

# Imunodiagnosis Tuberkulosis dengan *Interferon Gamma Release Assay* dan Uji Tuberkulin pada Anak dengan Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Nastiti Kaswandani, Dhynie Nurul FLA, Jose R.L. Batubara

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

**Latar belakang.** Tuberkulosis (TB) dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) merupakan salah satu penyebab utama kematian pada anak. Diagnosis dini penting untuk menurunkan angka mortalitas TB pada infeksi HIV. Uji tuberkulin dan *interferon gamma release assay* [IGRA, *QuantiFERON*<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)] diharapkan dapat mendeteksi lebih dini adanya infeksi TB pada HIV. Laporan akurasi QFT-GIT dan uji tuberkulin pada anak dengan infeksi HIV bervariasi.

**Tujuan.** Mengetahui akurasi diagnostik dari QFT-GIT dan uji tuberkulin dalam mendiagnosis TB pada anak usia 1 bulan-15 tahun dengan infeksi HIV.

**Metode.** Penelitian potong lintang dilakukan pada 48 pasien HIV tersangka TB usia 1 bulan-15 tahun. Pengambilan data dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisis, foto toraks, uji tuberkulin, QFT-GIT, dan pemeriksaan bakteriologis (Xpert MTB/RIF dan biakan MGIT).

**Hasil.** Angka kejadian TB adalah 20,9% (*confirmed TB* 4,2% dan *possible TB* 16,7%). Gambaran klinis anak yang terdiagnosis TB adalah batuk lama (90%), penurunan BB (80%), penurunan aktivitas (80%), pembesaran KGB (60%), dan demam lama (50%). Sensitivitas QFT-GIT terhadap *possible TB* adalah 38% (IK 95%: 12-77%), spesifisitas 100% (IK 95%: 92-100), NDP 100% (IK 95%: 92-100), sedangkan NDN 88% (IK 95%: 76-95). Sensitivitas uji tuberkulin terhadap *possible TB* adalah 29% (IK 95%: 8-64%), spesifisitas 97% (IK 95%: 87-100), NDP 67% (IK 95%: 21-94), sedangkan NDN 88% (IK 95%: 76-95%). Sensitivitas QFT-GIT terhadap pemeriksaan bakteriologis 50% (IK 95%: 9-91%), spesifisitas 96% (IK 95%: 85-99%), NDP 33% (IK 95%: 6-79%), sedangkan NDN 98% (IK 95%: 88-100%). Hasil akurasi uji tuberkulin terhadap pemeriksaan bakteriologis tidak dapat dinilai.

**Kesimpulan.** Pemeriksaan dengan QFT-GIT untuk mendeteksi TB pada anak dengan infeksi HIV sedikit lebih unggul dibandingkan uji tuberkulin sehingga dalam pelayanan kedua pemeriksaan ini dapat menjadi pilihan sesuai ketersediaan dan kenyamanan pasien.

**Sari Pediatri** 2021;22(5):261-9

**Kata kunci:** TB, HIV, uji tuberkulin, QFT-GIT, pemeriksaan bakteriologis

## Immunodiagnosis of Tuberculosis with Interferon Gamma Release Assay and Tuberculin Test in Human Immunodeficiency Virus Infected Children

Nastiti Kaswandani, Dhynie Nurul FLA, Jose R.L. Batubara

**Background.** Tuberculosis (TB) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) are one of the leading causes of child mortality in the world. Early diagnosis is important to manage the mortality rate caused by TB in HIV infected children. Tuberculin test (TST) and *interferon gamma release assay* [IGRA, *QuantiFERON*<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)] are expected to help early diagnosis of TB infection in HIV infected children. Reports on QFT-GIT accuracy in children with HIV infection still vary.

**Objective.** To evaluate the accuracy of QFT-GIT and TST as a method to diagnose TB in HIV infected children aged 1 month to 15 years old.

**Method.** A cross-sectional study was conducted in 48 HIV infected children with suspected TB aged 1 month to 15 years old. Data which included history taking, physical examination, thorax radiology, TST, QFT-GIT, and bacteriological examination (Xpert MTB/RIF and MGIT culture) were collected.

