Pemilihan Hewan Coba pada Penelitian Pengembangan Vaksin Tuberculosis

Risqa Novita
Pusat Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan Balitbangkes, Kemenkes RI
E-mail: rn_smile01@yahoo.com

Abstract

Animal has an important role in research of various tuberculosis vaccine candidates in human, as it has similarities with human physiology, so the animals could provide a variety of information about the human physiology. Selection of suitable experimental animals is essential in order to achieve the research objectives. This paper outlines a wide range of experimental animals that can be used in tuberculosis vaccine development research and their advantages and disadvantages, so that the reader can determine the appropriate experimental animals to be used in tuberculosis research. This paper form reviewer literature obtained through Google and Pubmed search by keyword experimental animals for tuberculosis. The results showed that dogs and primates could be used for tuberculosis research because they have physiological function similarities to humans. However, for large scale can be selected rabbit as a choice.

Key words : Experimental animals, Vaccine, Ttuberculosis

Abstrak

Hewan coba memiliki peran penting dalam uji coba berbagai kandidat vaksin tuberculosis di manusia karena memiliki kemiripan fisiologi dengan manusia, sehingga hewan coba dapat memberikan berbagai informasi mengenai sistem fisiologi manusia. Pemilihan hewan coba yang sesuai sangat penting agar tujuan penelitian dapat tercapai. Tulisan ini menguraikan berbagai macam hewan coba yang dapat digunakan dalam penelitian pengembangan vaksin TBC beserta kelebihan dan kekurangan, sehingga dapat ditentukan hewan coba yang sesuai untuk dipakai dalam penelitian tuberculosis. Tulisan ini berupa reviewer literatur yang didapatkan melalui pencarian Google dan Pubmed melalui kata kunci hewan coba untuk tuberculosis. Hasil yang didapatkan bahwa anjing dan primata dapat dipakai untuk penelitian t*uberculosis* karena sangat memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia. Namun untuk skala besar dapat dipilih kelinci sebagai hewan coba pilihan.

Kata Kunci : Hewan coba, Vaksin, Tuberculosis

Pendahuluan

Hewan coba digunakan di dalam setiap tahap uji vaksin, baik pada tahap pengembangan, pembuatan dan kontrol kualitas. Pada tahap pengembangan, hewan digunakan untuk menyeleksi ajuvan, uji imunogenitas dan keamanan, uji metode aplikasi dan dosis formula vaksin. Pada tahap pembuatan, hewan hanya digunakan untuk menyeleksi vaksin viral. Pada tahap kontrol kualitas, hewan digunakan untuk uji nomor batch yang merupakan tahap terpenting untuk uji toksisitas dan potensi. Pemakaian hewan coba pertama kali dilakukan oleh Robert Koch yang menggunakan hewan coba berupa tikus. Terdapat berbagai hewan coba yang sering digunakan di dalam percobaan, diantaranya tikus, mencit, marmut, kelinci,anjing, kera dan babi.[1]

Pemakaian hewan coba dalam uji kandidat vaksin *Tuberculosis* (TB) memiliki kelebihan dan kekurangan. Beberapa kelebihan pemakaian hewan coba adalah : (1) mudah diinfeksi melalui rute paru-paru dan dengan dosis kecil *Mycobacterium* sudah cukup infektif di alveolus, sama seperti infeksi alami di manusia, (2) mudah untuk mempelajari berbagai tahapan perkembangan TB, seperti granuloma, liquifikasi, badan kavitas dan hemostasis di berbagai hewan

Diterima: 04 Februari 2015 *Direvisi: 21 Februari 2015* *Disetujui: 24 Maret 2015*

coba kecuali di mencit, (3) gejala klinis TB seperti demam, penurunan berat badan, abnormalitas gambaran X-ray dan gangguan pernafasan mudah terlihat di hewan coba, (4) hewan coba dapat mengalami kematian akibat insufiensi pulmonari apabila tidak diterapi, sama halnya di manusia. Karena memiliki banyak kesamaan antara hewan coba dan manusia dalam hal resistensi terhadap TB, perkembangan penyakit yang berakhir dengan kematian sehingga hewan coba dapat digunakan untuk mengevaluasi berbagai kandidat vaksin TB.[2] Pemilihan hewan coba yang sesuai sangat penting agar dapat tercapai tujuan penelitian. Tulisan ini menguraikan berbagai macam hewan coba yang dapat digunakan dalam penelitian pengembangan vaksin TB beserta kelebihan dan kekurangan, sehingga pembaca dapat menentukan hewan coba yang sesuai untuk dipakai dalam penelitian TB.

