

**HUBUNGAN UJI INTERFERON GAMMA DAN UJI TUBERKULIN
PADA ANAK DENGAN KONTAK SERUMAH TUBERKULOSIS**

***CORRELATION INTERFERON GAMMA TEST AND TUBERCULIN
TEST IN CHILDREN WITH HOUSEHOLD CONTACT OF
TUBERCULOSIS***

RUSDIANA

P1507208129



KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU

PASCASARJANA PROGRAM BIOMEDIK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2013

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.

Penulisan ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak) pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Studi Biomedik, Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, SpA(K)** sebagai dosen pembimbing materi yang telah banyak memberikan waktu, pikiran dan arahan yang sangat berharga, serta dengan penuh kesabaran dalam membimbing penulis menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
2. **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)** sebagai pembimbing metodologi dan sebagai Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK-UNHAS, yang di tengah kesibukannya telah memberikan waktu dan pikiran beliau untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
3. **dr. A. Dwi Bahagia Febriani, Ph.D, SpA(K)** sebagai dosen penguji dan sebagai sekretaris yang telah banyak memberikan arahan, kritikan dan saran dalam penulisan tesis, serta memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan tesis ini.
4. **dr. Setia Budi Salekede, SpA(K)** sebagai dosen penguji yang telah banyak memberikan arahan, kritikan dan saran dalam penulisan tesis, serta

memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan tesis ini.

5. **dr. Martira Maddeppungeng, SpA(K)** sebagai dosen penguji yang telah banyak memberikan arahan, kritikan dan saran dalam penulisan tesis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
6. **dr. Bob Wahyudin, SpA(K)** dan **dr. Amiruddin, SpA** sebagai dosen divisi respirologi yang telah banyak memberikan arahan, kritikan dan saran dalam penulisan tesis sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan hasil penelitian ini.
7. Bapak Rektor, Direktur Program Pascasarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada penulis menjadi peserta pendidikan di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
8. Bapak Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
9. Bapak Sekertaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh guru-guru saya (staf pengajar/supervisor) atas bimbingan dan asuhannya selama penulis menjalani pendidikan di Departemen Ilmu Kesehatan Anak.
10. Kepala puskesmas dan Bapak/Ibu pengelola program TB Puskesmas Jumpandang Baru, Puskesmas Sudiang Raya, Puskesmas Kassi-kassi, Puskesmas Jongaya atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis melakukan penelitian di wilayah puskesmas tersebut.
11. Semua teman sejawat peserta Pendidikan Pascasarjana di Bagian Ilmu Kesehatan Anak atas bantuan, kebersamaan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan dan melaksanakan penelitian ini.

12. Suami saya Aminuddin Arsyad, SE, MM dan anak saya Muhammad Nurazka serta seluruh keluarga besar saya yang penuh kesabaran senantiasa mendoakan, mendorong dan mendampingi penulis dalam menjalani pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
13. Mertua saya H. Arsyad dan (Alm) dan Hj. Hasmiah dan kakak-kakak saya Hj. Rusmiati, Rusnaini SE dan Armiami, yang senantiasa mendukung dalam doa, memberikan dorongan dan semangat yang sangat berarti bagi penulis selama mengikuti pendidikan.
14. Teman – teman satu angkatan Januari 2009, Muhammad Hayun, Joic L. Salim, Asrita Suri, Yeni Haryani, Rafika Mansyur, Puzin Mupidah dan Rizka Anastasia yang bersama-sama melalui pendidikan, saling mendukung dan berbagi suka-duka di DIKA tercinta ini.
15. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat terutama bagi perkembangan Ilmu kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, September 2013

Rusdiana

ABSTRAK

Latar Belakang : Uji tuberkulin sebagai alat diagnosis infeksi tuberkulosis (TB) mempunyai spesifisitas yang kurang, namun di beberapa negara termasuk di Indonesia, uji tuberkulin masih digunakan sebagai uji diagnosis utama untuk TB. Telah diketahui bahwa uji interferon- γ spesifik tidak dipengaruhi vaksinasi BCG dan hampir semua *Mycobacterium non-tuberculosis* (MNT) sehingga spesifisitasnya tinggi.

Tujuan : Menilai hubungan hasil uji interferon- γ spesifik dengan uji tuberkulin pada anak dengan kontak TB.

Metode : penelitian dilakukan secara cross sectional di wilayah kota Makassar, pada 100 anak berumur 3 bulan-15 tahun yang tinggal serumah atau kontak dengan penderita dewasa TB paru. Uji tuberkulin dilakukan dengan PPD-RT23 2 tuberculin unit. Uji interferon- γ dilakukan secara ELISA dengan antigen ESAT-6, CFP-10.

Hasil : Pada 100 anak yang diperiksa, hasil uji tuberkulin positif ada 59 anak dan 41 negatif. Pada 59 anak dengan tuberkulin positif, 31 anak positif uji interferonnya dan 28 negatif. Sedangkan dari 41 pasien dengan uji tuberkulin negatif, 34 anak negatif uji interferonnya dan 7 positif. Analisis faktor umur, jenis kelamin, status gizi dan BCG terhadap uji tuberkulin dan uji IGRA tidak ada yang bermakna ($p > 0,05$). Kesesuaian positif kedua uji adalah 52,5%. Analisis hubungannya adalah $p < 0,05$ dengan nilai kappa 0,329 (kesesuaian lemah).

Kesimpulan : uji IGRA tidak dapat menggantikan uji tuberkulin untuk mendeteksi infeksi TB laten pada anak.

Kata kunci: tuberkulosis anak, kontak serumah, uji tuberkulin, uji IGRA

ABSTRACT

Background. Tuberculin skin test (TST) as diagnostic tool for tuberculosis (TB) infection has lack of its specificity. In many countries, including Indonesia, TST is still used as major diagnostic tool for TB. It is known that interferon- γ specific assay is highly sensitive, because no influence of BCG vaccination and almost all non-tuberculous mycobacteria (NTM) infections.

Aim. To examine interferon- γ specific assay with TST in children with TB contact.

Methods. Cross sectional study at children macassar city, Subjects were 100 children 3 months-15 year of age, living in the same house with adult index case who is positive for acid fast bacilli sputum for examinations. Tuberculin skin test was performed using PPD RT23 2 tuberculin unit. Interferon- γ assay was performed using ESAT-6 and CFP-10 antigen by ELISA.

Results. From 100 children, 59 patients had positive tuberculin test and 41 children had negative results. From 59 children with positive tuberculin test, 31 children had positive IFN-gamma test and 28 children had negative results. While in 41 children with negative tuberculin test, 34 patients had negative IFN-gamma test and 7 children had positive results. The positive agreement between two diagnostic tests was 52.5 percent. The analysis between interferon gamma and tuberculin test with $p < 0.01$ by Kappa value 0.329 (low agreement).

Conclusion. IGRAs test was not replace tuberculin test for detecting LTBI in children.

Keywords. Childhood tuberculosis, household contact, tuberculin test, IGRAs test.