**Result.** The prevalence of TB are 20.9% (confirmed TB 4.2% dan possible TB 16.7%). The clinical symptoms are chronic cough (90%), body weight decrement (80%), reduction of activity (80%), lymphnode enlargement (60%), and prolonged fever (50%). The sensitivity of QFT-GIT towards possible TB is 38% (CI 95%: 12-77%), specificity 100% (CI 95%: 92-100), PPV 100% (CI 95%: 92-100), and NPV 88% (CI 95%: 76-95). The sensitivity of tuberculin test towards possible TB is 29% (CI 95%: 8-64%), specificity 97% (CI 95%: 87-100), PPV 67% (CI 95%: 21-94), and NPV 88% (CI 95%: 76-95%). The sensitivity of QFT-GIT towards bacteriological examination is 50% (CI 95%: 9-91%), specificity 96% (CI 95%: 85-99%), PPV 33% (CI 95%: 6-79%), and NPV 98% (CI 95%: 88-100%). Accuracy towards bacteriological examination and tuberculin test could not be evaluated.

**Conclusion.** TB diagnosis with QFT-GIT to detect TB in HIV infected children is slightly superior than TST. Therefore, these two methods could be a choice depending on its availability and patient's comfort. **Sari Pediatri** 2021;22(5):261-9

**Key words:** TB, HIV, TST, QFT-GIT, bacteriological examination

---

Alamat korespondensi: Nastiti Kaswandani, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jalan Salemba Raya no: 6, Jakarta, 10430.  
E-mail: [nkaswandani@ikafkui.net](mailto:nkaswandani@ikafkui.net)

**T**uberkulosis (TB) dan HIV merupakan penyebab utama kematian karena penyakit infeksi di seluruh dunia. World Health Organization melaporkan estimasi pasien TB selama tahun 2014 adalah 9,6 juta jiwa dan terdapat 1,2 juta kasus TB-HIV positif baru (12% dari seluruh kasus TB). Indonesia merupakan negara kedua dengan kasus TB terbanyak setelah India, dengan estimasi 10% dari seluruh kasus TB dunia.<sup>1</sup>

Tuberkulosis dan HIV pada anak mempunyai manifestasi klinis yang tumpang tindih sehingga dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis.<sup>2</sup> Tuberkulosis merupakan penyebab utama kematian pada pasien dengan HIV, sementara HIV merupakan faktor risiko utama yang berperan dalam perkembangan infeksi TB menjadi sakit TB. Diagnosis pasti TB ditegakkan dengan menemukan kuman TB pada pemeriksaan mikrobiologi. Pada anak sulit untuk mendapatkan spesimen diagnostik yang representatif dan berkualitas baik sehingga *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) jarang ditemukan pada sediaan langsung maupun biakan.<sup>2-4</sup> Uji tuberkulin saat ini merupakan metode yang digunakan secara luas untuk menentukan seseorang sudah terinfeksi TB pada mereka yang secara klinis tidak menderita TB.

Penilaian akurasi pemeriksaan terhadap infeksi TB masih sulit karena tidak ada baku emas untuk mengkonfirmasi diagnosis infeksi TB laten atau TB aktif dengan hasil kultur yang negatif. Uji tuberkulin untuk diagnosis imunologik terhadap infeksi MTB mempunyai banyak keterbatasan. Uji ini membutuhkan 2 kali kunjungan pasien dan ketrampilan petugas untuk melakukan uji dan pembacaan. Uji tuberkulin juga tidak mampu memisahkan infeksi TB laten dengan vaksinasi *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) atau infeksi oleh *Mycobacteria other than tuberculosis* (MOTT).<sup>5,6</sup> Saat ini terdapat pemeriksaan baru secara *in vitro*, yaitu pemeriksaan *interferon gamma release assay* (IGRA). Produksi interferon gamma menunjukkan aktivasi sistem imun selular, serupa dengan konsep uji tuberkulin. Kelebihan IGRA adalah kemampuannya untuk membedakan antara reaktivitas terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan MOTT yang merupakan penyebab positif palsu hasil uji tuberkulin.<sup>7</sup>

