

JURNAL TUBERKULOSIS INDONESIA

Diterbitkan Oleh
Perkumpulan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia

Pemimpin Umum
Ketua Umum PP PPTI

Pemimpin Redaksi
Dr. Tjandra Yoga Aditama, Sp.P, DTM&H, MARS

Dewan Redaksi
Dra. R. Bahrawi Wongsokusumo
Dr. Achmad Hudoyo, Sp.P
Dr. Ade Rusmiati, Sp.P
Dr. A Syakur Gani, Sp.P
Dr. Siti Nadia

Sekretariat Redaksi
Undang Zahar, SKM

Alamat Sekretariat Redaksi & Iklan
Jl. Sultan Iskandar Muda No.66 A
Kebayoran Lama Utara Jakarta 12240
Telp. 021 - 7397494; 7228125
Fax. 021 - 7397494
<http://www.ppti.info>, email: ppti66@yahoo.com

Terbit pertama kali Agustus 2004
Frekuensi Terbit Dua Kali Setahun

Petunjuk Untuk Penulis

Redaksi menerima naskah yang hanya ditujukan untuk Jurnal Tuberkulosis Indonesia (JTI) dalam bahasa Indonesia/Inggris, dengan ketentuan sebagai berikut :

Pedoman Umum

- Naskah adalah karangan asli
- Naskah belum pernah diterbitkan sebelumnya dalam bentuk dan media/jurnal apapun.
- Seluruh isi naskah adalah tanggung jawab penulis
- Naskah yang telah dikirim menjadi hak redaksi, dan seluruh isinya tidak dapat direproduksi kembali untuk publikasi dalam bentuk apapun tanpa seizin redaksi
- Redaksi berhak untuk melakukan proses penyuntingan naskah, dalam bentuk gaya, bentuk, tampilan, dan kejelasan isi, tanpa harus mengubah isi naskah.
- Redaksi berhak untuk meminta penulis untuk memperbaiki isi dan bentuk tulisan.
- Naskah yang tidak dimuat, akan dikembalikan kepada penulis apabila ada permintaan sebelumnya.
- Naskah menggunakan bahasa Indonesia baku, yang efektif dan efisien. Atau dalam keadaan tertentu, naskah dapat dibuat dalam bahasa Inggris dengan ejaan yang standar.

Naskah

- Naskah diketik dengan spasi ganda, dengan jarak tepi-tepi kertas 2,5 cm dan menggunakan ukuran kertas A4 (21 X 30 cm)
- Naskah dapat dikirim ke redaksi dalam bentuk disket berupa copy file dari naskah tersebut.

Kelengkapan Naskah

- Naskah dikirim ke alamat sekretariat redaksi Jurnal Tuberkulosis Indonesia:
Jl. Sultan Iskandar Muda No.66 A Kebayoran Lama Utara Jakarta 12240 Telp. (021) 7397494, atau via **email** : pti66@yahoo.com
- Naskah dikirim dalam 2 berkas salinan (print-out) yang tersusun sesuai urutan: 1) halaman judul, 2) abstrak, 3) abstrak dalam bahasa Inggris termasuk key words, 4) isi, 5) ucapan terima kasih bila ada, 6) daftar pustaka, 7) tabel-tabel, 8) gambar/ilustrasi dan foto berikut keterangannya.
- Naskah disampaikan dalam bentuk disket dengan program MS-Word.

Halaman Judul dan Penulis

- Judul makalah ditulis lengkap, dan tidak menggunakan singkatan
- Nama penulis ditulis lengkap dengan gelar akademis
- Nama departemen dan institusi
- Alamat korespondensi penulis

Abstrak

Dibuat dalam bahasa Indonesia dan Inggris, secara terstruktur yang memuat inti pendahuluan; subjek dan metode; hasil; dan kesimpulan penulis. Abstrak tidak lebih dari 250 kata.

Tabel dan Gambar

- Tabel dan gambar disajikan dalam lembar terpisah, dan telah disebutkan letaknya dalam narasi naskah.
- Judul tabel diletakkan di atas dan setiap tabel.
- Setiap singkatan pada tabel diberi keterangan sesuai urutan alfabet berupa catatan kaki dibawah tabel atau gambar
- Gambar, tabel atau foto, harus diberi keterangan secara informatif sehingga mudah untuk dimengerti
- Permintaan pemuatan gambar berwarna dikenakan biaya reproduksi

Daftar Pustaka

- Daftar rujukan dibuat sesuai dengan ketentuan Vancouver.
- Daftar rujukan tidak lebih dari 25 buah, dan merupakan rujukan terbaru dalam satu dekade terakhir
- Setiap rujukan diberi nomor sesuai urutan dalam narasi naskah
- Nama jurnal disingkat seperti tercantum dalam Index Medicus
- Rujukan yang telah masuk dalam naskah, namun belum diterbitkan dalam satu jurnal ditulis sesuai aturan dan ditambahkan : In press.

Contoh Penulisan Daftar Rujukan

1. Artikel jurnal baku. Contoh: Aditama.TJ.Y, Priyanti ZS, Tuberkulosis, Diagnosis, Terapi dan Masalahnya, Lab. Mikrobiologi RSUP Persahabatan/WHO Collaborating Center for Tuberculosis, Edisi 3, 2000, hal 32-80.
2. Organisasi sebagai penulis. Contoh: Bureau of Tuberculosis Control. Clinical policies and protocols. 3rd ed. New York, NY: New York City Department of Health, 1999.
3. Tanpa nama penulis. Contoh: Tuberculosis in South Africa (editorial). A Kalvin 1993; 74:5
4. Penulis perorangan. Contoh: Wallgreen A. Primary pulmonary tuberculosis in childhood.; 2nd ed. California: Aicon Publishers; 1985
5. Bab dalam buku. Contoh: Rock JA, Surgical Condition of the Vaginal and Urethra, te Linde's Operative Gynecology Eighth Edition, New York; Ralf press;1995. p. 911-938

Perkembangan Teknologi, Perkembangan Kuman

Tuberkulosis hingga kini masih jadi masalah kesehatan utama di dunia. Berbagai pihak coba bekerja bersama untuk memeranginya. Bahkan penyakit ini akhirnya “mampu” menggalang dana dari beberapa tokoh dunia seperti Bill Gates dan George Soros, sehingga terbentuk yang dikenal dengan GF ATM (*Global Fund against AIDS, TB and Malaria*) yang antara lain juga diterima oleh program penanggulangan tuberkulosis di negara kita.

Berbagai kemajuan telah dicapai, antara lain program DOTS dimana Indonesia hampir mencapai target 70/85, artinya sedikitnya 70% pasien TB berhasil ditemukan dan sedikitnya 85% diantaranya berhasil disembuhkan. Di Indonesia juga diperkenalkan beberapa program seperti HDL (*Hospital DOTS Linkage*) yang melakukan program DOTS di RS, PPP (*public private partnership*) atau PPM (*public private mix*) yang melibatkan sektor *private* dalam penanggulangan TB di negara kita, Juga akan dilakukan program DOTS plus untuk menangani MDR TB. Kita tentu berharap agar berbagai upaya ini memberi hasil yang optimal dan untuk itu perlu melibatkan semua *stake holder* secara aktif dengan memberi peran dan kesempatan kepada semua pihak secara jelas.

Sementara itu, teknologi juga terus berkembang. Dalam JTI kali ini ditampilkan tulisan Kenyo Rini dkk tentang uji tuberkulin yang sudah sejak 100

tahun lalu dikenal dapat mendeteksi infeksi tuberkulosis. Uji tuberkulin merupakan salah satu dasar kenyataan bahwa infeksi oleh M.tb akan menyebabkan reaksi *delayed-type hypersensitivity* (DTH) terhadap komponen antigen yang berasal dari ekstrak M.tb atau tuberkulin. Reaksi tuberkulin merupakan reaksi DTH. Protein tuberkulin yang disuntikkan di kulit, kemudian diproses dan dipresentasikan ke sel dendritik/Langerhans ke sel T melalui molekul *major histocompatibility complex* (MHC)-II. Sitokin yang diproduksi oleh sel T, akan membentuk molekul adhesi endotel. Monosit keluar dari pembuluh darah dan masuk ke tempat suntikan yang berkembang menjadi makrofag. Produk sel T dan makrofag menimbulkan edema dan bengkak. Test kulit positif maka akan tampak edema lokal atau infiltrat maksimal 48-72 jam setelah suntikan.

Nah, tulisan lain di JTI kali ini oleh Ahmad Subagyo dkk menjelaskan salah satu teknologi terbaru untuk mendeteksi infeksi, yaitu interferon gamma. Dasar pemikirannya antara lain adalah bahwa *Mycobacterium tuberculosis* dalam makrofag akan dipresentasikan ke sel Th (T helper) 1 melalui *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II. Sel Th1 selanjutnya akan mensekresi IFN γ yang akan mengaktifkan makrofag sehingga dapat menghancurkan kuman yang telah difagosit. Sitokin IFN- γ yang disekresi oleh Th1 tidak hanya berguna untuk meningkatkan kemampuan makrofag melisis

kuman tetapi juga mempunyai efek penting lainnya yaitu merangsang sekresi *tumor necrosis factor* (TNF) α oleh sel makrofag. Hal ini terjadi karena substansi aktif dalam komponen dinding sel kuman yaitu *lipoarabinomannan* (LAM) yang dapat merangsang sel makrofag memproduksi TNF- α . Respons DTH pada infeksi TB ditandai dengan peningkatan sensitiviti makrofag tidak teraktivasi terhadap efek toksik TNF- α . IFN γ inilah yang kemudian dideteksi sebagai petanda telah terjadi reaksi imun akibat infeksi tuberkulosis.

Tulisan interferon gamma merupakan salah satu contoh perkembangan teknologi dalam tuberkulosis, dalam hal ini dibidang diagnosis. Tetapi, nampaknya yang berkembang bukan hanya teknologi, sang kuman pun ikut "berkembang" pula. Dalam bulan September 2006 ini WHO menyampaikan bahwa dunia kini menghadapi jenis kuman TBC baru, yang disebut XDR. Begitu bahayanya jenis kuman ini sampai disebutkan bahwa ""XDR TB IS VERY SERIOUS - WE ARE POTENTIALLY GETTING CLOSE TO A BACTERIA THAT WE HAVE NO TOOLS, NO WEAPONS AGAINST"

Untuk mengenal XDR, maka kita perlu kenal dulu MDR. Tuberkulosis diobati dengan 5 atau 6 obat utama yang disebut lini pertama, misalnya Rifampisin, IHN, pirazinamid dll. Kalau tidak mempan dengan obat lini pertama maka ada obat lini ke dua, misalnya quinolone, sikloserin, kanamisin dll. Nah, MDR (multi drug resistance)(resistensi ganda -RG) adalah kuman TBC yang sudah kebal terhadap obat lini pertama, khususnya rifampisin, INH. Untuk MDR ini pengobatannya sudah amat susah, amat mahal dan banyak efek sampingnya. MDR cukup banyak

ditemui sehari-hari di Indonesia. Tulisan Armen Muchtar dalam JTI kali ini menjelaskan berbagai obat lini kedua yang mungkin dapat dipakai dalam penanganan MDR TB. Antara lain disebutkan bahwa regimen pengobatan pada penderita tuberkulosis yang resisten terdiri atas OAT primer yang masih sensitif, ditambah dengan salah satu fluorokinolon, OAT suntik (biasanya amikacin) dan dua atau lebih OAT sekunder oral (thioacetazone, PAS, ethionamide, cycloserine. Juga jelas disebutkan bahwa karena tingginya ancaman kegagalan pengobatan dan tingginya biaya pengobatan MDR-TB, jalan yang terbaik adalah menekan sekecil mungkin terjadinya kasus MDR-TB melalui peningkatan kemanfaatan pengobatan penyakit tuberkulosis melalui program DOTS

Ternyata kuman makin "pintar". Setelah kebal/tidak dapat dibunuh dengan obat rifampisin, INH., mereka juga bisa kebal dengan semua obat lini pertama, jenis kuman ini disebut *super strain*, yang juga sudah ditemukan di Indonesia. Nah, yang paling menakutkan adalah XDR, yaitu *extreme drug resistance*, atau *extensive drug resistance*, yaitu kuman MDR yang juga kebal terhadap 3 atau lebih obat lini ke dua. Inilah yang paling mengkhawatirkan. Apalagi, dibulan September 2006 ini dilaporkan di salah satu daerah di Afrika Selatan bahwa 52 dari 53 pasien XDR (yang juga HIV +) ternyata meninggal dalam waktu 25 hari, dan praktis tidak ada obatnya.