DAFTAR ISI

Halaman

| | |
|--------------------------------------|----|
| KATA PENGANTAR | i |
| ABSTRAK | iv |
| ABSTRACT | v |
| DAFTAR ISI | vi |
| DAFTAR TABEL | ix |
| DAFTAR GAMBAR | x |
| DAFTAR SINGKATAN | xi |
| BAB I. PENDAHULUAN | |
| I.1. Latar Belakang Masalah | 1 |
| I.2. Rumusan Masalah | 4 |
| I.3. Tujuan Penelitian | |
| I.3.1. Tujuan Umum | 4 |
| I.3.2. Tujuan Khusus | 4 |
| I.4. Hipotesis | 5 |
| I.5. Manfaat Penelitian | 5 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | |
| II.1. TUBERKULOSIS PADA ANAK | |
| II.1.1. Definisi | 6 |
| II.1.2. Epidemiologi | 6 |
| II.1.3. Patogenesis | 7 |
| II.1.4. Manifestasi Klinis | 8 |
| II.1.5. Diagnosis | 9 |
| II.1.6. Penatalaksanaan | 11 |

| | | |
|-----------|--|----|
| II.2. | IMUNOLOGI INFEKSI MYCOBAKTERIUM TB | |
| II.2.1. | Respon Humoral terhadap Kuman TB | 13 |
| II.2.2. | Respon seluler terhadap Kuman TB | 13 |
| II.2.3. | Interferon Gamma | 15 |
| II.2.4. | Uji Interferon Gamma | 18 |
| II.2.5. | Uji Tuberkulin | 20 |
| II.3. | Kerangka Teori | 24 |
| BAB III. | KERANGKA KONSEP | 25 |
| BAB IV. | METODOLOGI PENELITIAN | |
| IV.1. | Desain Penelitian | 26 |
| IV.2. | Tempat dan Waktu Penelitian | 26 |
| IV.3. | Populasi Penelitian | 26 |
| IV.4. | Sampel dan Cara Pengambilan Sampel | 26 |
| IV.5. | Perkiraan Besar Sampel | 27 |
| IV.6. | Kriteria Inklusi dan Eksklusi | |
| IV.6.1. | Kriteria Inklusi | 27 |
| IV.6.2. | Kriteria Eksklusi | 28 |
| IV.7. | Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> | 28 |
| IV.8. | Cara Kerja | |
| IV.8.1. | Alokasi Subyek | 28 |
| IV.8.2. | Cara Penelitian | |
| IV.8.2.1 | Prosedur Penelitian | 29 |
| IV.8.2.2. | Prosedur Pemeriksaan | 31 |
| IV.8.2.3. | Evaluasi Klinis | 33 |
| IV.8.3. | Skema Alur Penelitian | 33 |

| | | |
|--------------------------------------|--|-----------|
| IV.9. | Identifikasi dan Klasifikasi Variabel | 34 |
| IV.10. | Definisi Operasional dan Kriteria Objektif | |
| IV.10.1. | Definisi Operasional | 35 |
| IV.10.2. | Kriteria Obyektif | 37 |
| IV.11. | Pengolahan dan Analisis Data | 38 |
| BAB V. HASIL PENELITIAN | | |
| V.1. | Jumlah Sampel | 40 |
| V.2. | Karakteristik Sampel | 41 |
| V.3. | Hasil Analisis Uji Tuberkulin | 43 |
| V.3.1. | Hasil Analisis Uji IGRA | 46 |
| V.3.2. | Hasil Evaluasi Hubungan Uji Tuberkulin dan Uji IGRA | 48 |
| BAB VI. PEMBAHASAN | | 52 |
| BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN | | |
| VII.1. | Kesimpulan | 58 |
| VII.2. | Saran-saran | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 60 |
| LAMPIRAN | | |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 1. Klasifikasi Individu Berdasarkan Status Tuberkulosis | 12 |
| Tabel 2. Sistem Skoring Diagnosis Tuberkulosis Anak | 13 |
| Tabel 3. Obat Antituberkulosis Beserta Dosisnya | 14 |
| Tabel 4. Penilaian Uji Interferon Gamma | 24 |
| Tabel 5. Penilaian Uji Tuberkulin | 26 |
| Tabel 6. Karakteristik Sampel Penelitian | 47 |
| Tabel 7. Umur Terhadap Hasil Uji Tuberkulin | 48 |
| Tabel 8. Jenis kelamin Terhadap Hasil Uji Tuberkulin | 48 |
| Tabel 9. Status Gizi Terhadap Hasil Uji Tuberkulin | 49 |
| Tabel 10. Imunisasi BCG Terhadap Hasil Uji Tuberkulin | 49 |
| Tabel 11. Umur Terhadap Hasil Uji IGRA | 50 |
| Tabel 12. Jenis kelamin Terhadap Hasil Uji IGRA | 51 |
| Tabel 13. Status Gizi Terhadap Hasil Uji IGRA | 51 |
| Tabel 14. Imunisasi BCG Terhadap Hasil Uji IGRA | 52 |
| Tabel 15. Status TB terhadap hasil Uji IGRA | 53 |
| Tabel 16. Hubungan Uji Tuberkulin dan uji IGRA | 54 |

DAFTAR GAMBAR

| Nomor | | Halaman |
|--------------|---|----------------|
| 1. | Peranan IL-12 dan IFN- γ dalam Pembentukan Sel Th1 | 20 |
| 2. | Pelepasan Interferon Gamma Akibat Sensitasi dari APC | 21 |
| 3. | Kerangka Teori | 28 |
| 4. | Cara Penyuntikan dan Pembacaan Uji Tuberkulin | 35 |
| 5. | Bagan Alur dan Hasil Penelitian | 45 |
| 6. | Diagram Hubungan Uji tuberkulin dan uji IGRA | 54 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|---------------|--|
| AIDS | : <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> |
| ATS | : <i>American Thoracic Association</i> |
| APC | : <i>Antigen Presenting Cell</i> |
| BCG | : <i>Bacille Calmette Guerin</i> |
| BTA | : Basil Tahan Asam |
| CDC | : <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i> |
| CFP-10 | : <i>Culture Filtrate Protein-10</i> |
| CMI | : <i>Cellular Mediated Immunity</i> |
| DTH | : <i>Delayed-Type Hypersensitivity</i> |
| Depkes | : Departemen Kesehatan |
| ELISA | : <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> |
| ESAT-6 | : <i>Early Secretory Antigenic Target-6</i> |
| IGRA | : <i>Interferon Gamma Release Assay</i> |
| IFN- γ | : Interferon Gamma |
| INH | : Isoniasid |
| ISTC | : <i>International Standards for Tuberculous Care</i> |
| LAM | : Lipoarabinomanan |
| MHC | : <i>Major Histocompatibility Complex</i> |
| MNT | : <i>Mycobacterium non Tuberculous</i> |
| M.Tb | : <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> |
| NCHS | : <i>National Center for Health Statistics</i> |
| NECHRI | : <i>Novartis-Eijkman Hasanuddin Research Initiative</i> |
| PCR | : <i>Polymerase Chain Reaction</i> |

| | |
|---------------|--|
| PPD | : <i>Purified Protein Derivative</i> |
| PPD RT-23 2TU | : <i>Purified Protein Derivative RT -23 Tuberculin Unit</i> |
| PPD S 5TU | : <i>Purified Protein Derivative Seibert 5 Tuberculin Unit</i> |
| PRM | : Pusat Rujukan mikrobiologik |
| QFT TB GIT | : <i>Quantiferon Tuberculous Gold in Tube</i> |
| RS | : Rumah Sakit |
| TB | : Tuberkulosis |
| TNF- α | : <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| TST | : <i>Tuberculin Skin Test</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) paru merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb). Indonesia masih berada pada urutan ke-5 negara dengan penderita TB tertinggi di dunia, sehingga saat ini TB masih tetap merupakan masalah kesehatan dan justru semakin berbahaya, sehingga disebut *the re-emerging disease*.

