

PROFIL INTERLEUKIN PRO INFLAMASI PADA PASIEN TB

Edwin Anto Pakpahan¹, Hendrika Andriana Silitonga²

¹Staf Pengajar Departemen Ilmu Respirasi dan Penyakit Paru, ²Staf Pengajar Departemen Histologi
Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia
e-mail: eapakpahan@gmail.com¹, andr38482@gmail.com²

ABSTRAK

Tuberkulosis adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh kuman dari kelompok Mycobacterium yaitu Mycobacterium tuberculosis. Terdapat beberapa spesies Mycobacterium, antara lain: M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. leprae dsb yang juga dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). Kelompok bakteri Mycobacterium selain Mycobacterium tuberculosis yang bisa menimbulkan gangguan pada saluran nafas dikenal sebagai MOTT (Mycobacterium Other Than Tuberculosis) yang terkadang bisa mengganggu penegakan diagnosis dan pengobatan TB. Untuk itu pemeriksaan bakteriologis yang mampu melakukan identifikasi terhadap Mycobacterium tuberculosis menjadi sarana diagnosis ideal untuk TB dan merupakan prediktor kuat dari awal keberhasilan pengobatan. Namun, tidak jarang pasien yang sudah melaksanakan pengobatan program TB tidak bisa mengeluarkan sputum di akhir evaluasi, sehingga penegakkan penyembuhan secara bakteriologis sulit disampaikan kepada pasien tersebut. Oleh sebab itu cara lain untuk mengetahui sembuh atau belum pasien tersebut yaitu dengan melakukan pemeriksaan interleukin pro inflamasi.

Kata Kunci: Tuberkulosis, MOTT, Interleukin Pro Inflamasi

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease caused by germs from the Mycobacterium group, Mycobacterium tuberculosis. There are several species of Mycobacterium, including: M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. leprae etc, which is also known as Acid Resistant Bacteria (BTA). The group of Mycobacterium bacteria besides Mycobacterium tuberculosis which can cause disruption in the airways is known as MOTT (Mycobacterium Other Than Tuberculosis) that sometimes can interfere the enforcement of TB diagnosis and treatment. For this reason, bacteriological examination capable of identifying Mycobacterium tuberculosis is an ideal diagnostic tool for TB and the strong predictor of early treatment success. However, it is not uncommon for patients who have carried out of TB program treatment, because they are not be able to remove sputum at the end of the evaluation, so that bacteriological healing is difficult to convey to these patients. Therefore another way to find out that they have healed or not is by doing a pro inflammatory interleukin examination.

Keywords: Tuberculosis, MOTT, Interleukin Pro Inflamasi

1. PENDAHULUAN

Konversi sputum merupakan prediktor kuat dan awal keberhasilan terapi pada TB paru. Konversi sputum pada TB paru ditentukan berdasarkan tidak ditemukannya bakteri tahan asam (BTA) pada kultur sputum yang diambil pada akhir bulan kedua dan kelima pengobatan. Konversi sputum pada kasus TB paru terjadi pada akhir bulan pertama (60-80%), pada akhir

bulan kedua (95%), dan 9% tidak mengalami konversi.

Infeksi TB merupakan hasil interaksi antara faktor kuman *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), imunitas pejamu, dan lingkungan. Respon imun terhadap TB melibatkan interaksi yang kompleks antara makrofag, sel T, juga produksi sitokin dan kemokin (Katial, 2001). Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* awalnya terjadi dalam makrofag alveolar (Flynn, 2001).