Baku emas untuk infeksi TB laten belum ada sehingga sulit untuk menilai apakah uji yang baru lebih baik daripada uji tuberkulin. Penilaian secara langsung sensitivitas dan spesitivitas alat uji baru tidak mungkin dilakukan tanpa referensi uji sebagai baku emas.<sup>8</sup>

Uji tuberkulin dan IGRA [*QuantiFERON*<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube (QFT-GIT)] dianggap dapat mendeteksi lebih awal adanya infeksi TB pada HIV. Laporan akurasi QFT-GIT pada anak dengan infeksi HIV bervariasi. Sampai saat ini belum ada penelitian di Indonesia yang membandingkan akurasi kedua pemeriksaan ini dalam mendeteksi TB pada anak dengan HIV. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui proporsi, gambaran klinis, dan akurasi diagnostik dari QFT-GIT dan uji tuberkulin dalam mendiagnosis TB pada anak usia 1 bulan-15 tahun dengan infeksi HIV.

## Metode

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang, yaitu uji diagnostik membandingkan akurasi QFT-GIT dan uji tuberkulin dalam mendeteksi TB pada anak dengan HIV. Kriteria inklusi penelitian yaitu anak dengan HIV yang dicurigai terkena TB usia 1 bulan - 15 tahun yang berobat di Poli Respirologi dan Poli Alergi Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSCM dari bulan November 2014 hingga September 2016. Kriteria eksklusi yaitu jika anak telah mendapat pengobatan anti tuberkulosis dalam 6 bulan terakhir, menderita TB ekstraparu tanpa TB paru, memiliki kontra indikasi prosedur induksi sputum, dan orang tua atau wali tidak menyetujui ikut serta dalam penelitian.

Data yang dikumpulkan berupa anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan foto toraks, QFT-GIT, uji tuberkulin, dan pemeriksaan bakteriologis (Xpert MTB/RIF dan biakan MGIT). Anak dikatakan *confirmed TB* apabila terdapat paling sedikit 1 tanda dan gejala TB DAN konfirmasi mikrobiologi (Xpert MTB/RIF positif atau biakan MGIT positif), dan *possible TB* bila terdapat paling sedikit 1 tanda dan gejala TB DAN salah satu dari respons klinik membaik setelah pemberian OAT dan atau paparan MTB (terdokumentasi) dan atau bukti imunologi infeksi MTB, ATAU foto dada konsisten penyakit intratorak akibat MTB. Semua data yang diperoleh dicatat dalam formulir laporan penelitian yang telah disiapkan kemudian dimasukkan ke dalam data dasar komputer dengan menggunakan program SPSS versi 22.0. Data yang diperoleh dimasukkan ke dalam tabel 2x2. Uji tuberkulin dan QFT-GIT kemudian dibandingkan dengan pemeriksaan bakteriologis (Xpert MTB/RIF dan atau biakan MGIT) sebagai baku emas serta

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian dihubungkan dengan diagnosis TB