Faktor resiko terjadinya infeksi TB pada anak antara lain adalah anak yang terpajan dengan orang dewasa yang TB aktif (kontak TB positif), daerah endemis, kemiskinan, lingkungan yang tidak sehat, dan tempat-tempat penampungan umum (panti asuhan, penjara atau panti perawatan lain), yang banyak pasien TB dewasa aktif. Penelitian selama lima tahun (1998-2002) pada tujuh Rumah Sakit (RS) Pusat Pendidikan di Indonesia didapatkan jumlah seluruh kasus TB anak adalah 1086 dengan angka kematian yang bervariasi dari 0-14,1%. Dan pada tahun 2009 jumlah kasus TB anak mencapai 30.806 termasuk 1,865 kasus basil tahan asam (BTA) positif. Proporsi kasus TB anak dari semua kasus TB mencapai 10.45%. Kelompok usia terbanyak adalah 12-60 bulan (42,9%), sedangkan untuk bayi kurang 12 bulan didapatkan 16,5%. (Rahajoe dkk., 2008; Depkes, 2008)

Paru merupakan *port d'entrée* lebih dari 98% kasus infeksi TB. Karena ukurannya yang sangat kecil (<5 µm), kuman TB dalam percik renik (*droplet nuclei*) yang terhirup dapat mencapai alveolus. Pada sebagian kasus, kuman TB dapat dihancurkan seluruhnya oleh mekanisme imunologis nonspesifik, sehingga tidak terjadi respon imun imunologis spesifik. Akan tetapi, pada sebagian kasus lainnya, tidak seluruhnya dapat dihancurkan. Pada individu yang tidak dapat menghancurkan

seluruh kuman, makrofag alveolus akan memfagosit kuman TB yang sebagian besar dihancurkan. Akan tetapi, sebagian kecil kuman TB yang tidak dihancurkan akan terus berkembang biak dalam makrofag, dan akhirnya menyebabkan lisis makrofag. (Kusuma dan Setiawati, 2010)

Mekanisme pertahanan spesifik terjadi 4-8 minggu setelah infeksi berupa sensitasi sel T terhadap antigen spesifik. Mekanisme tersebut pada tuberkulosis ditandai dengan dimulainya respon imun *Cell-Mediated Immunity* (CMI) dan *Delayed-Type Hypersensitivity* (DTH) yang akan meningkatkan kemampuan pejamu untuk menghambat atau mengeliminasi kuman. Respon DTH ditandai dengan nekrosis perkijuan akibat lisisnya sel makrofag alveoli yang belum teraktivasi, sedang respon CMI timbul setelah makrofag alveoli teraktivasi sehingga sel epiteloid menjadi matur. (Subagio dkk., 2006)

Kuman M.Tb dalam makrofag akan dipresentasikan ke sel *T helper 1* (Th1) melalui *Major Histocompatibility* (MHC) kelas II. Sel Th1 selanjutnya akan mensekresi interferon gamma (IFN- γ) yang akan mengaktifkan makrofag sehingga dapat menghancurkan kuman yang telah difagosit. Sitokin IFN- γ yang disekresi oleh Th1 tidak hanya berguna untuk meningkatkan kemampuan makrofag melisiskan kuman tetapi juga mempunyai efek penting lainnya yaitu merangsang sekresi *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α) oleh sel makrofag sehingga menghambat proliferasi kuman lebih lanjut. (Subagio dkk., 2006). Berdasarkan hal tersebut maka **penting** untuk mengetahui peranan IFN- γ pada proses terjadinya infeksi dan sakit TB pada anak.

Berbeda dengan orang dewasa, gejala TB pada anak seringkali tidak khas. Diagnosis pasti ditegakkan dengan menemukan kuman TB pada pemeriksaan mikrobiologi. Pada anak sulit untuk mendapatkan spesimen diagnostik yang representatif dan berkualitas baik. Seringkali, sekalipun spesimen dapat diperoleh,

M.Tb jarang ditemukan pada sediaan langsung maupun biakan. Oleh karena itu, uji tuberkulin memegang peranan penting dalam mendiagnosis TB pada anak. Namun antigen untuk uji tuberkulin tidak 100% sensitif dan spesifik mendeteksi infeksi M.tb. Selain itu, uji tuberkulin dianggap tidak praktis karena penderita harus datang dua kali untuk diagnostik, yaitu pada saat penyuntikan dan saat pembacaan. (Setyanto dan Rahajoe, 2010)

Pemeriksaan *in vitro* saat ini telah diteliti sebagai alternatif terhadap uji tuberkulin berupa pemeriksaan IFN- γ (*Interferon Gamma Release Assay*, IGRA). Produksi IFN- γ menunjukkan aktivasi sistem imun seluler, serupa dengan konsep uji tuberkulin. Namun untuk menilai akurasi uji interferon gamma pada anak masih sangat sulit oleh karena penelitian mengenai uji interferon gamma pada anak masih kurang. (Setyanto dan Rahajoe, 2010)

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa uji interferon gamma tidak dipengaruhi vaksinasi *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) dan hampir semua *Mycobacterium Non-Tuberculosis* (MNT) sehingga spesifitasnya tinggi. Namun penelitian-penelitian tersebut belum bisa membedakan infeksi TB dan sakit TB pada anak. (Mazurek dkk., 2010). Berdasarkan hal tersebut maka **perlu** dilakukan penelitian untuk menganalisis hubungan uji interferon gamma dan uji tuberkulin pada anak dengan riwayat kontak TB.

Data penelitian mengenai uji interferon gamma dan riwayat kontak TB masih kurang. Di Indonesia, penelitian tentang IFN- γ pernah dilakukan di Surabaya (Kusumadewi A., 2009), membandingkan hasil uji interferon gamma pada anak dengan parut BCG dan tanpa parut BCG. Penelitian tentang hubungan uji IFN- γ (IGRA) dan uji tuberkulin pada anak belum pernah dilakukan di Makassar. Pada

penelitian ini kami akan menganalisis hubungan hasil uji interferon gamma dan uji tuberkulin pada anak dengan riwayat kontak TB.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Sejauh mana hubungan antara uji IGRA dan uji tuberkulin pada anak dengan riwayat kontak TB?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Menilai hubungan uji IGRA dan uji tuberkulin pada anak dengan riwayat kontak TB

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Menentukan hasil uji tuberkulin pada anak dengan riwayat kontak TB.
2. Menentukan hasil uji IGRA pada anak dengan riwayat kontak TB.
3. Menentukan status TB (terpajan, infeksi laten dan sakit TB) pada anak dengan kontak TB berdasarkan hasil uji tuberkulin dan klinis TB.
4. Membandingkan hasil uji IGRA pada anak yang terpajan TB, infeksi laten TB, sakit TB.
5. Menentukan hubungan frekuensi hasil uji tuberkulin (positif dan negatif) dengan frekuensi hasil uji IGRA (positif dan negatif) pada anak kontak serumah TB.

I.4. Hipotesis

1. Terdapat hubungan hasil pengukuran antara uji tuberkulin dan uji IGRA, yaitu frekuensi positif hasil uji tuberkulin tidak berbeda dengan frekuensi positif hasil uji IGRA pada anak dengan riwayat kontak TB.
2. Frekuensi hasil uji IGRA positif lebih banyak pada anak infeksi laten TB dibandingkan dengan terpajan TB.
3. Frekuensi hasil uji IGRA positif lebih banyak pada anak sakit TB dibandingkan dengan terpajan TB.

I.5. Manfaat Penelitian

1. Memberikan konfirmasi ilmiah mengenai hasil uji IGRA dan uji tuberkulin pada anak dengan riwayat kontak TB.
2. Data dari penelitian ini dapat dijadikan acuan, sebagai sumber informasi ilmiah untuk penelitian selanjutnya tentang peranan uji IGRA pada penegakan infeksi TB anak.
3. Dengan penelitian ini diharapkan dapat ditemukan uji diagnostik yang efektif membantu menegakkan infeksi TB pada anak sehingga dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas TB anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. TUBERKULOSIS PADA ANAK

II.1.1. Definisi

Tuberkulosis pada anak adalah penyakit yang disebabkan oleh kuman *Micobacterium Tuberculosis*, secara umum TB pada anak terjadi di paru-paru namun dapat juga terjadi di luar paru antara lain kelenjar limfe, otak, tulang dan sendi, saluran cerna, saluran kemih, kulit, mata dan lain-lain. (Rahajoe dkk., 2008)

Infeksi laten TB adalah diagnosis TB pada anak yang didapatkan uji tuberkulin saja yang positif, sedangkan hasil pemeriksaan rontgen dan mikrobiologi tidak mendukung. Sakit TB adalah keadaan pada anak didapatkan gejala klinis TB, uji tuberkulin yang positif serta didapatkan radiologis dan pemeriksaan mikrobiologi yang mendukung. (Rahajoe dkk., 2008; Barbara, 2008)

II.1.2. Epidemiologi

Laporan mengenai tuberkulosis anak jarang didapatkan. Diperkirakan jumlah kasus TB anak pertahun adalah 5-6% dari total kasus TB. Di Negara berkembang, TB pada anak berusia <15 tahun adalah 15% dari seluruh kasus TB, sedangkan di negara maju, angkanya lebih rendah yaitu 5-7%. (Setyanto dan Rahajoe, 2010)