Pengenalan basil *Mycobacterium tuberculosis* oleh sel fagosit memicu terjadinya aktivasi dan produksi sitokin dan kemokin. Terdapat dua macam kelompok sitokin yang berperan dalam respon imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu sitokin pro inflamasi dan anti inflamasi. Sejumlah sitokin pro inflamasi yang terlibat dalam proses infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yaitu *tumor necrosing factor- α* (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-12, IL-8, IL-15 dan interferon- γ (IFN- γ). Sitokin anti inflamasi yaitu IL-10, *transformin growth factor- β* (TGF- β) dan IL-4. Sementara kemokin yang terlibat dalam proses respon imun terhadap infeksi Mtb adalah IL-8 dan *monocyte chemo attractant protein-1* (MCP-1) (Crevel, 2002). Interleukin-8 adalah suatu polipeptida asam amino yang memiliki kemampuan aktivasi kuat terhadap neutrophil dan juga memiliki aktivitas kemotaksis terhadap neutrophil, limfosit T dan basophil, interleukin-8 diproduksi oleh monosit atau makrofag, fibroblast, sel epitel, dan sel mast sebagai respon terhadap sinyal eksogen seperti lipopolisakarida (LPS) atau sinyal endogen seperti TNF- α dan IL-1. Interleukin-8 telah dibuktikan telah terlibat dalam proses imun terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang berkaitan inflamasi jaringan dan pembentukan granuloma. Neutrophil yang ditarik ke dalam alveolus oleh IL-8, mungkin berperan langsung membunuh basil *Mycobacterium tuberculosis*. Sebagai kemokin, IL-8 mampu menarik sel T kedalam formasi granuloma TB dan mengontrol Influx seluler ke lokasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Semakin banyak basil *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk ke dalam tubuh IL-8 di hipotesakan akan meningkat. Selain faktor jumlah, tingkat virulensi juga mungkin berpengaruh terhadap tingginya kadar IL-8 dalam serum seseorang yang terpapar atau yang terinfeksi Mtb (Zhang, 1995; Ogushi, 1997; Mendez-Samperio, 2004). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa fagositosis *Mycobacterium tuberculosis* oleh sel-sel monosit merupakan stimulus penting dalam produksi IL-8 dan peningkatan kadar IL-8 ditemukan pada darah pasien yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mendez-Samperio, 2004).

Pada penderita TB juga diekspresikan berbagai sitokin anti inflamasi yang dapat menurunkan respon imun dan menghambat respon inflamasi. Jika berlebihan sitokin anti inflamasi dalam TB, sehingga dapat menyebar (Sharma, 2001). Salah satu sitokin anti inflamasi IL-10 yang telah diidentifikasi menghambat sitokin lain, disekresi oleh sel T, sel B dan monosit teraktivasi. Interleukin-10 mampu menghambat fagositosis dan eliminasi mikroma seperti *Mycobacterium tuberculosis* dengan cara membatasi produksi *intermediate oxygen* dan nitrogen reaktif yang dimediasi aktivasi IFN- γ . Interleukin-10 juga bisa menghambat pematangan fagosit sehingga memfasilitasi kelangsungan hidup dan perkembangan *Mycobacterium tuberculosis* (Mendez-Samperio, 2002; Redford, 2011). Berbagai studi pada manusia maupun mencit membuktikan, IL-10 berkorelasi dengan kerentanan terhadap TB. Satu percobaan terhadap mencit yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan, produksi IL-10 selama infeksi kronis dapat mendorong pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* serta memperparah penyakit. Interleukin-10 dianggap bisa dijadikan biomarker klinis yang penting terhadap progresivitas penyakit (Bamer, 2008). Turner (2002) membuktikan, IL-10 tidak dapat digunakan sebagai kontrol awal terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, akan tetapi aktivitas I-10 tinggi selama fase kronis dan laten penyakit TB. Ekspresi IL-10 telah terbukti telah meningkat pada penderita TB aktif. *Lipoarabinomannan* (LAM) yang merupakan komponen utama dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* dapat mengikat molekul *dendritic cell specific intercellular molecule-3-grabbing non-integrin* (DC SIGN), dikenal pula dengan nama *cluster differentiation-209* (CD-209) yang mengakibatkan terhambatnya proses pematangan sel dendritik, penurunan produksi IL-12, dan menginduksi sekresi IL-10 interleukin-10 yang diekspresikan mampu menghambat presentasi antigen dan ekspresi *major histocompatibility complex* (MHC) (Dietrich, 2009). Produksi IL-10 yang tinggi diduga dapat mempengaruhi efektivitas vaksinasi basil *calmette Guerin* (BCG) terhadap

TB. Pemberian vaksinasi BCG mengakibatkan reaksi silang terhadap sel T regulator yang mensekresi IL-10 dan TGF- β , sehingga menghambat aktifitas IFN- γ . Akibatnya eradikasi *Mycobacterium tuberculosis* akan gagal (Coleman, 2010).

