

**PREVALENSI DAN FAKTOR RISIKO INFEKSI LATEN  
TUBERKULOSIS PADA TENAGA KESEHATAN  
DI RUMAH SAKIT**

*PREVALENCE AND RISK FACTORS OF LATENT  
TUBERCULOSIS INFECTION IN HEALTHCARE WORKERS  
AT HOSPITAL*



Oleh:

**dr. RAMAYANI BATJUN**

**C185201007**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSUDO  
MAKASSAR**

**2024**

**PREVALENSI DAN FAKTOR RISIKO INFEKSI LATEN  
TUBERKULOSIS PADA TENAGA KESEHATAN  
DI RUMAH SAKIT**

**TESIS**

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar  
Dokter Spesialis 1 Ilmu Penyakit Paru

Disusun dan diajukan oleh

**dr. RAMAYANI BATJUN**

**C185201007**

**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN  
RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS  
HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**TESIS**  
**PREVALENSI DAN FAKTOR RISIKO INFeksi LATEN TUBERKULOSIS**  
**PADA TENAGA KESEHATAN DI RUMAH SAKIT**

**RAMAYANI BATJUN**

**C185201007**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 9 Juli 2024  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

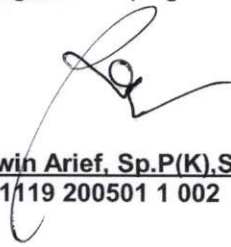
Menyetujui,

Pembimbing Utama



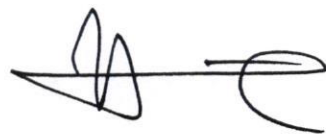
**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K),M.HPE**  
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Pembimbing Pendamping



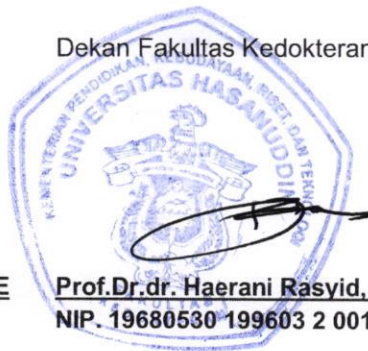
**Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K),Sp.PD,KP**  
NIP. 19711119 200501 1 002

Ketua Program Studi Pulmonologi dan  
Kedokteran Respirasi



**Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K),M.HPE**  
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Ramayani Batjun  
NIM : C185201007  
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Juli 2024

Yang menyatakan



dr. Ramayani Batjun

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menghaturkan ucapan terima kasih setinggi-tingginya kepada :

1. **dr. Arif Santoso, PhD, Sp.P(K), FAPSR**, sebagai ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan tesis ini.
2. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR**, sebagai Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran, serta memberikan arahan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan tesis ini.
3. **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD,K-P**, sebagai pembimbing II yang juga telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran, serta memberikan arahan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
4. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr. Jamaluddin Ma'dolangan, Sp.P(K), dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)**, sebagai Tim Penguji yang telah memberikan saran, masukan dan koreksi dalam penelitian dan penyusunan tesis ini.
5. **Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD,K-P, FINASIM, Sp.P(K)**, sebagai Dosen Pembimbing Akademik, yang juga telah memberikan dukungan dan motivasi dalam menyelesaikan tesis ini.
6. Direktur utama, serta kepala instalasi rekam medik, *case mix*, administrasi pada **Rumah Sakit Umum Daerah Labuang Baji, Makassar** yang telah memberikan kesempatan untuk melakukan penelitian di rumah sakit.
7. Para pegawai tenaga pendidik Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,

**Kakak Wawan, Ibu Ida, Kakak Eni, Kak Ana, Pak Uceng, dan Kakak Rahmat** atas segala bantuan dan kerja samanya.

8. Para sahabat **Angkatan Juli 2020 (EGOFONI)** serta Teman Sejawat **PPDS Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin** yang turut membantu dalam rangkaian penyelesaian tesis ini.
9. Rasa hormat dan ucapan terima kasih setinggi-tingginya kepada kedua Orang Tua, **Alm. Hi. Anwar Batjun** dan **Hj. Kartini Tamnge**, ketiga saudari (**Meikha Tari Batjun, Fitria Batjun, Rahwa Wati Batjun**), serta keluarga besar di Tual yang tidak hentinya mengirimkan doa dan dukungan.
10. Rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada **Wali Kota Tual serta Pemerintah Kota Tual, Maluku** yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan jenjang Pendidikan Dokter Spesialis.

Makassar, Juli 2024

Penulis

## ABSTRAK

RAMAYANI BATJUN. *Prevalensi dan Faktor Risiko Infeksi Laten Tuberkulosis pada Tenaga Kesehatan di Rumah Sakit* (dibimbing oleh Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR dan Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD,K-P).

Data dari *World Health Organization* (WHO), terjadi peningkatan kasus Tuberkulosis (TB) di Indonesia dibandingkan tahun 2022 dan menduduki peringkat kedua setelah India. Sekitar satu perempat populasi di dunia terinfeksi kuman *Mycobacterium Tuberculosis* (Mtb) secara laten. Tingginya kasus TB menjadi suatu tantangan di Indonesia. Selain penemuan dan tatalaksana kasus TB aktif, langkah penting yang dilakukan untuk menurunkan angka kejadian TB yaitu mendeteksi Infeksi Laten Tuberkulosis (ILTB) serta memberikan terapi profilaksis sehingga kondisi ILTB tersebut tidak berkembang menjadi TB aktif.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalensi dan faktor risiko ILTB pada tenaga kesehatan di rumah sakit. Penelitian dilakukan di RSUD Labuang Baji, Makassar pada Maret – Mei 2023, menggunakan metode *cross sectional*. Sebanyak 36 sampel memenuhi kriteria inklusi, yaitu tenaga kesehatan yang tidak kontak dengan pasien (non klinis). Responden dilakukan pemeriksaan tes Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) untuk menilai infeksi laten TB.

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan yaitu 33,3%. Tenaga kesehatan yang tidak memiliki riwayat vaksinasi BCG memiliki risiko 6 kali mengalami ILTB dan bermakna secara signifikan ( $p < 0.05$ ).

**Kata kunci:** Infeksi Laten Tuberkulosis (ILTB), IGRA, faktor risiko, prevalensi.

## ABSTRACT

RAMAYANI BATJUN. *Prevalence and Risk Factors of Latent Tuberculosis Infection in Hospital Health Workers (supervised by Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISIR and Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, KP).*

*Data from the World Health Organization (WHO), there has been an increase in Tuberculosis (TB) cases in Indonesia compared to 2022 and is ranked second after India. About one quarter of the world's population is latently infected with the Mycobacterium Tuberculosis (Mtb) germ. The high number of TB cases is a challenge in Indonesia. Apart from finding and managing active TB cases, important steps taken to reduce the incidence of TB are detecting Latent Tuberculosis Infection (LTBI) and providing prophylactic therapy so that the LTBI condition does not develop into active TB.*

*The aim of this study was to determine the prevalence and risk factors for LTBI among health workers in hospitals. The research was conducted at Labuang Baji Regional Hospital, Makassar in March – May 2023, using a cross sectional method. A total of 36 samples met the inclusion criteria, namely health workers who did not have contact with patients (non-clinical). Respondents underwent an Interferon-Gamma Release Assay (IGRA) test to assess latent TB infection.*

*Based on the research results, it was found that the prevalence of LTBI in health workers was 33.3%. Health workers who do not have a history of BCG vaccination have a 6 times risk of experiencing LTBI and this is significant ( $p < 0.05$ ).*

*Keywords: Latent Tuberculosis Infection (LTBI), IGRA, risk factors, prevalence.*



## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT .....	viii
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL .....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Hipotesis Penelitian .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
2.1 Infeksi laten Tuberkulosis .....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi .....	7
2.1.3 Karakteristik <i>Mycobacterium</i> Tuberkulosis .....	8
2.1.4 Patomekanisme Infeksi Laten Tuberkulosis .....	10
2.1.5 Diagnosis Infeksi Laten Tuberkulosis .....	13
2.2 Pemeriksaan Infeksi Laten Tuberkulosis .....	14
2.2.1. Tes Kulit Menggunakan Tuberkulin .....	14
2.2.2. Tes Kulit Infeksi Infeksi TB Menggunakan Antigen .....	16
2.2.3. <i>Interferon-Gamma Release Assays</i> (IGRA).....	18
2.3 Faktor Risiko Infeksi Tuberkulosis .....	23
2.4 Kerangka Teori .....	27
2.5 Kerangka Konsep .....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	29
3.1 Rancangan Penelitian.....	29
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	29

3.3 Subjek Penelitian .....	29
3.3.1 Populasi.....	29
3.3.2 Sampel .....	29
3.4 Jumlah Sampel.....	29
3.5 Kriteria Inklusi dan Ekslusi .....	30
3.5.1 Kriteria inklusi .....	30
3.5.2 Kriteria Ekslusi .....	30
3.6 Identifikasi Variabel.....	30
3.7 Definisi Operasioanl.....	31
3.8 Prosedur Penelitian.....	34
3.9 Alur Penelitan .....	35
3.10 Pengolahan Data .....	35
3.11 Analisi Data .....	36
3.12 Etik Penelitian .....	36
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>37</b>
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>43</b>
<b>BAB VI PENUTUP .....</b>	<b>53</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>60</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Evolusi pajanan kuman Mtb dari TB Laten menjadi TB aktif .....	6
Gambar 2 Struktur bakteri M. Tuberkulosis .....	9
Gambar 3 Dampak infeksi Tuberkulosis .....	11
Gambar 4 Immunopatogenesis infeksi laten tuberkulosis .....	13
Gambar 5 Mekanisme imunitas TST dan IGRA pada pemberian antigen .	14
Gambar 6 Reaksi imunitas pada tes tuberculin .....	16
Gambar 7 Prinsip pemeriksaan IGRA.....	20
Gambar 8 Prinsip pemeriksaan IGRA dala metode ELISA dan ELISPOT	21
Gambar 9 Algoritma interpretasi T-SPOT TB.....	24
Gambar 10 Skema Kerangka Teori .....	29
Gambar 11 Skema Kerangka konsep .....	30