| Karakteristik                      | <i>Confirmed TB</i><br>n=2 | <i>Possible TB</i><br>n=8 | <i>Not TB</i><br>n=38 | Total<br>n=48 (100%) |
|------------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------|
| Rerata usia, n                     |                            |                           |                       | 5,06 ± 3,85 tahun    |
| <1 tahun                           | 0                          | 1                         | 6                     | 7 (14,6)             |
| 1–5 tahun                          | 0                          | 3                         | 12                    | 15 (31,3)            |
| >5 tahun                           | 2                          | 4                         | 20                    | 26 (54,2)            |
| Jenis kelamin                      |                            |                           |                       |                      |
| Laki-laki                          |                            |                           |                       | 24 (50)              |
| Perempuan                          |                            |                           |                       | 24 (50)              |
| Imunisasi BCG                      |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 3                         | 31                    | 36 (75)              |
| Tidak                              | 0                          | 5                         | 7                     | 12 (25)              |
| Parut BCG                          |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 3                         | 26                    | 31 (64,6)            |
| Tidak                              | 0                          | 5                         | 12                    | 17 (35,4)            |
| Riwayat kontak TB BTA (+), n (%)   |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 2                         | 16                    | 20 (41,7)            |
| Tidak                              | 0                          | 6                         | 22                    | 28 (58,3)            |
| Batuk lama                         |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 7                         | 24                    | 33 (68,8)            |
| Tidak                              | 0                          | 1                         | 14                    | 15 (31,2)            |
| Demam lama                         |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 3                         | 17                    | 22 (45,8)            |
| Tidak                              | 0                          | 5                         | 21                    | 26 (54,2)            |
| Penurunan BB                       |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 6                         | 31                    | 39 (81,3)            |
| Tidak                              | 0                          | 2                         | 7                     | 9 (18,7)             |
| Pembesaran KGB                     |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 0                          | 6                         | 16                    | 22 (45,8)            |
| Tidak                              | 2                          | 2                         | 22                    | 26 (54,2)            |
| Penurunan aktivitas, n (%)         |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 6                         | 17                    | 25 (52,1)            |
| Tidak                              | 0                          | 2                         | 21                    | 23 (47,9)            |
| Riwayat pengobatan TB, n (%)       |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 1                          | 5                         | 17                    | 23 (47,9)            |
| Tidak                              | 1                          | 3                         | 2                     | 25 (52,1)            |
| Status gizi, n (%)                 |                            |                           |                       |                      |
| Lebih                              | 0                          | 0                         | 1                     | 1 (2,1)              |
| Baik                               | 0                          | 1                         | 6                     | 7 (14,6)             |
| Kurang                             | 0                          | 3                         | 19                    | 22 (45,8)            |
| Buruk                              | 2                          | 4                         | 12                    | 18 (37,5)            |
| Rontgen toraks sugestif TB, n (%)  |                            |                           |                       |                      |
| Ya                                 | 2                          | 8                         | 18                    | 28 (58,3)            |
| Tidak                              | 0                          | 0                         | 20                    | 20 (41,7)            |
| Stadium HIV WHO, n (%)             |                            |                           |                       |                      |
| HIV stadium II                     | 0                          | 0                         | 3                     | 3 (6,3)              |
| HIV stadium III                    | 0                          | 1                         | 14                    | 15 (31,3)            |
| HIV stadium IV                     | 2                          | 7                         | 21                    | 30 (62,5)            |
| Stadium imunodefisiensi WHO, n (%) |                            |                           |                       |                      |
| Tanpa imunodefisiensi              | 0                          | 1                         | 7                     | 8 (16,7)             |
| Imunodefisiensi ringan             | 0                          | 0                         | 2                     | 2 (4,2)              |
| Imunodefisiensi sedang             | 0                          | 0                         | 4                     | 4 (8,4)              |
| Imunodefisiensi berat              | 2                          | 7                         | 25                    | 34 (70,8)            |

dibandingkan pula dengan *possible TB* dan pemantauan klinis. Setelah itu, dilakukan perhitungan sensitivitas, spesifisitas, NDP, NDN, dan rasio kemungkinan positif/negatif dengan interval kepercayaan sebesar 95%. Hasil penelitian disajikan dalam bentuk tekstular, tabular dan grafik.

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, dengan nomor 822/UN2.F1/ETIK/2014, dengan perpanjangan nomor 465/UN2.F1/ETIK/VI/2016.

## Hasil

Selama periode penelitian terdapat 48 subyek anak dengan infeksi HIV yang dicurigai terkena TB. Rerata usia subyek penelitian adalah 5,06 tahun, dengan rentang terbanyak pada usia di atas 5 tahun (54,2%). Jumlah subyek laki-laki sama dengan jumlah subyek perempuan. Subyek dengan status gizi kurang merupakan status gizi terbanyak (45,8%), diikuti gizi buruk (37,5%), gizi baik (14,6%), dan gizi lebih sebesar 2,1%. Subyek dengan stadium penyakit HIV WHO stadium 4 merupakan stadium terbanyak (62,5%), stadium 3 (31,3%), dan stadium 2 sebesar 6,3%. Sebagian besar anak dengan infeksi HIV yang dicurigai terkena TB memiliki status imunodefisiensi berat (70,8%).