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui internet dengan peramban *Google* dan *PubMed*. Penelusuran menggunakan kata kunci *animal models of tuberculosis*. Kepustakaan diambil dari unduhan jurnal gratis dan laman situs kesehatan internasional seperti *World Health Organization* (WHO), *Food Agriculture Organization* (FAO) dan *Office International des Epizootica* (OIE). Kriteria inklusi rujukan adalah semua artikel dan teks mengenai tuberkulosis secara umum dengan total referensi sebanyak 25 buah. Pemilahan kepustakaan lalu difokuskan pada *animal models*. Kemudian penelusuran dilanjutkan dengan menyusuri *animal models of tuberculosis*. Setelah melalui penelusuran melalui sistematika diatas, terpilih referensi yang diambil sebagai acuan penulisan ini yang mencakup artikel ulasan penelitian, artikel tinjauan pustaka dan 3 laman berisi artikel ilmiah.

Hasil

Hasil dari review artikel terlihat pada tabel 1 berikut dibawah ini yang mengulas masing-masing hewan coba beserta kelebihan dan kekurangannya jika digunakan pada penelitian TB.

Tabel 1. Kelebihan dan Kekurangan Pemakaian Hewan Coba dalam Uji Vaksin Tuberkulosis

Hewan Coba	Kelebihan	Kekurangan
Rodensia	• Dapat menguji berbagai kandidat vaksin dalam jumlah banyak dan murah • Dapat menggunakan berbagai reagen • Dapat digunakan untuk uji imunodefisien • Tikus dan mencit memiliki respon yang baik pada paru-paru	Mekanisme perlindungan tubuh tidak mirip dengan manusia
Marmut	• Memiliki kemiripan TB dengan manusia	• Mahal • Membutuhkan reagen spesifik untuk marmut
Kelinci	• Memiliki kemiripan TB dengan manusia	• Mahal • Membutuhkan reagen spesifik untuk kelinci
Sapi	• Dapat digunakan untuk pengembangan studi pada induk alami (*M.bovis*) • Memiliki kemiripan TB dengan manusia • Dapat digunakan pada semua reagen	• Hanya bereaksi dengan *M. bovis*, bukan *M. tuberculosis* • Mahal
Anjing	• Sensitif terhadap M. tuberculosis daripada M. bovis • Memiliki risiko besar penular ke manusia sebagai hewan kesayangan	• Membutuhkan waktu lama untuk menseleksi anjing yang sehat (harus lulus pemeriksaan fisik, pemeriksaan darah, uji fungsi hati dan ginjal) • Tidak memberikan respon yang baik pada uji intradermal (*Tuberculin skin test*)
Primata	• Memiliki kemiripan TB dengan manusia • Dapat menggunakan berbagai reagen	• Mahal • Membutuhkan hewan coba dalam ukuran sedikit

1. Rodensia

Hewan rodensia yang digunakan dalan penelitian tuberculosis adalah tikus dan mencit. Tikus adalah hewan yang paling sering digunakan dan ekonomis sejak digunakan pertama kali oleh Robert Koch. Mencit dapat mudah diinfeksi *Mycobacterium* via aerosol dengan dosis rendah, kemudian berkembangbiak di paru dan menyebar ke limpa dan hati. Infeksi ini dapat dikontrol, tetapi tidak dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh selular terutama sel T. Infeksi TB dapat bertahan lebih dari 1 tahun pada beberapa strain mencit. Respon imun tikus memiliki hubungan langsung dengan sistem imun manusia, yaitu pada sel

CD4+, IL-12 dan TNF-α. Selain aerosol, infeksi TB dapat melalui penyuntikan sub kutan dan intra vena. Infeksi melalui aerosol dapat digunakan sebagai uji pre klinis kandidat vaksin TB. Mencit strain balb memiliki respon yang sangat bagus terhadap TB dan mampu bertahan 2 kali lebih kuat dibanding dengan strain DBA/2 dan C3H/HeJ.