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria TBST .....	18
Tabel 2. Interpretasi QFT-IT.....	22
Tabel 3. Prevalensi Infeksi Laten Tuberkulosis .....	39
Tabel 4. Karakteristik subjek berdasarkan usia .....	40
Tabel 5. Karakteristik subjek berdasarkan jenis kelamin .....	40
Tabel 6. Karakteristik subjek berdasarkan lama kerja.....	41
Tabel 7. Karakteristik subjek berdasarkan lokasi kerja .....	41
Tabel 8. Karakteristik subjek berdasarkan tingkat pendidikan .....	42
Tabel 9. Karakteristik subjek berdasarkan komornid .....	42
Tabel 10. Analisis bivariat variabel faktor risiko terhadap ILTB.....	44

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit infeksi menular pada tahun 2019 dan nomor dua setelah COVID-19 pada tahun 2020, meskipun faktanya penyakit ini dapat disembuhkan dan dicegah. Pada tahun 2020, diperkirakan 10 juta orang jatuh sakit (127 kasus per 100.000 penduduk) dan 1,5 juta meninggal akibat TB di seluruh dunia, dan semakin meningkat pada tahun 2021. Diperkirakan 10,6 juta orang terserang TB di seluruh dunia dan sebanyak 1,6 juta orang meninggal akibat TB (termasuk 187.000 orang dengan HIV).<sup>1</sup>

Data terbaru tahun 2023, *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa terjadi peningkatan kasus TB di Indonesia dibandingkan tahun 2022 dan menduduki peringkat kedua setelah India. Data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, angka kejadian TB di Indonesia mencapai 443,235 kasus pada tahun 2021, dan meningkat menjadi 661,784 pada tahun 2022, dan semakin meningkat pada tahun 2023 yaitu 969 ribu kasus dengan angka mortalitas yaitu 144 ribu kasus. Di Provinsi Sulawesi Selatan, khususnya di Kota Makassar, angka penularan penyakit TB masih cukup tinggi. Penderita TB pada tahun 2019 mencapai 5.412 kasus, dengan angka kesembuhan 83%. Pada tahun 2020, terjadi penurunan kasus menjadi 3.250 dengan angka kesembuhan 85%, namun pada tahun 2021 kembali meningkat menjadi 3.911 kasus hingga 5.849 kasus pada Februari 2023.<sup>1,2</sup>

Tingginya kasus tuberkulosis tentu saja menjadi suatu tantangan di Indonesia. Berbagai langkah yang dilakukan untuk menurunkan angka kejadian tuberkulosis telah dilakukan, yaitu pengendalian dan pengobatan terhadap kasus

TB Sensitif Obat (TB-SO) maupun TB Resisten Obat (TB-RO), serta TB dengan kondisi imunokompromais yaitu HIV (TB-HIV). Namun faktor penting yang dapat dilakukan untuk menurunkan angka kejadian TB yaitu mendeteksi kondisi Infeksi Laten Tuberkulosis (ILTB) serta memberikan terapi profilaksis sehingga kondisi ILTB tersebut tidak berkembang menjadi kondisi TB aktif yang tentu saja dapat berkontribusi pada tingginya kasus tuberkulosis di Indonesia.<sup>1,2</sup> LTBI didefinisikan sebagai sensitisasi imun terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) tanpa gejala klinis, gambaran radiografi dengan kesan normal, serta hasil positif dari tes kulit tuberkulin (TST) atau uji pelepasan interferon-gamma (IGRA).<sup>3</sup> Pada kondisi ini individu bertahan dengan imunitas yang mampu mengendalikan infeksi kuman Mtb namun dapat berkembang menjadi aktif bila terjadi pada individu dengan kondisi immunocompromised dan juga pada individu berisiko tinggi yaitu petugas kesehatan di rumah sakit.<sup>2,3</sup>

*World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa sekitar satu per empat populasi di dunia terinfeksi kuman MTb secara laten. Individu yang terinfeksi TB secara laten akan menghasilkan 16,3 dan 8,3 kasus TB aktif per 100.000 penduduk pada tahun 2030 dan 2050. Individu dengan ILTB memiliki risiko 5-10% untuk berkembang menjadi TB aktif dan setengah dari risiko tersebut dapat berkembang selama dua tahun pertama setelah infeksi dan bertahan seumur hidup. Pada kondisi ini individu bertahan dengan imunitas yang mampu mengendalikan infeksi kuman Mikobakterium tuberkulosis (Mtb) namun dapat berkembang menjadi aktif ketika terjadi pada individu dengan kondisi *immunocompromised* dan juga pada individu yang memiliki risiko tinggi yaitu tenaga kesehatan di rumah sakit.<sup>4</sup>

Tenaga kesehatan memiliki risiko infeksi yang besar karena paparan pekerjaan terhadap infeksi tuberkulosis. Sebuah studi menemukan bahwa tenaga kesehatan memiliki risiko 3,1 kali lipat lebih tinggi untuk terinfeksi TB dibandingkan

dengan yang bekerja di fasilitas pelayanan non-kesehatan. Sebuah meta-analisis sebelumnya menegaskan bahwa dibandingkan dengan populasi umum, tenaga kesehatan memiliki risiko lebih tinggi terhadap infeksi TB.<sup>4,5</sup>

Prevalensi median ILTB di antara tenaga kesehatan telah dilaporkan sebesar 24% di negara dengan beban TB rendah dan 47% di negara dengan beban TB tinggi. Prevalensi ILTB di kalangan tenaga kesehatan cukup tinggi, sehingga risiko penularan TB dari pasien ke tenaga kesehatan menjadi masalah yang perlu diperhatikan.<sup>5</sup> Penelitian yang dilakukan di India, didapatkan prevalensi ILTB pada mahasiswa keperawatan (16,4%) dan residen (37%).<sup>5</sup> Data yang dilaporkan oleh Kim, dkk dari Korea Selatan (2018), prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan yaitu (15,7%) dari 479 tenaga kesehatan. Prevalensi ILTB tertinggi pada dokter (27,8%), tenaga kesehatan yang tidak kontak dengan pasien (23,45%), perawat (8,3%), dan tenaga kesehatan lain yang kontak dengan pasien (6,9%).<sup>6</sup> Penelitian yang dilakukan di Peru, dari 184 tenaga kesehatan, 56,5% mengalami ILTB dari hasil pemeriksaan TST.<sup>7</sup> Penelitian lain oleh Rosmarlina, dkk di Jakarta (2020), didapatkan prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan yang memiliki kontak dengan pasien (29,6%) dan yang tidak memiliki kontak dengan pasien (21,3%).<sup>8</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Wardani HR, dkk di Jember (2021), prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan yang memiliki kontak dan tidak kontak terhadap pasien di bangsal infeksi, didapatkan hasil yaitu prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan yaitu 61.7% yang mendapatkan hasil positif, dengan presentase perawat (67,1%), tenaga laboratorium mikrobiologi (6,3%), tenaga laboratorium (1,3%), farmasi (3,8%), dan juga pada tenaga yang bertugas diluar bangsal infeksi yang tidak memiliki kontak erat dengan pasien TB yaitu tenaga administrasi (7,6%), serta *cleaning service* (8,9%).<sup>5-9</sup> Hingga saat ini belum ada penelitian mengenai prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan di Rumah Sakit di Makassar. Oleh sebab itu melalui penelitian ini diharapkan dapat memiliki data terkait prevalensi ILTB

pada tenaga kesehatan yang bekerja di Rumah Sakit serta faktor risiko yang dapat mempengaruhinya.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut di atas, dapat dirumuskan masalah yaitu berapakah prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan di rumah sakit serta apa saja faktor risiko mengalami ILTB?

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Untuk mengetahui prevalensi serta faktor risiko ILTB pada tenaga kesehatan yang bekerja di rumah sakit.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

- a. Mengetahui prevalensi ILTB pada tenaga kesehatan di rumah sakit berdasarkan faktor usia, jenis kelamin, durasi kerja, tingkat pendidikan, riwayat vaksinasi BCG, dan riwayat merokok.
- b. Menganalisis faktor risiko usia terhadap ILTB
- c. Menganalisis faktor risiko jenis kelamin terhadap ILTB
- d. Menganalisis faktor risiko durasi kerja tenaga terhadap ILTB
- e. Menganalisis faktor risiko tingkat pendidikan terhadap ILTB
- f. Menganalisis faktor risiko riwayat vaksinasi BCG terhadap ILTB.
- g. Menganalisis faktor risiko riwayat merokok terhadap ILTB.