Menurut perkiraan *World Health Organization (WHO)* pada tahun 1999, jumlah kasus TB baru di Indonesia adalah 583.000 orang pertahun dan menyebabkan kematian sekitar 140.000 orang pertahun. WHO memperkirakan bahwa TB merupakan penyakit infeksi yang paling banyak dibandingkan dengan kematian akibat malaria dan AIDS. Jumlah seluruh kasus TB anak dari tujuh Rumah Sakit Pusat

Pendidikan di Indonesia selama lima tahun (1998-2002) adalah 1086 penderita TB dengan angka kematian bervariasi dari 0-14,1%. Kelompok usia terbanyak adalah 12-60 bulan (42,9%), sedangkan untuk bayi kurang 12 bulan didapatkan 16,5%. (WHO, 2005)

II.1.3. Patogenesis

Paru merupakan *port d'entree* lebih dari 98% kasus infeksi TB. Karena ukurannya yang sangat kecil (<5 μm), kuman TB dalam percik renik (*droplet nuclei*) yang terhirup dapat mencapai alveolus. Pada sebagian kasus, kuman TB dapat dihancurkan seluruhnya oleh mekanisme imunologi nonspesifik, sehingga tidak terjadi respon imunologis spesifik. Akan tetapi, pada kasus lainnya, tidak seluruhnya dapat dihancurkan, pada individu yang tidak dapat menghancurkan seluruh kuman, makrofag alveolus akan memfagosit kuman TB yang sebagian besar dihancurkan. Akan tetapi, sebagian kecil kuman TB yang tidak dapat dihancurkan akan terus berkembang biak di dalam makrofag, dan akhirnya menyebabkan lisis makrofag. Selanjutnya, kuman TB membentuk lesi di tempat tersebut, dinamakan *Focus Primer Ghon*. (Rahajoe dkk., 2008; Kusuma dan Setiawati, 2010)

Penyebaran dari *Focus Primer Ghon*, kuman TB menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional, yaitu kelenjar limfe yang mempunyai saluran limfe ke lokasi *focus primer*. Penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi di saluran limfe (limfangitis) dan kelenjar limfe (limfadenitis) yang terkena. Jika *focus primer* terletak di lobus bawah atau lobus tengah, kelenjar limfe yang akan terlibat adalah kelenjar limfe parahilus (parahiler), sedangkan jika *focus primer* terletak di apeks paru, yang akan terlibat adalah kelenjar paratrakeal. Gabungan antara *focus primer*, limfangitis, dan limfadenitis dinamakan kompleks primer. (Setyanto dan Rahajoe, 2010)

Waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman TB hingga terbentuknya kompleks primer secara lengkap disebut masa inkubasi. Masa inkubasi TB bervariasi selama 2-12 minggu, biasanya berlangsung selama 4-8 minggu. Selama masa inkubasi tersebut, kuman berkembang biak hingga mencapai jumlah 10^3 - 10^4 , yaitu jumlah yang cukup untuk merangsang respon imunitas seluler. (Setyanto dkk., 2010)

Pada saat terbentuknya kompleks primer, infeksi TB primer dinyatakan telah terjadi. Setelah terjadi kompleks primer, imunitas seluler tubuh terhadap TB terbentuk, yang dapat diketahui dengan adanya hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein, yaitu uji tuberkulin positif. Selama masa inkubasi uji tuberkulin masih negatif. Pada sebagian besar individu dengan sistem imun yang berfungsi baik, pada saat imun seluler berkembang, proliferasi kuman TB berhenti. Akan tetapi, sejumlah kecil kuman TB dapat tetap hidup dalam granuloma. Bila imunitas seluler telah terbentuk, kuman TB baru yang masuk ke dalam alveoli akan segera dimusnahkan oleh imunitas seluler spesifik (CMI). (Vijayasekaran dkk., 2006; Rahajoe dkk., 2008)

II.1.4. Manifestasi Klinik

Patogenesis TB sangat kompleks, sehingga manifestasi klinis TB sangat bervariasi tergantung pada beberapa faktor. Faktor yang berperan adalah kuman TB, pejamu, serta interaksi antara keduanya. Faktor kuman bergantung pada jumlah dan virulensi dari kuman, sedangkan faktor pejamu bergantung pada usia, dan kompetensi imun serta kerentanan pejamu pada awal terjadinya infeksi. Pada anak seringkali tidak menunjukkan gejala walaupun sudah tampak pembesaran kelenjar hilus pada foto thoraks. Manifestasi klinis TB terbagi dua, yaitu manifestasi sistemik dan manifestasi organ atau lokal. (Setyanto, 2010)

Rangkuman dari gejala umum pada TB anak adalah sebagai berikut :

1. Demam lama (≥ 2 minggu) dan/atau berulang tanpa sebab yang jelas (bukan demam tifoid, infeksi saluran kemih, malaria dan lain-lain) yang dapat disertai dengan keringat malam, demam umumnya tidak tinggi.
2. Batuk lama > 3 minggu, dan sebab lain telah disingkirkan.
3. Berat badan turun tanpa sebab yang jelas, atau tidak naik dalam satu bulan dengan penanganan gizi yang adekuat.
4. Nafsu makan tidak ada (*anoreksia*) dengan gagal tumbuh dan berat badan tidak naik dengan adekuat (*failure to thrive*)
5. Diare persisten yang tidak sembuh dengan pengobatan baku diare.

II.1.5. Diagnosis

Pendekatan diagnosis yang direkomendasikan untuk mendiagnosis TB pada anak (WHO, 2005; Depkes, 2008):

1. Anamnesis

Riwayat kontak dengan penderita TB dan gejala yang konsisten dengan TB, berat badan menurun yang tidak diketahui sebabnya atau gagal tumbuh normal, demam tanpa sebab yang jelas dan berlangsung lebih dari 2 minggu, batuk kronik (batuk lebih dari 30 hari, dengan atau tanpa *wheeze*), riwayat kontak dengan penderita dewasa *probable* atau *definitive* infeksi tuberkulosis paru.

2. Pemeriksaan fisik

Cairan pada satu bagian dada (berkurangnya aliran udara, perkusi suara redup), pembesaran kelenjar limfe atau abses kelenjar limfe, terutama di leher; tanda meningitis, pembengkakan di daerah abdomen, pembengkakan yang progresif atau deformitas tulang atau sendi, termasuk tulang belakang.

3. Pemeriksaan penunjang

Mencari spesimen dengan mikroskop dari pewarnaan *Ziehl-Neelsen* dan kultur dari basil tuberkulosis. Foto rontgen dada yang mendukung ke arah miliar dari infiltrat-infiltrat atau daerah persisten dari infiltrat atau konsolidasi, sering dengan efusi pleura, atau kompleks primer dan uji tuberkulin.