Pada uji vaksin TB, mencit diberi vaksinasi TB dan mencit diperlakukan secara normal selama 30 hari, kemudian diinfeksi dengan M. tuberculosis via aerosol. Infeksi bakteri berkembangbiak di paru dan menyebar ke organ tubuh lainnya, terutama hati dan limpa. Empat minggu kemudian mencit di*euthanasi*, dan jumlah koloni bakteri (CFU) dihitung di paru dan limpa memakai media *Middlebrook 7H11*. Kandidat vaksin dinilai berdasarkan kemampuan menurunkan jumlah koloni bakteri secara statistik dan dibandingkan dengan kontrol salin. Pada uji ini, vaksin BCG memiliki hasil yang bagus dan memiliki kemampuan menurunkan jumlah koloni bakteri sebanyak 1 log.[3]

Keuntungan pemakaian mencit adalah dapat menguji berbagai kandidat vaksin dengan harga yang murah dan dapat mengetahui bagaimana mekanisme perlindungan vaksin TB terhadap infeksi M. tuberculosis. Mencit dapat digunakan untuk mengetahui bagaimana imunisasi tipe ajuvan dan antigen spesifik yang dapat merangsang kemampuan memori sel T terhadap infeksi TB dengan aplikasi rute uji tantang yang efektif. Pemahaman yang benar terhadap vaksin TB termasuk mekanisme perlindungannya memiliki aspek yang penting dalam membuat vaksin TB yang efektif dan hal ini dapat diketahui pada saat memakai rodensia sebagai hewan coba. Beberapa penelitian menunjukkan granuloma di mencit ditandai dengan agregasi limfosit di tengah,. Oleh karena itu, tikus memiliki keunggulan dalam studi imunologi TB dan cocok untuk tes skrining awal vaksin kandidat baru, kemudian selanjutnya dapat diujikan pada model binatang lain.[4]

2. Marmut

Marmut sangat sensitif terhadap infeksi *M.tuberculosis* dan memberikan perangkat penting untuk mengidentifikasi anti-kemoterapi tuberculosis yang efektif, vaksin serta memiliki peran potensial konstituen mikobakteri sebagai faktor virulensi. Marmut sebagai hewan coba kandidat vaksin TB sudah lama dikaji dan cukup efisien diinfeksi melalui rute aerosol dengan sejumlah kecil *M. tuberculosis.* Marmut dapat digunakan untuk mempelajari perlindungan vaksin kandidat TB, meskipun pada model tikus, hanya pengurangan 1 log di paru yang dicapai oleh vaksin BCG, sedangkan di marmut pengurangan 2-3 satuan log setelah diimunisasi sehingga marmut dapat dipakai sebagai spektrum yang lebih luas untuk mengevaluasi khasiat dari kandidat vaksin TB.[5]

Untuk pengembangan vaksin, pengurangan atau pencegahan kerusakan jaringan merupakan kriteria penting yang dapat mudah dinilai dalam marmut. Marmut memiliki kemiripan dengan tikus. Marmut dapat hidup hingga 2 tahun. Perkembangan granuloma pada marmut mirip dengan manusia, proses granuloma setelah infeksi TB memiliki kekebalan alami terhadap tuberculosis dan kekebalan selular yang kuat terhadap infeksi TB ditandai dengan terkontrolnya pertumbuhan bakteri. Pada manusia dan marmut, limfosit berada di pinggiran cincin dan makrofag berada di tengah Hal penting lainnya dari marmut adalah adanya sel raksasa Langerhans yang berinti banyak. Sel-sel yang terbentuk karena fusi makrofag dan sering terlihat dalam granuloma manusia. Perkembangan penyakit TB yang aktif pada marmut menyebabkan perkembangan nekrosis jaringan paru-paru, penurunan berat badan

dan mati karena TB seperti halnya pada manusia. Dengan demikian, granuloma marmut menunjukkan banyak karakteristik yang sama seperti manusia.[6]