Data lain XDR ini :

- sedikitnya 2 dari 52 pasien yang meninggal dengan XDR TB dalam 25 hari di Afrika Selatan adalah petugas kesehatan (dokter dan perawat)

- dari 18,000 sample yang diamari CDC & WHO maka 20% adalah MDR dan 2% XDR
- 4 % dari MDR TB di Amerika adalah XDR
- 19 % dari MDR TB di Latvia adalah XDR
- 15 % dari MDR TB di Korea Selatan adalah XDR

Issue XDR juga diangkat sebagai laporan utama salah satu Jurnal Kedokteran paling terkemuka di dunia - yaitu **Lancet** edisi 16 - 22 Septeber 2006. Dulu, MDR juga dimulai dengan hanya terjadi di Sovyet saja, sekarang di dunia ada 425.000 kasus baru MDR setahunnya, termasuk di Indonesia. Sekarang XDR baru ada di beberapa negara, kita tidak tahu bagaimana perkembangannya kelak, apakah akan masuk negara kita juga atau tidak. Juga dilaporkan ada kuman TBC strain Beijing yang ternyata mudah MDR, dan mungkin juga mudah XDR

Dunia makin berkembang, penyakit makin berkembang, kuman pun makin berkembang. Butuh pengetahuan yang juga terus berkembang untuk dapat menanganinya dengan baik.

Tjandra Yoga Aditama
Pimpinan Redaksi
Jurnal Tuberkulosis Indonesia

Daftar Pustaka

1. Kenyo Rini & Eddy Suryanto. Uji Tuberkulosin. JTI 2006; Vol. 3 No. 2, Hal. 1
2. Ahmad Subagyo, Tjandra Yoga Aditama, Dianati Kusumo Sutoyo, Lia G Partakusuma. Pemeriksaan Interferon gamma dalam darah untuk deteksi infeksi tuberkulosis. JTI 2006; Vol. 3 No. 2, Hal. 6
3. Armen Muchtar. Farmakologi Obat Antituberkulosis (OAT) Sekunder. JTI 2006; Vol. 3 No. 2, Hal. 24
4. XDR TB, extensive drug resistant TB. Awareness and Emergency Response. Short Briefing Note. WHO Stop TB Partnership, September 2006.

Uji Tuberkulin

Kenyorini, Suradi, Eddy Surjanto

Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS / RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Segera setelah ditemukan basil TB, Robert Koch mengambil konsentrat steril dari biakan cair yang sudah mati disebut dengan nama *tuberculin*.¹ Uji tuberkulin adalah salah satu metode yang digunakan untuk mendiagnosis infeksi TB. Ini sering digunakan untuk skrening individu dari infeksi laten dan menilai rata-rata infeksi TB pada populasi tertentu. Uji tuberkulin dilakukan untuk melihat seseorang mempunyai kekebalan terhadap basil TB, sehingga sangat baik untuk mendeteksi infeksi TB. Tetapi uji tuberkulin ini tidak dapat untuk menentukan M.tb tersebut aktif atau tidak aktif (latent). Oleh sebab itu harus dikonfirmasi dengan ada tidaknya gejala dan lesi pada foto thorak untuk mengetahui seseorang tersebut terdapat infeksi TB atau sakit TB.²

Tuberkulin

Uji tuberkulin merupakan salah satu dasar kenyataan bahwa infeksi oleh M.tb akan menyebabkan reaksi *delayed-type hypersensitivity* terhadap komponen antigen yang berasal dari ekstrak M.tb atau tuberkulin. Ada 2 perusahaan yang memproduksi tuberkulin (PPD) yaitu PPD dari USA : Parke-Davis (Aplisol) dan Tubersol. PPD yang dipakai ada 2 jenis yaitu PPD-S dibuat oleh Siebert dan Glenn tahun 1939 yang sampai sekarang digunakan sebagai standart Internasional. Sebagai dosis standart adalah 5 Tuberkulin Unit (TU) PPD-S yang diartikan

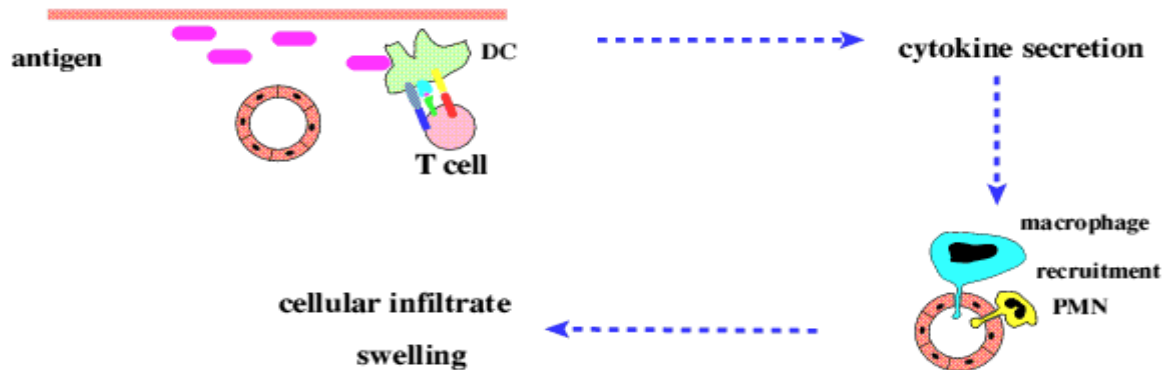
aktivitas uji tuberkulin ini dapat mengekskresikan 0.1 mg/0.1 ml PPD-S. Dosis lain yang pernah dilaporkan adalah dosis 1 dan 250 TU, tetapi dosis ini tidak digunakan karena akan menghasilkan reaksi yang kecil dan membutuhkan dosis yang besar. PPD jika diencerkan dapat diabsorpsi oleh gelas dan plastik dalam jumlah yang bervariasi, sehingga untuk menghindarinya didalam sediaan PPD ditambah dengan Tween 80 untuk menghindari sediaan tersebut terabsorpsi.^{2,3} Standart tuberkulin ada 2 yaitu PPD-S dan PPD RT 23, dibuat oleh Biological Standards Staten, Serum Institute, Copenhagen, Denmark. Dosis standart 5 TU PPD-S sama dengan dosis 1 / 2 TU PPD RT 23.⁴ WHO merekomendasikan penggunaan 1 TU PPD RT 23 Tween 80 untuk penegakan diagnosis TB guna memisahkan terinfeksi TB dengan sakit TB.⁵

Imunologi

Reaksi uji tuberkulin yang dilakukan secara intradermal akan menghasilkan hipersensitiviti tipe IV atau *delayed-type hypersensitivity* (DTH).⁶ Masuknya protein TB saat injeksi akan menyebabkan sel T tersensitisasi dan menggerakkan limfosit ke tempat suntikan. Limfosit akan merangsang terbentuknya indurasi dan vasodilatasi lokal, edema, deposit fibrin dan penarikan sel inflamasi ke tempat suntikan seperti tampak pada gambar 2.⁷⁻⁹

DTH : Delayed-Type Hypersensitivity

Type IV Hypersensitivity



Gambar 1. Hipersensitiviti tipe IV

Dikutip dari 8

Reaksi tuberkulin merupakan reaksi DTH. Protein tuberkulin yang disuntikkan di kulit, kemudian diproses dan dipresentasikan ke sel dendritik/Langerhans ke sel T melalui molekul MHC-II. Sitokin yang diproduksi oleh sel T, akan membentuk molekul adhesi endotel. Monosit keluar dari pembuluh darah dan masuk ke tempat suntikan yang berkembang menjadi makrofag. Produk sel T dan makrofag menimbulkan edema dan bengkak. Test kulit positif maka akan tampak edema lokal atau infiltrat maksimal 48-72 jam setelah suntikan.⁸

Cara Pemberian dan Pembacaan

Uji tuberkulin dilakukan dengan injeksi 0,1 ml PPD secara intradermal (dengan metode Mantoux) di volar / permukaan belakang lengan bawah.¹⁰ Injeksi tuberkulin menggunakan jarum gauge 27 dan spuit tuberkulin, saat melakukan injeksi harus

membentuk sudut 30° antara kulit dan jarum. Penyuntikan dianggap berhasil jika pada saat menyuntikkan didapatkan indurasi diameter 6-10 mm. Uji ini dibaca dalam waktu 48-72 jam setelah suntikan. Hasil uji tuberkulin dicatat sebagai diameter indurasi bukan kemerahan dengan cara palpasi. Standarisasi digunakan diameter indurasi diukur secara transversal dari panjang axis lengan bawah dicatat dalam milimeter.^{2,11-12}

Interpretasi Uji Tuberkulin

Untuk menginterpretasikan uji tuberkulin dengan tepat, harus mengetahui sensitiviti dan spesivisiti juga uji ramal positif dan uji ramal negatif. Seperti pada uji diagnostik lain, uji tuberkulin mempunyai sensitiviti 100% dan spesivisiti 100%. Uji tuberkulin dilaporkan mempunyai uji ramal positif dan negatif 10-25% seperti tampak pada tabel 2.^{2,12}

Tabel 3. Faktor penyebab false positif dan negatif.

Faktor yang berhubungan dengan orang yang dilakukan pemeriksaan

- Infeksi virus, bakteri, jamur
- Vaksinasi virus hidup
- Ketidakseimbangan metabolik seperti CRF
- Rendahnya status protein
- Penyakit yang mempengaruhi organ limfoid
- Obat
- Usia
- Stress

Faktor yang berhubungan dengan tuberkulin yang digunakan

- Terkontaminasi

Faktor yang berhubungan dengan metode penyuntikan

- Injeksi subcutan
- Penyuntikan yang lambat setelah jarum masuk intradermal
- Tempat injeksi tertutup dengan skin test lain
- Injeksi bersamaan dengan antigen lain

Faktor yang berhubungan dengan pencatatan hasil dan pembacaan

- Pembaca yang tidak handal
- Bias
- Kesalahan dalam membaca

Dikutip dari 2

Hasil uji tuberkulin negatif dapat diartikan sebagai seseorang tersebut tidak terinfeksi dengan basil TB. Selain itu dapat juga oleh karena terjadi pada saat kurang dari 10 minggu sebelum imunologi seseorang terhadap basil TB terbentuk. Jika

terjadi hasil yang negatif maka uji tuberkulin dapat diulang 3 bulan setelah suntikan pertama.¹³⁻¹⁷

Hasil uji tuberkulin yang positif dapat diartikan sebagai seseorang tersebut sedang terinfeksi basil TB. Terpenting disini adalah jika seseorang sedang terinfeksi M.tb apakah sedang terinfeksi atau sakit TB. Sehingga guideline ACHA menyebutkan jika hasil uji tuberkulin positif maka harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan foto toraks dan pemeriksaan dahak. Jika hasil foto toraks tersebut normal maka dapat dilakukan pemberian terapi TB laten, tetapi jika hasil foto toraks terjadi kelainan dan menunjukkan ke arah TB maka dapat dimasukkan dalam M.tb aktif.¹⁸⁻²⁰

Spesivisiti uji tuberkulin dapat berubah menjadi 95-99% tergantung dari prevalensi infeksi bukan TB pada suatu populasi. Jika spesivisiti turun akan meningkatkan resiko *cross-reaction*. Curley mendapatkan spesivisiti uji tuberkulin meningkat dengan meningkatnya cut off point dengan 15 mm.¹² Manuhutu mendapatkan cut off point antara *reactor* dan *non-reactor* 12 mm.²¹

Pembacaan uji tuberkulin dilakukan dalam waktu 48-72 jam, tetapi dianjurkan untuk 72 jam. Hasil yang dilaporkan adalah indurasi lokal (bukan kemerahan) dengan palpasi, diameter transversal dan dicatat dalam millimeter. Interpretasi ukuran diameter uji tuberkulin seperti pada tabel^{2,11-15,22}

Dengan dasar sensitiviti dan spesivisiti, prevalensi TB masing-masing kelompok dapat dibedakan. Terdapat 3 cut-off point yang direkomendasikan untuk mengartikan reaksi uji tuberkulin seperti tampak pada tabel 4.^{7,23}

Tabel 4. Interpretasi ukuran diameter reaksi uji tuberkulin.