4. Konfirmasi bakteriologis kapanpun jika memungkinkan.

5. Menemukan hubungan dengan *suspected pulmonary TB* dan *suspected ekstrapulmonary TB*

6. Tes HIV (pada area prevalensi HIV)

Untuk mempermudah pemahaman mengenai konsep infeksi dan sakit TB, klasifikasi TB yang dibuat oleh *American Thoracic Society (ATS)* dan *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* mungkin dapat membantu. (tabel 1)

Tabel 1. Klasifikasi individu berdasarkan status tuberkulosis

| Kelas | Pajanan (kontak dengan pasien TB aktif) | Infeksi (Uji tuberkulin) | Sakit (klinis, dan penunjang) |
|-------|---|---------------------------|-------------------------------|
| 0 | - | - | - |
| 1 | + | - | - |
| 2 | + | + | - |
| 3 | + | + | + |

Sumber : CDC dan ATS, dengan modifikasi

Karena sulitnya menegakkan diagnosis TB pada anak, banyak usaha membuat pedoman diagnosis dengan sistem skor dan alur diagnostik sebagai berikut ini :

Tabel 2. Sistem Skoring Diagnosis Tuberkulosis Anak

| Parameter | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|-------------------------------|--|--|---------|
| Kontak TB | Tidak jelas | Laporan keluarga, BTA (-) atau tidak tahu | Kavitas (+) BTA tidak jelas | BTA (+) |
| Uji Tuberkulin | Negatif | | | Positif |
| Status Gizi | BB/TB <90% atau BB/U <80% | | Klinis gizi buruk atau BB/TB <70% atau BB/U <60% | |
| Demam tanpa sebab jelas | ≥2 minggu | | | |
| Batuk | ≥3 minggu | | | |
| Pmbesaran Kelenjar Limfe Kolli, Aksila, Inguinal | ≥1 cm, jumlah >1, tidak nyeri | | | |
| Pembengkakan tulang/sendi panggul, lutut, falang | Ada pembengkakan | | | |
| Foto | Normal/ Tidak jelas | <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrat • Pembesaran kelenjar • Konsolidasi segmental/lobar • Atelektasis | <ul style="list-style-type: none"> • Kalsifikasi + infiltrate • Pembesaran kelenjar +infiltrat | |

Catatan:

- Diagnosis dengan sistem skor ditegakkan oleh dokter
- Jika dijumpai skrofuloderma, langsung didiagnosis tuberkulosis
- Berat badan dinilai saat datang
- Demam dan batuk tidak ada respon terhadap terapi sesuai baku
- Gambaran sugestif TB, berupa; pembesaran kelenjar hilus atau paratrakeal dengan/tanpa infiltrat; konsolidasi segmental/lobar; kalsifikasi dengan infiltrat; atelektasis;tuberkuloma. Gambaran milier tidak dihitung dalam skor karena diperlakukan secara khusus.
- Mengingat pentingnya peran uji tuberkulin dalam mendiagnosis TB anak, maka sebaiknya disediakan tuberkulin di tempat pelayanan kesehatan.
- Pada anak yang diberi imunisasi BCG, bila terjadi reaksi cepat BCG (≤ 7 hari) harus dievaluasi dengan sistim skoring TB anak, BCG bukan merupakan alat diagnostik.
- Didiagnosis TB Anak ditegakkan bila jumlah skor ≥ 6, (skor maksimal 14).

II.1.6. Penatalaksanaan

Tatalaksana TB pada anak merupakan suatu kesatuan yang tidak terpisahkan antara pemberian medikamentosa, penanganan gizi, dan pengobatan penyakit penyerta. Selain itu penting untuk dilakukan pelacakan sumber infeksi, dan bila ditemukan sumber infeksi juga harus mendapatkan pengobatan. Pemberian medikamentosa tidak terlepas dari penyuluhan kesehatan kepada masyarakat atau kepada orang tua pasien mengenai pentingnya menelan obat secara teratur dalam

jangka waktu yang cukup lama, pengawasan terhadap jadwal pemberian obat, keyakinan bahwa obat diminum dan sebagainya. (Depkes, 2008)

Tabel 3. Obat Antituberkulosis yang biasa dipakai beserta dosisnya

| Nama obat | Dosis harian (mg/kgBB/hari) | Dosis maksimal (mg/kgBB/hari) | Efek Samping |
|--------------|-----------------------------|-------------------------------|---|
| isoniazid | 5-15* | 300 | Hepatitis, neuritis perifer, hipersensitivitas |
| Rifampisin** | 10-20 | 600 | Gastrointestinal, reaksi kulit, hepatitis, trombositopenia, peningkatan enzim hati, cairan tubuh berwarna oranye kemerahan |
| Pirazinamid | 15-30 | 2000 | Toksitas hati, atralgia, gastrointestinal |
| Etambutol | 15-20 | 1250 | Neuritis optik, ketajaman mata berkurang, buta warna merah hijau, penyempitan lapangan pandang, hipersensitivitas, gastrointestinal |
| Streptomisin | 15-40 | 1000 | Ototoksik, nefrotoksik |

*bila isoniazid dikombinasikan dengan rifampisin, dosisnya tidak boleh melebihi 10 mg/kgBB/hari

**Rifampisin tidak boleh diracik dalam satu puyer dengan OAT lain karena dapat mengganggu bioavailabilitas rifampisin. Rifampisin diabsorpsi dengan dengan baik melalui sistem gastrointestinal pada saat perut kosong (satu jam sebelum makan)

Prinsip dasar Obat Anti Tuberkulosis (OAT) adalah harus dapat menembus berbagai jaringan termasuk selaput otak. Farmakokinetik OAT pada anak berbeda dengan orang dewasa. Toleransi anak terhadap dosis obat-obat per kilo gram berat badan (kgBB) lebih tinggi. Secara ringkas, dosis dan efek samping OAT dapat dilihat pada tabel berikut (tabel 3).

II. 2. IMUNOLOGI INFEKSI *MYCOBACTERIUM TB*

Penyakit TB dapat terjadi pada bagian tubuh manapun, tetapi pada umumnya terjadi di paru, mulai infiltrasi yang paling ringan sampai hingga bentuk kronik, kavitas, dan kerusakan paru yang berat. Manifestasi klinis yang berbeda-beda ini merupakan refleksi keseimbangan antar kuman dan pejamu. Kualitas mekanisme pertahanan tubuh yang ada sangat menentukan hasil keseimbangan tersebut.

Penelitian imunologis TB terutama difokuskan pada imunitas seluler karena respon sistem imun ini menimbulkan kekebalan yang didapat, sedangkan respon imun humoral bersifat nonprotektif tetapi dapat berperan dalam penegakan diagnosis.

II.2.1. Respon Humoral terhadap Kuman TB

Respon humoral yang diperantarai oleh sel limfosit B kurang berperan penting dalam proteksi terhadap infeksi, tetapi dapat berperan sebagai alat serodiagnosis. Meskipun demikian, antibodi IgG melalui reseptor Fc mampu melakukan opsonisasi, sehingga bersama dengan reseptor lain yang ada di permukaan sel makrofag dapat membantu sel fagosit untuk memfagosit kuman TB. (Kusuma dan Setiawati, 2010)

Antibodi sebagai hasil respon imun humoral yang sering digunakan pada serodiagnostik TB adalah IgM, IgA, dan IgG. Immunoglobulin G merupakan antibodi yang paling sering digunakan untuk menentukan adanya TB aktif karena IgG mempunyai sensitivitas terbaik diantara immunoglobulin lainnya. Immunoglobulin A merupakan antibodi humoral yang paling spesifik untuk menegakkan diagnosis secara serologik. Immunoglobulin M memiliki spesifitas dan sensitivitas yang paling lemah, tetapi dapat mendeteksi adanya proses reaktivasi penyakit TB (TB pasca primer). Kombinasi titer antibodi IgA dan IgM dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifitas terhadap adanya infeksi TB aktif hingga 90 %. (Setyanto, 2008)

II.2.2. Respon Imun Seluler Terhadap kuman TB

Respon imun proteksi utama terhadap kuman intraseluler adalah *cell mediated immunity* (CMI). Imunitas seluler terdiri atas dua tipe reaksi yaitu fagositosis (oleh makrofag teraktivasi) dan lisis sel terinfeksi (oleh limfosit T sitolitik). Kuman yang masuk ke alveoli akan ditelan dan sering dihancurkan oleh makrofag alveoler. (Warier dkk., 2008)

Secara imunologis, sel makrofag dibedakan menjadi makrofag normal dan makrofag teraktivasi. Makrofag normal berperan pada pembangkitan daya tahan imunologis nonspesifik, dilengkapi dengan kemampuan bakterisidal atau bakteriostatik terbatas. Makrofag ini berperan pada daya tahan imunologis bawaan (*innate resistance*). Sedang makrofag teraktivasi mempunyai kemampuan bakterisidal atau bakteriostatik sangat kuat yang merupakan hasil aktivasi sel T sebagai bagian dari respons imun spesifik (*acquired resistance*). (Koksal dkk., 2006)