Sebagian besar kandidat vaksin dievaluasi pada tikus dan memberikan hasil yang baik kemudian diuji lanjutan pada marmut, namun seringkali menunjukkan hasil yang tidak sebagus pada tikus. Namun metode ini harus hati-hati digunakan karena ada kemungkinan kehilangan beberapa kandidat yang baik yang mungkin tidak menunjukkan hasil yang baik pada tikus tetapi menunjukkan perlindungan pada marmut yang menyerupai manusia. Hal ini merupakan kelemahan penggunaan marmut untuk *screening* urutan pertama kandidat vaksin. Kelemahan lainnya adalah biaya pemeliharaan marmut yang tinggi di dalam laboratorium *Animal Biosafety Level* 3 (ABSL-3) dibandingkan dengan laboratorium hewan biasa dan terbatasnya ketersediaan reagen spesifik untuk marmut yang dapat menilai faktor-faktor imunologi yang terlibat dalam perlindungan vaksin.[7]

3. Kelinci

Pada kelinci yang diinfeksi dengan *M. tuberculosis* menyebabkan kerusakan jaringan paru yang cukup besar sebagai reaksi dari uji tantang tersebut. Kelinci digunakan sebagai hewan coba dalam penelitian TB sejak abad 20 karena memiliki daya tahan alami terhadap TB, mirip dengan manusia. Penggunaan kelinci dalam penelitian TB telah dipakai secara luas oleh para peneliti. Kelinci dapat digunakan untuk menjawab berbagai pertanyaan penelitian seputar TB. Pada era sebelum genom dan perbedaan antara sediaan biokimia yang dijelaskan, kelinci dapat digunakan untuk membedakan antara *M. bovis* dan *M. tuberculosis* karena perbedaan yang luar biasa dalam virulensi *M. bovis* dan *M. tuberculosis* di kelinci. Kelinci juga telah digunakan untuk menguji perbedaan patogenitas antara *M. tuberculosis* strain CDC 1551 dan H37Rv. Tuberkel dari kelinci strain CDC 1551 yang terinfeksi lebih kecil dan mengandung *M. tuberculosis*. lebih rendah dari kelinci strain H37Rv4 8.

Kelinci memiliki kelebihan daripada mencit dan marmut, yaitu: (1) Pada saat terinfeksi dengan *M. tuberculosis* atau *M. bovis*, kelinci memiliki spektrum penyakit yang mewakili banyak tahapan spesifik TB di manusia. Secara umum, kelinci mampu mengandung penyakit yang disebabkan oleh tuberkulosis virulen, namun terjadi penurunan jumlah *M. tuberculosis* di paru dan regresi lesi. Pada infeksi *M. bovis*, kelinci membentuk kavitas fibrosis paru kronis, (2) pada granuloma kelinci, terdapat pusat-pusat *caseous*, mirip granuloma manusia. Adanya kesamaan antara spektrum tuberkulosis kelinci dengan yang ditemukan dalam manusia.[7]

Kelinci non lokal relatif tahan terhadap infeksi intravena dan aerosol dengan *M.tuberkulosis* dan umumnya sembuh dari infeksi pada bulan ke 4-6 seperti manusia. Secara umum, kelinci mampu mengandung cukup bibit penyakit. Di sisi lain, kelinci lokal lebih rentan terhadap TB daripada non lokal dan tidak memiliki kemampuan untuk sembuh dari infeksi TB. Ketika kelinci lokal dan non lokal dibandingkan secara histologis, kelinci lokal menunjukkan nekrosis lebih caseous, bakteri *Tuberculosis* lebih terlihat dan lebih sedikit sel epithel, hal ini menunjukkan bahwa kelinci lokal lebih rentan terhadap TB daripada kelinci non lokal.[8]

Kelinci telah digunakan untuk evaluasi calon vaksin, *imunomodulator* seperti vaksin hidup yang dilemahkan (*M. vaccae)* telah diuji di kelinci melalui aerosol kavitasi, namun tidak tedapat perbedaan signifikan secara statistik dalam jumlah lesi kavitas atau respon tuberculin. Vaksinasi dengan *Mtb72F* (*polyprotein*) dirumuskan dalam *AS02A (Mtb 72F +*