- **Indurasi ≥ 5 mm**
 - a. *Close contac* dgn individu yang diketahui/suspek TB dalam waktu 2 tahun.
 - b. Suspek TB aktif dengan bukti dari klinis dan radiologis.
 - c. Terinfeksi HIV.
 - d. Individu dengan perubahan radiologis berupa fibrotik, tanda TB.
 - e. *Close contac* dgn individu yang diketahui/suspek TB dalam waktu 2 tahun.
 - f. Suspek TB aktif dengan bukti dari klinis dan radiologis.
 - g. Terinfeksi HIV.
 - h. Individu dengan perubahan radiologis berupa fibrotik, tanda TB.
 - i. Individu yang transplantasi organ dan *imuncompromised*.

- **Indurasi ≥ 10 mm**
 - a. Datang dari daerah dengan prevalensi tinggi TB.
 - b. Individu dengan HIV negatif tetapi pengguna napza.
 - c. Konversi uji tuberkulin menjadi 10 mm dalam 2 tahun
 - d. Individu dengan kondisi klinis yang merupakan resiko tinggi TB :
 - DM
 - Malabsorpsi
 - CRF
 - Tumor di leher dan kepala
 - Leukemia, lymphoma
 - Penurunan BB > 10%
 - Silikosis

- **Indurasi ≥ 15 mm**

- a. Bukan resiko tinggi tertular TB
- b. Konversi uji tuberkulin menjadi > 15 mm setelah 2 tahun

Dikutip dari 24

Vaksinasi BCG Terhadap Uji Tuberkulin

Imunisasi BCG secara luas digunakan untuk mencegah TB yang berat. Data yang didapat menyatakan bahwa BCG dapat memproteksi TB secara luas dan meningitis TB meskipun tidak dapat melawan TB pada anak dan dewasa. Imunisasi BCG dapat menyebabkan reaksi uji tuberkulin menjadi positif tetapi keadaan ini berlangsung selama beberapa tahun setelah BCG diberikan. Reaksi ini umumnya kecil (< 6mm). Jika reaksi uji tuberkulin dengan ukuran yang lebih besar dapat menggambarkan positif atau abnormal, yang diartikan sebagai seseorang tersebut terpapar dengan basil TB, terdapat antibodi terhadap basil TB dan sewaktu-waktu dapat menjadi aktif.^{2,24-25}

Daftar Pustaka

1. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patient with negative sputum smear result. *Chest* 2001;120:349-55.
2. The tuberkulin (Mantoux) skin test. Available at http://www.nt.gov.au/health/cdc/fact_sheets/tb_skin_test_factsheet.pdf. Accessed December 18 2005.
3. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;(161).p.1376-95.

4. Tuberkulin testing. Available at <http://www.11openmed.nec.in/424/01/NPITSH80.0.PDF>. Accessed December 23 2005.
5. Drapper P and Dafee M. The cell envelope of mycobacterium tuberculosis with special reference to the capsule and outer permeability barrier. In : Cole ST, Eisenach KD, Mc Murray DN, Jacobs WR. Eds. Tuberculosis and the tubercle bacillus. Washington: ASM Press; 2005.p.261-85.
6. Standardization of Mantoux test. Indian Pediatrics 2002;39:404-6.
7. Martin G, Lazarus A. Epidemiology and diagnosis of tuberculosis. Postgraduate Medicine. 2000;108(2).
8. A new look at the immunology of tuberculosis. Ind.J.Tub.1997.
9. Hypersensitivity and chronic inflammation. Available at http://www.immuno.pdth.com.ac.uk/~immuno/part1/lec13/lec13_97.html. Accessed December 23 2005
10. Tuberculosis. Todar's Online Textbook of Bacteriology 2005.
11. Diagnostic procedure : TB test. Available at <http://www.dhss.mo.gov/TBManual/file2.pdf>. Accessed December 21 2005.
12. Mantoux tuberkulin skin test video transcript and facilitator notes. Available at <http://www.vdh.state.va.us/cpi/tb/CDCSTBd.pdf>. Accessed December 18 2005.
13. Curley C. New guidelines: what to do about an unexpected positive tuberkulin skin test. Available at <http://www.ccjm.org/pdffiles/curley103.pdf>. Accessed December 17 2005.
14. Mantoux tuberkulin skin testing. Available at http://www.epi.state.nc.us/epi/gcdc/tb/tbmanual_2004/chapter%20II.pdf.
15. Diagnosis of TB infection: The tuberkulin skin tests. Available at <http://www.phppo.cdc.gov/PHTN/tbmodules/modules1-5/m3/3-m-12.htm>.
16. Tuberkulin skin testing. Available at http://www.phac.aspc.gc.ca/publicat/ccdr_rmt_e/96vol22/22s1appb_c.html. Accessed December 20 2005.
17. Understanding positive PPD skin test after BCG vaccination. Available at <http://www.Google.com>. Accessed December 22 2005.
18. Information on tuberkulin skin testing. Available at [http://www.wdghu.org/wellnet/manuals/HealthProtocolPolicyManual/form/facIsheets/TB/HPDTB\(FS\)7%20TBskintestchart.pdf](http://www.wdghu.org/wellnet/manuals/HealthProtocolPolicyManual/form/facIsheets/TB/HPDTB(FS)7%20TBskintestchart.pdf). Accessed December 23 2005.
19. Tuberculosis screening of college and university students. Available at http://www.acha.org/info_resources/tb_statement.pdf. Accessed December 21 2005
20. Tuberkulin skin tests. Available at <http://www.google.com>. Accessed December 22 2005.
21. Manuhutu EJ. Pengaruh levamisol dalam peningkatan efektivitas pengobatan TB paru pasca primer. Disertasi.1999.
22. Tuberculosis skin test fact sheet. Available at <http://www.lungusa.org/site/pp.asp?c=dvlu90DE&b=35813>. Accessed December 22 2005.
23. Tuberculosis and mycobacteria other than tuberculosis (MOTT).
24. The tuberkulin (Mantoux) skin test. Available at http://www.nt.gov.au/health/cdc/fact_sheets/tb_skintest_factsheet.pdf. Accessed December 18 2005.
25. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;(161).p.1376-95.

Pemeriksaan Interferon-gamma Dalam Darah Untuk Deteksi Infeksi Tuberkulosis

**Ahmad Subagyo*, Tjandra Yoga Aditama*,
Dianiati Kusumo Sutoyo*, Lia G Partakusuma****

* *Bagian Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI – RS Persahabatan, Jakarta*

** *Laboratorium Patologi Klinik RS Persahabatan, Jakarta*

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan baik di Indonesia maupun di dunia dan merupakan penyebab utama kematian.¹ Sekitar 8 juta kasus baru terjadi setiap tahun di seluruh dunia dan diperkirakan sepertiga penduduk dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) secara laten.² Kemampuan untuk mendeteksi secara akurat infeksi M.tb menjadi sangat penting untuk mengendalikan epidemi tersebut.³ Cara yang cepat untuk mendeteksi infeksi M.tb akan membantu mempercepat diagnosis dini pada pasien yang secara klinis tersangka tuberkulosis dan segera diikuti penatalaksanaan yang tepat.⁴

Infeksi TB telah dapat dideteksi sejak lebih dari 100 tahun yang lalu dengan uji tuberkulin (tuberculin skin test / TST), yaitu menilai respons imun seluler yang ditimbulkan oleh suntikan intradermal *purified protein derivate* (PPD) tuberkulin.⁵ Penggunaan secara tepat uji tuberkulin memerlukan pengetahuan tentang antigen (tuberkulin), dasar reaksi imunologik terhadap antigen tersebut, teknik penyuntikan serta pembacaan uji.⁶ Uji tuberkulin saat ini merupakan satu-satunya metode yang digunakan secara luas untuk menentukan seseorang sudah terinfeksi TB pada mereka yang secara klinis tidak

menderita TB. Saat ini antigen untuk uji tuberkulin tidak 100% sensitif dan spesifik mendeteksi infeksi M.tb namun belum ada metode diagnostik lebih baik lainnya yang digunakan secara luas.⁵

Pemeriksaan *in vitro* saat ini telah diteliti sebagai alternatif terhadap uji tuberkulin berupa pemeriksaan interferon gamma (IFN- γ). Produksi IFN- γ menunjukkan aktivasi sistem imun seluler, serupa dengan konsep uji tuberkulin.⁷ Interferon gamma merupakan faktor imunoregulator penting yang mempunyai efek multipel terhadap perkembangan, kematangan dan fungsi sistem imun.⁸

Mekanisme Proteksi Imun

Tubuh manusia mempunyai suatu sistem imun yang bertujuan melindungi tubuh dari serangan benda asing seperti kuman, virus dan jamur. Sistem tersebut terdiri atas berbagai macam sel dan molekul protein yang sanggup membedakan antara *self antigen* dan *nonself antigen*. Setelah sistem imun dibangkitkan terhadap suatu antigen asing, sistem tersebut akan mempunyai *memory* atau daya ingat dan akan melakukan respons yang lebih spesifik serta lebih aktif jika antigen tersebut masuk ke dalam tubuh untuk kedua kalinya.⁹

Respons imun proteksi utama terhadap kuman intraseluler adalah *cell mediated immunity* (CMI) atau imuniti seluler.^{10,11} Imuniti seluler terdiri atas dua tipe reaksi yaitu fagositosis (oleh makrofag teraktivasi) dan lisis sel terinfeksi (oleh limfosit T sitolitik).¹² Kuman yang masuk ke alveoli akan ditelan dan sering dihancurkan oleh makrofag alveoler.¹³ Secara imunologis, sel makrofag dibedakan menjadi makrofag normal dan makrofag teraktivasi. Makrofag normal berperan pada pembangkitan daya tahan imunologis nonspesifik, dilengkapi dengan kemampuan bakterisidal atau bakteristatik terbatas. Makrofag ini berperan pada daya tahan imunologis bawaan (*innate resistance*). Sedang makrofag teraktivasi mempunyai kemampuan bakterisidal atau bakteristatik sangat kuat yang merupakan hasil aktivasi sel T sebagai bagian dari respons imun spesifik (*acquired resistance*).^{10,14}

Sel T adalah mediator utama pertahanan imun melawan *M.tb*.¹⁵ Secara imunofenotipik sel T terdiri dari limfosit T *helper*, disebut juga *clusters of differentiation 4* (CD4) karena mempunyai molekul CD4⁺ pada permukaannya, jumlahnya 65% dari limfosit T darah tepi. Sebagian kecil (35%) lainnya berupa limfosit T supresor atau sitotoksik, mempunyai molekul CD8⁺ pada permukaannya dan sering juga disebut CD8.¹⁶ Sel T *helper* (CD4) berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel T *helper* 1 (Th1) dan sel T *helper* 2 (Th2). Subset sel T tidak dapat dibedakan secara morfologik tetapi dapat dibedakan dari perbedaan sitokin yang diproduksi.^{17,18} Sel Th1 membuat dan membebaskan sitokin tipe 1 meliputi IL-2, IL-12, IFN- γ dan tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α). Sitokin yang dibebaskan oleh Th1 adalah aktivator yang efektif untuk membangkitkan respons imun

seluler melalui pola Th1. Sel Th2 membuat dan membebaskan sitokin tipe 2 antara lain IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, dan IL-10. Sitokin tipe 2 menghambat proliferasi sel Th1, sebaliknya sitokin tipe 1 menghambat produksi dan pembebasan sitokin tipe 2.^{10,17,19}

Interaksi antara pejamu dan kuman dalam setiap lesi merupakan kelainan yang berdiri sendiri dan tidak dipengaruhi oleh lesi lainnya.^{13,20} Senjata pejamu dalam interaksi tersebut adalah makrofag teraktivasi dan sel sitotoksik. Makrofag teraktivasi dapat membunuh atau menghambat kuman yang ditelannya. Sel sitotoksik dapat secara langsung maupun tidak langsung membunuh makrofag tidak teraktivasi yang berisi kuman TB yang sedang membelah secara aktif dalam sitoplasmanya.²¹ Kematian makrofag tidak teraktivasi akan menghilangkan lingkungan intraseluler (tempat yang baik untuk tumbuh), diganti dengan lingkungan ekstraseluler berupa jaringan perkijuan padat (nekrotik) yang akan menghambat pertumbuhan kuman.²⁰