Selain IL-8, IL-12 juga berperan penting sebagai proinflamasi pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Inteleukin-12 merupakan sitokin heterodinamik terdiri dari polipeptida p40 dan p35. Sitokin ini berperan dalam control infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang secara langsung mengeleminasi patogen interseluler (Zahran, 2006). Interleukin-12 terutama diproduksi oleh sel fagosit, dan menginduksi produksi IFN- γ . Pada TB, IL-12 telah terdeteksi di infiltrat paru, pleura, didalam granuloma dan limfadenitis. Interleukin-12 merupakan regulator sitokin yang menghubungkan respon imun alami dan adiktif terhadap basil *Mycobacterium tuberculosis* dan memberikan efek proteksi terutama melalui induksi IFN- γ (Crevel, 2002). Respon seluler yang berbeda telah banyak diteliti diantaranya dengan mempelajari produksi sitokin didalam cairan pleura dan terbukti kadar IL-12 tinggi setelah cairan efusi distimulasi dengan *Mycobacterium tuberculosis* (Raja, 2004). Kim (2005) mendapatkan kadar IL-12 meningkat pada pasien TB aktif disbanding orang sehat. Studi lain menjelaskan bahwa sitokin proinflamasi seperti TNF, IL-12 (p40) dan IL-17 meningkat pada kasus TB dan dapat membedakan antara kasus TB aktif dengan infeksi laten (Sutherland, 2010). Wu (2007), melaporkan TB laten dapat dibedakan dengan TB aktif melalui pengukuran ekspresi *messenger ribonucleic acid* (mRNA) pada IL-8, *Forkhead Box-3* (FOXP3) dan IL-12 setelah stimulasi terhadap *early secreted antigen target-6* (ESAT 6).

2. TINJAUAN PUSTAKA EPIDEMOLOGI

Tuberkulosis (TB) telah menginfeksi hampir sepertiga penduduk dunia. Insidensi TB terus meningkat sejak awal tahun 1980 dengan angka kematian yang tinggi. *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa pada

tahun 2011 terdapat 8,7 juta kasus baru TB di dunia dan 1,4 juta orang meninggal akibat TB. Indonesia saat ini menempati peringkat keempat di dunia dalam hal jumlah penderita. Insidensi TB di Indonesia pada tahun 2011 adalah 313.601 kasus. Sedangkan, hasil Riset Kesehatan Dasar terbaru 2018 mendapatkan prevalensi TB di Indonesia mencapai 6,8 % dan provinsi yang menempati urutan pertama yaitu Bengkulu. Hal ini menunjukkan terjadinya peningkatan kasus TB dari hasil Riset Kesehatan Dasar 2013 sebelumnya yang hanya mencapai 4,5%.

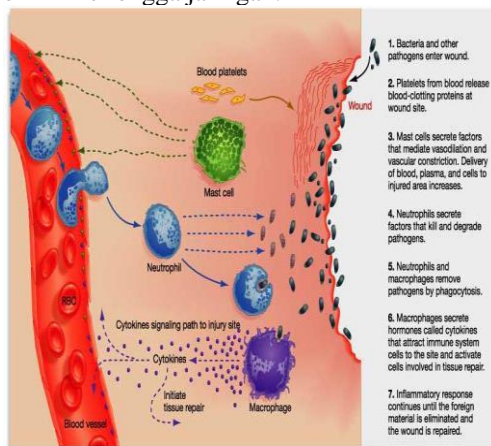
PATOGENESIS

Mekanisme terjadinya inflamasi secara umum (Gambar 1). Adanya rangsang iritan atau cedera jaringan akan memicu pelepasan mediator-mediator inflamasi. Senyawa ini dapat mengakibatkan vasokonstriksi singkat pada arteriola yang diikuti oleh dilatasi pembuluh darah, venula dan pembuluh limfa serta dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler pada membran sel. Peningkatan permeabilitas vaskuler yang lokal dipengaruhi oleh komplemen melalui jalur klasik (kompleks antigen-antibodi), jalur *lectin* (*mannose binding lectin*) ataupun jalur alternatif.