AS01B) menunjukkan perlindungan terhadap sistem saraf pusat (SSP) paska ditantang dengan *M. tuberculosis H37Rv*, yang memiliki hasil sebanding dengan vaksinasi *BCG58*. Selain itu, perlindungan terhadap infeksi *M. tuberculosis H37Rv SSP* diberikan oleh *BCG/Mtb72F* dalam strategi *primeboost* mirip dengan BCG.[9]

Seperti hewan coba lainnya, kelinci memiliki beberapa keterbatasan, termasuk kurangnya reagen imunologi komersial. Selain itu, kelinci lokal dalam jumlah besar susah terpenuhi, akibatnya percobaan dilakukan pada kelinci non lokal, sehingga menimbulkan variasi yang lebih besar pada hasil dalam setiap vaksinasi kelompok. Namun demikian, keragaman ini juga akan menjadi kasus ketika vaksin apapun diuji pada manusia. Namun, pada kelinci non lokal, sekelompok besar 15-20 ekor menunjukkan keuntungan yang signifikan paska vaksin baru selama BCG.[10]

4. Primata

Hewan primata adalah monyet, kera dan orang utan memiliki sejarah panjang dan sudah digunakan selama bertahun-tahun untuk uji vaksin dan obat. Infeksi TB pada monyet biasanya merupakan penyakit paru progresif dengan penyebaran secara hematogen. Selanjutnya, terjadi nekrosis caseous meluas bersama dengan pencairan bahan caseous dengan pembentukan rongga. Keparahan infeksi berkurang ketika monyet diimunisasi dengan BCG63 yang dapat mencegah lesi paru. Untuk studi tuberkulosis, baik Rhesus (*Macaca mulatta*) dan cynomolgous (*Macaca fasicularis*) telah digunakan. Meskipun dimungkinkan untuk menginfeksi monyet melalui aerosol, namun hal tersebut memerlukan peralatan khusus dan membutuhkan standarisasi dosis infektif yang susah di monyet.[11]

Kera (cynomolgous) ketika diinfeksi dengan dosis rendah *M. tuberculosis* yaitu 10 -100 Cfu tidak terlihat gejala klinis yang nampak, namun ketika diinfeksi dengan inokulum yang lebih besar, yaitu 3000 Cfu gejala klinis terlihat. Namun pada beberapa kasus kera cynomolgous dapat terinfeksi dengan dosis yang sangat rendah, ketika kera diamati selama 15-20 bulan menunjukkan spektrum penyakit seperti yang terlihat pada manusia.[12]

Primata dan manusia memiliki sistem kekebalan tubuh yang baik ditandai kera sering digunakan untuk mengevaluasi imunogenisitas dan keamanan kandidat vaksin. Kera rentan terhadap infeksi *M. tuberculosis* dan mengalami proses infeksi yang secara klinis dan patologis menyerupai manusia. Hal ini melibatkan beberapa molekul dalam infeksi TB yang ada dalam manusia dan primata tetapi tidak ada pada tikus dan marmut.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan kera Rhesus sangat rentan terhadap TB dibandingkan dengan kera cynomolgous lebih resistan. Selain itu, kera cynomolgous lebih efisien dilindungi oleh vaksinasi BCG dibanding kera rhesus sehingga lebih banyak digunakan dalam evaluasi vaksin subunit baru di mana perlindungan dapat diukur dari kemampuan untuk mengurangi gejala, patologi dan beban bakteri.[12]