Mekanisme pertahanan spesifik terjadi 4-8 minggu setelah infeksi berupa sensitisasi sel T terhadap antigen spesifik. Mekanisme tersebut pada tuberkulosis ditandai dengan dimulainya respons CMI dan DTH yang akan meningkatkan kemampuan pejamu untuk menghambat atau mengeliminasi kuman. Respons CMI dan DTH merupakan fenomena yang sangat erat hubungannya dan timbul akibat aktivasi sel T yang bersifat spesifik. Penelitian pada binatang percobaan mendapatkan kesan bahwa kedua respons imun tersebut terjadi pada pejamu yang rentan maupun resisten tetapi dengan derajat yang berbeda. (Vijayasekaran dkk., 2006; Rumende, 2002)

Pada pejamu yang resisten didapatkan rasio sel-sel epiteloid terhadap nekrosis perkijuan jauh lebih besar dibandingkan pejamu yang rentan. Keseimbangan antara CMI dan DTH akan menentukan bentuk penyakit yang akan berkembang. Respons CMI akan mengaktifkan makrofag dan selanjutnya membunuh kuman secara intraselular sedang respons DTH menyebabkan nekrosis perkijuan dan pertumbuhan kuman dihambat secara ekstraselular. Keduanya merupakan respons imun yang sangat efektif menghambat perjalanan penyakit. Untuk keberhasilan pengelolaan TB, diperlukan pengetahuan tentang saling pengaruh antara kedua respons imun tersebut dan perubahan rasio antara keduanya. (Setyanto, 2008)

Kuman *M.tb* dalam makrofag akan dipresentasikan ke sel Th1 melalui MHC kelas II. Sel Th1 selanjutnya akan mensekresi IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag sehingga dapat menghancurkan kuman yang telah difagosit. Jika kuman tetap hidup dan melepas antigennya ke sitoplasma maka akan merangsang sel CD8 melalui MHC kelas I. Sel CD8 yang bersifat sitolitik selanjutnya akan melisiskan makrofag. Tidak semua makrofag akan teraktivasi oleh IFN- γ yang dihasilkan oleh Th1 sehingga sel yang terlewat tersebut selanjutnya akan dilisiskan melalui mekanisme DTH. (Kusuma dan Setiawati, 2010; Rumende, 2002)

Sitokin IFN- γ yang disekresi oleh Th1 tidak hanya berguna untuk meningkatkan kemampuan makrofag melisiskan kuman tetapi juga mempunyai efek penting lainnya yaitu merangsang sekresi TNF α oleh sel makrofag. Hal ini terjadi karena substansi aktif dalam komponen dinding sel kuman yaitu *lipoarabinomannan* (LAM) yang dapat merangsang sel makrofag memproduksi TNF- α . Respons DTH pada infeksi TB ditandai dengan peningkatan sensitivitas makrofag tidak teraktivasi terhadap efek toksik TNF- α . Makrofag tidak teraktivasi tersebut merupakan tempat yang baik untuk pertumbuhan kuman, sehingga perlu dihancurkan untuk menghambat proliferasi kuman lebih lanjut. (Subagyo dkk., 2006; Kusuma dan Setiawati, 2010)

2.2.3. Interferon Gamma

Interferon (IFN) merupakan sekelompok sitokin yang berfungsi sebagai kurir (pembawa berita) antara sel. Interferon dilepaskan berbagai macam sel bila distimulasi oleh berbagai macam penyebab seperti polinukleotida, beberapa sitokin lain serta ekstrak virus, jamur dan bakteri. Berdasarkan sifatnya terhadap antigen, IFN manusia terbagi menjadi 3 tipe utama yaitu α (diproduksi lekosit), β (diproduksi fibroblas) dan γ (diproduksi limfosit T). Interferon α dan β struktur dan fungsinya mirip selanjutnya disebut interferon tipe I. Interferon γ mempunyai reseptor berbeda dan

secara fungsional berbeda dengan IFN α dan β selanjutnya disebut IFN tipe II. (Gerald dkk., 2010)

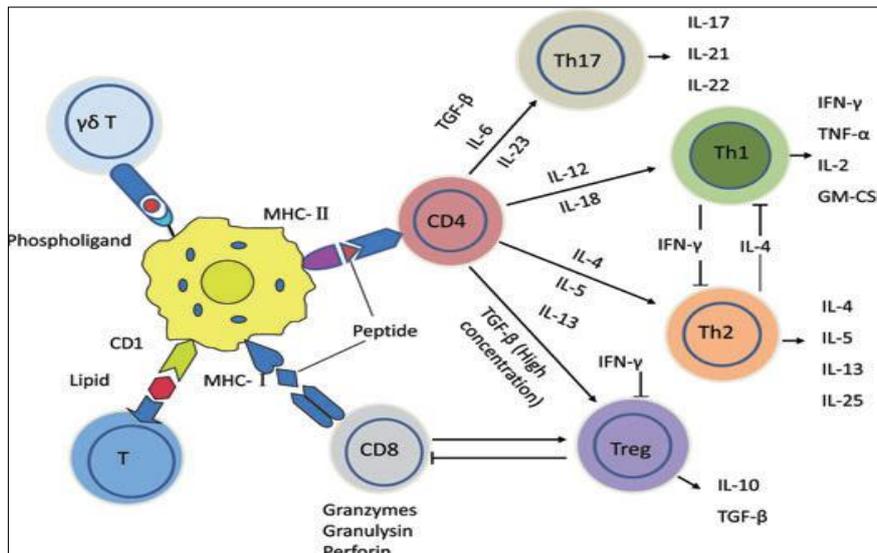
Meskipun banyak sitokin yang terlibat pada respons terhadap TB, IFN- γ memainkan peran kunci dalam meningkatkan efek limfosit T terhadap makrofag alveolar. Peran penting IFN- γ dalam memberantas M.tb dibuktikan pada tikus yang mengalami gangguan pada gen IFN- γ dan gen reseptor IFN- γ selanjutnya kuman M.tb diberikan secara intravena atau inhalasi. Pada kedua kelompok tikus terjadi kerusakan jaringan yang luas dan progresif, nekrosis serta proliferasi M.tb kemudian mati dalam 7-9 minggu setelah diberikan vaksin BCG. (Subagyo dkk., 2006; Condos dkk., 2004)

Secara tidak langsung interleukin 12 (IL-12) akan bekerjasama dengan IL-1 dan TNF- α untuk merangsang sel T dan *Natural Killer Cell* (sel NK) supaya menghasilkan IFN- γ . Interferon- γ yang dihasilkan selain berperan dalam pembentukan Th1 juga akan memberikan umpan balik positif terhadap produksi IL-12 oleh sel makrofag sedangkan IL-4 dan IL-10 yang dihasilkan oleh sel Th 2 memberikan umpan balik negatif sehingga dapat menghambat produksi IL-12. Selain itu peningkatan produksi IL-12 oleh sel makrofag dapat juga terjadi karena hambatan IFN- γ terhadap produksi IL-10 endogen oleh makrofag. (Kusuma dan Setiawati, 2010; Maruzek dkk., 2002)

Sel Th1 dan sel NK menghasilkan IFN- γ yang akan mengaktifkan makrofag alveolar memproduksi berbagai macam substansi, diantaranya adalah oksigen reaktif dan nitrogen oksida. Kedua gas ini akan menghambat pertumbuhan dan membunuh kuman. Makrofag juga menghasilkan IL-12 yang merupakan umpan balik positif dan makin memperkuat jalur tersebut. Meskipun IL-4 dan IL-10 bisa menghambat fungsi

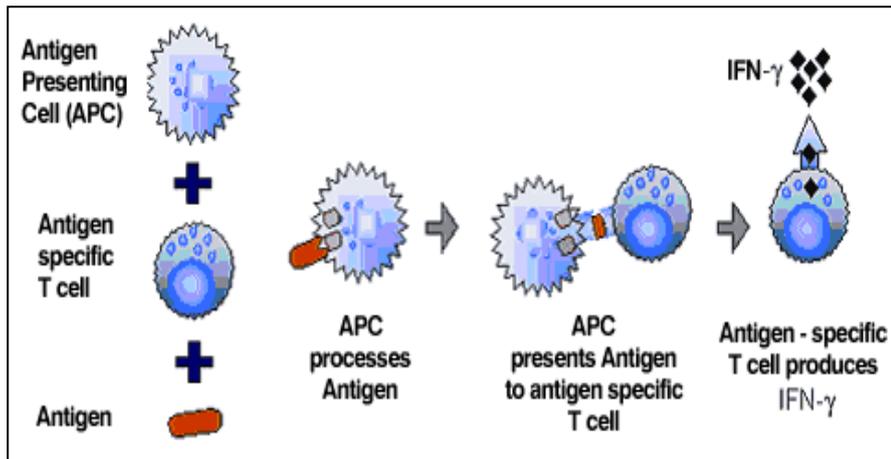
makrofag dan sel NK namun IFN- γ yang banyak terdapat dalam paru pasien TB mampu menekan fungsi sel Th 2. (Leonardo dkk., 2005).