Subyek yang mendapatkan imunisasi BCG sebanyak 75%, namun hanya 64,6% subyek yang memiliki parut BCG. Sebagian besar subyek (58,3%) tidak memiliki riwayat kontak dengan penderita TB.

Gejala batuk lama ditemui pada lebih separuh subyek (68,8%), sedangkan demam lama ditemukan pada 45,8% subyek. Dari pemeriksaan fisis didapatkan 45,8% subyek memiliki pembesaran KGB, dan hanya 2,1% subyek mengalami pembengkakan tulang/sendi. Sebagian besar subyek (52,1%) tidak pernah mendapat pengobatan TB sebelumnya. Hasil pemeriksaan rontgen toraks menunjukkan bahwa lebih dari setengahnya (58,3%) memiliki gambaran sugestif TB. Mayoritas subyek yaitu 25 (52,1%) orang sedang dalam pengobatan anti-retrovirus. Karakteristik dasar subyek dihubungkan dengan diagnosis TB dapat dilihat pada Tabel 1.

Dari 48 anak dengan infeksi HIV yang dicurigai terkena TB, 10 (20,9%) anak didiagnosis TB (*confirmed TB* dan *possible TB*). Diagnosis TB yang terkonfirmasi dengan pemeriksaan bakteriologis (*confirmed TB*) sebanyak 2 dari 48 subyek (4,2%) dari seluruh subyek penelitian, terdiri dari 1 subyek dengan pemeriksaan Xpert MTB/RIF dan biakan MGIT positif, sementara 1 subyek lagi hanya positif pada pemeriksaan biakan MGIT. Anak yang didiagnosis sebagai *possible TB* adalah 8 (16,7%) subyek dengan gejala TB dan foto toraks sugestif TB.

Hasil pemeriksaan imunodiagnosis dihubungkan dengan status TB anak dengan HIV yang didiagnosis TB tertera pada Tabel 2.

Kedua pasien dengan *confirmed TB* mempunyai karakteristik yang hampir sama, yaitu sama-sama berusia >5 tahun, terdapat riwayat imunisasi BCG, terdapat kontak BTA (+), terdapat keluhan batuk lama, demam lama, penurunan berat badan dengan status gizi buruk, HIV stadium 4 dengan imunodefisiensi

Tabel 2. Hasil pemeriksaan imunodiagnosis dan bakteriologis TB pasien dengan HIV

| Karakteristik             | <i>Confirmed TB</i><br>n = 2 | <i>Possible TB</i><br>n = 8 | <i>Not TB</i><br>n = 38 |
|---------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| QFT-GIT, n (%)            |                              |                             |                         |
| Positif                   | 1 (50)                       | 2 (25)                      | 0 (0)                   |
| <i>Indeterminate</i>      | 0 (0)                        | 4 (50)                      | 7 (18,4)                |
| Negatif                   | 1 (50)                       | 2 (25)                      | 31 (81,6)               |
| Uji tuberkulin, n (%)     |                              |                             |                         |
| 0-4 mm                    | 2 (100)                      | 6 (75)                      | 37 (97,4)               |
| ≥5 mm                     | 0 (0)                        | 2 (25)                      | 1 (2,6)                 |
| Pemeriksaan bakteriologis |                              |                             |                         |
| Positif                   | 2 (100)                      | 0 (0)                       | 0 (0)                   |
| Negatif                   | 0 (0)                        | 8 (100)                     | 38 (100)                |

berat. Pemeriksaan fisis tidak didapatkan adanya pembesaran KGB dan pembengkakan sendi pada keduanya, sementara dari hasil foto toraks didapatkan gambaran sugestif TB.

Hasil pemeriksaan imunodiagnosis QFT-GIT dan uji tuberkulin dievaluasi akurasi dengan membandingkan hasil pemeriksaan kedua uji tersebut dengan diagnosis *possible TB* sesuai kriteria dan hasil pemeriksaan bakteriologis. Subyek dinyatakan *possible TB* jika memenuhi kriteria klinis dan dalam pemantauan klinis membaik setelah diberikan obat anti tuberkulosis. Terdapat 2 subyek yang *loss to follow-up* sehingga hanya 46 subyek yang bisa dinilai pemantauan klinisnya. Akurasi QFT-GIT terhadap *possible TB* tertera pada Tabel 3.