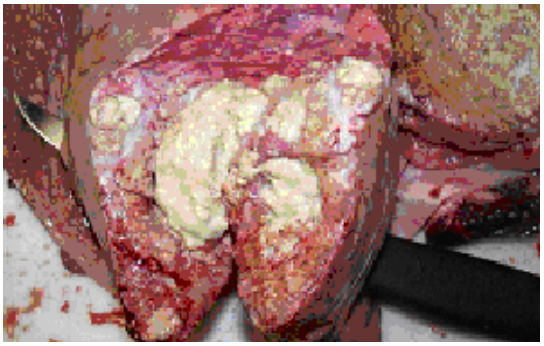
Meskipun dalam segi ekonomis, monyet memiliki harga yang cukup mahal, namun monyet dapat menjadi model yang berguna untuk evaluasi calon vaksin TB dengan menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan model lain. Primata memiliki keunggulan dibandingkan dengan hewan coba yang lain karena kesamaan dengan TB manusia, spektrum penyakit dan patologi serta ketersediaan reagen untuk mempelajari imunologi parameter. Hal ini berarti dapat lebih langsung diterapkan pada situasi manusia.[13]

Namun, model ini memiliki beberapa kelemahan seperti biaya tinggi, fasilitas *biosafety* serta non ketersediaan hewan lokal, monyet penderita TB dapat menular ke hewan lain termasuk monyet lain dan personil laboratorium. Biaya tinggi yang terlibat dalam penelitian primata adalah biaya monyet, kebutuhan untuk perawatan hewan yang teratur dan ruang yang besar diperlukan per hewan. Meskipun primata dapat menjadi model yang menarik untuk penelitian tuberculosis tetapi faktor-faktor ini membatasi penggunaan model ini dalam banyak lembaga penelitian. [14]

5. Sapi

Selama 15 tahun terakhir, telah dilakukan penelitian tentang tuberculosis pada sapi dan para peneliti melakukan upaya serius untuk memahami patogenesis penyakit, mengembangkan diagnostik yang lebih baik, alat dan vaksin untuk pengendalian penyakit. Berbeda dengan manusia, ternak dapat dilakukan uji tantang untuk menjadi sakit dan uji coba dapat diselesaikan dalam waktu yang relatif singkat.[16]

Beberapa keuntungan memakai hewan coba sapi adalah : (1) penyakit dapat dipelajari di *host* alami dengan infeksi diperoleh terutama melalui rute pernapasan yang membantu dalam skrining vaksin, (2) penyakit secara klinis dapat dikembangkan dalam kurun waktu bertahun-tahun, (3) TB pada sapi memiliki patologi identik dalam hal reaksi granuloma dan kekebalan tubuh pada manusia, (4) ketersediaan sejumlah besar reagen imunologi, (5) anak sapi dapat menjadi kebal pada saat lahir, sehingga vaksinasi dapat diberikan saat neonatal, (6) anak sapi peka terhadap antigen mikobakteri pada lingkungan di usia muda seperti manusia, dan (7) BCG memiliki daya perlindungan pada sapi sama seperti manusia, sehingga dapat digunakan untuk mendeteksi vaksin yang lebih baik daripada BCG.[17-20] Gambar 1. berikut adalah contoh tuberkel pada paru Sapi akibat infeksi dari *M.bovis*.



Sumber: STATE OF MICHIGAN (2008)[21]

Gambar 1. Lesi Tuberkulosis pada paru Sapi Umur 2 tahun

Kelemahan dari penggunaan sapi sebagai hewan coba adalah : (1) tidak menggunakan *M.TBC* , tetapi menggunakan *M. bovis* , karena sapi adalah induk semang utama dari *M. bovis* (2) adanya kavitasi seperti manusia, dan (3) memerlukan biaya tinggi yang dibutuhkan untuk membesarkan ternak. Berbagai vaksin tuberkulosis yang dilemahkan seperti M. strain vaksin bovis , vaksin DNA serta vaksin protein telah diuji di ternak. Namun, vaksin protein tuberkulosis belum memberikan hasil yang diinginkan pada sapi. Alasan utama yang membatasi pengembangan vaksin protein yang efektif pada sapi adalah kurangnya adjuvan yang tepat yang dapat menginduksi respon seluler yang kuat pada sapi. Namun, neonatal anak sapi adalah model yang baik untuk menguji vaksin pada bayi karena immunokompetan saat lahir dan secara alami menjadi peka terhadap mikobakteri lingkungan di usia yang lebih muda.[22-23]

6. Anjing

Anjing merupakan hewan yang pertamakali didomestikasi oleh manusia Anjing didomestikasi oleh manusia pada

