

Peranan *Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM)* Sebagai Alternatif Pemeriksaan Tuberculosis Pada Anak Dengan Infeksi HIV: Studi Kasus

Oktadoni Saputra¹, Reynhard Theodorus Xaverius Saragih²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Mahasiswa Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Tb) pada anak dengan Human Immunodeficiency Virus (HIV) mempunyai risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan anak tanpa infeksi HIV. Pemeriksaan lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) untuk mendeteksi Tb pada pasien dengan HIV sudah banyak digunakan pada pasien dewasa. Bayi berusia 5 bulan dengan terinfeksi HIV. Ibu pasien mengaku bahwa pasien mengeluhkan batuk berdahak dengan konsistensi kental dan berwarna putih disertai sesak dan demam yang hilang timbul sejak 1 bulan. Sebelum merasakan keluhan, pasien rutin mengonsumsi Zidovudine, Lamivudine dan Dolutegravir. Pada pemeriksaan antropometri didapatkan underweight, severely stunted dan gizi buruk tipe marasmik dengan berat badan 4 kg dan panjang badan 59 cm. Tanda-tanda vital menunjukkan respiratory rate sebesar 64x/menit, SpO2 96% dengan oksigen nasal kanul 2 liter/menit. Pada pemeriksaan fisik didapatkan retraksi subcostal dan rhonki pada kedua lapang paru. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia ringan dan peningkatan marker inflamasi yaitu Laju Endap Darah (LED). Pemeriksaan deteksi infeksi Tb dengan Tes Cepat Molekuler (TCM) sputum didapatkan hasil negatif, pemeriksaan LF-LAM melalui sampel urin dan didapatkan hasil positif Tb. Beberapa hipotesis menjelaskan bahwa LAM dilepaskan oleh mikroorganisme dari sirkulasi sistemik (nonrenal) ke dalam sirkulasi, kemudian akan berikatan dengan antibodi anti-LAM membentuk kompleks imun dan dikeluarkan melalui urin. Hipotesis kedua menyatakan bahwa M.Tb melepaskan molekul LAM bebas ke dalam kompartemen sistemik melalui sirkulasi, namun molekul ini tidak terikat oleh antibodi. Hal inilah yang menjadi kelebihan LAM sehingga tidak dipengaruhi oleh kondisi immunocompromised atau immunosupresi pasien misalnya pada Koinfeksi dengan HIV. LAM kemudian disekresikan melalui urin oleh ginjal normal. Meskipun tidak ada M.Tb yang teridentifikasi melalui pemeriksaan sputum, hasil LAM urin ini tetap didapatkan hasil positif. Hipotesis ke-tiga, LAM langsung dikeluarkan ke dalam urin oleh organisme M.Tb jika terdapat Infeksi langsung M.Tb pada ginjal sehingga akan memberikan hasil tes LAM positif di Urin. Pemeriksaan LF-LAM dapat menjadi alternatif pemeriksaan penunjang untuk penegakan diagnosis Tb pada anak dengan infeksi HIV.

Kata kunci: Lipoarabinomannan, LAM, LF-LAM, HIV, Tuberculosis

Role Of *Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay (LF-LAM)* As Alternative Modality Of Tuberculosis Detection In Children With HIV Infection: Case Report

Abstract

Mycobacterium tuberculosis (Tb) infection in children with Human Immunodeficiency Virus (HIV) has a higher risk compared to children without HIV infection. The lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) examination to detect TB in patients with HIV has been widely used in adult patients. 5 month old baby infected with HIV. The patient's mother admitted that the patient complained of coughing up phlegm with a thick, white consistency accompanied by shortness of breath and fever that had been intermittent for 1 month. Before experiencing complaints, the patient routinely took Zidovudine, Lamivudine and Dolutegravir. Anthropometric examination showed that he was underweight, severely stunted and malnourished of the marasmic type with a body weight of 4 kg and a body length of 59 cm. Vital signs show a respiratory rate of 64x/minute, SpO2 96% with nasal cannula oxygen 2 liters/minute. On physical examination, subcostal retractions and rhonchi were found in both lung fields. Laboratory examination revealed mild anemia and an increase in inflammatory markers, namely the Blood Ejection Rate (ESR). The Tb infection detection examination using the sputum Rapid Molecular Test (TCM) yielded negative results, the LF-LAM examination using urine samples yielded positive Tb results. Several hypotheses explain that LAM is released by microorganisms from the systemic (nonrenal) circulation into the circulation, then binds to anti-LAM antibodies to form immune complexes and is excreted in the urine. The second hypothesis states that M.Tb releases free LAM molecules into the systemic compartment through the circulation, but these molecules are not bound by antibodies. This is the advantage of LAM so that it is not influenced by the patient's immunocompromised or immunosuppressed condition, for example in co-infection with HIV. LAM is then excreted in the urine by normal kidneys. Even though no M.Tb was identified through sputum examination, the urine LAM results were still positive. The third hypothesis, LAM is directly excreted into the urine by the M.Tb organism if there is direct M.Tb infection in the kidneys so that it will give a positive LAM test result in the urine. The LF-LAM examination can be an alternative supporting examination to confirm the diagnosis of TB in children with HIV infection.