## **1.4 HIPOTESIS PENELITIAN**

Terdapat prevalensi yang tinggi pada kejadian ILTB terhadap tenaga kesehatan di Rumah Sakit yang berkaitan dengan faktor risiko yaitu usia, jenis kelamin, durasi kerja, tingkat pendidikan, riwayat vaksinasi BCG, dan riwayat merokok.

## **1.5 MANFAAT PENELITIAN**



**1.5.1 Manfaat Teoritis:**

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan terkait prevalensi dan faktor risiko ILTB pada tenaga kesehatan di rumah sakit.
- b. Dapat digunakan sebagai data pada penelitian selanjutnya dengan jumlah skala yang lebih besar.

**1.5.2 Manfaat Praktisi:**

- a. Melalui hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada subjek penelitian maupun instansi dalam rangka pengambilan kebijakan untuk melaksanakan skrining kepada tenaga kesehatan sehingga dapat menurunkan insiden kasus ILTB di rumah sakit.
- b. Sebagai data dasar dalam menyusun strategi mengendalikan ILTB pada tenaga kesehatan, yang merupakan salah satu upaya untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas akibat infeksi TB.

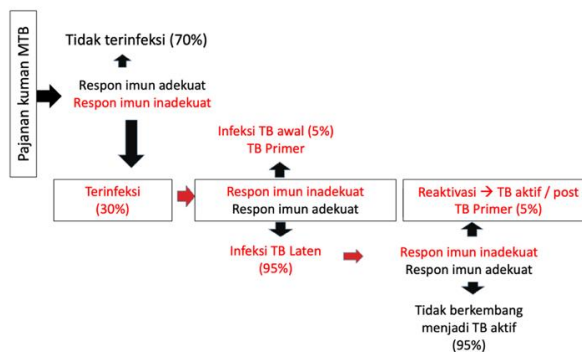
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 INFEKSI LATEN TUBERKULOSIS

##### 2.1.1 Definisi

Suatu keadaan imunitas dari orang yang terinfeksi tidak mampu mengeliminasi bakteri Mtb dari tubuh secara sempurna tetapi mampu mengendalikan bakteri Mtb sehingga tidak menimbulkan gejala klinis TB.<sup>4</sup> Infeksi laten tuberkulosis secara konseptual menunjukkan keadaan dimana kuman Mtb menetap dalam inangnya tanpa menyebabkan tanda dan gejala klinis TB aktif pada paru maupun diluar paru seperti tulang, ginjal, mata, jantung, dan organ lainnya. Namun jika dilakukan pemeriksaan antibodi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* melalui uji tuberkulin dan atau *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) didapatkan hasil yang positif. Setelah paparan kuman Mtb, sekitar 30% individu akan terinfeksi. Bila respon imunitas tidak adekuat, sekitar 5% akan berkembang menjadi infeksi awal TB (TB Primer), namun bila respon imun dapat mengendalikan infeksi TB, maka 95% akan berkembang menjadi TB Laten (Gambar 1).<sup>10,11</sup>



Gambar 1. Evolusi pajanan kuman Mtb dari TB laten menjadi TB aktif.

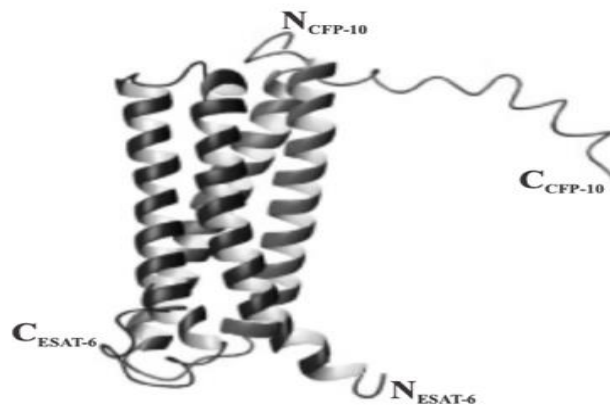
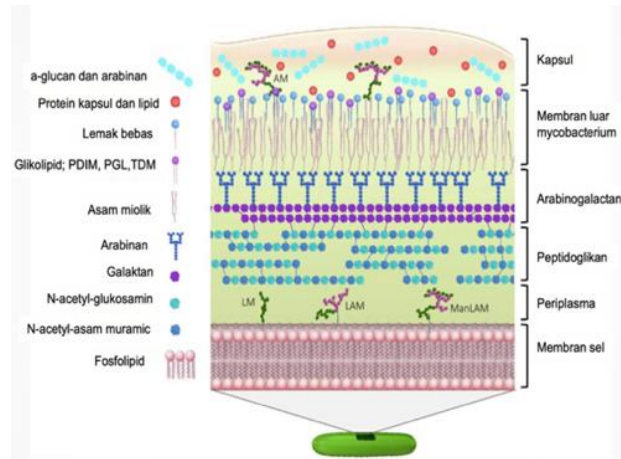
Dikutip dari (6)

### 2.1.2 Epidemiologi

Tuberkulosis merupakan satu dari 10 penyebab kematian dengan penyebab utama agen infeksius di dunia. Menurut laporan WHO, sekitar sepertiga penduduk dunia mengidap TB laten, yaitu orang yang terinfeksi MTb tetapi tidak menunjukkan gejala penyakit. Sepuluh juta di antaranya, pada tahun 2018 menderita tuberkulosis dengan komposisi 5,7 juta pada penduduk laki-laki, 3,2 juta pada penduduk perempuan, dan 1,1 juta pada penduduk anak-anak. Sebesar 90-95 % dari total orang yang terpapar kuman MTB menjadi TB laten dan berisiko untuk terjadi reaktivasi khususnya pada populasi yang berisiko tinggi. *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHNES) melaporkan prevalensi infeksi TB laten di Amerika Serikat sekitar 4,4% berdasarkan uji tuberculin, dan 4,8% berdasarkan IGRA pada tahun 2011-2012. Studi *Cross sectional* di Johannesburg, Afrika Selatan tahun 2016 mendapatkan angka prevalensi infeksi TB laten sebesar 34,3% berdasarkan hasil uji tuberkulin. Studi ini menyebutkan angka infeksi TB laten yang lebih tinggi pada pria (33,3%) dibanding wanita (31,8%) serta pada penderita HIV (38,1%). Houben dan Dodd pada tahun 2016 melaporkan secara global Asia memiliki proporsi ILTB yang tinggi, prevalensi tertinggi di Asia Tenggara sebesar 31% dan kawasan Pasifik Barat sebesar 28%, dibandingkan dengan kawasan dunia lainnya. WHO tahun 2018 melaporkan presentase pasien HIV yang mendapat terapi pencegahan untuk infeksi TB laten di kawasan Asia; Kamboja 21%, India 10%, Indonesia 16%, Myanmar 17%, Filipina 57% dan Vietnam 31%. Erawati dkk tahun 2019 melaporkan studi potong lintang terhadap 200 tenaga kesehatan yang merawat pasien TB paru di Semarang menunjukkan angka prevalensi infeksi TB laten sebesar 23,6% dari hasil pemeriksaan IGRA.<sup>10,11</sup>

### 2.1.3 Karakteristik *Mycobacterium Tuberculosis*

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang, ukurannya 1 – 4µm x 0,3 – 0,6 µm sehingga dapat dengan mudah masuk ke saluran pernapasan bawah. Komponen dinding selnya sangat kompleks, hampir 60% terdiri dari asam lemak mikolat, wax D, fosfatida, sulfatida dan trehalosa dimikolat menyebabkan bakteri ini lebih tahan terhadap proses fagositosis dibandingkan bakteri yang lain. Asam lemak terletak di dinding sel Mtb adalah glikolipid lipomannan (LM), lipoarabinomannan (LAM) dan mannosylated LAMs (ManLAM) yang merupakan faktor virulensi penting dan esensial untuk interaksi bakteri dan kelangsungan hidup di dalam sel inang. Kapsul mikobakteri terluar sebagian besar terdiri dari polisakarida, dengan glukukan yang paling melimpah. Faktor virulensi juga dapat ditemukan dalam kapsul, misalnya protein yang disekresikan seperti *Early Secretory Antigen Target 6 kDa* (ESAT-6), atau glikolipid, seperti *phthiocerol dimycocerosates* (PDIM).<sup>7</sup> *Early Secretory Antigenic Target 6 kD* (ESAT-6) dan *Culture Filtrate Protein 10* (CFP-10) merupakan protein spesifik dari *strain* *M. tuberculosis* yang tidak terdapat pada *M. bovis* (BCG). Kedua protein antigen ini merupakan faktor virulen karena dapat membantu makrofag memproduksi *reactive oxygen intermediates/ reactive nitrogen intermediates* (ROI/RNI) yang diperlukan untuk eliminasi mikobakterium, pada penelitian lain dilaporkan ESAT-6 dan CFP-10 juga merupakan antigen yang dominan menginduksi produksi IFN-γ.<sup>8</sup> *Mycobacterium Tuberculosis* tidak diklasifikasikan di bawah klasifikasi bakteri Gram biasa karena memiliki dinding sel yang sangat kaya lipid yang kedap terhadap pewarna dasar. Sebaliknya, pewarnaan *Ziehl-Neelsen* atau *Hallberg* khusus digunakan untuk pewarnaan *M.tuberculosis* dan deteksi dalam dahak dengan mikroskop langsung.<sup>12,13</sup>



Gambar 2. Struktur bakteri M. Tuberkulosis

Dikutip dari (6)