100.000 tahun yang lalu dan saat ini terdapat kurang lebih terdapat 350 ras anjing di dunia. Penggunaan anjing sebagai hewan coba telah dilakukan sejak awal abad ke-17 hal ini dikarenakan adanya persamaan sistem organ tubuh, otot, fisiologi dengan manusia, ukuran tubuh anjing relatif sedang sehingga memudahkan dalam penanganan serta anjing memiliki usia hidup yang lama. Infeksi M. tuberculosis pada anjing terdapat juga dalam bentuk menyebar, sama seperti pada manusia dimana terjadi berbegai bentuk infeksi, mulai dari pulmonary hingga ke gastrointestinal.

Anjing lebih mudah terinfeksi TB daripada kucing karena memiliki perbedaan pada aktivitas makrofag dalam fagositosis kuman TBC. Kasus TB di anjing sering ditemukan pada dokter hewan klinisi, umumnya dijumpai pada anjing yang dipalihara dalam kondisi sanitasi buruk, seperti kandang yang lembab, kotor, berbau dan kurang cahaya matahari, selain itu kondisi anjing diperburuk dengan asupan nutrisi yang minimal. Anjing memiliki kelebihan sebagai hewan coba dalam penelitian kandidat vaksin TB karena memiliki respon imun yang mirip dengan manusia,baik pada perkembangan granuloma maupun pada penyebaran bakteri *Mycobacterium* ke seluruh tubuh.[24]

Anjing juga memiliki kelemahan sebagai hewan coba untuk penelitian TB, diantaranya kurang sensitif terhadap uji intradermal seperti *Tuberculin Sensitivity Test.*Selain itu, sebagai persyaratan untuk hewan coba penelitian TB, anjing harus sehat dan tidak sedang mengidap berbagai penyakit saluran pernafasan lainnya. Persyaratan ini susah dicapai di dalam kondisi lapangan, karena anjing juga rentan terhadap infeksi pernafasan seperti infeksi Distemper, Kennel Dog dan Pneumonia yang bukan disebabkan oleh M. Tuberculosis. Namun hal ini dapat dicegah dengan menyediakan anjing siap untuk dijadikan hewan coba vaksin TB mulai dari perkawinan indukan, dengan memilih calon induk sehat yang sudah divaksinasi dan bebas dari infeksi cacing.[25]

Kesimpulan

Meskipun model hewan yang berbeda dapat digunakan untuk penelitian *tuberculosis* dalam waktu panjang dan memberikan informasi berharga namun tidak ada yang benar-benar mirip dengan manusia. Tidak ada model tunggal yang cukup baik untuk mengevaluasi vaksin dan pemilihan model terutama tergantung pada biaya, ketersediaan, ruang serta sebagai persyaratan keamanan hayati, memerlukan beberapa hewan model dalam satu penelitian kandidat vaksin TB, seperti misalnya pemakaian tikus sebagai uji pre klinis awal yang kemudian dapat dilanjutkan dengan pemakaian marmut dan anjing atau primata untuk tahap selanjutnya.

Saran

Hewan primata dapat dipakai untuk penelitian tuberkulosis karena memiliki kemiripan fisiologis dengan manusia. Namun untuk skala besar dapat dipilih kelinci sebagai hewan coba pilihan.

Daftar Rujukan

1. Acosta Armando, et al., The importance of animal models in Tuberculosis vaccine development. Malaysian J Med Sci. 2011;18(4):5-12.

2. Gupta U.V & V.M. Katoch. Animal models of tuberculosis for vaccine development. Indian J Med Res. 2009;129:11-18.

3. De Groote Mary A., et al., Comparative studies evaluating mouse models used for efficacy testing of experimental drugs against Mycobacterium tuberculosis. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2011;55(3):1237-1247.

4. Orme Ian M. Potential complications to TB vaccine testing in animal models. Indian journal of experimental biology. 2009;47:440-447.

5. Calderon Veronica E., et al. A humanized house model of tuberculosis. Plos One. 2013;8(5):1-12.

6. Willem Jan Van der Laan. Overview of animal models in vaccine testing. National institute of public health and the environment, Ministry of health, welfare and sport of Netherlands. 2011.