Peningkatan permeabilitas vaskuler lokal terjadi atas pengaruh anafilatoksin (C3a, C4a, C5a). Aktivasi komplemen C3 dan C5 menghasilkan fragmen kecil C3a dan C5a yang merupakan anafilatoksin yang dapat memacu degranulasi sel mast dan basofil untuk melepaskan histamin. Histamin yang dilepas sel mast atas pengaruh komplemen, meningkatkan permeabilitas vaskuler dan kontraksi otot polos, memberikan jalan untuk migrasi sel-sel leukosit serta keluarnya plasma yang mengandung banyak antibodi, opsonin dan komplemen ke jaringan perifer tempat terjadinya inflamasi. Sel-sel ini akan melapisi lumen pembuluh darah selanjutnya akan menyusup keluar pembuluh darah melalui sel-sel endotel.

Aktivasi komplemen C3a, C5a dan C5-6-7 dapat menarik dan mengerahkan sel-sel fagosit baik mononuklear dan polimorfonuklear. C5a merupakan

kemoaktraktan untuk neutrofil yang juga merupakan anafilatoksin. Makrofag yang diaktifkan melepaskan berbagai mediator yang ikut berperan dalam reaksi inflamasi. Beberapa jam setelah perubahan vaskuler, neutrofil menempel pada sel endotel dan bermigrasi keluar pembuluh darah ke rongga jaringan, memakan patogen dan melepaskan mediator yang berperan dalam respon inflamasi. Makrofag jaringan yang diaktifkan akan melepaskan sitokin diantaranya IL-1 (interleukin-1), IL-6 dan TNF- α (*tumor necrosis factor- α*) yang menginduksi perubahan lokal dan sistemik. Ketiga sitokin tersebut menginduksi koagulasi. IL-1 akan menginduksi ekspresi molekul adhesi pada sel endotel sedangkan TNF- α akan meningkatkan ekspresi selektin-E yang kemudian menginduksi peningkatan ekspresi *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1). Neutrofil, monosit, dan limfosit mengenali molekul adhesi tersebut dan bergerak ke dinding pembuluh darah selanjutnya bergerak menuju ke jaringan. IL-1 dan TNF- α juga berperan dalam memacu makrofag dan sel endotel untuk memproduksi kemokin yang berperan pada influks neutrofil melalui peningkatan ekspresi molekul adhesi. IFN- γ (interferon- γ) dan TNF- α akan mengaktifkan makrofag dan neutrofil yang dapat meningkatkan fagositosis dan pelepasan enzim ke rongga jaringan.



Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Inflamasi

3. PEMBAHASAN

Penemuan Kasus Tuberkulosis

Penemuan kasus bertujuan untuk mendapatkan kasus TB melalui serangkaian kegiatan mulai dari penjarangan terhadap suspek TB, pemeriksaan fisik dan laboratories, menentukan diagnosis dan menentukan klasifikasi penyakit dan tipe pasien TB, sehingga dapat dilakukan pengobatan agar sembuh dan tidak menularkan penyakitnya kepada orang lain. Kegiatan penemuan pasien terdiri dari penjarangan suspek, diagnosis, penentuan klasifikasi penyakit dan tipe pasien. Kegiatan ini membutuhkan adanya pasien yang memahami dan sadar akan gejala TB, akses terhadap fasilitas kesehatan dan adanya tenaga kesehatan yang kompeten yang mampu melakukan pemeriksaan terhadap gejala dan keluhan tersebut. Penemuan pasien merupakan langkah pertama dalam kegiatan tatalaksana pasien TB. Penemuan dan penyembuhan pasien TB menular, secara bermakna akan dapat menurunkan kesakitan dan kematian akibat TB, penularan TB di masyarakat dan sekaligus merupakan kegiatan pencegahan penularan TB yang paling efektif di masyarakat.