Mikobakteri menggunakan sistem sekresi khusus untuk pengangkutan protein sekretori melintasi selubung sel mikobakteri. Sistem sekresi yang paling penting adalah sistem sekresi ESAT-6 1 (ESX-1), sistem sekresi tipe VII, yang digunakan untuk mensekresi ESAT-6 dan CFP-10. Faktor virulensi ini telah terbukti penting untuk melarikan diri dari M.tuberkulosis dari fagosom, tetapi juga untuk nekrosis dan apoptosis sel inang. ESX-1 dikodekan oleh lokus genetic *Region of Difference-1* (RD1), yang dihapus dalam strain vaksin *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) pada M. bovis.<sup>12,13</sup>

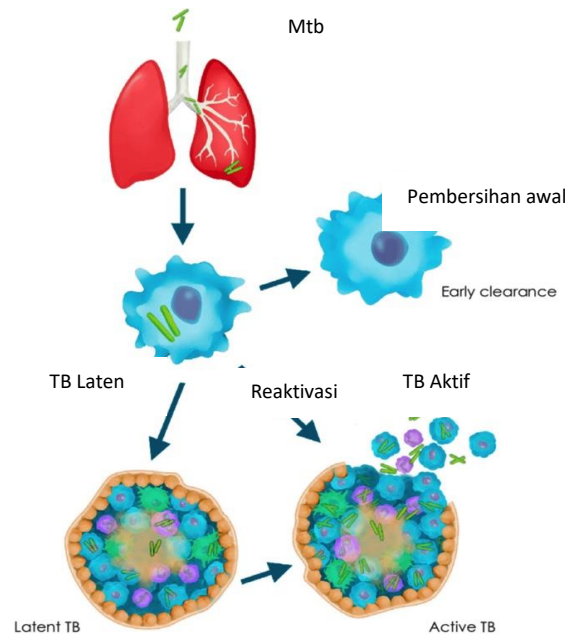
#### 2.1.4 Patomekanisme Infeksi Laten Tuberkulosis

Mikobakterium tuberkulosis menyebar melalui aerosol dari seseorang dengan TB paru aktif. *Droplet* yang mengandung bakteri kemudian dihirup oleh individu lain. Mukosa yang melapisi saluran udara merupakan garis pertahanan pertama melawan bakteri yang terdiri dari sel epitel, sel monosit, sel limfosit, sel fagosit, dan makrofag alveolar. Bakteri Mtb terutama difagosit oleh makrofag alveolar, tetapi sel dendritik dan sel epitel juga dapat memfagositosis basil Mtb. Sel-sel inflamasi lainnya kemudian direkrut ke paru selama infeksi awal.<sup>14</sup>

Secara imunopatogenesis, setelah terinhalasi di saluran napas, kuman Mtb dapat menyebabkan beberapa klinis, yaitu infeksi sembuh spontan, infeksi TB aktif, infeksi laten TB, serta reaktivasi dari infeksi laten TB. Sembuh spontan yaitu respon imun awal penjamu secara efektif mampu membunuh semua kuman TB, sehingga tidak terjadi infeksi. Infeksi aktif TB segera setelah infeksi terjadi multiplikasi, pertumbuhan kuman TB dan muncul manifestasi klinis, yang dikenal sebagai TB primer atau TB aktif, pada tahap ini timbul gejala pada pasien. Infeksi laten TB, kuman TB dalam keadaan dorman, menetap didalam granuloma, tanpa menimbulkan gejala klinis, uji tuberkulin atau tes IGRA dengan hasil positif sebagai satu- satunya manifestasi. Kuman Mtb dapat mengalami reaktivasi dari infeksi laten, ketika terjadi penurunan imunitas tubuh, sehingga kuman Mtb berkembang dan menimbulkan gejala sepeerti gejala aktif TB.<sup>14,15</sup>

Infeksi dapat dipengaruhi oleh kapasitas virulensi bakteri dan kemampuan bakterisid makrofag alveolus yang mencernanya. Apabila basil Mtb dapat bertahan melewati mekanisme pertahanan awal pada saluran napas atas yaitu sistem mukosiliar, basil Mtb dapat bermultiplikasi di dalam makrofag. Tuberkel bakteri akan tumbuh perlahan dan membelah setiap 23 - 32 jam sekali di dalam makrofag. *Mycobacterium* tidak memiliki endotoksin ataupun eksotoksin, sehingga tidak terjadi reaksi imun segera pada host yang terinfeksi. Bakteri kemudian akan terus

tumbuh dalam 2-12 minggu dan jumlahnya akan mencapai  $10^3$ - $10^4$ , yang merupakan jumlah yang cukup untuk menimbulkan sebuah respon imun seluler yang dapat dideteksi dalam reaksi pada tuberkulin *skin test*.<sup>14,15</sup>



Gambar 3. Dampak infeksi Tuberkulosis

Dikutip dari (7)

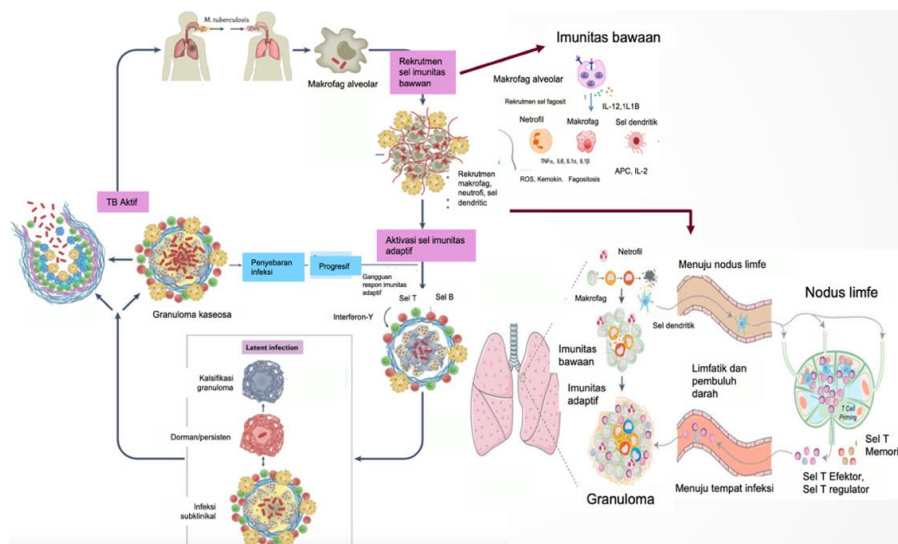
Infeksi dimulai ketika *Mycobacterium tuberculosis* terinhalasi memasuki saluran napas bawah mencapai ruang alveolar dan ditangkap oleh makrofag alveolar. *M. tuberculosis* yang dihirup dikenali dan difagosit ke dalam fagosom untuk dibersihkan oleh makrofag alveolar melalui *Pattern Recognition Receptor* (PRR). Makrofag alveolar akan mengeluarkan sitokin seperti IL-12 dan IL-18 dan merekrut *innate immunity* yaitu makrofag, neutrofil, dan sel dendritik. Basil *Mtb* kemudian difagositosis oleh makrofag. Selain itu, sebagai respons terhadap infeksi *M. tuberculosis*, makrofag mengeluarkan serangkaian sitokin dan kemokin pro-inflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor-α* (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6. *Dendritic cell* (DC) adalah kelompok sel sentinel lain yang bermigrasi ke permukaan trakea dan alveoli untuk mendeteksi patogen yang menyerang pada waktunya. DC

merupakan turunan monosit yang dapat mengenali *M. tuberculosis* bekerja sama dengan *Dendritic Cell Specific Intercellular adhesion molecule Grabbing Non-integrin* (DC-SIGN) dan *Toll Like Receptor* (TLR) dan membunuh *M. tuberculosis* dengan meningkatkan regulasi IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, dan *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS). Setelah fagositosis *M. Tuberculosis*, DC bermigrasi ke kelenjar getah bening di sekitarnya dan menyajikan antigen *M. Tuberculosis* ke imunitas adaptif yaitu limfosit T bersama sel imun lainnya membentuk granuloma, disisi lain kuman *M. tuberculosis* yang bersifat intraseluler relatif resisten terhadap proses degradasi yang dilakukan oleh makrofag pada tahap ini, sehingga *innate immunity* umumnya tidak efektif dalam mengontrol penyebaran infeksi. *Innate immunity* berperan pada tahap awal infeksi sebelum timbulnya respon imun adaptif. <sup>14,15</sup>

Respon imun adaptif sendiri tidak segera dipicu, ia memiliki interval 2-3 minggu, yang mungkin kondusif untuk kolonisasi *M. Tuberculosis*. Antigen kuman *Mtb* dapat dipresentasikan melalui molekul *Major Histocompatibility Complex class I* (MHC class I) ke sel CD8 yang bersifat sitotoksik sehingga dapat melisiskan kuman *Mtb*. Antigen kuman *Mtb* juga dipresentasikan ke sel CD4 melalui molekul MHC class II. Sel CD4 sendiri terdiri dari sel Th1 dan Th2 yang masing-masing dapat menghasilkan beberapa sitokin yang berperan dalam regulasi sistem imun. Sel Th1 menghasilkan IL-2 dan IFN- $\gamma$  yang akan mengaktifkan makrofag yang terinfeksi untuk melisiskan kuman yang telah difagosit. Sedangkan sel Th2 masing-masing akan menghasilkan IL-4 yang dapat menghambat aktifitas makrofag dan IL-6 yang berperan dalam pematangan sel. Sel-sel efektor yang diaktifkan ini memasuki sirkulasi darah, bermigrasi ke tempat infeksi *M. Tuberculosis*. Pada tahap ini, granuloma pada tahap ini kemampuan imunitas untuk mengontrol perkembangan kuman *MTb* sehingga tidak timbul gejala klinis TB. <sup>13,15</sup>