Kuman M.tb yang bersifat intraseluler akan merangsang sel makrofag untuk menghasilkan IL-12 yang berperan dalam pembentukan sel Th1 baik secara langsung maupun tidak langsung (gambar 1).



Gambar 1. Peranan IL-12 dan IFN- γ dalam pembentukan sel Th1

Uji tuberkulin dan pemeriksaan IFN- γ dalam darah tidak menilai komponen yang sama pada respons imunologi dan tidak saling menggantikan. Black meneliti hubungan antara kadar IFN- γ dalam darah dengan hasil uji tuberkulin pada 554 orang sehat. Terdapat hubungan yang kuat ($P < 0,001$) antara median IFN- γ dengan respons *delayed-type hypersensitivity* (DTH). (Maruzek dkk., 2002; Black dkk., 2001)



Gambar 2. Pelepasan interferon gamma akibat sensitasi dari APC

Pada uji tuberkulin dan uji IFN- γ didasarkan adanya pelepasan sitokin inflamasi yang dihasilkan oleh sel limfosit T yang sebelumnya telah tersensitisasi antigen M.Tb. Pada uji tuberkulin, antigen M.Tb yang disuntikkan dibawah lapisan epidermis menyebabkan infiltrasi limfosit dan dilepaskannya sitokin inflamasi. Reaksi inflamasi ini menyebabkan akumulasi sel-sel inflamasi dan menyebabkan terjadinya indurasi pada tempat suntikan. Pada uji IFN- γ , limfosit darah tepi distimulasi secara in-vitro dan kadar IFN- γ yang dihasilkan oleh sel limfosit T tersensitisasi diukur dengan cara ELISA. (Rahajoe dkk., 2008; Mazurek dkk., 2001)

3.2.4. Uji Interferon Gamma

Secara umum, pemeriksaan penunjang untuk mencari bukti adanya infeksi penyakit dapat dibagi menjadi dua kelompok besar. Pertama adalah pemeriksaan untuk menemukan kuman patogen di dalam spesimen, misalnya dengan pemeriksaan langsung BTA, pemeriksaan biakan kuman TB, atau *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Yang kedua adalah pemeriksaan untuk respon imun terhadap penyakit infeksi terdiri dari pemeriksaan respon umun humoral yaitu pemeriksaan serologi. Pada infeksi TB, respon imun selular lebih memegang peranan, sehingga pemeriksaan diagnostik yang lebih representatif adalah pemeriksaan tuberkulin. (Rahajoe, 2008)

Namun, uji tuberkulin dianggap tidak praktis karena pasien harus datang dua kali untuk diagnostik, yaitu saat penyuntikan dan saat pembacaan. Oleh karena itu telah dikembangkan pemeriksaan imunitas seluler yang lebih praktis yaitu dengan memeriksa spesimen darah, dan diharapkan dapat membedakan infeksi TB dan Sakit TB. Pemeriksaan itu adalah pemeriksaan interferon yang dikenal dengan *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA). Terdapat dua jenis IGRA, pertama adalah inkubasi darah dengan *Early Secretory Target-6* (ESAT-6) dan *Culture Filtrate Protein-10* (CFP-10) dengan nama dagang QFT/QFT-G (Quantiferon TB dan Quantiferon TB Gold). Kedua adalah pemeriksaan *Enzyme linked Immuno Spot* dengan nama dagang T-spot TB. (Rooyen dan Bringk, 2007)

Prinsip yang digunakan adalah merangsang limfosit T dengan antigen tertentu, diantaranya antigen dari kuman TB. Bila sebelumnya limfosit T tersebut telah tersensitasi dengan antigen TB (pasien telah mengalami infeksi TB), maka limfosit T akan menghasilkan interferon gamma, yang kemudian dikalkulasi. Dari hasil kalkulasi diharapkan dapat dilakukan *cut-off point* yang membedakan infeksi dengan sakit TB. (Widjaja dkk., 2010; Lighter dkk., 2009)

Oleh karena diperiksa di laboratorium maka kemungkinan munculnya masalah pada uji tuberkulin seperti penggunaan PPD dan kesalahan baca dapat dihindarkan. Namun pada uji IGRA dapat pula terjadi kesalahan terutama pada pengumpulan sampel, persiapan dan transportasi, pemeriksaan dan interpretasi hasil. Proses pengujian mempunyai persyaratan preanalitik yang sangat spesifik sehingga harus diikuti secara eksplisit. (Mazurek, 2005)

Keakuratan *Quantiferon-TB GIT* (*Quantiferon Tuberculous Gold in Tube*) tergantung pada pengumpulan sampel yang tepat dan inkubasi dari spesimen darah. Untuk setiap pasien yang diuji, 1 mL darah dikumpulkan langsung ke masing-masing

3 tabung. Darah harus mengisi tabung mendekati tanda 1-mL. *Underfilling* atau *Overfilling* tabung luar rentang 0,8 sampai 1,2 mL dapat menyebabkan hasil yang salah. Tabung harus dikocok kuat-kuat selama 5 detik setelah koleksi. Proses pencampuran yang kuat menjamin pemerataan antigen merangsang, memungkinkan pengolahan optimal dan presentasi antigen ke sel T, yang menyebabkan pelepasan IFN- γ . Pencampuran tidak cukup dapat menyebabkan hasil yang tidak akurat. IFN- γ tanggapan juga berkurang atau tidak ada jika spesimen disimpan pada suhu kamar selama lebih dari 16 jam atau disimpan di luar rentang temperatur yang direkomendasikan (17^o C sampai 27^o C) sebelum inkubasi pada 37^o C. Optimal, spesimen harus diinkubasi sesegera mungkin setelah pengumpulan. (Mazurek, 2005)

Table 4. hasil Uji Interferon Gamma (*QFT-TB GIT*)

| Hasil <i>QFT-TB GIT</i> | Interpretation |
|-------------------------|---|
| Positive | Kemungkinan infeksi M.Tb |
| Negative | Tidak ada infeksi. Anergi |
| Indeterminate | Tidak bisa diinterpretasi Perlu pemeriksaan ulang jika ada indikasi. |

Hasil uji IGRA dinilai secara kualitatif, menggambarkan secara tidak langsung adanya infeksi M.Tb dan dilaporkan positif, negatif atau *indeterminate*. Interpretasinya berdasarkan konsentrasi IFN- γ yang ada pada sampel darah yang diuji. (CDC, 2008)

3.2.5. Uji Tuberkulin

Uji tuberkulin adalah suatu cara untuk mengenal adanya infeksi tuberkulosis. Tuberkulin merupakan komponen protein kuman TB yang mempunyai sifat antigenik yang kuat. Jika disuntikkan secara intrakutan kepada seseorang yang telah terinfeksi TB (telah ada kompleks primer dalam tubuhnya) akan memberikan reaksi berupa indurasi di lokasi suntikan. Indurasi ini terjadi karena vasodilatasi lokal, edema, endapan fibrin dan meningkatnya sel radang lain di daerah suntikan. Ukuran indurasi

dan bentuk reaksi tuberkulin tidak dapat menentukan tingkat aktifitas dan beratnya proses penyakit. (Kusuma dan Setiawati, 2010; Sidhi, 2009)