Strategi penemuan

Penemuan pasien TB, secara umum dilakukan secara pasif dengan promosi aktif. Penjarangan tersangka pasien dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan; didukung dengan penyuluhan secara aktif, baik oleh petugas kesehatan maupun masyarakat, untuk meningkatkan cakupan penemuan tersangka pasien TB. Pelibatan semua layanan dimaksudkan untuk mempercepat penemuan dan mengurangi keterlambatan pengobatan. Penemuan secara aktif pada masyarakat umum, dinilai tidak *cost* efektif.

Penemuan secara aktif dapat dilakukan terhadap

- Kelompok khusus yang rentan atau beresiko tinggi sakit TB seperti pada pasien dengan HIV (orang dengan HIV AIDS).
- Kelompok yang rentan tertular TB seperti di rumah tahanan, lembaga pemasyarakatan (para narapidana), mereka yang hidup pada daerah kumuh, serta keluarga atau kontak

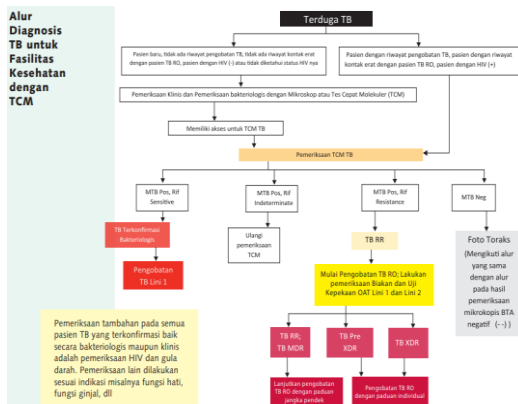
pasien TB, terutama mereka yang dengan TB BTA positif.

- c. Pemeriksaan terhadap anak dibawah lima tahun pada keluarga TB harus dilakukan untuk menentukan tindak lanjut apakah diperlukan pengobatan TB atau pengobatan pencegahan. d. Kontak dengan pasien TB resistan obat

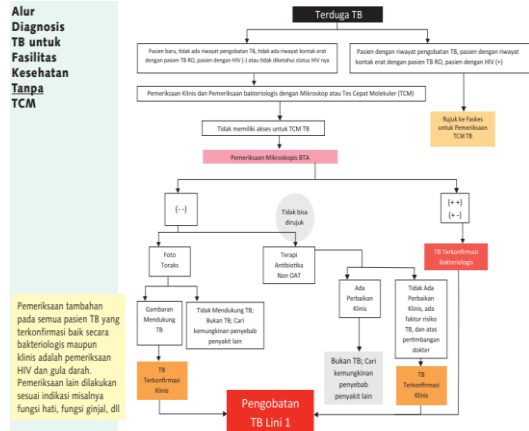
Tahap awal penemuan dilakukan dengan menajaring mereka yang memiliki gejala: Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan.

Diagnosis TB

- a. Mikroskopis merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya.
- b. Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada TB paru, sehingga sering terjadi overdiagnosis.
- c. Gambaran kelainan radiologik Paru tidak selalu menunjukkan aktifitas penyakit.



Gambar 2 Alur Diagnosis TB untuk Fasilitas Kesehatan Dengan TCM



Gambar 3 Alur Diagnosis TB untuk Fasilitas Kesehatan Tanpa TCM

Pemeriksaan Penunjang Pemeriksaan Radiologi Tuberkulosis Paru

Ada beberapa gambaran radiologi thorax yang khas pada Tuberkulosis paru. Pola kelainan tersebut yaitu kelainan di apeks berupa infiltrat, ditemukan kavitas atau ditemukannya nodul retikuler. Sensitivitas dan spesifisitas foto thorax dalam mendiagnosis Tuberkulosis yaitu 86% dan 83% apabila ditemukan ketiga pola kelainan diatas. Tuberkulosis paru minimal ditemukan 1 dari 3 pola kelainan diatas. Gambaran klasik TB paru post primer yaitu kelainan di apeks disebabkan karena tekanan oksigen di apeks paru lebih tinggi sehingga bakteri berkembang lebih baik. (Arun C, dkk, 2017)