Aktivasi sel T menyebabkan sekresi berbagai sitokin seperti IFN- $\gamma$  dan TNF yang bertujuan mengaktifkan makrofag, meningkatkan kemampuan fagositosis, dan sebagai respon inflamasi lokal. Proses aktivasi sitokin dari imun adaptif, kemudian akan menyatu bersama imunitas *innate* yaitu sel neutrofil, monosit dan sel fagosit lainnya yang kemudian akan membentuk granuloma. Didalam granuloma, kuman Mtb akan dilawan oleh sel imunitas, bila sel imun tersebut dapat mengontrol kuman Mtb, kuman Mtb tersebut akan menetap dan tidak menimbulkan gejala. Kuman Mtb dapat bertahan di dalam makrofag selama bertahun-tahun keadaan ini yang disebut infeksi laten dan dapat mengalami reaktivasi ketika respon imun tubuh tidak mampu lagi mengontrol infeksi.<sup>13-15</sup>



Gambar 4. Immunopatogenesis infeksi laten tuberkulosis

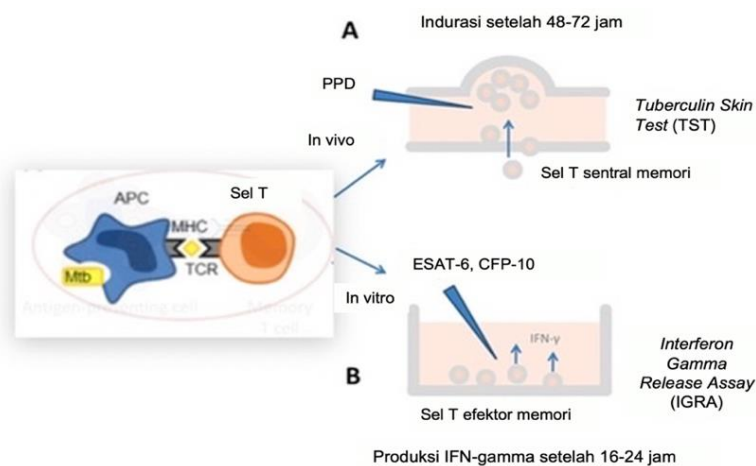
Dikutip dari (13)

### 2.1.5 DIAGNOSIS INFEKSI LATEN TUBERKULOSIS

Diagnosis TB laten secara tidak langsung dan tergantung dari bukti respon imun terhadap antigen tuberkulosis. Hingga saat ini belum ada baku emas yang digunakan untuk mendiagnosis TB laten. WHO merekomendasikan pemeriksaan TST dan IGRA sebagai alternatif yang digunakan untuk mendeteksi individu dengan infeksi laten tuberkulosis. Diagnosis ILTB saat ini banyak mengandalkan

kombinasi pemeriksaan laboratorium *in vivo* dan *in vitro*, riwayat infeksi TB, pengamatan radiologis, gejala klinis, serta melihat faktor risiko individual terkait adanya paparan.<sup>16,17</sup>

*Tuberculin Skin Test* dan IGRA memiliki mekanisme yang sama yaitu merangsang pelepasan sitokin oleh sel T antigen tertentu. Sel T dari individu yang pernah tersentisasi oleh antigen Mtb akan mensekresi sitokin (IFN- $\gamma$ ) apabila dipaparkan kembali dengan antigen Mtb tersebut. Perbedaan TST dan IGRA yaitu pada reaksi imunologi dan antigen yang digunakan, dimana proses imunologi TST terjadi secara *in vivo* sedangkan pada IGRA terjadi secara *in vitro*.<sup>16,17</sup>



Gambar 5. Mekanisme imunitas TST dan IGRA pada pemberian antigen

Dikutip dari (17)

## 2.2 PEMERIKSAAN INFEKSI LATEN TUBERKULOSIS

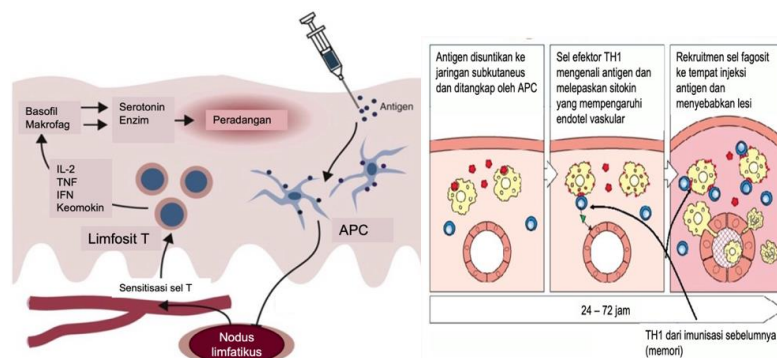
Rekomendasi WHO (2022) pemeriksaan ILTB yaitu dapat menggunakan *Tuberculin Skin Test* (TST), *Tuberculin Skin Based Antigen Test* (TBST) serta pemeriksaan IGRA. Pemeriksaan TBST saat ini belum banyak tersedia, sehingga lebih digunakan TST dan iGRA.<sup>17</sup>

### 2.2.1 Tes Kulit menggunakan Tuberkulin / *Tuberculin Skin Test* (TST)

Tuberkulin adalah turunan protein murni atau *purified protein derivative* (PPD), yaitu protein ekstrak dari M.Tuberculosis, M.Bovis, atau M.Avium yang

digunakan dalam pengujian kulit pada manusia untuk mengidentifikasi infeksi tuberkulosis. Hal ini menyebabkan uji tuberkulin memiliki spesifitas yang rendah di daerah yang cakupan vaksinasi BCG tinggi, serta bila terdapat riwayat pajanan terhadap infeksi *Mycobacterium* selain *M. tuberculosis* dalam hal ini infeksi *NonTuberculosis Mycobacterium* (NTM), besar kemungkinan terjadi hasil positif palsu.<sup>17,18</sup>

Prinsip dibalik tes ini adalah bahwa selama paparan Mtb sebelumnya, tubuh individu menghasilkan sel Th1 memori sebagai respon pengenalan dari protein Mtb, sehingga ketika antigen PPD pada tuberkulin disuntikkan ke dalam kulit individu, sel memori Th1 ini akan mengenali antigen tersebut. Pada saat penyuntikan tuberkulin, antigen PPD diambil oleh APC, kemudian bermigrasi ke nodus limfatikus, mensensitisasi sel T yang akan menstimulasi pelepasan sitokin seperti IL-1, IFN-gamma, TNF-alfa. Sitokin tersebut akan mengaktifkan makrofag yang juga melepaskan serotonin dan kemokin yang menyebabkan peningkatan migrasi sel mononuklear atau sel fagosit ke dalam lesi, sehingga terjadi reaksi inflamasi yaitu timbulnya indurasi ditandai dengan vasodilatasi dan edema.<sup>18,19</sup>



Gambar 6. Reaksi imunitas antigen pada tes Tuberkulin

Dikutip dari (18,19)

Reaksi yang ditimbulkan berupa hipersensitivitas tipe lambat yang dimulai pada 5-6 jam dan mencapai puncaknya pada 48-72 jam. Istilah hipersensitivitas tipe lambat digunakan karena respon imun yang diperantarai sel, muncul 48-72

jam setelah paparan antigen. Reaksi imunitas tubuh akan timbul yaitu 2 – 12 minggu setelah paparan Mtb. Tes kulit dilakukan secara intradermal menggunakan teknik *Mantoux* dengan menyuntikkan 0,1 ml larutan PPD 5unit tuberkulin. Pembacaan dan interpretasi reaksi TST harus dilakukan dalam waktu 48-72 jam setelah pemberian. Hasil tes tuberkulin negatif dapat diartikan sebagai seseorang tersebut tidak terinfeksi basil MTb. Selain itu dapat juga karena terjadi pada saat kurang dari 12 minggu sebelum imunitas seseorang terhadap basil Mtb terbentuk. Jika terjadi hasil yang negatif maka tes tuberkulin dapat diulang 3 bulan setelah suntikan pertama. Hasil tes tuberkulin yang positif dapat diartikan sebagai orang tersebut sedang terinfeksi basil Mtb.<sup>19,20</sup>

### **2.2.2 Tes Kulit Infeksi TB menggunakan Antigen Mtb / *Tuberculin Skin Based Antigen Test (TBST)*.**

Tes ini menggunakan injeksi antigen ESAT-6 dan CFP-10 intradermal yang spesifik untuk Mtb dan merangsang pelepasan IFN- $\gamma$  dari sel-T. Efek dari produk didasarkan pada respon imun seluler terhadap Mtb-antigen spesifik. Ketika diberikan secara intrakutan pada orang dengan infeksi TB, tes ini akan menginduksi reaksi kulit spesifik, yang merupakan manifestasi dari hipersensitivitas tipe lambat. Respon imun diukur setelah 48-72 jam sebagai indurasi dalam milimeter.<sup>18</sup>

