

# Spektrum Tuberkulosis: Mekanisme Imun, Persistensi *Mycobacterium tuberculosis*, dan Tantangan Diagnosis

Fatiha Kamilah  
[fatihakamilah@apps.ipb.ac.id](mailto:fatihakamilah@apps.ipb.ac.id)

## Imunopatogenesis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Kemudahan relatif dalam bekerja dengan model kultur jaringan telah menghasilkan banyak data mengenai interaksi *M. Tuberculosis* dengan makrofag sebagai sel inang utama. Temuan-temuan ini berkontribusi pada pemahaman tahapan awal infeksi di paru-paru. Pada fase awal infeksi, makrofag alveolar yang terinfeksi akan memproduksi berbagai kemokin yang berperan dalam merekrut monosit, limfosit, dan neutrofil yang belum teraktivasi ke lokasi infeksi (van Crevel, 2002). Namun, sel-sel imun yang direkrut tersebut umumnya belum mampu membunuh bakteri secara efisien (Fenton, 1996). Selanjutnya, terbentuk lesi fokal granulomatosus yang tersusun atas makrofag teraktivasi, sel raksasa multinukleus, serta limfosit. Pembentukan granuloma ini pada dasarnya merupakan mekanisme pertahanan inang yang efektif untuk membatasi penyebaran bakteri. Seiring berkembangnya respons imun seluler, sebagian makrofag yang mengandung basil akan mengalami kematian, yang mengarah pada pembentukan pusat granuloma yang bersifat kaseosa (*caseous necrosis*). Pusat ini dikelilingi oleh zona seluler yang terdiri atas limfosit, monosit yang direkrut dari sirkulasi darah, serta sel imun lainnya (Dannenberg, 1994).

Meskipun basil *M. tuberculosis* dipostulasikan tidak mampu bereplikasi secara aktif di dalam jaringan kaseosa akibat kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan—seperti pH asam, rendahnya ketersediaan oksigen, serta keberadaan asam lemak yang bersifat toksik—sebagian organisme dapat bertahan hidup dalam keadaan dorman selama beberapa dekade. Kekuatan dan efektivitas respons imun seluler inang menjadi faktor penentu apakah infeksi dapat dikendalikan pada tahap ini atau justru berkembang ke fase selanjutnya. Kondisi infeksi yang terkontrol ini dikenal sebagai tuberkulosis laten atau persisten, yang dapat bertahan sepanjang hidup individu tanpa gejala klinis dan tidak bersifat menular.

Pada individu dengan imunitas yang dimediasi sel yang efektif, infeksi dapat dikendalikan secara permanen. Dalam kondisi ini, granuloma akan mengalami proses penyembuhan, meninggalkan lesi fibrotik kecil atau kalsifikasi residual. Sebaliknya, apabila inang gagal mengendalikan infeksi awal di paru-paru, atau apabila sistem imun individu dengan TB laten mengalami penurunan—misalnya akibat penggunaan obat immunosupresif, infeksi HIV, malnutrisi, penuaan, atau faktor lain—pusat granuloma dapat mengalami pencairan melalui mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami. Lingkungan ini kemudian menjadi media yang kaya nutrisi, memungkinkan basil yang sebelumnya dorman untuk bereplikasi secara tidak terkendali. Pada tahap ini, basil *M. tuberculosis* yang viabel dapat keluar dari granuloma dan menyebar di jaringan paru, menyebabkan TB paru aktif, atau menyebar ke organ lain melalui sistem limfatik dan sirkulasi darah, yang mengakibatkan TB milier atau TB ekstrapulmoner. Ketika hal ini terjadi, individu menjadi menular dan memerlukan terapi antibiotik untuk mempertahankan kelangsungan hidupnya (Dannenberg, 1994).

Hingga saat ini, pemahaman mengenai bagaimana *M. tuberculosis* merespons lingkungan paru-paru masih terbatas, sehingga menghambat pengembangan strategi terapeutik yang rasional untuk mengobati infeksi laten, kronis, maupun manifestasi akut penyakit ini. Sejumlah

penelitian mengenai “persistensi” atau “latensi” *M. tuberculosis* telah dilakukan menggunakan model infeksi kronis pada hewan, termasuk model dengan beban bakteri rendah atau sulit terdeteksi (Flynn, 1998). Namun, masih belum dapat dipastikan apakah basil pada model penyakit kronis tersebut benar-benar berada dalam keadaan viabel tetapi tidak bereplikasi—yang mencerminkan latensi sejati—atau justru mengalami keseimbangan antara pertumbuhan dan kematian. Fakta bahwa *M. tuberculosis* dalam model tikus dengan infeksi kronis tetap sensitif terhadap isoniazid (INH) (Rees, 2000), suatu antibiotik yang efektif terutama terhadap basil yang aktif membelah (Wayne, 2002), mendukung kedua kemungkinan tersebut. Selain itu, terdapat bukti biokimia yang menunjukkan bahwa selama infeksi kronis pada model hewan, metabolisme *M. tuberculosis* mengalami pergeseran dari metabolisme aerobik menuju metabolisme yang lebih bersifat anaerobik, dengan peningkatan penggunaan lipid sebagai sumber energi (Segal, 2003). Signifikansi penuh dari perubahan metabolisme ini terhadap patogenesis infeksi akut maupun kronis baru mulai dipahami dalam beberapa tahun terakhir dan akan dibahas lebih lanjut dalam tinjauan ini.