Fokus primer di paru dapat membesar dan menyebabkan pneumonitis dan pleuritis fokal. Jika terjadi nekrosis perkejuan yang berat, bagian tengah lesi akan mencair dan keluar melalui bronkus sehingga meninggalkan rongga di paru yang disebut kavitas. Kavitas terdapat pada 19-50% kasus. Kavitas Tuberkulosis biasanya berdinding tebal dan irreguler. Jarang dijumpai *air-fluid level* dan bila ada *air-fluid level* dapat menunjukkan abses anaerob atau superinfeksi. Penyebaran endobronkial bisa menimbulkan gambaran foto thorax yang berupa kelainan noduler yang berkelompok pada lokasi tertentu paru. Setelah imunitas selular terbentuk, fokus primer di jaringan paru biasanya mengalami resolusi secara sempurna membentuk fibrosis

atau kalsifikasi setelah terjadi nekrosis perkejuan dan enkapsulasi.

Gambaran foto thorax pada penderita TB paru:

1). Infiltrat : gambaran benang-benang halus yang berwarna radioopak di lapangan paru, dapat di manapun dari lapangan paru. Paling sering di apek paru,

2). Fibrosis : gambaran radioopak menyerupai benang (lebih opak dari infiltrat) dengan tarikan dari parenkim paru sekitar. Fibrosis terjadi akibat infeksi kronik yang berupa jaringan parut,

3). Kavitas : adalah rongga pada paru yang terbentuk akibat rusaknya jaringan paru, biasanya alveoli. Kavitas memberikan gambaran bulat dengan radioluscent tanpa corakan paru. Kadang kavitas dapat berisi cairan yang merupakan produk radang yang memberikan gambaran *air fluid level*,

4). Kalsifikasi : adalah pengapuran pada parenkim paru yang terjadi akibat proses infeksi kronik. Kalsifikasi memberikan gambaran radioopak, lebih opak dari fibrosis. Diameter kalsifikasi berkisar kurang dari 0,5 cm. Bila berukuran lebih dari 0,5 cm disebut tuberkuloma,

5). Tuberkuloma : proses pembentukannya sama dengan kalsifikasi, bedanya pada tuberkuloma diameter lebih besar dari kalsifikasi (lebih 0,5 cm),

6). Effusi pleura : gambaran opasitas di hemithorax paru, yang berisi cairan (darah, pus, cairan serosa). Cairan yang minimal menyebabkan sinus costofrenicus tumpul atau diafragma menghilang

TERAPI ANTI TNF- α

Pasien yang menerima terapi anti-TNF untuk radang rematik atau penyakit usus kronis berisiko lebih tinggi berkembang tuberkulosis selama pengobatan dibandingkan pasien dengan penyakit serupa tidak menerima anti-TNF-terapi atau subjek di sekitar populasi (Wallis RS, 2004).

Seperti kebanyakan kasus muncul menjadi sekunder untuk reaktivasi dari keadaan infeksi laten dan bukan infeksi *de novo*, skrining pasien untuk tuberkulosis dan infeksi tuberkulosis laten

dianjurkan sebelum memulai anti-TNF-terapi (Gomez-Reino JJ, 2003).

Perawatan pencegahan harus ditawarkan untuk semua pasien dengan bukti tuberkulosis laten infeksi sebelum memulai anti TNF-a terapi (Keane J, 2001), bahkan jika tidak muncul untuk menawarkan perlindungan lengkap (Sichletidis L, Settas L, 2006), sementara pasien dengan tanda-tanda tuberkulosis aktif harus ditawarkan perawatan lengkap. Berbagai rekomendasi dan panduan telah dikeluarkan untuk skrining laten infeksi tuberkulosis. Mereka secara tradisional berdasarkan riwayat, x-ray dada (CXR) dan tuberculin tes kulit (TST). Namun, TST punya beberapa kerugian. Spesifikasinya rendah, hasil positif palsu yang umum di BCG vaccinated subyek atau karena efek booster (Tissot F, 2005). Sensitivitasnya juga lebih rendah pada immunosupresi pasien dari pada subyek sehat (Piana F, Codecasa LR, 2006), dan beberapa pasien mungkin karenanya memiliki TST negatif palsu. Selanjutnya, TST direproduksi dengan buruk, membutuhkan dua kunjungan untuk kinerjanya (untuk aplikasi dan membaca) dan tunduk pada kesalahan pengamat. Akhirnya, itu Batasi di atas mana TST dipertimbangkan positif (yaitu indikasi infeksi laten) tidak jelas dan sebenarnya berbeda antar Negara dan pedoman (5 hingga 10 mm).