- **Cy-Tb**

Cy-Tb (sebelumnya dikenal sebagai tes C-Tb, Serum Institute of India) mengandung rasio 1:1 dari dua protein rekombinan ESAT-6 dan CFP-10 yang sebelumnya diproduksi oleh rekayasa genetika *Lactobacillus lactis* oleh Statens Serum Institute (Denmark). Satu dosis uji tunggal 0,1 mL mengandung 0,05 g rdESAT-6 dan 0,05 g rCFP-10. Rekomendasi pemberian menggunakan metode *Mantoux* (yaitu intradermal). Jika ada

reaksi yang dihasilkan, diameter transversal indurasi hanya harus diukur dan dicatat dalam milimeter setelah 48-72 jam.<sup>18</sup>

- Diaskintest

Diaskintest (Generium, Federasi Rusia) adalah protein rekombinan yang diproduksi oleh kultur yang dimodifikasi secara genetik dari *Escherichia coli* BL21 (DE3)/pCFP-ESAT, diencerkan dengan larutan buffer fosfat isotonik steril, dengan pengawet (fenol). Satu dosis (0,1 mL) produk mengandung 0,2 g protein rekombinan CFP-10–ESAT-6, dan eksipien – dinatrium fosfat dihidrat, natrium klorida, kalium dihidrogen fosfat, polisorbat 80, fenol dan air untuk injeksi. Rekomendasi pemberian secara intradermal dan pembacaan reaksi di tempat injeksi 48-72 jam setelah injeksi. Adanya lepuh, nekrosis (kerusakan kulit) atau limfadenitis jarang dicatat dan jika dilihat ditafsirkan sebagai reaksi "hiperergik".<sup>18</sup>

- C-TST

Rekomendasi pemberian menggunakan metode *Mantoux* – secara intradermal pada aspek dalam lengan bawah di bawah siku (*fossa cubiti*). Pabrikan kemudian merekomendasikan pembacaan reaksi di tempat injeksi 48-72 jam setelah injeksi. Diameter transversal dan longitudinal dari kemerahan dan indurasi harus diukur, dan diameter rata-rata kemerahan atau indurasi harus dicatat (dihitung sebagai jumlah diameter transversal dan longitudinal, dibagi dua). Mana yang lebih besar (baik kemerahan atau indurasi) dipilih sebagai hasil interpretasi klinis. Adanya lepuh, nekrosis (kerusakan kulit) atau limfadenitis dicatat dan ditafsirkan sebagai reaksi positif yang kuat.<sup>18</sup>

Tabel 1. Kriteria TBST Positif

Uji	Kriteria
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cy-Tb</li> <li>• Diaskintes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indurasi 5 mm</li> <li>• Negatif : Tidak adanya infiltrasi / indurasi / hiperemis “pick respons” hingga 2 mm</li> <li>• Ambigu : adanya hiperemis, tanpa infiltrasi / indurasi</li> <li>• Positif : adanya infiltrate / indurasi atau papul dalam berbagai ukuran</li> <li>• Respon buruk : ukuran nfiltrasi hingga 5 mm</li> <li>• Respon sedang : infiltrasi hingga 5-9 mm</li> <li>• Respon baik : infiltrasi hingga 10-14 mm</li> <li>• Reaksi hiperegik : ukuran infiltrasi 15 mm atau lebih, dengan perubahan vesiculonecrotic atau limfangitis atau limfadenitis, terlepas dari ukuran infiltrasi</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• C-TST</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diameter rata-rata (jumlah diameter transversal dan longitudinal, dibagi 2) kemerahan atau indurasi 5 mm</li> <li>• Lepuh, nekrosis (kerusakan kulit) atau limfadenitis ditafsirkan sebagai reaksi positif yang kuat</li> </ul>

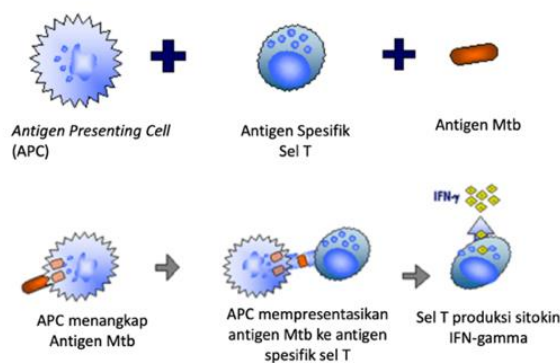
Dikutip dari (18)

### 2.2.3 Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)

*Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)* merupakan pemeriksaan darah secara *in vitro* untuk mengetahui respon *cell mediated immune (CMI)* dengan mengukur pelepasan IFN- $\gamma$  oleh sel limfosit T. Respon imunitas mengakibatkan stimulasi antigen spesifik *M. tuberculosis complex*, yaitu ESAT-6 dan CFP-10. ESAT- 6 dan CFP-10 merupakan dua antigen spesifik utama pada *M. tuberculosis* dan memiliki peran utama sebagai faktor virulensi Mtb dan menyebabkan respon sel limfosit T yang kuat. Alasan di balik pemilihan antigen ESAT-6 dan CFP-10 adalah bahwa antigen ini termasuk dalam wilayah RD-1 atau wilayah perbedaan yang spesifik untuk bakteri Mtb. Selain itu, wilayah RD-1 ini tidak ada di sebagian besar mikobakteri lingkungan. Penelitain juga menyebutkan ESAT-6 dan CFP-10 membantu proses translokasi *M. tuberculosis* dari fagosom dalam sitoplasma sel hospes pada tahap akhir infeksi. *M. tuberculosis* juga mengganggu ekspresi molekul *Major Histocompatibility Complex (MHC)* Kelas II melalui ESAT-6. ESAT-

6 akan berinteraksi dengan *Toll-Like Receptor 2* (TLR2) dan menstimulasi respon imunitas pada hospes. Antigen ini dapat mengaktifkan sel T memori dari orang yang terinfeksi yang sebelumnya terpapar Mtb untuk mengeluarkan sitokin IFN-gamma sebagai respon terhadap antigen ini.<sup>20,21</sup>

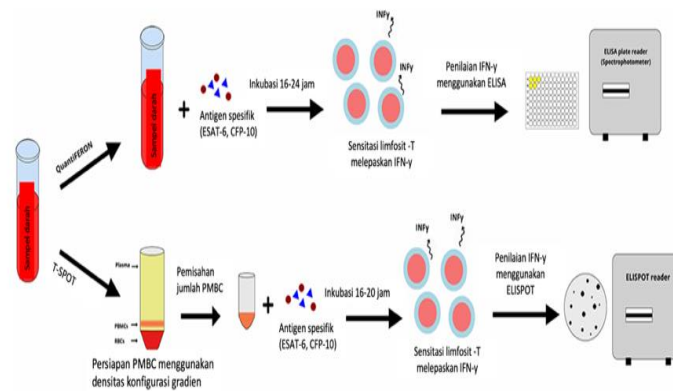
Secara normal, Mtb akan menstimulasi respon imunitas selular, terutama sel limfosit T untuk menghasilkan IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  merupakan salah satu sitokin yang diproduksi sel T-*helper*1. IFN- $\gamma$  akan mengaktifasi makrofag untuk memfagosit *M. tuberculosis*, dan juga berperan sebagai imunomodulator dalam respon imunitas selular, yaitu kemampuan dalam meningkatkan kapasitas antimikrobal dalam makrofag. IFN- $\gamma$  berperan penting dalam mengeliminasi *M. tuberculosis* untuk memperkuat potensi fagositosis dari makrofag dengan cara menstimulasi pembentukan fagolisosom. Selama infeksi Mtb, makrofag menelan patogen melalui proses fagositosis. Makrofag ini juga dapat berperan sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) yang menyajikan peptida antigen Mtb ke sel T CD4. Akhirnya, sel T yang diaktifkan melepaskan sitokin yaitu IFN- $\gamma$ . Tes darah IGRA ini dirancang untuk mendeteksi sitokin interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), yang dilepaskan oleh sel T sebagai respons terhadap antigen Mtb.<sup>22</sup>



Gambar 7. Prinsip pemeriksaan IGRA

Dikutip dari (22)

Dua pemeriksaan IGRA berbasis ELISA yang baru direkomendasikan oleh WHO untuk diagnosis infeksi TB adalah QFT- Plus dan WANTAI TB-IGRA, sedangkan T-SPOT-TB tetap menjadi jenis pemeriksaan IGRA berbasis ELISPOT yang direkomendasikan. Berbeda dengan TST, pemeriksaan IGRA yang direkomendasikan saat ini didasarkan pada respons limfosit terhadap M.tuberculosis-antigen spesifik (ESAT-6 dan CFP-10), hasilnya tidak terpengaruh oleh vaksinasi BCG sebelumnya, membuat tes ini lebih spesifik dari pada TST.<sup>23</sup>



Gambar 8. Prinsip pemeriksaan IGRA dengan metode ELISA (QFT-IT) dan ELISPOT (TSPOT.TB)

Dikutip dari (23)