Senjata kuman dalam interaksi tersebut adalah kemampuan untuk membelah secara logaritmik dalam makrofag tidak teraktivasi, misalnya dalam monosit yang baru saja migrasi dari aliran darah ke tempat infeksi. Senjata lainnya adalah kemampuan untuk membelah (kadang sangat cepat) dalam bahan perkijuan cair. Ketika kuman sedang membelah ekstraseluler dalam perkijuan cair, sejumlah besar antigen yang dihasilkannya menyebabkan nekrosis jaringan lebih banyak, erosi dinding bronkus, pembentukan kaviti dan selanjutnya penyebaran kuman ke dalam saluran napas.^{13,20}

Fase Pembentukan Respons Imun

Selama beberapa hari atau minggu awal infeksi TB primer, respons kompleks sedang disiapkan oleh pejamu. Walaupun lekosit polimorfonuklear (PMN) telah aktif pada awal inflamasi namun mereka tidak bekerja dengan baik. Respons humoral atau antibodi yang biasanya merupakan pusat pertahanan terhadap bakteri patogen, peranannya bisa diabaikan dalam melawan tuberkulosis. Namun demikian sistem komplemen ikut berperan pada tahap awal fagositosis.¹⁴

Mekanisme pertahanan spesifik terjadi 4-8 minggu setelah infeksi berupa sensitisasi sel T terhadap antigen spesifik. Mekanisme tersebut pada tuberkulosis ditandai dengan dimulainya respons *cell-mediated immunity* (CMI) dan *delayed-type hypersensitivity* (DTH) yang akan meningkatkan kemampuan pejamu untuk menghambat atau mengeliminasi kuman. Respons CMI dan DTH merupakan fenomena yang sangat erat hubungannya dan timbul akibat aktivasi sel T yang bersifat spesifik. Kedua fenomena yang belum dapat dipisahkan tersebut terjadi melalui mekanisme respons imun yang sama dan akan mengubah respons pejamu terhadap pajanan antigen berikutnya. Respons DTH ditandai dengan nekrosis perkijuan akibat lisisnya sel makrofag alveoli yang belum teraktivasi, sedang respons CMI timbul setelah makrofag alveoli teraktivasi sehingga menjadi sel epiteloid matur. Penelitian pada binatang percobaan mendapatkan kesan bahwa kedua respons imun tersebut terjadi pada pejamu yang rentan maupun resisten tetapi dengan derajat yang berbeda.¹³ Pada pejamu yang resisten didapatkan rasio sel-sel epiteloid terhadap nekrosis perkijuan jauh lebih besar dibandingkan pejamu yang rentan.²²

Keseimbangan antara CMI dan DTH akan menentukan bentuk penyakit yang akan berkembang. Respons CMI akan mengaktifkan makrofag dan selanjutnya membunuh kuman secara intraselular sedang respons DTH menyebabkan nekrosis perkijuan dan pertumbuhan kuman dihambat secara ekstraselular. Keduanya merupakan respons imun yang sangat efektif menghambat perjalanan penyakit. Untuk keberhasilan pengelolaan TB, diperlukan pengetahuan tentang saling pengaruh antara kedua respons imun tersebut dan perubahan rasio antara keduanya.¹³

Kuman *M.tb* dalam makrofag akan dipresentasikan ke sel Th1 melalui *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II. Sel Th1 selanjutnya akan mensekresi IFN γ yang akan mengaktifkan makrofag sehingga dapat menghancurkan kuman yang telah difagosit. Jika kuman tetap hidup dan melepas antigennya ke sitoplasma maka akan merangsang sel CD8 melalui MHC kelas I. Sel CD8 yang bersifat sitolitik selanjutnya akan melisis makrofag. Tidak semua makrofag akan teraktivasi oleh IFN- γ yang dihasilkan oleh Th1 sehingga sel yang terlewat tersebut selanjutnya akan dilisis melalui mekanisme DTH.^{9,22}

Sitokin IFN- γ yang disekresi oleh Th1 tidak hanya berguna untuk meningkatkan kemampuan makrofag melisis kuman tetapi juga mempunyai efek penting lainnya yaitu merangsang sekresi TNF α oleh sel makrofag. Hal ini terjadi karena substansi aktif dalam komponen dinding sel kuman yaitu *lipoarabinomannan* (LAM) yang dapat merangsang sel makrofag

memproduksi TNF- α .¹² Respons DTH pada infeksi TB ditandai dengan peningkatan sensitiviti makrofag tidak teraktivasi terhadap efek toksik TNF- α . Makrofag tidak teraktivasi tersebut merupakan tempat yang baik untuk pertumbuhan kuman, sehingga perlu dihancurkan untuk menghambat proliferasi kuman lebih lanjut.²²

Perkembangan infeksi berhubungan dengan kemampuan makrofag sekitar lesi mengendalikan proliferasi dan penyebaran kuman TB. Pada hampir semua pejamu normal, lesi primer dalam paru akan membaik karena pengaruh pertahanan seluler atau CMI. Pada sebagian pejamu kemampuan meningkatkan respons imun lemah sehingga tidak mampu mengendalikan TB. Pejamu tersebut secara klinis akan menderita TB beberapa minggu sampai bulan sesudah infeksi primer. Termasuk dalam kelompok ini adalah bayi (sistem imun imatur), usia lanjut (kompetensi imun menurun dengan bertambahnya usia), dan *immunocompromised* (khususnya orang dengan human immunodeficiency virus / HIV atau acquired immunodeficiency syndrome / AIDS).¹⁴

Sitokin

Sitokin merupakan *messenger* kimia atau perantara dalam komunikasi interseluler yang sangat poten,¹⁸ aktif pada kadar yang sangat rendah (10^{-10} - 10^{-15} mol/l) dapat merangsang sel sasaran.¹⁷ Sitokin disusun oleh suatu peptid atau glikoprotein yang terutama disekresi oleh sel makrofag, sel limfosit *T helper* dan sel endotel ke

ekstraseluler serta mempunyai efek pada sel yang sama (aktiviti otokrin) atau pada sel yang lain (aktiviti parakrin).⁹ Sitokin yang diproduksi oleh sel limfosit *T helper* disebut limfokin¹⁷ sedang yang diproduksi oleh monosit dan makrofag disebut monokin.¹³

Sifat Sitokin

Sitokin biasanya berupa glikoprotein dengan sifat-sifat sebagai berikut:^{17,18}

- biasanya diproduksi sel sebagai respons terhadap rangsangan, sitokin yang dibentuk segera dilepas dan tidak disimpan di dalam sel
- sitokin yang sama diproduksi berbagai sel
- satu sitokin bekerja terhadap berbagai jenis sel (pleitropik) dan dapat menimbulkan efeknya melalui berbagai mekanisme
- banyak fungsi yang sama dimiliki berbagai sitokin (efek redundan)
- sering mempengaruhi sintesis dan efek sitokin yang lain
- efeknya terjadi melalui ikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel sasaran dan cenderung menjadi sangat poten.

Fungsi Sitokin

Sitokin adalah *messenger* molekuler yang berfungsi:¹⁸

- mengawali dan meningkatkan respons imun dengan cara merekrut dan mengaktivasi sel
- mengatur aktivasi dan diferensiasi limfosit T dan B

- mengawali dan mengatur proses perbaikan lokal yang penting untuk mengembalikan respons inflamasi.

Klasifikasi

Sitokin tidak spesifik untuk penyakit tertentu, maka kenaikan kadar suatu sitokin bisa terjadi pada berbagai keadaan patologi.¹⁹ Sitokin dibagi menjadi empat kelompok besar sesuai dengan fungsinya yaitu:²³

- mediator imuniti bawaan (IFN tipe 1, TNF, IL-1, IL-6 dan kemokin)
- mengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi limfosit (IL-2, IL-4 dan transforming growth factor- β [TGF- β])
- mengatur *immune-mediated inflammation* (IFN- γ , limfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12 dan *migration inhibition factor*)
- merangsang pertumbuhan dan diferensiasi lekosit imatur (IL-3, IL-7, *c-Kit ligand*, *Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* [GMCSF], *Macrophage CSF* dan *Granulocyte CSF*)

Klasifikasi tersebut berdasarkan pada aksi biologik utama sitokin tertentu tanpa melupakan bahwa banyak sitokin yang mempunyai fungsi lebih banyak dari yang disebutkan dalam klasifikasi.¹³

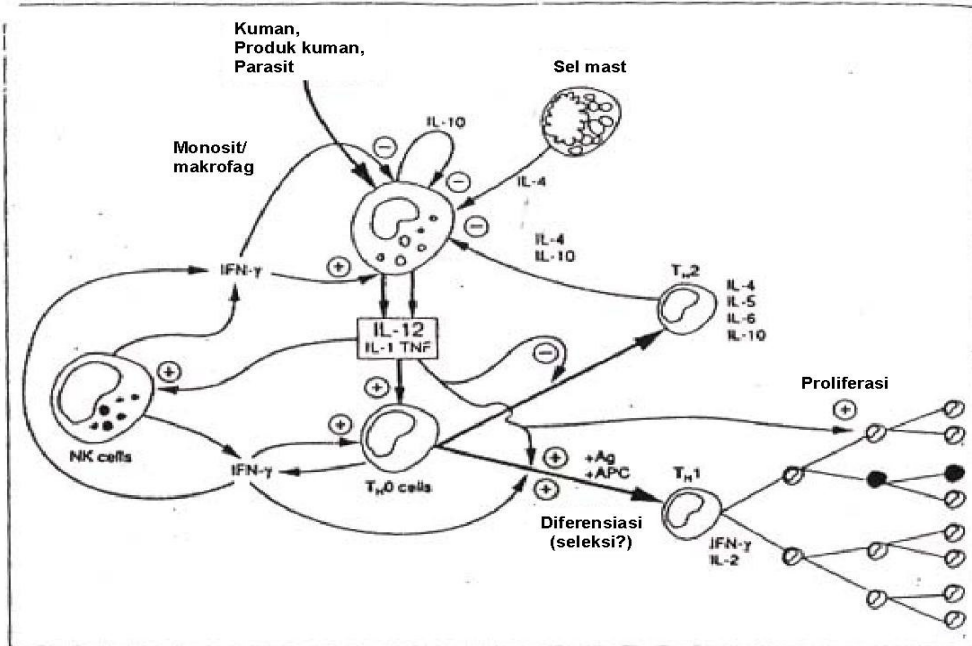
Interferon Gamma

Interferon merupakan sekelompok sitokin yang berfungsi sebagai kurir (pembawa berita) antar sel. Interferon dilepaskan berbagai macam sel bila

distimulasi oleh berbagai macam penyebab seperti polinukleotida, beberapa sitokin lain serta ekstrak virus, jamur dan bakteri. Berdasarkan sifatnya terhadap antigen, IFN manusia terbagi menjadi 3 tipe utama yaitu α (diproduksi lekosit), β (diproduksi fibroblas) dan γ (diproduksi limfosit T). Interferon α dan β struktur dan fungsinya mirip selanjutnya disebut interferon tipe I. Interferon γ mempunyai reseptor berbeda dan secara fungsional berbeda dengan IFN α dan β selanjutnya disebut IFN tipe II.²⁴

Meskipun banyak sitokin yang terlibat pada respons terhadap TB, IFN- γ memainkan peran kunci dalam meningkatkan efek limfosit T terhadap makrofag alveolar. Peran penting IFN- γ dalam memberantas *M.tb* dibuktikan pada tikus yang mengalami gangguan pada gen IFN- γ dan gen reseptor IFN- γ selanjutnya kuman *M.tb* diberikan secara intravena atau inhalasi. Pada kedua kelompok tikus terjadi kerusakan jaringan yang luas dan progresif, nekrosis serta proliferasi *M.tb* kemudian mati dalam 7-9 minggu setelah diberikan vaksin *Bacille Calmette-Guérin* (BCG).²⁵

Kuman *M.tb* yang bersifat intraseluler akan merangsang sel makrofag untuk menghasilkan IL-2 yang berperan dalam pembentukan sel Th1 baik secara langsung maupun tidak langsung sebagaimana terlihat pada gambar 1.²⁶