Dua tes in vitro telah dikembangkan yang mendeteksi gamma-interferon (g-IFN) dirilis oleh limfosit T peka untuk spesifik antigen *M. tuberculosis*. Tes-tes ini memiliki sensitivitas yang lebih baik daripada TST di immunocompromised subyek (Lee JY, 2006) dan lebih tinggi pesifisitas, karena mereka tidak dipengaruhi oleh sebelumnya vaksinasi dengan BCG atau kontak dengan non tuberculous mycobacteria (Richeldi L., 2006). *False negative* dan hasil yang tidak pasti telah diamati dalam kasus yang jarang dengan kedua tes, tetapi kurang sering dibandingkan dengan TST (Piana F, 2006). Namun, dan meskipun ada bukti kinerja yang lebih baik uji pelepasan gamma interferon (IGRA) daripada TST, tidak ada tes yang dilakukan dimasukkan ke dalam beberapa pedoman untuk skrining infeksi laten sebelum anti TNF-a terapi (Wrighton-Smith P, 2006). Efektivitas biaya skrining untuk infeksi laten

dengan IGRA bukannya TST telah dibuktikan (Diel R, 2007). Pedoman baru dari Paru Swiss Asosiasi dan Kantor Publik Federal Kesehatan telah menentukan indikasi untuk Tes IGRA untuk mendeteksi tuberkulosis laten infeksi (Westhovens R, 2006).

Rekomendasi Sekelompok ahli: (WHO, 2017)

- a. Risiko pasti tuberkulosis adaagen anti-TNF, dan semua pasien harus disaring untuk tuberkulosis dan laten infeksi tuberkulosis sebelum anti-TNF-aterapi.
- b. Pasien dengan temuan x-ray yang abnormal sugesti tuberkulosis masa lalu seharusnya menjalani klinis dan bakteriologis lengkap pengujian untuk mengesampingkan atau mengkonfirmasi aktif tuberkulosis.
- c. Pasien dengan tuberkulosis aktif harus menerima kursus lengkap pengobatan anti tuberkulosis.

Panduan OAT lini pertama

- a) Kategori I
2RHZE/4R3H3
- b) Kategori II
2RHZES/RHZE/5R3H3E3

Panduan OAT lini kedua

Grup A Fluorokuinolon		Levofloksasin	Lfx
		Moxifloksasin	Mfx
		Gatifloksasin	Gfx
Grup B Obat injeksi lini kedua		Amikasin	Am
		Capreomisin	Cm
		Kanamisin	Km
		(Streptomisin)*	(S)
Grup C Obat lini kedua utama lainnya		Etionamid/Protionamid	Pto
		Sikloserin/terizidone	Cs/Trd
		Linezolid	Lzd
	Clofazimine	Cfz	
Grup D Obat tambahan	D1	Pirazinamid	Z
		Etambutol	E
		Isoniazid dosis tinggi	H ^{dt}
	D2	Bedaquiline	Bdq
		Delamanid	Dlm
	D3	Asam aminosalisilat	p- PAS
		Imipenem-silastatin	Ipm
		Meropenem	Mpm
		Amoksisilin-klavulanat	Amx-Clv
		Thioasetazone	T