- **QuantiFERON Gold In-Tube (QFT-IT)**

Tes QFT-IT menggunakan metode tes immunosorbent enzyme-linked immunosorbent (ELISA), tes darah lengkap yang menggunakan peptida dari antigen RD-1 ESAT-6 dan CFP-10 serta peptida dari satu antigen tambahan (TB7.7). Pemeriksaan QFT-IT yaitu pengambilan sampel darah pasien dengan menggunakan *wing needle* kemudian dimasukkan kedalam 4 tabung berisi antigen TB1, antigen TB 2, kontrol Nil (negatif), dan mitogen (kontrol positif), dengan volume masing-masing 0,8-1,2 mL. Setelah itu, kocok masing-masing tabung secara kuat selama 5-10 detik untuk memastikan



bahwa isi tabung telah tercampur baik. Dilanjutkan dengan proses inkubasi selama 16-24 jam. Setelah itu dilakukan sentrifugasi selama 15 menit. Plasma diambil dan dideteksi kadar IFN- $\gamma$  menggunakan metode ELISA dengan menggunakan perangkat. Hasilnya dilaporkan sebagai kuantifikasi IFN- $\gamma$  dalam satuan internasional (IU) per mililiter (Gambar 10). Seseorang dianggap positif jika respon IFN terhadap antigen TB berada pada nilai batas atas yang disesuaikan dengan kurva standar.<sup>23</sup> Interpretasi hasil QFT berdasarkan konsentrasi relatif interferon gamma dalam tabung kontrol positif dan negative serta tabung antigen TB. Hasil yang didapat berupdata kuantitatif, namun dikonversi dengan data kualitatif yaitu positif, negative, dan *intermediate*.<sup>23,24</sup>

Tabel 2. Interpretasi QFT-IT

Nil (Kontrol negatif)	TB 1	TB 2	Mitogen (kontrol positif)	Hasil QFT-IT	Interpretasi
$\leq 8.0$	$\geq 0.35$ dan $\geq 25\%$ dari nilai nil	Nilai berapapun	Nilai berapapun	Positif	Terinfeksi Mtb
	Nilai berapapun	$\geq 0.35$ dan $\geq 25\%$ dari nil	$\geq 0.50$	Negatif	Tidak terinfeksi Mtb
	$< 0.35$ atau $\geq 0.35$ dan $< 25\%$ dari nil	$< 0.35$ atau $\geq 0.35$ dan $< 25\%$ dari nil	$\geq 0.50$	Negatif	Tidak terinfeksi Mtb
	$< 0.35$ atau $\geq 0.35$ dan $< 25\%$ dari nil	$< 0.35$ atau $\geq 0.35$ dan $< 25\%$ dari nil	$< 0.50$	Tidak tentu	Infeksi Mtb tidak dapat ditentukan
$> 8.0$	Nilai berapapun				

Dikutip dari (18)

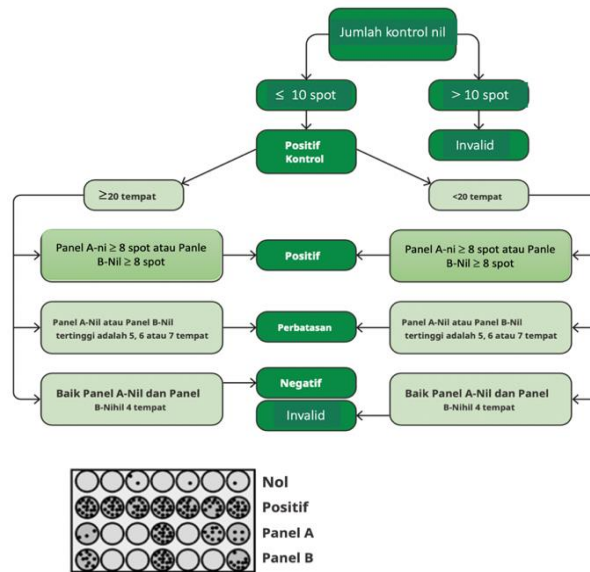
- **Wantai TG-IGRA berbasis ELISA**

WANTAI TB-IGRA dikembangkan dan diproduksi oleh Beijing Wantai *Biological Pharmacy Enterprise Co Ltd*, Beijing, China, dan mirip dengan QFT-Plus. Alat uji disediakan dalam tiga tabung: tabung pertama berisi

fitohemagglutinin yang berfungsi sebagai kontrol positif; yang kedua tidak mengandung antigen dan bertindak sebagai kontrol nol atau negatif, dan yang ketiga mengandung antigen spesifik TB. Dalam WANTAI TB-IGRA, antigen spesifik TB adalah protein fusi rekombinan CFP-10 dan ESAT-6 (diekspresikan dalam bakteri rekayasa genetika) untuk memperoleh respon imun yang diperantarai sel dari CD4+ T-limfosit, sedangkan QFT-Plus menggunakan polipeptida antigen CFP-10 dan ESAT-6.<sup>18</sup>

- **TSPOT.TB**

Pemeriksaan T-SPOT.TB menggunakan metode ELSIPOT. Bahan pemeriksaan harus berupa *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMC). PBMC dimasukan kedalam tabung berisi antigen spesifik TB, lalu diinkubasi selama 16-20 jam didalam inkubator. Pasca-inkubasi, tabung dicuci untuk membuang sel, kemudian dilakukan serangkaian metode ELISA untuk mendeteksi IFN-gamma dalam bentuk spot (Gambar 10). Spot inilah yang dihitung dan dikonversi menjadi hasil positif atau negatif berdasarkan jumlah spot yang telah ditentukan. Hasil T-SPOT.TB dilaporkan sebagai positif, negatif, *invalid*, atau *borderline*, tergantung pada jumlah titik yang diproduksi.<sup>17</sup> Hasil uji T-SPOT.TB diinterpretasikan dengan mengurangi jumlah titik di tabung kontrol nihil dari jumlah titik ditiap-tiap panel, yang digambarkan pada algoritma dibawah (Gambar 9).



Gambar 9. Algoritma interpretasi T-SPOT.TB

Dikutip dari (18)

### 2.3 FAKTOR RISIKO INFEKSI TUBERKULOSIS

Risiko Tuberkulosis (TB) di antara petugas kesehatan (petugas kesehatan) secara konsisten lebih tinggi daripada risiko di antara populasi umum di seluruh dunia karena paparan pekerjaan terhadap pasien yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Faktor risiko meliputi epidemiologis (misalnya kontak), demografis (misalnya usia) atau klinis (misalnya infeksi HIV). Studi yang dilakukan oleh Chen dkk, menilai usia sebagai faktor risiko dan memiliki korelasi terhadap infeksi TB.<sup>25</sup> Sebuah artikel review oleh Jing Wen dkk menyebutkan beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko infeksi TB dan reaktivasi sehingga diperlukan *screening* pada pemberian terapi ILTB. Faktor risiko tersebut meliputi<sup>26</sup>:

- a. Individu dengan Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

Penelitian telah melaporkan bahwa infeksi HIV dapat meningkatkan risiko reaktivasi ILTB 10-110 kali lebih tinggi. Sebuah meta-analisis pada tahun 2010 melaporkan bahwa regimen profilaksis ILTB dapat mengurangi risiko TB pada pasien HIV yang positif TST, sedangkan tidak ada bukti manfaat yang ditemukan

di antara pasien dengan TST negatif.<sup>25</sup> *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan bahwa semua pasien HIV yang memiliki hasil tes skrining yang tidak diketahui atau positif dan tidak memiliki bukti TB aktif diberikan profilaksis. Bagi pasien HIV dengan hasil tes infeksi TB negatif, perlu penilaian klinis lebih lanjut untuk menyingkirkan penyakit TB aktif. Pedoman WHO tahun 2022 merekomendasikan pemberian Terapi Pencegahan Tuberkulosis (TPT) pada pasien dengan HIV sebagai bagian dari terapi paket komprehensif untuk HIV, bahkan apabila tes infeksi HIV tidak tersedia.<sup>18,27,28</sup>

b. Kontak serumah dengan penderita TB

Orang yang baru saja terinfeksi *Mtb* memiliki risiko reaktivasi yang tinggi, dan mereka yang kontak dekat dengan pasien TB aktif memiliki risiko tinggi untuk terinfeksi dalam 2 tahun terakhir. Studi melaporkan bahwa tingkat reaktivasi TB adalah 15 kali lebih besar pada mereka yang baru saja terinfeksi (dua tahun).<sup>26,29</sup> *The American Thoracic Society* (ATS) merekomendasikan agar pasien yang memiliki kontak serumah dengan pasien TB aktif dan memiliki tes infeksi TB (TST/IGRA) positif maka diberikan TPT. Sedangkan untuk kontak erat dengan pasien TB Resisten Obat (TB RO), regimen individu TPT untuk TB RO harus dipertimbangkan.<sup>30</sup> Rekomendasi WHO tahun 2022, pemberian TPT dapat diberikan pada individu dengan kontak serumah dengan pasien TB aktif yang memiliki hasil tes infeksi TB (TST/IGRA) positif karena memiliki risiko tinggi mengalami reaktivasi. WHO merekomendasikan anak berusia <5 tahun yang kontak serumah dengan dengan pasien TB aktif, dan pada evaluasi tidak memiliki tanda aktif TB maka sesuai pedoman diberikan TPT tanpa dilakukan tes infeksi TB dengan TST/IGRA.<sup>18</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Odera dkk di Kenya, melaporkan bahwa individu kontak serumah dengan pasien TB aktif memiliki hasil tes infeksi TB dengan tes IGRA positif yaitu dengan prevalensi 55,7%, angka ini

lebih tinggi dibandingkan rata-rata global 23% dan 34% di Georgia dan 12,7% di Singapura.<sup>31</sup>

c. Tenaga Kesehatan.