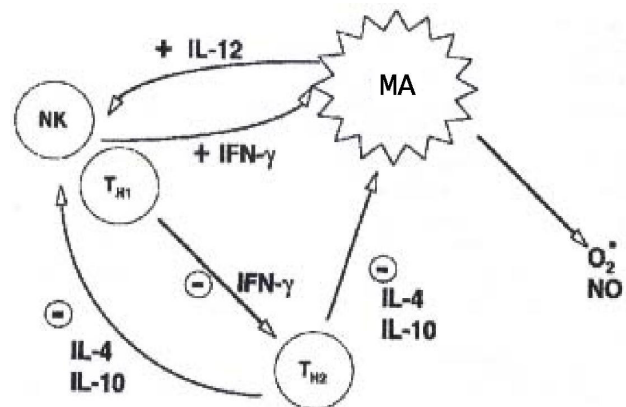
Gambar 1. Peranan IL-12 dan IFN- γ dalam pembentukan sel Th1

Dikutip dari (26)

Secara tidak langsung IL-12 akan bekerjasama dengan IL-1 dan TNF untuk merangsang sel T dan *natural killer cell* (sel NK) supaya menghasilkan IFN- γ . Interferon γ yang dihasilkan selain berperan dalam pembentukan Th1 juga akan memberikan umpan balik positif terhadap produksi IL-12 oleh sel makrofag sedangkan IL-4 dan IL-10 yang dihasilkan oleh sel Th2 memberikan umpan balik negatif sehingga dapat menghambat produksi IL-12. Selain itu peningkatan produksi IL-12 oleh sel makrofag dapat juga terjadi karena hambatan IFN- γ terhadap produksi IL-10 endogen oleh makrofag.²⁶

Sel Th1 dan sel NK menghasilkan IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag alveoler memproduksi berbagai macam substansi, diantaranya adalah oksigen reaktif dan nitrogen oksida. Kedua gas ini akan menghambat pertumbuhan dan membunuh kuman. Makrofag

juga menghasilkan IL-12 yang merupakan umpan balik positif dan makin memperkuat jalur tersebut. Meskipun IL-4 dan IL-10 bisa menghambat fungsi makrofag dan sel NK namun IFN γ yang banyak terdapat dalam paru pasien TB mampu menekan fungsi sel Th2 sebagaimana terlihat pada gambar 2.²¹



Gambar 2. Interaksi makrofag dan limfosit pada pasien tuberkulosis

Dikutip dari (21)

Diagnosis Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*

Tantangan utama pengendalian TB adalah diagnosis dan penatalaksanaan infeksi TB laten. Penduduk dengan TB laten, 10% diantaranya akan menjadi TB aktif.^{dikutip dari 27} Seseorang dengan TB laten, risiko menjadi aktif lebih tinggi apabila terjadi perubahan secara klinis, epidemiologis atau gambaran radiologis.²⁷ Uji tuberkulin telah digunakan sekitar 1 abad untuk diagnosis infeksi TB dengan cara mengukur respons hipersensitivitas tipe lambat 48-72 jam setelah suntikan intradermal PPD.²⁸ Sampai saat ini belum ada pilihan lain untuk diagnosis TB laten selain uji tuberkulin.²⁹

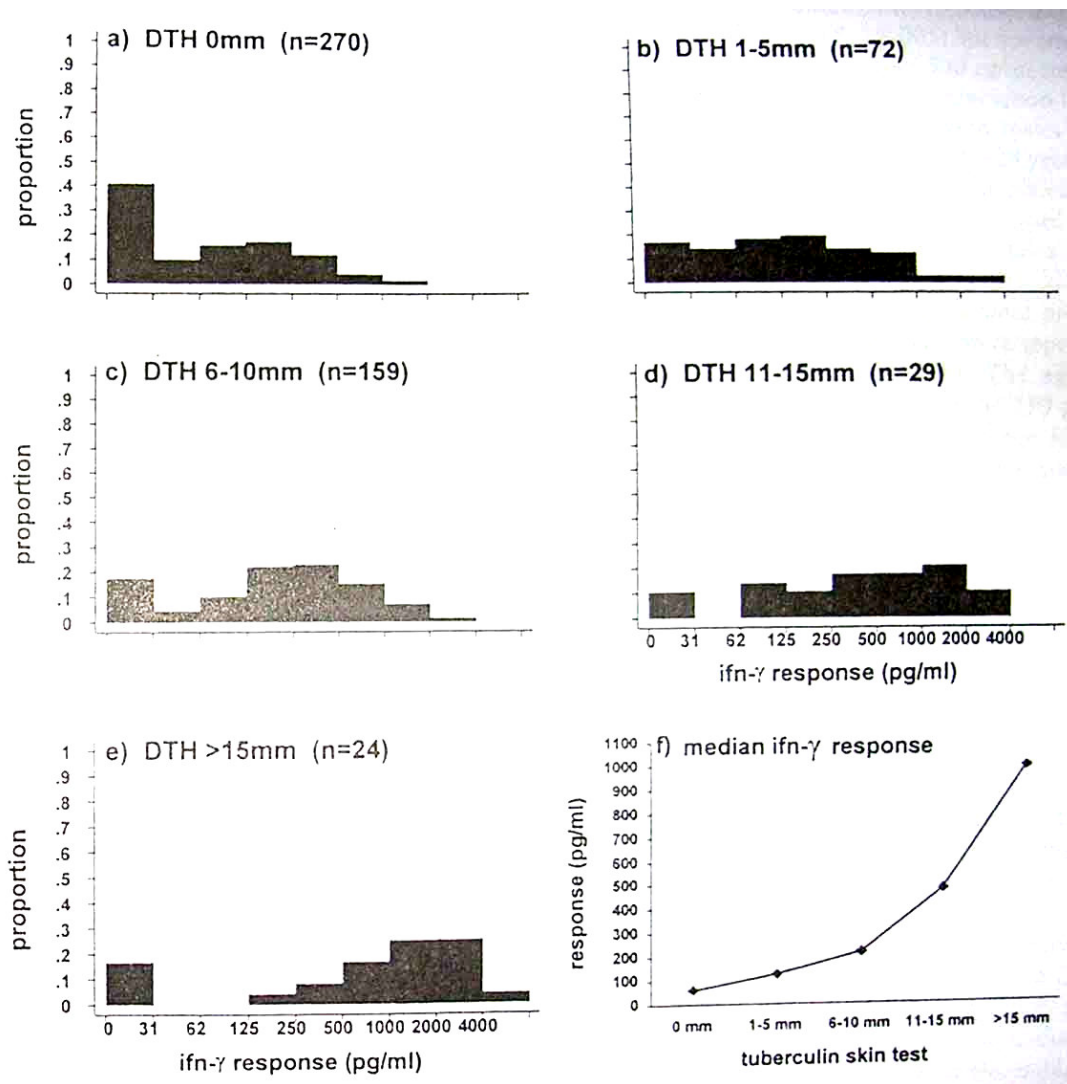
Uji tuberkulin untuk diagnosis imunologik terhadap infeksi *M.tb* mempunyai banyak keterbatasan. Uji ini membutuhkan 2 kali kunjungan pasien, ketrampilan petugas untuk melakukan uji dan pembacaan. Selain itu juga tidak mampu memisahkan infeksi TB laten dengan vaksinasi BCG atau infeksi oleh *Mycobacteria other than tuberculosis* (MOTT).^{30,31} Sekarang ada pemeriksaan baru secara *in vitro* yaitu IFN- γ . Pemeriksaan *in vitro* ini awalnya diteliti di peternakan sapi, berdasarkan inkubasi darah dengan *purified protein derivative* (PPD) selanjutnya dilakukan pemeriksaan imunologi IFN- γ yang dilepaskan sel T sebagai reaksi terhadap PPD. Pemeriksaan darah *in vitro* ini akan menghindari kunjungan kedua untuk menilai hasil

uji tuberkulin dan reaksi kulit. Kelebihan lain adalah kemampuannya untuk membedakan antara reaktivitas terhadap *M.tb* dengan MOTT. Telah diketahui MOTT merupakan penyebab positif palsu hasil uji tuberkulin.⁷

Perbandingan Pemeriksaan IFN- γ Dengan Uji Tuberkulin

Uji tuberkulin dan pemeriksaan IFN- γ dalam darah tidak menilai komponen yang sama pada respons imunologi dan tidak saling menggantikan.²⁸ Black meneliti hubungan antara kadar IFN- γ dalam darah dengan hasil uji tuberkulin pada 554 orang sehat seperti terlihat pada gambar 3. Terdapat hubungan yang kuat ($P < 0,001$) antara median IFN- γ dengan respons DTH.³²

Gold standard (baku emas) merupakan standar untuk pembuktian ada atau tidaknya penyakit pada pasien dan merupakan sarana diagnostik terbaik yang ada. Baku emas yang ideal selalu memberikan nilai positif pada semua subjek dengan penyakit dan selalu memberikan hasil negative pada semua subjek tanpa penyakit.³³ Baku emas untuk infeksi TB laten belum ada maka sulit untuk menilai apakah uji yang baru lebih baik daripada uji tuberkulin. Penilaian secara langsung sensitivitas dan spesifisitas alat uji baru tidak mungkin dilakukan tanpa referensi uji sebagai baku emas.³⁴



Gambar 3. Hubungan antara respons IFN- γ dengan respons uji tuberkulin.

Dikutip dari (32)

Perbandingan Pemeriksaan Pada Pasien Tuberkulosis

Perbandingan sensitiviti pemeriksaan IFN- γ dalam darah dengan uji tuberkulin pada pasien TB aktif diteliti oleh Pottumarthy dkk.³⁵ seperti terlihat pada tabel 1 berikut. Peneliti lain mendapatkan sensitiviti pemeriksaan IFN- γ untuk diagnosis TB sebesar 58-75%.³⁶⁻³⁹

Tabel 1. Sensitiviti pemeriksaan IFN- γ dan uji tuberkulin pada TB aktif

Kelompok (n)	Uji	Jumlah positif	Sensitiviti (%)	χ^2	P
Total (38)	Mantoux	33	87	0,835	>
	IFN- γ	30	79		
TB paru (26)	Mantoux	23	88	1,209	>
	IFN- γ	20	77		
TB ekstraparu (12)	Mantoux	10	83		
	IFN- γ	10	83		

Dikutip dari (35)

Perbandingan Pada Orang Sehat

Pottumarthy dkk.³⁵ meneliti perbandingan pemeriksaan IFN- γ dalam darah dengan uji tuberkulin pada imigran (dari negara dengan prevalensi TB tinggi), petugas kesehatan dan pasien TB. Terdapat korelasi antara hasil pemeriksaan IFN- γ dengan uji tuberkulin. Bila

menggunakan pedoman *The Center for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tabel 2 untuk menilai hasil uji tuberkulin maka kesesuaian hasil kedua pemeriksaan antara baik sampai cukup pada imigran dan pasien namun buruk pada petugas kesehatan seperti terlihat pada tabel 3.