### **Diagnosis Tuberkulosis**

Diagnosis tuberkulosis (TB) yang pasti memerlukan deteksi *M. tuberculosis* dari sampel biologis menggunakan setidaknya satu metode mikrobiologis, seperti pemeriksaan mikroskopis, kultur, atau teknik molekuler. Metode-metode ini merupakan dasar diagnosis mikrobiologis TB, dan dalam praktik klinis, deteksi basil dapat dilakukan pada satu atau lebih spesimen tergantung pada manifestasi klinis pasien. Sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi telah dilaporkan pada pemeriksaan spesimen respiratori, seperti sputum, cairan bilasan bronkoalveolar, atau sputum induksi, khususnya untuk diagnosis TB paru. Dalam dekade terakhir, pengenalan uji molekuler yang sangat sensitif dan terotomatisasi untuk mendeteksi *M. tuberculosis* diakui sebagai pencapaian penting. Namun demikian, perlu ditekankan bahwa pemeriksaan molekuler tidak dianjurkan untuk digunakan secara rutin pada kondisi dengan kecurigaan klinis TB yang rendah. Diagnosis TB non-paru sering kali lebih menantang, terutama akibat kesulitan dalam memperoleh spesimen yang representatif serta sensitivitas uji mikrobiologis yang lebih rendah, kemungkinan terkait dengan rendahnya konsentrasi bakteri pada jaringan non-paru.

Deteksi *M. tuberculosis* pada urin atau tinja dapat dimanfaatkan untuk mengidentifikasi infeksi sistemik. Selain itu, pengujian yang mendeteksi komponen mikobakteri, seperti lipoarabinomannan (LAM) dalam urin, terbukti bermanfaat dalam membantu diagnosis TB pada pasien dengan infeksi HIV atau kondisi imunokompromais. Namun, metode ini kurang efektif untuk mendiagnosis TB paru pada individu imunokompeten. Menariknya, *M. tuberculosis* dapat terdeteksi pada spesimen klinis pasien HIV yang tidak menunjukkan gejala klinis TB, serta pada sekitar 25% anak-anak yang terdeteksi positif *M. tuberculosis* tanpa gejala klinis. Temuan-temuan ini menegaskan kompleksitas diagnosis TB dan mendukung konsep spektrum TB.

### **Diagnosis Imunologis**

Secara historis, diagnosis imunologis TB dilakukan menggunakan uji Mantoux atau uji kulit tuberkulin (tuberculin skin test, TST). Dalam beberapa dekade terakhir, tes pelepasan interferon-gamma (interferon-gamma release assays, IGRAs) diperkenalkan sebagai metode alternatif yang mengukur respons sel T terhadap antigen spesifik *M. tuberculosis* dalam darah perifer. Meskipun memberikan alat tambahan yang berharga untuk mendeteksi infeksi *M. tuberculosis*, baik TST maupun IGRA tidak mampu membedakan antara infeksi TB laten

dengan TB aktif. Meskipun berbagai upaya telah dilakukan untuk meningkatkan nilai diagnostik dan prognostik IGRA, hasil yang diperoleh hingga saat ini menunjukkan bahwa kemampuan prediktif tes ini masih terbatas. Berbagai pendekatan eksperimental terus dikembangkan untuk menyempurnakan uji berbasis antigen RD1, namun penting untuk ditekankan bahwa IGRA sebaiknya digunakan sebagai alat bantu dalam diagnosis TB, bukan sebagai satu-satunya dasar untuk menyingkirkan atau menegakkan diagnosis TB. Konsep spektrum TB yang dibahas dalam tinjauan ini memberikan kerangka biologis dan imunologis yang kuat untuk mendukung keterbatasan tersebut.

## Referensi

1. van Crevel, R., T. H. Ottenhoff, and J. W. van der Meer. 2002. Innate immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 15:294–309.
2. Fenton, M. J., and M. W. Vermeulen. 1996. Immunopathology of tuberculosis: roles of macrophages and monocytes. *Infect. Immun.* 64:683–690.
3. Dannenberg, A. M., Jr., and J. A. Rook. 1994. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: an interplay of tissue-damaging and macrophage-activating immune responses. Dual mechanisms that control bacillary multiplication, p. 459–483. In B. R. Bloom (ed.), *Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control*. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
4. Flynn, J. L., C. A. Scanga, K. E. Tanaka, and J. Chan. 1998. Effects of aminoguanidine on latent murine tuberculosis. *J. Immunol.* 160:1796–1803.
5. Rees, J. R. W., and P. D'Arcy Hart. 2000. Analysis of the host-parasite equilibrium in chronic murine tuberculosis by total and viable bacillary counts. *Br. J. Exp. Pathol.* 42:83–88.
6. Wayne, L. G., and H. A. Sramek. 2002. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:2054–2058.
7. Segal, W., and H. Bloch. 2003. Pathogenic and immunogenic differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* grown in vivo and in vitro. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.* 75:495–500.