Keywords: Lipoarabinomannan, LAM, LF-LAM, Paediatric HIV, Tuberculosis

Correspondence:

okta_ds@yahoo.co

Pendahuluan

Setelah lebih dari seratus tahun sejak HIV pertama kali ditemukan, banyak penelitian yang dilakukan dan telah menghasilkan pencapaian penting dalam pengendaliannya. Namun, virus ini masih menjadi salah satu virus yang menyebabkan masalah kesehatan terbesar di seluruh dunia. Jumlah total orang yang hidup dengan HIV masih terus meningkat, terutama karena kelangsungan hidup yang lebih lama pada orang dengan terapi antiretroviral (ART). Dalam skala global, Afrika Sub Sahara mempunyai beban HIV terbesar. Tahun 2012, 61% dari 35,3 juta orang hidup dengan HIV tinggal di wilayah ini.¹

Di Indonesia memiliki perkiraan prevalensi HIV sekitar 0,3% (800.000 orang). Kasus HIV didapatkan terkonsentrasi di beberapa pusat, salah satunya terjadi di ibu kota Jakarta yang memiliki sekitar 19% dari infeksi HIV yang dilaporkan. Pada tahun 2020, 64% ODHA mengetahui statusnya; hanya 34% dari mereka yang positif menggunakan terapi antiretroviral (ARV), dan 17% di antaranya mengalami penekanan virus. Dengan demikian, Indonesia masih jauh dari target UNAIDS 95-95-95, yang mana 95% ODHA mengetahui status HIV mereka, 95% orang yang mengetahui statusnya sudah memakai ARV, dan 95% dari mereka yang memakai ARV telah menekan viral load.²

Tuberkulosis merupakan infeksi oportunistik yang paling sering terjadi dan merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas di orang yang hidup dengan HIV. Di antara orang dengan HIV, risiko terkena TBC adalah 26 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Pada tahun 2016 Ada 10,4 juta kasus TB dan 10% di antaranya koinfeksi HIV.³ Angka koinfeksi TB-HIV secara global, diperkirakan terdapat 9 juta kasus tuberkulosis pada tahun 2013 dengan 13% koinfeksi dengan HIV (Zeru, 2021). Di Indonesia, pada tahun 2016 dari 360.565 kasus TB yang dilaporkan 14% diantartanya dengan koinfeksi HIV oleh karena itu Indonesia termasuk salah satu negara dengan beban TB-HIV yang tinggi.⁴

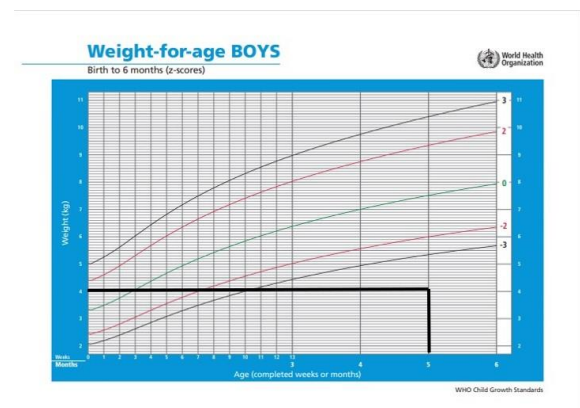
Penegakan diagnosis pada infeksi TB pada HIV yang cepat sangat penting untuk kelangsungan hidup pasien, karena infeksi ini

memiliki morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Salah uji laboratorium yang dilakukan untuk penegakan diagnosis TB adalah menggunakan uji LAM-TB dengan cara mendeteksi lipopolisakarida dinding sel mikobakteri lipoarabinomannan (LAM). Pengujian LAM dalam urin telah dilakukan terbukti sangat berguna pada mereka yang mengidap HIV-TB, dengan sensitivitas yang semakin besar seiring dengan perkembangan imunodefisiensi.⁵

Kasus

Bayi berusia 5 bulan dengan terinfeksi HIV. Ibu pasien mengaku bahwa pasien mengeluhkan batuk berdahak dengan konsistensi kental dan berwarna putih disertai sesak dan demam yang hilang timbul sejama 1 bulan. Sebelum merasakan keluhan, pasien rutin mengkonsumsi Zidovudine 2x40 mg, Lamivudine 2x16 mg, Delutogafir 1x5 mg.