Tabel 2. Pedoman untuk menentukan uji tuberkulin positif

Indurasi	Faktor risiko
≥ 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Individu dengan HIV (+) - Kontak dengan penderita TB - Perubahan fibrotik pada foto toraks bekas TB - Pasien dengan transplantasi organ atau dalam terapi immunosupresan (senilai dengan > 15 mg/hari prednison selama > 1 bulan)
≥ 10 mm	<ul style="list-style-type: none"> - Baru saja (< 5 tahun) datang dari negara dengan prevalensi TB tinggi - Pengguna obat dengan suntikan - Tinggal atau berkumpul dalam kelompok risiko tinggi: fasilitas kesehatan penjara, pasien AIDS dan tunawisma - Petugas laboratorium yang memeriksa <i>Mycobacterium</i> - Seorang karena kondisi klinisnya menjadi risiko tinggi: silikosis, diabetes mellitus, gagal ginjal kronik, kelainan hematologi (leukemia & limfoma), keganasan (karsinoma pada kepala, leher atau paru), berat badan (BB) turun > 10% BB ideal, gastrektomi, <i>bypass</i> jejunioleal - Bayi, anak, remaja atau dewasa yang terpajan dalam kelompok risiko tinggi
≥ 15 mm	Individu tanpa faktor risiko TB

Dikutip dari (6)

Tabel 3. Kesesuaian pemeriksaan IFN- γ dengan uji tuberkulin

Kelompok	Jumlah	Hasil uji kulit	Hasil Negatif	IFN- γ Positif	Kesesuaian	Statistik Kappa
Imigran	237	Negatif (<10 mm)	135	16	89	0,55
		Positif (≥ 10 mm)	31	55	64	
Petugas kesehatan	127	Negatif (<10 mm) Positif (≥ 10 mm)	64	15	81	0,48
		Negatif (<15 mm) Positif (≥ 15 mm)	16	32	67	
Pasien	51	Negatif (<10/<15 mm) Positif ($\geq 10/\geq 15$ mm)	73	32	70	0,26
		Negatif (<10/<15 mm) Positif ($\geq 10/\geq 15$ mm)	7	15	68	
			13	3	81	0,65
			5	30	86	

Dikutip dari (35)

Identifikasi gen pada *genome M.tb* yang tidak dijumpai pada vaksin BCG dan MOTT bisa digunakan untuk mengembangkan uji yang lebih spesifik terhadap infeksi *M.tb*. *Early secretory antigenic target 6* (ESAT-6) dan *culture filtrate protein 10* (CFP-10) tidak didapatkan pada vaksin BCG dan juga tidak ada pada hampir semua MOTT (kecuali *M. kansasii*, *M. szulgri*, *M. marinum* dan *M. leprae*).⁴⁰ Antigen ini merupakan indikator yang sangat spesifik untuk infeksi *M.tb*.^{31,41}

Pai dkk meninjau secara sistematis 75 penelitian yang relevan. Hasilnya adalah pemeriksaan IFN- γ dengan antigen *region of difference 1* (RD1) spesifik *M.tb* seperti ESAT-6 dan CFP-10 lebih menguntungkan dibanding uji tuberkulin karena mempunyai spesifisitas lebih tinggi, korelasi lebih baik dengan pajanan *M.tb* serta reaksi silang yang rendah dengan vaksinasi BCG dan infeksi MOTT.²⁹ Beberapa peneliti menggunakan subjek atau antigen yang berbeda dan mendapatkan hasil kesesuaian seperti pada tabel 4 berikut.^{7,30,34,36,42-44}

Tabel 4. Kesesuaian pemeriksaan IFN- γ dengan uji tuberkulin

Antigen	Kesesuaian (%)	Kappa	Subyek	Kepustakaan
ESAT-6 & CEP-10	94	0,886	125	43
ESAT-6	89	0,72	535	34
PPD <i>M.tb</i>	89,8		1042	7
PPD <i>M.tb</i>	84	0,60	1226 AS	30
PPD <i>M.tb</i>	79	0,68	175 Baltimore	36
PPD <i>M.tb</i>	68	0,35	253 Ethiopia	36
PPD <i>M.tb</i>	59	0,26	300 HIV (-)	44
PPD <i>M.tb</i>	82	0,28	167 HIV (+)	44
PPD <i>M.tb</i>	80	0,73	40	42

Dikutip dari (7,30,34,36,42-44)

Kesimpulan

1. Respons imun seluler pada infeksi *M.tb* sangat kompleks dan terdiri atas 2 mekanisme yang belum dapat dipisahkan satu dengan lainnya yaitu mekanisme CMI yang bersifat proteksi dan DTH yang bersifat destruksi
2. Uji tuberkulin saat ini merupakan satu-satunya metode yang digunakan secara luas untuk mendeteksi infeksi *M.tb*

3. Telah ditemukan pemeriksaan IFN- γ dalam darah sebagai alternatif lain deteksi infeksi *M.tb*
4. Baku emas untuk infeksi TB laten belum ada maka sulit untuk menilai secara langsung apakah uji yang baru lebih baik daripada uji tuberkulin.

Daftar Pustaka

1. Reichman LB. How to ensure the continued resurgence of tuberculosis. *Lancet* 1996; 347:175-7.
2. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. *JAMA* 1999; 282:677-86.
3. Dye C, Garnett GP, Sleeman K, Williams BG. Prospect for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy: directly observed short-course therapy. *Lancet* 1998; 352:1886-91.
4. Lalvani A, Pathan AA, McShane H, Wilkinson RJ, Latif M, Conlon CP, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:824-8.
5. Desem N, Jones SL. Development of a human gamma interferon enzyme immunoassay and comparison with tuberculin skin testing for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5:531-6.
6. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adult and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376-95.
7. Blue Cross and Blue Shield of Texas. Gamma interferon blood test for diagnosis of latent tuberculosis. Available at: <http://www.bcbstx.com/provider/pdf/medicalpolicies/medicine/207-120.pdf>. Accessed on Dec 3rd 2003.
8. Stuart RL, Olden D, Johnson PDR, Forbes A, Bradley PM, Rothel JS. Effect of anti-tuberculosis treatment on the tuberculin interferon- γ response in tuberculin skin test (TST) positive health care workers and patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:555-61.
9. Manuhutu EJ. Alergi tuberkulin sebelum dan sesudah vaksinasi BCG dan reaksi BCG setempat pada anak SD di kabupaten Tangerang. Jakarta: Laporan Penelitian Bagian Pulmonologi FKUI; 1979.
10. Handojo RA. Aplikasi klinis imunologi di paru sehubungan dengan penyakit infeksi dan penyakit alergi. Disampaikan pada: Pertemuan paru ilmiah milenium 2001; 27-28 Januari 2001: Malang.
11. Chan J, Kaufmann SHE. Immune mechanisms of protection. In: Bloom BR, editor. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington: ASM Press; 1994. p. 389-415.
12. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Immunity to microbes. In: *Cellular and molecular immunology* 2nd ed. Philadelphia: WE Saunders Company; 1994. p. 320-33.
13. Dannenberg AM, Rook GAW. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: interplay of tissue-damaging and macrophage-activating immune responses, dual mechanism that control bacillary multiplication. In: Bloom BR, editor. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington: ASM Press; 1994. p. 459-84.
14. Iseman MD. Immunity and pathogenesis. In: Iseman MD, editor. *A clinician's guide*

- to tuberculosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.63-96.
15. Barnes PF, Wikel B. Type 1 cytokines and the pathogenesis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1773-4.
 16. Amin Z, Rumende CM. Peranan terapi ajuvan dalam pengobatan tuberkulosis paru. Disampaikan pada: Seminar the first symposium cardiovascular respiratory immunology from pathogenesis to clinical application; 23-24 Maret 2002: Jakarta.
 17. Baratawidjaja KG. Sitokin. Dalam: *Imunologi dasar*. Edisi 4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000. p. 93-105.
 18. Toews GB. Cytokines and the lung. *Eur Respir J* 2001; 34: 3-17S.
 19. Zhang M, Lin Y, Iyer DV, Gong J, Abrams JS, Barnes PF. T-cell cytokine responses in human infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* 1995; 63: 3231-4.
 20. Tomaszewski JF, Dannenberg AM. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior R, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders* 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 2447-71.
 21. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis-State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:679-91.
 22. Rumende CM. Respons imun pada infeksi tuberkulosis. Disampaikan pada: Seminar the first symposium cardiovascular respiratory immunology from pathogenesis to clinical application; 23-24 Maret 2002: Jakarta.
 23. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. In: *Cellular and molecular immunology* 2nd ed. Philadelphia: WE Saunders Company; 1994.p.240-60.
 24. Duggan DB. Cytokines: intercellular messengers of proliferation and function. In: Sigal LH, Ron Y, editors. *Immunology and inflammation: basic mechanisms and clinical consequences* 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1994.p.185-207.
 25. Condos R, Rom WN. Cytokine response in tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, editors. *Tuberculosis* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.285-99.
 26. Mattheas L, Steinmuller C, Ulliman GF. Pulmonary macrophage. *Eur Respir J* 1994; 7: 1683-4.
 27. Schwartzman K. Latent tuberculosis infection: old problem, new priorities. *CMAJ* 2002;166:759-61.
 28. Maruzek GH, Vilarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON[®]-TB test for diagnosing latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 2002;51:1-5.
 29. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
 30. Mazurek GH, Lobue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, et al. Comparison of a whole-blood interferon γ assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001; 286:1740-7.

31. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon- γ -based assay using new antigen. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.
32. Black GF, Fine PEM, Warndorff DK, Weir RE, Blackwell JM, Bliss L, et al. Relationship between IFN- γ and skin test responsiveness to *Mycobacterium tuberculosis* PPD in healthy, non-BCG-vaccinated young adults in Northern Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:664-72.
33. Puspongoro HD, Wirya IGNW, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji Diagnostik. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editors. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-2*. Jakarta:Sagung Seto; 2002.p.166-84.
34. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-73.
35. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, Wells VC. Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3229-32.
36. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, Ko C, Chaisson RE, Cmstock GW, et al. Evaluation of a whole-blood interferon- γ release assay for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in 2 study population. *Clin Infect Dis* 2002;34:1449-56.
37. Streeton JA, Desem N, Jones SL. Sensitivity and specificity of a gamma-interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:443-50.
38. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J, Vlabov D, Graham NM. Comparison of a tuberculin interferon- γ assay with the tuberculin skin test in high-risk adults effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997;176:144-50.
39. Johnson PDR, Stuart RL, Grayson ML, Olden D, Clancy A, Ravn P, et al. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6- stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patient with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6:934-7.
40. Dheda K, Rook G, Zumla A. Peripheral T cell interferon- γ responses and latent tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:97-8.
41. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-104.
42. Katial RK, Hershey J, Purohit-Seth T, Belisle JT, Brennan PJ, Spencer JS. Cell mediated immune response to tuberculosis antigen: comparison of skin testing and measurement of in vitro gamma interferon production in whole-blood culture. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:339-45.

43. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:65-9.
44. Kimura M, Converse PJ, Astemborski J, Rothel JS, Vlahof D, Comstock GW, et al. Comparison between a whole blood

interferon- γ release assay and tuberculin skin testing for detection of tuberculosis infection among patients at risk for tuberculosis exposure. *J Infect Dis* 1999;179:1297-300.

XDR-TB

Tjandra Yoga Aditama

Dep Pulmonologi & Kedokteran Respirasi FKUI / RSP

Pimpinan Redaksi Jurnal Tuberkulosis Indonesia

TB presently causes about 1.7 million deaths a year worldwide, but researchers are worried about the emergence of strains that are resistant to drugs. This is very worrying, especially when mixed with HIV.

Drug resistance is caused by poor TB control, through taking the wrong types of drugs for the incorrect duration. Resistance to anti-TB drugs in populations is a phenomenon that occurs primarily due to poorly managed TB care. Problems include incorrect drug prescribing practices by providers, poor quality drugs or erratic supply of drugs, and also patient non-adherence.

Multi-drug resistant TB (MDR TB), which describes strains of TB that are resistant to at least two of the main first-line TB drugs, is already a growing concern. Globally, the WHO estimates there are about 425,000 cases of MDR TB a year, mostly occurring in the former Soviet Union, China and India. Treatment requires the use of second-line drugs, which are more toxic, take longer to work and are costly.

But now, an even more deadly form of the bacteria has emerged. XDR TB is defined as strains that are not only resistant to the front-line drugs, but also three or more of the six classes of second-line drugs. This makes it virtually untreatable. A

"virtually untreatable" form of TB has emerged, according to the World Health Organization (WHO). Extreme drug resistant TB (XDR TB) has been seen worldwide, including in the US, Eastern Europe and Africa, although Western Europe has had no cases.. The description of XDR-TB was first used earlier in 2006, following a joint survey by WHO and the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). On September 5, 2006, WHO issued a global alert over the emerging threat of highly lethal strains of drug-resistant TB, described as XDR-TB. These strains leave patients without treatment options that meet international standards and are therefore virtually untreatable.

XDR TB was present across several strains, but added it was not yet clear how transmissible it was or whether it was limited to isolated pockets. But HIV positive people were at particular risk, as recently presented at the International Meeting for Aids, held in Toronto.

Data

A recent survey of 18,000 TB samples by the US-based Centers for Disease Control and the WHO between November 2004 and November 2005 found 20% of them were multi-drug resistant and a further 2% were extreme drug resistant. Further

detailed analysis of several countries found the prevalence was even higher. In the US, 4% of all MDR TB cases met the criteria for XDR TB; in South Korea, the figure was 15%. In Latvia, and in other areas of the Balkans and the former Soviet Union, 19% of all multi-drug resistant cases were extremely drug resistant too.

