobatan penyakit paru MAC fibrokavitas diberikan regimen harian klaritromisin (1.000 mg) atau azitromisin (250 mg), rifampisin (600 mg) atau rifabutin (150-300 mg) dan etambutol (15 mg / kg) tiga kali seminggu. Kombinasi yang sama juga disarankan untuk NTM lain seperti *M. kansasii*, *M. malmoense* dan *M. xenopi*.¹⁵

Antibiotik golongan makrolida seperti azitromisin dan klaritromisin merupakan terapi dasar untuk infeksi paru MAC. Makrolida ini secara in vitro menunjukkan aktivitas klinis terhadap MAC, dan mampu mencapai penetrasi ke fagosit dan jaringan.

Rekomendasi menganjurkan terapi kombinasi makrolida (azitromisin atau klaritromisin), rifampin atau rifabutin, dan etambutol dengan atau tanpa aminoglikosida intravena. Pada pasien dengan bronkiektasis nodular, terapi tiga kali seminggu dengan "*triple therapy*" dengan makrolida, etambutol, dan rifampisin direkomendasikan dibanding pemberian

Tabel 1. Terapi penyakit paru *nontuberculous mycobacterium*¹⁵

Spesies	Recommendation antibiotic	Duration of therapy
<i>M. avium complex</i>	Non-cavitary nodular bronchiectatic form: Clarithromycin 1000 mg or azithromycin 500 mg Ethambutol 25 mg/kg TIW plus Rifampisin 600 mg TIW	12 months of negative sputum conversion
	Fibrocavitary form or cavitary nodular bronchiectatic form: Clarithromycin 1000 mg or azithromycin 250 mg daily plus Ethambutol 15 mg/kg daily plus Rifampisin 450-600 mg daily and/or streptomycin 10-15 mg/kg IM TIW or Amikasin 10-15 mg/kg IV TIW or Amikacin 10-15 mg/kg IV TIW	12 months of negative sputum conversion
<i>M. abscessus complex</i>	Amikacin 10-15 mg/kg IV daily plus Cefoxitin up to 12 g/IV or imipenem 1000-2000 mg IV daily Clarithromycin 1000 mg or azithromycin 250 mg daily plus	12 months of negative sputum conversion
<i>M. kansasii</i>	Isoniazid 5 mg/kg daily Rifampicin 10 mg/kg daily up to 600 mg daily plus Ethambutol 15 mg/kg daily or Clarithromycin 1000 mg or azithromycin 250 mg daily Rifampicin 10 mg/kg daily up to 600 mg daily plus Ethambutol 15 mg/kg daily	12 months of negative sputum conversion

TIW: three times weekly, IM: intramuscular, IV: intravenous

setiap hari untuk meningkatkan toleransi obat dan *cost effectiveness*. Untuk pasien dengan penyakit fibrokavitas, atau dengan penyakit berat direkomendasikan pemberian regimen harian dengan penambahan streptomisin atau amikasin dalam regimen terapi.⁹

Pembedahan dapat efektif dalam kasus resistensi obat yang signifikan atau kegagalan terapi farmakologi atau kasus dengan hemoptisis masif.¹⁶ Keberhasilan pengobatan dengan konversi sputum dapat dicapai pada 81%-100% dari pasien setelah bedah reseksi adjuvan. Meskipun tingkat keberhasilan pengobatan cukup tinggi, namun morbiditas akibat komplikasi pasca operasi didapatkan 7% -25% dan mortalitas 0% -3%.¹⁷ Prognosis yang lebih buruk ditemukan pada infeksi paru oleh MAC dengan mortalitas 25,6%.¹⁸

SIMPULAN

Nontuberculous mycobacteria (NTM) merupakan organisme patogen oportunistik yang dapat menyebabkan penyakit paru yang progresif. Diagnosis penyakit paru NTM ditegakkan berdasarkan manifestasi klinis, radiologis (fibrokavitas dan bronkiektasis nodular) dan kultur (standar emas). Antibiotik golongan makrolida merupakan terapi dasar untuk infeksi paru NTM. Pembedahan dilakukan pada

kasus gagal terapi dan hemoptisis masif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Da Costa, Falkinham III JO, Lopes ML, Barretto AR. Occurrence of nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in an endemic area of tuberculosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013;7(7): e2340.
2. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *International Journal of Infectious Diseases.* 2016; 45 :123–134.
3. Maiga M, Siddiqui S, Diallo S, Diarra B, Shea YR. Failure to recognize nontuberculous mycobacteria leads to misdiagnosis of chronic pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE.* 2012; 7(5): 1-7.
4. Simon S, van Ingen, Hsueh PR, Van Hung, Dekhuijzn PN, Boere Mj, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infection, eastern Asia. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 343-9.
5. Kotilainen, Valtonen V, Tukiainen, Poussa T, Eskola J, Järvinen A. Clinical findings in relation to mortality in non-tuberculous mycobacterial infections: patients with *Mycobacteria avium complex* have better survival than patients with

- other mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:1909–1918.
6. Dirac MA, Horan KL, Doody DR, Meschke JS, Jackson LA, Weiss NS, et al. Environment or host? A Case–control study of risk factors for mycobacteria avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(7); 684–691.
 7. Varley CD, Ku JH, Henkle E, Schafer SD, Winthrop KL. Disseminated Nontuberculous Mycobacteria in HIV-Infected Patients, Oregon, USA, 2007–2012. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(3):533-535.
 8. Restiawati NM, Burhan E. Diagnosis dan penatalaksanaan mycobacteria other than tuberculosis. *J Respir Indo*. 2011; 31: 156-164.
 9. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: Clinicians' perspectives. *Tuberc Respir Dis* 2016;79:74-84.
 10. Yuan MK, Chang CY, Tsai PH, Lee YM, Huang JW, Chang SC. Comparative chest computed tomography findings of non-tuberculous mycobacterial lung diseases and pulmonary tuberculosis in patients with acid fast bacilli smearpositive sputum. *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 65.
 11. Chu HQ, Li B, Zhao L, Huang DD, Zhang ZM, Xu JF. Chest imaging comparison between non-tuberculous and tuberculosis mycobacteria in sputum acid fast bacilli smearpositive patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 2429- 39.
 12. Jeong BH, Kim SY, Jeon K, Lee SY, Shin SJ, Koh WJ. Serodiagnosis of *mycobacteria avium* complex and *mycobacteria abscessus* complex pulmonary disease by use of IgA antibodies to glycopeptidolipid core antigen. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013; 51 (8): 2747–2749.
 13. Kwon YS, Koh JW. Diagnosis of pulmonary tuberculosis and nontuberculous mycobacterial lung disease in korea. *tuberc respir dis (seoul)*. 2014; 77(1):1–5.
 14. McGrath EE, McCabe J, Anderson PB. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary non-tuberculous mycobacteria infection. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(12):1947–1955.
 15. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/ IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367–416.
 16. Mitchell JD. Surgical approach to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med*. 2015;36:117-22.
 17. Kang HK, Park HY, Kim D, Jeong BH, Jeon K, Cho JH, et al. Treatment outcomes of adjuvant resectional surgery for nontuberculous mycobacterial lung disease. *BMC Infect Dis*. 2015;15:76
 18. Ito Y, Hirai T, Maekawa KI. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacteria avium-intracellulare complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:408–14.