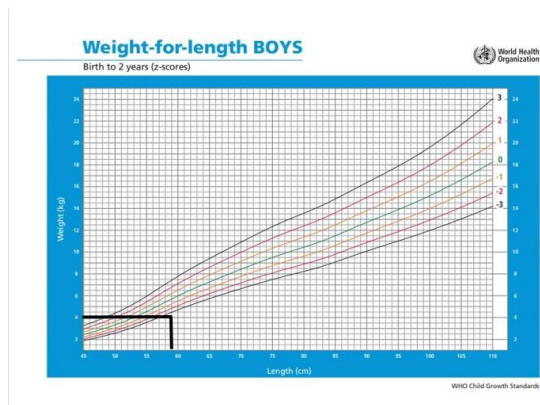
Pada pemeriksaan antropometri didapatkan berat badan 4 kg, Panjang badan 59 cm. Sehingga status gizi pada pasien didapatkan BB/U < -3 SD (Berat badan sangat kurang), PB/U < -3SD (Sangat pendek), dan BB/PB (Gizi buruk)



Gambar 1. Berat badan menurut usia pasien



Gambar 2. Panjang badan menurut usia pasien



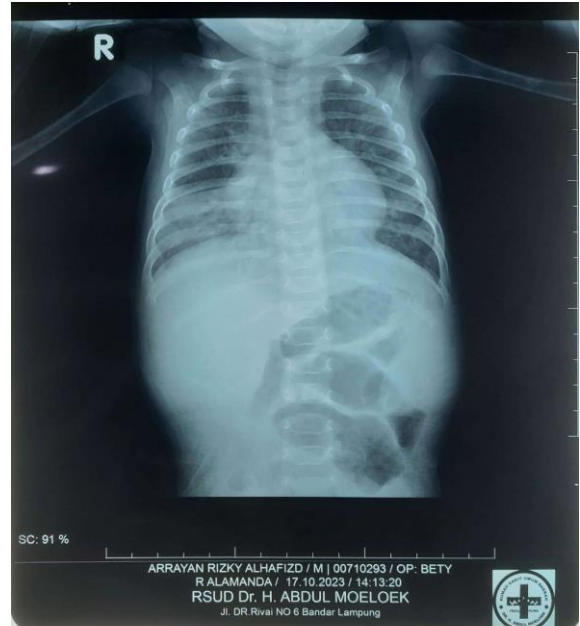
Gambar 3. Berat badan menurut tinggi badan pada pasien.

Tanda-tanda vital menunjukkan *respiratory rate* sebesar 64x/menit, *Spo2* 96% dengan nasal canul 2 Liter/menit edema pretibial. Pada pemeriksaan fisik didapatkan retraksi subcostal dan rhonki pada kedua lapang paru, pembengkakan tulang/sendi, lutut, dan falang disangkal. Pembengkakan KGB pada pasien disangkal dan uji tuberkulin/mantoux pasien didapatkan hasil negative.

Tabel 1. Scoring TB pada pasien

Parameter	0	1	2	3	Skor
Kontak TB	Tidak jelas	-	Laporan keluarga, BTA (-)/ BTA tidak jelas/tidak tahu	BTA (+)	0
Uji Tuberkulin (Mantoux)	Negatif	-	-	Positif (≥ 10 mm atau ≥ 5 mm pada imunokompromais)	0
Berat badan/Keadaan Gizi	-	BB/TB<90% atau BB/U<80%	Klinis gizi buruk atau BB/TB<70% atau BB/U<60%	-	2
Demam yang tidak diketahui penyebabnya	-	≥ 2 minggu	-	-	1
Batuk Kronik	-	≥ 3 minggu	-	-	1
Pembesaran kelenjar limfe koki, aksila, inguinal	-	≥1cm, lebih dari 1 KGB, tidak nyeri	-	-	0
Pembengkakan tulang/sendi panggul, lutut, falang	-	Ada pembengkakan	-	-	0
Foto toraks	Normal/Kelainan tidak jelas	Gambaran sugestif (mendukung) TB	-	-	1
Skor Total					5

Pada pemeriksaan radiologi foto thorax PA, didapatkan kesan Infiltrat di perihilar, paracardial kanan sebagian berkonfluens ec dd/pneumonia, proses spesifik. Tidak tampak kardiomegali.