- d. Anti-TNFaterapi dapat dilanjutkan kembali setelah pasien berada di bawah pengobatan antituberkulosis.
- e. Perawatan pencegahan sesuai dengan rekomendasi terkini dari Swiss Asosiasi Paru (isoniazid 300 mg / hari selama 9 bulan atau rifampisin 10 mg / kg setiap hari selama 4 bulan) (Westhovens R,2006) harus diresepkan untuk setiap pasien yang dianggap pada risiko reaktivasi laten yang signifikan infeksi tuberkulosis didefinisikan sebagai salah satu dari yang berikut:
 1. Tes IGRA positif
 2. Sebuah X-ray abnormal sugestif dari masa lalu tuberculosis tidak ditangani secara adekuat tanpa bukti aktivitas saat ini
 3. Riwayat paparan sebelumnya yang signifikan ke tuberkulosis tanpa adekuat pengobatan. Pasien berikut pengobatan pencegahan untuk laten infeksi dapat menerima anti-TNF-aterapi. Praktek saat ini adalah menunda pengenalan anti-TNF-terapi untuk satu bulan setelah pencegahan pengobatan.
- f. Pemutaran dan perawatan preventif dilakukan tidak menawarkan perlindungan lengkap, dan pasien di bawah anti-TNF-terapi harus ditindak lanjuti secara klinis untuk tanda-tanda reaktivasi tuberkulosis.
- g. Dalam kejadian langka yang tidak tentu hasil tes adalah mungkin bahwa pasien limfosit tidak menghasilkan interferon gamma. Jika hasil tak tentu terus berlanjut meskipun pengulangan tes, yang kebutuhan untuk perawatan pencegahan ditentukan hanya dengan riwayat dan x-ray dada temuan; dalam pengaturan ini pendekatan yang hati-hati sangat disarankan.

Skrining untuk infeksi tuberkulosis laten diindikasikan sebelum administrasi anti-TNF-terapi. Karena semakin baik sensitivitas dan spesifisitas tes IGRA, penggabungan ke rekomendasi saat ini harus berfungsi untuk mendeteksi lebih banyak kasus yang berisiko reaktivasi infeksi tuberkulosis laten dan untuk mencegah profilaksis yang tidak perlu efek yang berpotensi merugikan pada pasien dengan TTS positif palsu.

4. KESIMPULAN

Terdapat beberapa spesies *Mycobacterium*, antara lain: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. leprae* dsb, yang juga dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA).

Kelompok bakteri *Mycobacterium* selain *Mycobacterium tuberculosis* yang bisa menimbulkan gangguan pada saluran nafas dikenal sebagai MOTT (*Mycobacterium Other Than Tuberculosis*). Kuman ini bisa mengganggu penegakan diagnosis dan pengobatan TB. Untuk itu pemeriksaan kultur sputum dan pemeriksaan serologi darah diharapkan mampu membantu klinisi dalam penegakkan diagnosis *Tuberculosis* serta mengevaluasi pengobatan.

Kedepan penelitian-penelitian menggunakan tes serologi diharapkan menjadi salah satu program penanggulangan TB nasional.

DAFTAR PUSTAKA

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, editor. Recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des tuberculoses survenant sous anti-TNF- α . 2005.
- Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent Tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. Tuberculosis Specific Interferon Gamma test. *Respir Res.* 2006;7(1):56.
- BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF α treatment. *Thorax.* 2005;60(10):800–5.
- Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of Interferon-(gamma) Release Assay Screening for Latent Tuberculosis Infection Treatment in Germany. *Chest.* 2007;131(5): 1424–34.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2122–7.
- Haute Autorité de Santé. Test de détection de la production d'Interféron-Gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Dec 2006. www.has-sante.fr
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med.* 2001;345(15):1098–104.
- Lee JY, Choi HJ, Park IN, et al. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J.* 2006;28:24–30.
- Ligue Pulmonaire Suisse. Manuel de la tuberculose. 2nd ed. Berne: Ligue Pulmonaire Suisse, www.tbinfo.ch. 2007.
- Piana F, Codecasa LR, Besozzi G, Migliori GB, Cirillo DM. Use of commercial interferongamma assays in immunocompromised patients for tuberculosis diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(1):130–1.
- Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, et al. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J.* 2006;28:31–4.
- Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):736–42.
- Sichletidis L, Settas L, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(10):1127–32.
- Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis.* 2005;40(2): 211–7.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1261–5.
- Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002; 57(9):804–9.
- Westhovens R, Yocum D, Han J, et al. The safety of infliximab, combined with background

- treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1075–86.
- Wrighton-Smith P, Zellweger JP. Direct costs of three models for the screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2006;28:45–50.
- Arun C, Nachiappan, Kasra Rahbar, et al. *Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management.* Radiological Society of North America. 2017.
- WHO. *Guideline for Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care.* World Health Organization. 2017.