7. Husain aliabbas A., et al. Effect of repeat dose of BCG vaccination on humoral respose in mice model. Indian journal of experimental biology. 2010;49:7-10.

8. Vordermeier Martin, Steven V. Gordon, and R. Glyn Hewinson. Mycobacterium bovis antigens for the differential diagnosis of vaccinated and infected cattle. Veterinary microbiology. Dublin: Ireland;2012:1-26.

9. Murray Sally, Kerry Ann O'Grady, editors. The blue books: Guideliness for the kontrol of infectious disease. Melbourne:Victoria;2005.

10. ImmunoLab. Instruction manual : Mycobacterium tuberculosis IgG Elisa sensitive. ILE Tus01. Otto; 2011.

11. Health and science bulletin. The role of biosafety level 3 laboratory in Bangladesh. 2011;9(3):2-8.

12. Enviromental health and safety office. Biological biosafety manual. George Mason University: 2012.

13. Ben-Selma Walid, Hedi Harizi and Jalel Boukadida. Immunochromatographic IgG/IgM test for Rapid diagnosis of active Tuberculosis. Clinical and Vaccine immunology. 2011;18(12): 2090-2094.

14. Amanna IJ, et al., Protective immunity following vaccination: How it is defined? Hum Vaccine.2008;4(4):316–319.

15. Kraft, S.L., et al. Magnetic Resonance Imaging of Pulmonary Lesions in Guinea Pigs Infected with Mycobacterium tuberculosis. Infect. Immun. 2004;72:5963-5971.

16. Manabe Yukari C., et al., The aerosol rabbit model of TB latency, Reactivation and Immune reconstituen inflamatory syndrome. Tuberculosis. 2008:88 :187-196.

17. Smith D., E. Wiegeshaus and V. Balasubramanian. Animal models for experimental Tuberculosis. Clinical infectious diseases. 2000;31(Suppl 3):S68-70.

18. Strain Sam A.J., James McNair, and Stanley W.J. MacDowell. Bovine tuberculosis : A review of diagnostic tests of M. bovis in cattle. Agrifood and Bioscience Institute. 2011.

19. Waters, W.R., et al., Early antibody responses to experimental Mycobacterium bovis infection of cattle. Clin.Vaccine Immunol. 2006;13:648-654

20. Buddle, B.M., Denis, M., Aldwell, F.E., Martin Vordermeier, H., Glyn Hewinson, R., and Neil Wedlock, D. Vaccination of cattle with Mycobacterium bovis BCG by a combination of systemic and oral routes. Tuberculosis. 2008;88:595-600.

21. STATE OF MICHIGAN. 2008. Emerging Diseases Issues: Clinical Sign of Bovine TB in Livestock-Pictures. http://www.michigan.gov/emerging diseases/0.1607. 7-186-25808-76372-go.html.

22. Tarmudji dan Supar. Tuberkulosis pada Sapi, Suatu Zoonosis. Wartazoa. 2008;18(4); 174-186.

23. Tjahajati I, Asmara W, dan Soebono H. Pengembangan diagnosis tuberkulosis pada hewan kesayangan anjing menggunakan antigen spesifik M.tuberculosis ESAT-6 DAN CFP-10. Seminar Klaster Kesehatan dalam rangka Dies Natalis Universitas Gadjah Mada, Desember 2006, di Yogyakarta. 2006

24. Tjahajati Ida, W. Asmara, H. Soebono, Pengembangan Diagnosis Tuberkulosis Pada Hewan Kesayangan Anjing Menggunakan Antigen Spesifik Mycobacterium tuberculosis Esat-6 dan CFP-10, Jurnal Kedokteran Brawijaya, 2007:23: 57-63.

25. Tjahajati Ida. Vaksinasi BCG Meningkatkan Aktifitas Makrofag Dalam Sekresi Reactive Oxygen Intermediate (ROI) pada Anjing Yang Diinfeksi Mycobacterium tuberculosis. Media Kedokteran Hewan. 2005 : 23(3); 173-178.