Gambar 4. Foto thorax PA pasien

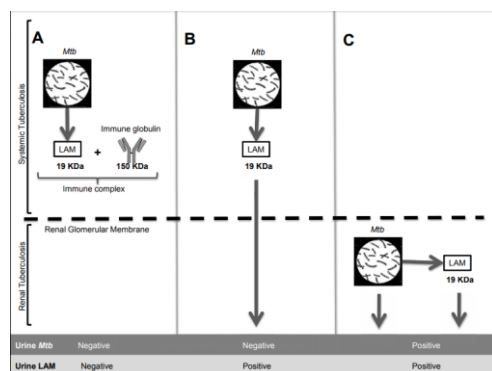
Pada Pemeriksaan laboratorium dilakukan deteksi infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, pada pemeriksaan TCM didapatkan hasil negatif terhadap TB, akan tetapi pada saat dilakukan pemeriksaan menggunakan lipoarabinomannan (LAM) TB didapatkan hasil positif.

Pembahasan

Lipoarabinomannan (LAM) adalah bagian dari dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* yang merupakan salah satu glikolipid selain lipomannan (LM), fosfatidylinositol (PI), dan mannosides (PIMs). Glikolipid mengandung mannose berfungsi konstituen penting dari selubung sel hal ini menjadikan glikolipid sebagai kontributor penting dalam kemampuan *mycobacterium tuberculosis* dalam menghindari sistem kekebalan tubuh.⁶

Mekanisme ditemukannya LAM dalam urin masih belum diketahui. LAM yang disekresikan oleh *Mycobacterium sp.* dan beredar di tubuh dapat dihipotesiskan menjadi tiga jenis. Pertama, Pada ginjal normal, LAM dilepaskan oleh organisme dari sirkulasi sistemik (nonrenal) ke dalam sirkulasi, dimana antibodi anti-LAM berikatan dengan kompleks imun dan dikeluarkan melalui urin. Jika tidak ditemukan mikobakteriuria didalam urin dan fungsi ginjal seseorang normal, maka hasil tes LAM akan negatif. Kedua, Organisme *Mtb*

melepaskan molekul LAM bebas ke dalam kompartemen sistemik melalui sirkulasi, namun molekul ini tidak terikat oleh antibodi (dapat diakibatkan oleh imunosupresi) dan disekresikan melalui urin oleh ginjal normal. Meskipun jika tidak ada *Mycobacterium* yang teridentifikasi, hasil LAM urin tetap didapatkan positif. Ketiga, LAM urin langsung dikeluarkan ke dalam urin oleh organisme *Mtb* (dapat terjadi jika terdapat *mtb* pada ginjal). Pada jenis ini *Mtb* terdeteksi dalam urin dan akan memberikan hasil tes LAM positif.⁷



Gambar 5. Hipotesis LAM Beredar di dalam Tubuh⁷.

Dalam menegakkan diagnosis TBC dapat dilakukan dengan mempertimbangkan riwayat kontak TBC, gambaran klinis yang mengarah pada TBC (seperti seperti batuk berkepanjangan, kenaikan atau penurunan berat badan yang buruk), tes kulit tuberkulin positif (TST) 5mm dianggap positif pada orang yang terinfeksi HIV, dan tanda-tanda rontgen dada yang menunjukkan tanda-tanda. Akan tetapi, adanya koinfeksi HIV menambah tantangan dalam mencapai diagnosis pasti pada anak yang diduga TBC. Hal ini dikarenakan TB dan HIV pada anak mempunyai manifestasi klinis yang tumpang tindih, termasuk demam, penurunan berat badan dan limfadenopati, serta dikombinasikan dengan adanya batuk terus-menerus, dapat menyebabkan kesalahan diagnosis atau keterlambatan diagnosis dengan gejala klinis serupa.⁸

Segala upaya harus dilakukan untuk mendapatkan diagnosis TBC dikonfirmasi secara mikrobiologis. Namun, hal ini hanya dapat dicapai pada sebagian kecil orang,

dikarenakan sifat paucibacillary dari sebagian besar TBC pada masa kanak-kanak, ketidakmampuan anak-anak untuk mengeluarkan dahak, dan kesulitan dalam mengeluarkan dahak⁸. Dalam mengatasi hal tersebut, pemeriksaan LAM urin dapat dijadikan uji alternatif untuk menegakkan TBC pada pasien dengan infeksi HIV. Pemeriksaan LAM Pada pasien HIV-positif, terbukti memiliki sensitivitas hingga 85% pada pasien TB dengan jumlah CD4+ rendah; spesifisitas tes bervariasi dalam kisaran 88 hingga 100%.⁹