Earlier this year, Health-e reported that a deadly new strain of multi-drug-resistant TB had been picked up by doctors at Church of Scotland Hospital at Tugela Ferry in Msinga. At the time approximately 80 patients from the area had been referred to King George V Hospital in Durban, the province's only facility dealing with MDR TB, but their chances of recovery were poor. These patients are resistant to three of the second line drugs we use for treating MDR TB.

Separate data on a recent outbreak of XDR-TB in an HIV-positive population in Kwazulu-Natal in South Africa was characterized by alarmingly high mortality rates. Of the 544 patients studied, 221 had MDR-TB. Of the 221 MDR-TB cases, 53 were defined as XDR-TB. Of the 53 patients, 44 had been tested for HIV and all were HIV-positive. 52 of 53 patients died, on average, within 25 days including those benefiting from antiretroviral drugs. At least 2 were health workers. XDR-TB has been documented in at least 28 other hospitals and may have spread across and beyond South Africa.

Most of the XDR TB patients were also HIV positive. A small number were previously treated for TB while over half had been previously hospitalized. This led researchers to believe that

the XDR patients had contracted the super-resistant strain during recent hospital visits or from people within their community rather than resistance developing from them not taking their TB drugs properly.

Scarce drug resistance data available from Africa indicate that while population prevalence of drug resistant TB appears to be low compared to Eastern Europe and Asia, drug resistance in the region is on the rise. Given the underlying HIV epidemic, drug-resistant TB could have a severe impact on mortality in Africa and requires urgent preventative action. No doubt that XDR TB is very worrying, especially when mixed with HIV.

XDR-TB Prevention

XDR-TB poses a grave public health threat, especially in populations with high rates of HIV and where there are few health care resources. Recommendations outlined in the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug Resistant Tuberculosis include:

- * Strengthen basic TB care to prevent the emergence of drug-resistance
- * Ensure prompt diagnosis and treatment of drug resistant cases to cure existing cases and prevent further transmission
- * Increase collaboration between HIV and TB control programmes to provide necessary prevention and care to co-infected patients
- * Increase investment in laboratory infrastructures to enable better detection and management of resistant cases

The 7 Point XDR-TB Emergency Action Plan (WHO)

2. basic TB control and the proper use of second line drugs
3. Conduct rapid surveys of MDR-TB and XDR-TB within 3-6 months
4. Enhance current laboratory capacity
5. Implement urgent infection control precautions in healthcare facilities especially those providing care for people living with HIV
6. Establish and improve technical capacity of clinical and public health managers to effectively respond to MDR-TB and XDR-TB
7. Promote universal access to ARVs for all TB patients through joint TB/HIV activities
8. Increase research and support for rapid diagnostic test and anti-TB drug development

Conclusion

Of course, we all hope that all the XDR-TB strains are of relatively low virulence so that the ratio of actual disease to infection in populations that are not immunologically compromised is low. The problem is that we now realise that *M. tuberculosis* is not a homogeneous species but is divided by genome differences into families or lineages which, certainly in the mouse and probably in humans, elicit quite different patterns of immune responses. While strains of some of these lineages may well lose 'fitness' when they mutate to multi- or extreme drug resistance, others may not. One lineage causing great concern is the so-called Beijing type which is appearing in many

1. Develop national emergency response plans for MDR and XDR-TB within 3 months in line with national TB control plans that strengthen countries, readily acquires multi-drug resistance and seems to retain its virulence when it develops such resistance.

We need to make sure we do the basics properly, in other words, ensuring, and where necessary, supervising that the patient takes every pill for the course of the treatment. If you do that, then the rate of development of resistance drops dramatically, even in the context of HIV. It was key that new drugs were developed in future. XDR TB is very serious - we are potentially getting close to a bacteria that we have no tools, no weapons against. What this means for the people in southern Africa, who are now becoming susceptible to this where it is appearing, is a likely death sentence. For the world as a whole it is potentially extremely worrying that this kind of resistance is appearing. This is something that the WHO will be taking very seriously.

References

1. WHO Press release: Emergence of XDR-TB World Health Organization, 5 September 2006
2. "Virtually untreatable" TB found BBC News 6 September 2006
3. (Stop TB) Comment: Emergence of XDR-TB John M Grange, 20 September 2006
4. WHO. XDR-TB - Extensive Drug Resistant TB Awareness and Emergency Response, September 2006

Farmakologi Obat Antituberkulosis (OAT) Sekunder

Armen Muchtar

Departemen Farmakologi dan Terapeutik FKUI/

Departemen Farmakologi Klinik RSCM

Obat-obat yang digunakan dalam pengobatan tuberkulosis dapat dibagi ke dalam 2 kategori yaitu OAT primer dan OAT sekunder. OAT primer lebih tinggi kemanjurannya dan lebih baik keamanannya dari OAT sekunder. OAT primer adalah isoniazid, rifampin, ethambutol, pyrazinamide. Dengan keempat macam OAT primer itu kebanyakan penderita tuberkulosis dapat disembuhkan. Penyembuhan penyakit umumnya terjadi setelah pengobatan selama 6 bulan. Keempat macam OAT primer itu diberikan sekaligus setiap hari selama 2 bulan, kemudian dilanjutkan dengan dua macam obat (isoniazid dan rifampin) selama 4 bulan berikutnya.. Bila dengan OAT primer timbul resistensi, maka yang resisten itu digantikan dengan paling sedikit 2-3 macam OAT sekunder yang belum resisten, sehingga penderita menerima 5 atau 6 macam obat sekaligus. Strategi pengobatan yang dianjurkan oleh WHO adalah DOTs (*directly observed treatment, short course*) untuk penggunaan OAT primer dan DOTS-plus untuk penggunaan OAT sekunder. OAT sekunder adalah asam para-aminosalisilat, ethionamide, thioacetazone, fluorokinolon, aminoglikosida dan capreomycin, cycloserine, penghambat beta-laktam, clarithromycin, linezolid, thioacetazone, dan lain-lain.

Asam Para-amino Salisilat (PAS)

Ditemukan tahun 1940, dahulu merupakan OAT garis pertama yang disunatkan bersama dengan isoniazid dan streptomycin; kemudian kedudukannya digantikan oleh ethambutol. PAS memperlihatkan efek bakteriostatik terhadap *M tuberculosis* dengan menghambat secara kompetitif pembentukan asam folat dari asam para-amino benzoat¹. Penggunaan PAS sering disertai efek samping yang mencakup keluhan saluran cerna, reaksi hipersensitifitas (10% penderita), hipotiroid, trombositopenia, dan malabsorpsi.

Ethionamide

Setelah penemuan isoniazid beberapa turunan pyridine lainnya telah diuji dan ditemukan ethionamide dan prthionamide memperlihatkan aktifitas antimikobakteri². Mekanisme kerjanya sama seperti isoniazid, yaitu menghambat sintesis asam mikolat. In-viro kedua turunan pyridine ini bersifat bakterisid, tetapi resistensi mudah terjadi. Dosis harian adalah 500-1000 mg, terbagi dua dosis. Efek samping utama adalah gangguan saluran cerna, hepatotoksitas (4.3% penderita); ethionamide memperlihatkan kekerapan efek samping yang sedikit lebih rendah dari efek samping prothioamide. Efek samping yang lain adalah neuritis, kejang, pusing, dan ginekomastia. Untungnya, basil yang sudah resisten terhadap

isoniazid masih rentan dengan ethioamide, walaupun keduanya berasal dari senyawaan induk yang sama yaitu asam nikotinat. Antara ethionamide dan prothionamide terjadi resistensi silang.

Thioacetazone

Secara in-viro dan in-vivo diperlihatkan mempunyai khasiat bakteristatik terhadap *M. tuberculosis*. Resistensi silang sering terlihat antara thioacetazone dengan isoniazid dan ethionamide. Karena kerap menimbulkan reaksi hipersensitifitas berat (sindroma Steven-Johnson), thioacetazone tak dianjurkan untuk digunakan pada penderita dengan HIV³.

Fluokinolon

Fluorokinolon menghambat topoisomerase II (DNA gyrase), dan topoisomerase IV tetapi enzim ini tak ada pada mikobakteri. Sifat penting fluorokinolon adalah kemampuannya untuk masuk ke dalam makrofag dan memperlihatkan efek mikobakterisidnya di dalam sel itu. Yang diakui berkhasiat sebagai OAT adalah fluorokinolon generasi kedua, yaitu ciprofloxacin, ofloxacin, dan levofloxacin. Akan tetapi jumlah kajian klinik yang meneliti peran fluorokinolon paada pengobatan multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) masih terbatas. Pada kajian-kajian itu oxofloxacin diberikan dalam dosis 400 mg sekali hari dan ciprofloxacin dalam dosis 500-750 dua kali sehari. Akan tetapi belakangan ini oxofloxacin dan ciprofloxacin dirubah dosisnya masing-masing menjadi 800 mg dan 1000 mg yang diberikan satu

kali sehari.. Di dalam satu uji banding dinyatakan bahwa levofloxacin lebih unggul khasiatnya daripada ofloxacin yang dicakupkan kedalam pengobatan penderita *multiple-drug-resistant tuberculosis* (MDR-TB). Efek samping yang berkaitan dengan penggunaan fluorokinolon mencakup gangguan saluran cerna, efek neurologik, arthropathy dan fotosensitifitas.

Percobaan in-vitro dengan fluorokinolon baru yakni gatifloxacin dan moxifloxacin, memperlihatkan aktifitas antimikobakteri yang lebih baik dari levofloxacin.. Kedua kinolon baru itu memperlihatkan kadar hambat minimal (MIC) yang lebih rendah dari kinolon lama. Sparfloxacin juga memperlihatkan aktifitas antimikroba yang kuat, tetapi fotosensitifitasnya yang berat menghambat penggunaan klinis. Aktifitas farmakodinamik fluorokinolon bersifat *concentration-dependent*. Parameter farmakokinetiknya, yaitu kadar puncak (Cmax) dan rasio luas area dibawah kurva (*area under the concentration-time curve/AUC*) terhadap MIC ikut menentukan kemanjuran antimikobakteri fluorokinolon. Berdasarkan kedua parameter ini, moxifloxacin dalam dosis harian yang direkomendasikan 400 mg terlihat paling aktif terhadap *M tuberculosis* (Tabel 1)^{4,5}. Pada penderita dengan tuberculosis aktif, diperlihatkan moxifloxacin mempunyai aktifitas bakterisidal awal yang setara dengan rifampicin. Sampai saat ini pengalaman klinik penggunaan moxifloxacin masih terbatas dan belum ada izin penggunaan untuk tuberculosis.

Tabel 1. Karakteristik farmakodinamik/farmakokinetik fluorokinolon terhadap *M tuberculosis*

Fluorokinolon	MIC (mg/L)	Cmax (mg/L)	Cmax/MIC	AUC/MIC
Ciprofloxacin	0.5-4.0	1.5	1-2	10-20
Ofloxacin	1.0-2.0	4.0	2	24
Levofloxacin	1.0	6.21	5-7	40-50
Sparfloxacin	0.2-0.5	1.18	2	40
Gatifloxacin	0.2-0.25	3.42	8.4	68
Moxifloxacin	0.12-0.5	4.34	9	96

Aminoglikosida dan Capreomycin

Kelompok obat suntik ini mempunyai mekanisme kerja mengikat ribosom di subunit 30S, yang selanjutnya berakibat penghambatan sintesis protein⁶. Obat ini harus dapat melintasi dinding sel supaya tempat kerjanya di ribosom. Pada pH rendah yaitu di dalam kavitas dan abses, penetrasi obat meliwati dinding sel mikobakteri terhalang, dan ini dapat menerangkan kekurangmanjuran aminoglikosida sebagai antituberkulosis⁷. Lebih lanjut aminoglikosida tak dapat melintasi dinding sel, sebab itu tak berkhasiat terhadap mikobakteri intrasel. Aminoglikosida berkhasiat bakterisid hanya terhadap mikobakteri yang sedang membelah dan sedikit sekali efeknya terhadap basil yang tak sedang membelah. Oleh karena itu aminoglikosida hanya bermanfaat pada pengobatan fase induksi, ketika mikobakteri dalam jumlah besar sedang membelah diri, sedangkan pada pengobatan fase lanjut yang diperlukan adalah OAT yang aktif terhadap mikobakteri intrasel yang sedang membelah diri secara lambat.