Tenaga kesehatan memiliki risiko lebih tinggi untuk TB yang didapat secara nosokomial dibandingkan dengan mereka yang tidak bekerja di lingkungan layanan kesehatan. WHO merekomendasikan pengujian ILTB dan pemberian TPT pada tenaga kesehatan dapat dipertimbangkan.<sup>17</sup> Penelitian ulasan artikel oleh Joshi dkk merangkum bukti tentang kejadian dan prevalensi ILTB di antara tenaga kesehatan di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Dalam ulasan mereka terhadap 51 penelitian, penulis menemukan bahwa prevalensi ILTB di antara tenaga kesehatan adalah 55% perkiraan risiko tahunan ILTB berkisar antara 0,5 hingga 14,3%.<sup>32,33</sup> Tenaga kesehatan berisiko tinggi terhadap ILTB dan penyakit TB aktif karena paparan pekerjaan dari pasien. Sebuah penelitian di Indonesia melaporkan hubungan yang signifikan antara tes IGRA dan tempat kerja, yang dibuktikan dengan hasil IGRA positif. pada 37 (37,4%) tenaga kesehatan yang bekerja di rumah sakit.<sup>34</sup> Studi lain menemukan bahwa tenaga kesehatan memiliki risiko 3,1 kali lipat lebih tinggi terhadap infeksi TB dibandingkan dengan bekerja di fasilitas non pelayanan kesehatan.<sup>35</sup>

Faktor risiko potensial yang terkait dengan infeksi TB pada tenaga kesehatan meliputi usia, jenis kelamin, durasi/lama kerja, lokasi pekerjaan dan profesi tenaga kesehatan dengan kategori (dokter, perawat, dan mereka yang bekerja dekat dengan pasien). Namun, beberapa tenaga kesehatan lain juga melakukan kontak dengan pasien selama pekerjaan, meskipun lebih jarang dibandingkan dengan dokter atau perawat. Risiko tuberkulosis diantara tenaga kesehatan secara konsisten lebih tinggi daripada risiko di antara populasi umum di seluruh dunia karena pajanan kerja terhadap pasien yang terinfeksi kuman Mtb.<sup>26,36</sup>

d. Penggunaan terapi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-alfa) inhibitor

*Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF-alfa) memainkan peran kunci dalam respon inflamasi tubuh. Saat ini yang banyak digunakan adalah etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab dan certolizumab pegol). *Randomized Controlled Trial* (RCT) pada Infliximab pertama kali melaporkan peningkatan empat kali lipat terhadap risiko infeksi TB. Penelitian lain melaporkan risiko TB yang lebih tinggi pada pasien yang menggunakan TNF-alfa inhibitor dibandingkan dengan kelompok plasebo, dengan risiko relatif mulai dari 1,6 hingga 25,1.<sup>36</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, studi registri dan kohort longitudinal menunjukkan bahwa risiko TB yang disebabkan oleh antibodi monoklonal umumnya lebih tinggi daripada antibodi reseptor. Sebuah meta-analisis dari registri yang diterbitkan dan studi kohort longitudinal menemukan bahwa risiko TB pada penggunaan infliximab dan adalimumab masing-masing adalah 2,78 dan 3,88 kali lebih tinggi.<sup>37</sup> WHO merekomendasikan pengujian dan pengobatan ILTB pada semua pasien yang berencana menerima pengobatan anti-TNF di negara-negara dengan risiko TB rendah.<sup>38</sup>

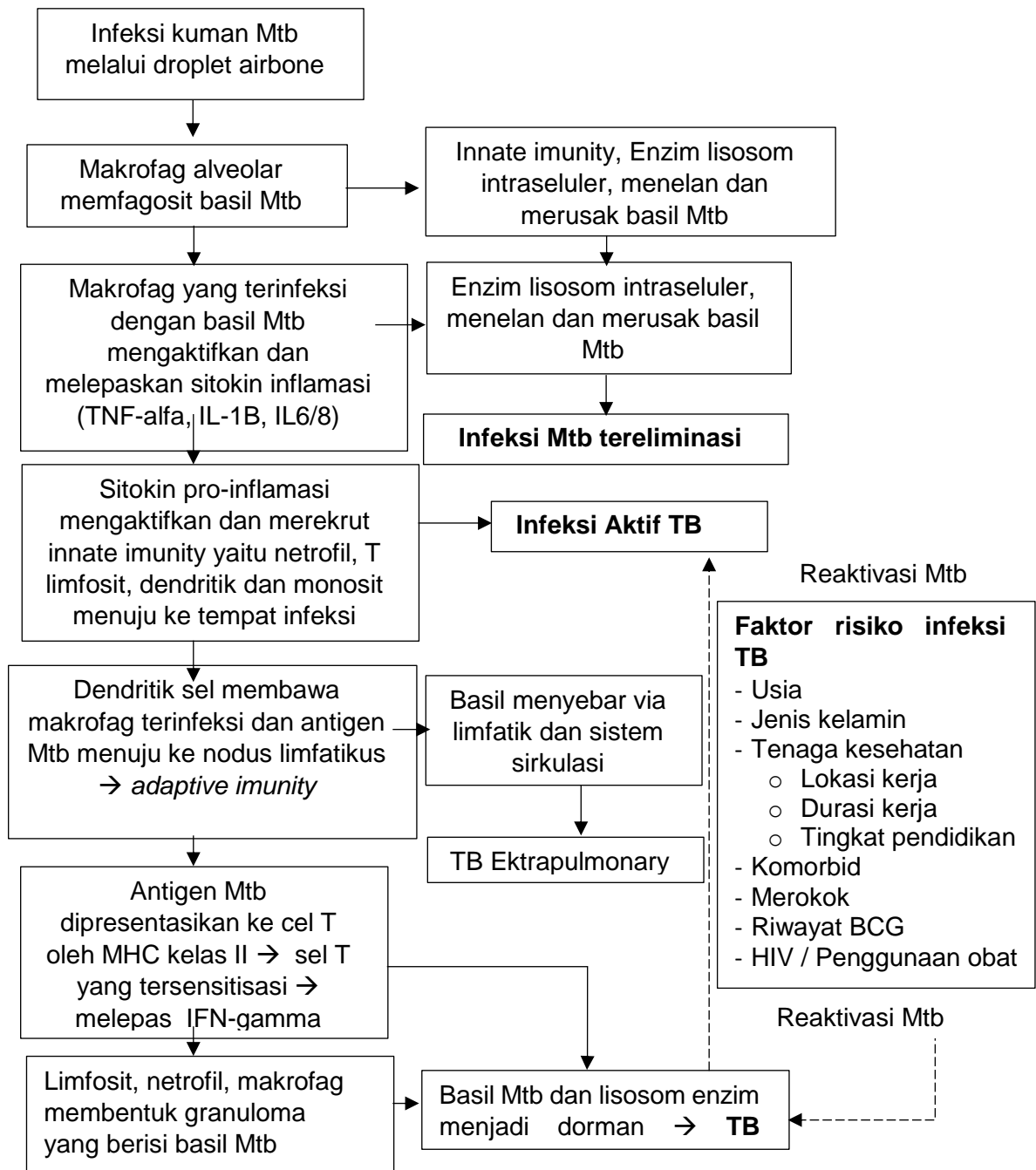
e. Komorbid (Diabetes mellitus)

Diabetes melitus diketahui dapat meningkatkan risiko TB pada individu, dan beberapa penelitian melaporkan bahwa risiko relatif berkisar antara 1,16 hingga 7,83.<sup>39</sup> Risiko TB terkait erat dengan kontrol glikemik pasien, dan penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan kontrol penyakit yang buruk memiliki peningkatan risiko reaktivasi TB.<sup>40,41</sup>

f. Merokok

Merokok dapat mengubah respon imunitas paru, sehingga rentan terhadap infeksi kuman Mtb.<sup>42,43</sup> Penelitian lain oleh Van Zyl dkk, memperkirakan bahwa penghentian total merokok tembakau akan menyebabkan penurunan risiko TB sebesar 14%–52%.<sup>44</sup>

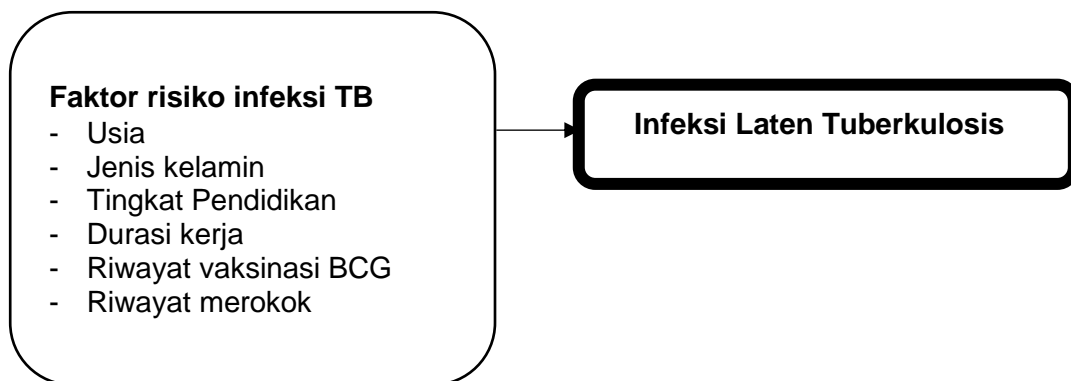
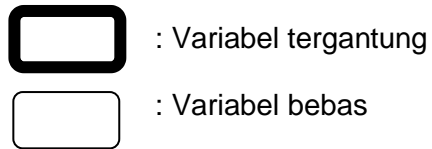
## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 10. Skema kerangka teori

Dikutip dari (43,44)

## 2.7 Kerangka konsep



Gambar 11. Skema kerangka konsep