Tes urin lipoarabinomannan (LAM) dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis pasien TB yang terinfeksi HIV dengan jumlah CD 4 < 200 sel/mm³. Hal ini dibuktikan dengan ditemukan lebih dari 52% pasien dengan kultur positif dan LAM urin positif, serta diperkuat dengan ditemukannya hampir 20% pasien TBC dengan BTA dan kultur dahak negatif, ditemukan LAM urin positif.¹⁰

Pada pasien imunosupresi terdapat beberapa kemungkinan alasan untuk menjelaskan hal terkait meningkatnya sensitivitas tes LAM dalam mendeteksi TB. Satu teori korelasi sensitivitas yang lebih tinggi LAM TB pada pasien imunosupresi adalah dengan mengasumsikan pertumbuhan bakteri *M. tuberculosis* relatif lebih cepat pada pasien dengan gangguan fungsi kekebalan tubuh. Penjelasan kedua adalah lebih sedikit pembentukan kompleks antigen-antibodi pada pasien TBC dengan immunosupresi sehingga mempermudah ekskresi LAM urin. Penjelasan terakhir adalah adanya disfungsi podosit pada pasien HIV, umumnya lebih sering terjadi pada HIV stadium lanjut, dapat meningkatkan permeabilitas glomerulus sehingga mungkin dapat mengakibatkan peningkatan kadar LAM diurin pasien.¹¹

Simpulan

Berdasarkan studi pustaka yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan menggunakan lipoarabinomannan (LAM) dalam mendiagnosis TBC dapat digunakan pada pasien yang terinfeksi HIV, namun tidak dapat digunakan pada pasien TBC tanpa imunosupresi. Tes LAM juga dapat dinilai lebih efektif dibandingkan

dengan kultur dahak dikarenakan antara 24% hingga 62% pasien terinfeksi HIV dengan TBC datang dengan dahak temuan kultur negatif. Hal ini dapat membantu menegaskan diagnosis TBC lebih awal, sehingga dapat membantu dalam pengendalian morbiditas dan mortalitas akibat infeksi TBC pada penderita HIV.

Daftar Pustaka

1. Janssen S, Huson MAM, B  lard S, et al. TB and HIV in the Central African region: Current knowledge and knowledge gaps. *Infection*. 2014;42(2):281-294.
2. Merati TP, Karyana M, Tjitra E, et al. Prevalence of HIV infection and resistance mutations in patients hospitalized for febrile illness in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;105(4):960-965.
3. Tornheim JA, Dooley KE. Challenges of TB and HIV co-treatment: Updates and insights. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13(6):486-491.
4. Maemun S, Mariana N, Rusli A, Mahkota R, Purnama TB. Early initiation of ARV therapy among TB–HIV patients in Indonesia prolongs survival rates! *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(2):164-167.
5. Gupta-Wright A, Peters JA, Flach C, Lawn SD. Detection of lipoarabinomannan (LAM) in urine is an independent predictor of mortality risk in patients receiving treatment for HIV-associated tuberculosis in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2016;14(1):1-11.
6. Fukuda T, Matsumura T, Ato M, et al. Critical Roles for Lipomannan and Lipoarabinomannan in Cell Wall Integrity of Mycobacteria and Pathogenesis of Tuberculosis. 2013;4(1):8-10.
7. Wood R, Racow K, Bekker L gail, et al. Lipoarabinomannan in urine during tuberculosis treatment: association with host and pathogen factors and mycobacteriuria. Published online 2012.
8. Kruk A, Bannister W, Podlekareva DN, et al. Tuberculosis among HIV-positive patients across Europe: Changes over time and risk factors. *Aids*. 2011;25(12):1505-1513.
9. Shah M, Ssengooba W, Armstrong D, et al. Comparative performance of urinary lipoarabinomannan assays and Xpert MTB/RIF in HIV-infected individuals. *Aids*. 2014;28(9):1307-1314.
10. Mthiyane T, Peter J, Allen J, et al. Urine lipoarabinomannan (LAM) and antimicrobial usage in seriously-ill HIV-infected patients with sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2019;11(8):3505-3514.
11. Minion J, Leung E, Talbot E, Dheda K, Pai M, Menzies D. Diagnosing tuberculosis with urine lipoarabinomannan: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;38(6):1398-1405.