Resistensi terhadap streptomycin biasanya sering dijumpai pada wilayah dimana obat itu luas digunakan. Tempat kerja masing-masing aminoglikosida di ribosom 30S adalah tak sama. Amikacin umumnya aktif terhadap mikobakteri yang sudah resisten terhadap streptomycin, tetapi antara amikacin dengan kanamycin selalu ada resistensi silang. Di lain pihak mikobakteri yang sudah resisten dengan amikacin selalu resisten pula dengan streptomycin. Capreomycin adalah obat mahal, tetapi aktif terhadap strain mikobakteri yang sudah resisten terhadap streptomycin. Strain yang sudah resisten dengan capreomycin masih dapat diatasi dengan amikacin, tetapi sebaliknya tidak.

Beta-laktam

Co-amoxiclav dan ampicillin/sulbactam in-vitro mempunyai aktifitas terhadap *M tuberculosis*. Penghambat beta-laktamase adalah esensial untuk menghambat hidrolisis oleh beta-laktamase yang dihasilkan oleh mikobakteri, sehingga memungkinkan penetrasi aminopenicillin meliwati dinding sel⁸. Aktifitas bakterisidal dari co-amoxiclav yang dilaporkan sebanding dengan ofloxacin menyokong penggunaan obat ini di klinik⁹. Akan tetapi aktifitas bakterisid hanya terhadap mikobakteri pada fase eksponensial dan tidak pada fase stasioner, sehingga diperkirakan obat ini hanya bermanfaat untuk mencegah timbulnya resistensi terhadap obat-obat lainnya yang diberikan bersama. Kemanjuran co-amoxiclav dalam regimen pengobatan pada kasus tuberkulosis yang resisten sudah dilaporkan, tetapi belum ada uji klinik yang menilai efeknya secara definitif.

Rifabutin

Rifabutin dan rifampicin adalah turunan rifamycin, resistensi silang dapat terjadi antara keduanya, akan tetapi masih ada sekitar 15% strain *M tuberculosis* yang sudah resisten dengan rifampicin ditemui masih sensitif dengan rifabutin¹⁰. Rifabutin lebih disukai dari rifampicin pada pengobatan penderita tuberkulosis dengan HIV yang sedang diobati dengan *protease inhibitor*, karena rifabutin merupakan *metabolic inducer* yang lebih lemah daripada rifampicin

Cycloserine

Cycloserine memperlihatkan efek mikobakteriostatiknya melalui penghambatan sintesis dinding sel. Penelitian klinis yang dilakukan pada tahun 1950-an memperlihatkan kemanjuran yang lebih rendah disbanding dengan PAS, disertai dengan efek samping neuropsikiatrik yang terlihat pada 50% penderita yang menerima dosis 1 gram perhari. Gejalanya mencakup serangan kejang, psikosis, berbicara tak jelas, mengantuk, dan koma¹¹. Pyridoxin dalam dosis 100-200 mg mungkin dapat digunakan untuk mencegah atau meringankan kejadian efek samping neurotoksik. Dalam dosis rendah efek samping kurang kerap; dosis yang digunakan adalah 2-3 kali 250 mg perhari, dan kadarnya dalam darah dianjurkan tak lebih dari 30 ng/ml

Clarithromycin

Makrolid ini mempunyai spectrum yang mencakup mikobakteri., dan sering digunakan untuk pengobatan infeksi *Mycobacterium avium*. Kadar clarithromycin yang tercapai dalam darah dan jaringan paru adalah diatas MIC₉₀, sehingga efektif terhadap *M tuberculosis*. Pada hewan coba diperlihatkan adanya penumpukan

clarithromycin di dalam sel makrofag, dan ini kelihatannya terkait dengan kasiat antimikrobanya. Yang menarik adalah obat penghambat sintesis dinding sel dalam kadar *subinhibitory* dapat meniadakan resistensi *M tuberculosis* terhadap clarithromycin, barangkali dengan cara mempermudah masuknya clarithromycin ke dalam sel. Lebih lanjut telah diperlihatkan clarithromycin dapat mengembalikan aktifitas antimikroba OAT primer (isoniazid, rifampicin dan ethambutol) terhadap mikobakteri yang sudah resisten¹². Akan tetapi sampai sekarang belum ada data klinis tentang penggunaan clarithromycin terhadap penderita MDR-TB.

Linezolid

Linezolid adalah turunan oxazolidinone yang terutama digunakan untuk infeksi kuman gram positif yang juga mempunyai khasiat antimikobakteri. Cara kerjanya adalah menghambat sintesis protein dengan cara berikatan dengan ribosom subunit 50¹³. Pengalaman klinik penggunaan obat ini pada penderita tuberkulosis masih sangat terbatas.

Obat-obat lain

In-vitro, clofazimin aktif menghambat pertumbuhan *M tuberculosis* di dalam sel. Clofazimin terkonsentrasi di dalam makrofag dan dilaporkan manjur dalam pengobatan tubekulosis pada hewan coba.. Belum ada data klinis tentang penggunaannya pada tuberkulosis yang resisten terhadap obat-obat garis pertama.

Chlorpromazine dan turunan phenothiazine lainnya diperlihatkan in-vitro menghambat pertumbuhan intrasel dari *M tuberculosis* yang

resisten terhadap OAT primer. Tetapi kemanjurannya belum diuji pada penderita tuberkulosis.

Senyawaan baru, turunan nitroimidazopyran, polipeptida dan pyrrole sedang dalam pengujian in-vitro dan in-vivo terhadap *M tuberculosis* yang resisten.

Beberapa Pedoman Penggunaan OAT Sekunder

Penggunaan OAT sekunder ditujukan untuk pengobatan tuberkulosis yang disangka resisten dengan OAT primer. Adanya resistensi mikobakteri terhadap OAT seharusnya ditegakkan melalui *drug-susceptibility testing* (DST), namun fasilitas laboratorium tak selalu tersedia atau tak semua laboratorium mampu melakukannya dengan baik¹⁴ Secara klinis seorang penderita TB disangka mengandung mikobakteri yang resisten bila terjadi kegagalan pengobatan atau kekambuhan. Yang dimaksud dengan kekambuhan adalah keadaan dimana seorang penderita, selama pengobatan, tetap negatif hasil pemeriksaan sputumnya, kemudian setelah pengobatan selesai hasil pemeriksaan sputum kembali positif atau pemeriksaan radiologik kembali memburuk dan sesuai dengan gambaran tuberkulosis aktif. Kekambuhan penyakit secara

retrospektif dikaitkan dengan hasil pemeriksaan sputum yang masih tetap positif setelah pengobatan fase awal/induksi dan adanya cavitas di awal pengobatan. Pengobatan tuberkulosis dinyatakan gagal bila pemeriksaan sputum tetap memperlihatkan hasil positif selama pengobatan berlangsung. Penderita yang hasil pemeriksaan sputumnya tetap positif pada bulan keempat dapat dinyatakan sebagai gagal pengobatan. Sebab utama dari kegagalan pengobatan adalah penggunaan obat yang tak memadai yang mencakup ketakpatuhan minum obat. Penyebab lain adalah penggunaan OAT bermutu rendah, dan regimen pengobatan yang tak memadai, atau penderita yang terinfeksi dengan mikobakteri yang sudah resisten terhadap OAT primer. Penggunaan OAT yang tak memadai (suboptimal) mempermudah pembelahan mikobakteri yang resisten. Dalam keadaan tidak dapat dilakukan DST, pengobatan empirik dapat dimulai dengan menganggap penderita mengidap MDR-TB, yang berarti penderita itu mengandung mikobakteri yang sudah resisten dengan paling sedikit dua obat utama yaitu isoniazid dan rifampicin. Bila DST dapat dilakukan dan memberi hasil, maka regimen pengobatan dapat ditentukan (Tabel 2)^{14,15}.

Tabel 2. Regimen yang disarankan bagi penderita dengan berbagai jenis resistensi

Obat yang resisten	Regimen yang disarankan	Lama pengobatan minimal (Dalam satuan bulan)
INH	RIF,PZA,EMB,FQN	6
RIF	INH, PZA, EMB, FQN	9
INH, RIF	PZA, EMB, FQN, AMK, PAS	18
INH, RIF, EMB	PZA, FQN,AMK, PAS, beta-laktam	18
INH, RIF, EMB, PZA	FQN, AMK, PAS, ETA, beta-laktam	18

Regimen pengobatan pada penderita tuberkulosis yang resisten terdiri atas OAT primer yang masih sensitif, ditambah dengan salah satu fluorokinolon, OAT suntik (biasanya amikacin) dan dua atau lebih OAT sekunder oral (thioacetazone, PAS, ethionamide, cycloserine)^{14,15,16}.

Pengobatan dengan OAT sekunder memerlukan waktu yang lebih lama, mengandung risiko efek samping yang lebih berat, sehingga ancaman ketidakpatuhan mengikuti pengobatan adalah tinggi. OAT sekunder belum dapat menandingi kemampuan pasangan INH dan rifampicin. INH adalah bersifat bakterisid terhadap kuman intrasel dan ekstrasel pada fase pembelahan, sedangkan rifampin bersifat bakterisid terhadap kuman yang dorman. Pengobatan dengan OAT sekunder menghasilkan konversi sputum setelah 4-7 bulan, dan dilanjutkan selama minimal 18 bulan, jauh lebih lama dari pengobatan yang berisikan isoniazid dan rifampicin pada penderita yang masih sensitive terhadap OAT primer. Obat diberikan setiap hari, tidak ada regimen intermiten dengan OAT sekunder. Bila fasilitas memungkinkan, selama masih berpotensi mernularkan, penderita sebaiknya dirawat dan diisolasi di rumah sakit atau di sanatorium sambil memantapkan kepatuhan penderita melalui edukasi yang intensif. Karena tingginya ancaman kegagalan pengobatan dan tingginya biaya pengobatan MDR-TB, jalan yang terbaik adalah menekan sekecil mungkin terjadinya kasus MDR-TB melalui peningkatan kemanfaatan pengobatan penyakit tubekulosis melalui program DOTS.

Kepustakaan

1. Peloquin CA, Berning SE, Huitt GA, et al. Once-daily and twice-daily dosing of p-aminosalicylic acid granules. *Amer J Respir Crit Care Med* 1999;159:932-934.
2. Lees AW. Ethionamide, 500 mg daily, plus isoniazid, 500 mg or 300 mg, in previously untreated patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:109-111.
3. Okwera A, Whalen C, Byekwaso F, et al. Randomised trial of thioacetazone and rifampicin-containing regimens for pulmonary tuberculosis in HIV-infected Ugandans: the Makerere University-Case Western University Research Collaboration. *Lancet* 1944;344:1323-1328
4. Berning SE. The role of fluoroquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001;9:18.
5. Ginsburg AS, Grosser AS, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003;3:432-442.
6. Heifets L, Lindholm-Levy P. Comparison of bactericidal activities of streptomycin, amikacin, kanamycin, and capreomycin against *Mycobacterium avium* and *M tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1298-1301.
7. Damper PD, Epstein W. Role of membrane potential in bacterial resistance to aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob Agents and Chemother* 1981;20:803-811.
8. Abate G, Miorner H. Susceptibility of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* to amoxicillin in combination with clavulinic acid and ethambutol. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:735-740.

9. Chambers HF, Kocagoz T, Sipit T, et al. Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:874-878.
10. Sintchenko V, Chew WK, Jeffs P et al. Mutation of *rpoB* gene and rifabutin susceptibility of multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. *Pathology* 1999;31:257-260.
11. Bucco T, Meligrana G, De Luca V. Neurotoxic effect of cycloserine therapy in pulmonary tuberculosis of adolescents and young adults. *Scand J Infect Dis* 1970; 71: S259-265.
12. Cavalieri SJ, Biehle JR, Sandres WE. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents and Chemother* 1995;39:1542-1545.
13. Cynamon MH, Klemens SP, Sharpe CA et al. Activities of several novel oxazolidinones against *M. tuberculosis* in a murine model. *Antimicrob Agents and Chemother* 1999;43:1189-1191.
14. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;176:603-662.
15. Perri GD, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*? *J Chemother* 2004;54:593-602.
16. Mukherjee JS, Rich ML, Socc R, et al. Programmes and principles in treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet* 2004;363:474-481.