Uji tuberkulin juga merupakan alat diagnosis TB yang sudah sangat lama dikenal, tetapi hingga saat ini masih mempunyai nilai diagnostik yang tinggi. Uji ini dilakukan berdasar adanya hipersensitivitas tubuh akibat adanya infeksi M.Tb terutama pada anak dengan sensitivitas dan spesifisitas di atas 90%. (Rahajoe dkk, 2008. Setyanto, 2008)

Uji tuberkulin dilakukan dengan injeksi 0,1 ml PPD secara intradermal (dengan metode Mantoux) di volar atau permukaan depan lengan bawah. Pengukuran dilakukan terhadap indurasi yang timbul bukan hiperemi atau eritema. Selain ukuran indurasi, perlu dinilai tebal tipisnya indurasi dan perlu dicatat jika ditemukan vesikel hingga bula. Penyuntikan dianggap berhasil jika pada saat menyuntikkan didapatkan indurasi diameter 6-10 mm. Uji ini dibaca dalam waktu 48 - 72 jam setelah suntikan. Hasil uji tuberkulin dicatat sebagai diameter indurasi bukan kemerahan dengan cara palpasi. Standarisasi digunakan diameter indurasi diukur secara transversal dari panjang axis lengan bawah dicatat dalam milimeter. (Kenyorini dkk., 2006)

Secara umum, hasil uji tuberkulin adalah diameter indurasi 0-4 mm dinyatakan uji tuberkulin negatif. Diameter 5-9 mm dinyatakan positif meragukan, karena dapat disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium atipic* dan BCG, atau memang karena infeksi TB. Untuk hasil yang meragukan ini jika perlu diulang. Untuk menghindari efek booster tuberkulin, ulangan dilakukan 2 minggu kemudian. (Setyanto, 2008)

Tabel 5. Penilaian uji tuberkulin

| Pembacaan | Indurasi (mm) | Penafsiran |
|-------------------|---------------|--|
| Negatif | 0-4 | Tidak ada infeksi Sedang dalam masa inkubasi Anergi |
| Positif meragukan | 5-9 | Infeksi M. Atipik BCG Infeksi TB alamiah Kesalahan teknis |
| Positif | 10-14 | Infeksi TB alamiah BCG Infeksi M. atipik |
| | ≥ 15 | Sangat mungkin TB alamiah |

Diameter indurasi ≥ 10 mm dinyatakan positif tanpa melihat status BCG pasien, Pada anak balita yang telah mendapat BCG, diameter indurasi 10-15 mm masih mungkin disebabkan oleh BCGnya selain oleh infeksi TB alamiah. Sedangkan bila ukuran indurasi ≥ 15 mm hasil positif ini lebih mungkin karena infeksi TB alamiah dibandingkan karena BCGnya. Pengaruh BCG terhadap reaksi positif tuberkulin paling lama berlangsung hingga 5 tahun setelah penyuntikan. Jika membaca tuberkulin pada anak-anak di atas usia 5 tahun faktor BCG dapat diabaikan. (Setyanto, 2008)

Uji tuberkulin positif dapat dijumpai pada keadaan sebagai berikut:

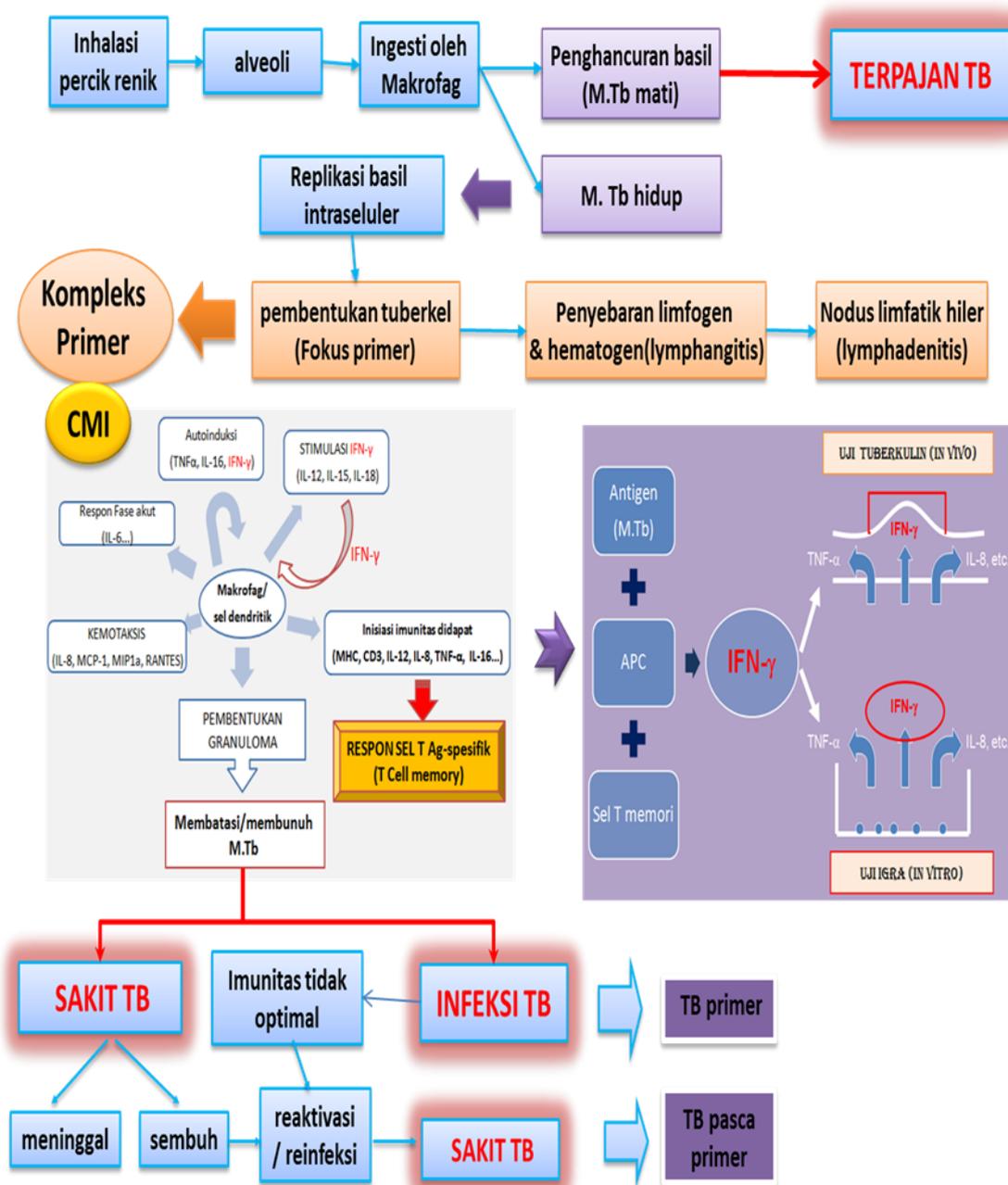
1. Infeksi TB alamiah
 - a. Infeksi TB tanpa sakit,
 - b. Infeksi TB dan sakit TB
 - c. Pasca terapi TB
2. Imunisasi BCG (infeksi TB buatan)
3. Infeksi *Mycobacterium atipic / M.leprae*.

Uji tuberkulin negatif kemungkinan dijumpai pada keadaan berikut:

1. Tidak ada infeksi TB
2. Dalam masa inkubasi infeksi TB
3. Anergi

Anergi adalah keadaan penekanan sistem imun oleh berbagai keadaan sehingga tubuh tidak memberikan reaksi terhadap tuberkulin walaupun sebenarnya sudah terinfeksi TB. Beberapa keadaan yang dapat menimbulkan anergi misalnya gizi buruk, keganasan, penggunaan steroid jangka panjang, sitostatika, penyakit campak, pertusis, varisela, influenza, TB yang berat, serta pemberian vaksinasi dengan vaksin virus hidup. (Kusuma dan Setiawati, 2010)

II. 3. KERANGKA TEORI



Gambar 3. Bagan kerangka Teori