Dari Tabel 3 didapatkan sensitivitas 38% (IK 95%: 12-77%), sedangkan spesifisitas 100% (IK 95%: 92-100%). Nilai duga positif 100% (IK 95%: 92-100%) serta NDN 88% (IK 95%: 76-95%). Akurasi QFT-GIT terhadap *possible TB* dan pemantauan klinis sebesar 89%.

Tabel 3 juga menunjukkan akurasi uji tuberkulin

terhadap *possible TB*, didapatkan sensitivitas 29% (IK 95%: 8-64%), sedangkan spesifisitas 97% (IK 95%: 87-100%). Nilai duga positif 67% (IK 95%: 21-94%) serta NDN 88% (IK 95%: 76-95%). Akurasi uji tuberkulin terhadap *possible TB* dan pemantauan klinis sebesar 87%.

Selain membandingkan dengan *possible TB*, hasil pemeriksaan kedua uji imunodiagnosis tersebut dinilai akurasi berdasarkan hasil bakteriologis Xpert MTB/RIF dan/atau hasil biakan MGIT, seperti tertera pada Tabel 4.

Hasil penghitungan sensitivitas QFT-GIT dibandingkan dengan pemeriksaan bakteriologis sebesar 50% (IK 95%: 9-91%), dengan spesifisitas 96% (IK 95%: 85-99%). Nilai duga positif 33% (IK 95%: 6-79%) dan NDN 98% (IK 95%: 88-100%). Akurasi QFT-GIT dibandingkan pemeriksaan bakteriologis adalah 93,75%.

Akurasi uji tuberkulin dibandingkan dengan pemeriksaan bakteriologis tidak dapat dinilai karena tidak ada subyek yang hasil uji tuberkulin maupun bakteriologisnya positif (*true positive*).

Tabel 3. Akurasi QFT-GIT dan uji tuberkulin dibandingkan *possible TB*

| Pemeriksaan        | <i>Possible TB</i> dan pemantauan klinis |     | Sensitivitas (IK 95 %) | Spesifisitas (IK 95%) | NDP (IK 95%) | NDN (IK 95%) |
|--------------------|--|-----|------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                    | (+)                                      | (-) |                        |                       |              |              |
| QFT-GIT (+)        | 3  | 0   | 38 (12-77)             | 100 (92-100)          | 100 (92-100) | 88 (76-95)   |
| QFT-GIT (-)*       | 5  | 38  |                        |                       |              |              |
| Uji tuberkulin (+) | 2  | 1   | 29 (8-64)              | 97 (87-100)           | 67 (21-94)   | 88 (76-95)   |
| Uji tuberkulin (-) | 5  | 38  |                        |                       |              |              |

\*Hasil *indeterminate* dimasukkan ke QFT-GIT (-)

Tabel 4. Akurasi QFT-GIT dan uji tuberkulin dibandingkan Xpert MTB/RIF atau biakan MGIT

| Pemeriksaan        | <i>Possible TB</i> dan pemantauan klinis |     | Sensitivitas (IK 95 %) | Spesifisitas (IK 95%) | NDP (IK 95%) | NDN (IK 95%) |
|--------------------|--|-----|------------------------|-----------------------|--------------|--------------|
|                    | (+)                                      | (-) |                        |                       |              |              |
| QFT-GIT (+)        | 1  | 2   | 50 (9-91)              | 96 (85-99)            | 33 (6-79)    | 98 (88-100)  |
| QFT-GIT (-)*       | 1  | 44  |                        |                       |              |              |
| Uji tuberkulin (+) | 0  | 3   | tidak bisa             |                       |              |              |
| Uji tuberkulin (-) | 2  | 43  | dinilai                |                       |              |              |

\*Hasil *indeterminate* dimasukkan ke QFT-GIT (-)

## Pembahasan

Penelitian ini merupakan studi potong lintang uji diagnostik yang pertama kali dilakukan di Indonesia untuk mendeteksi TB dengan menilai pemeriksaan QFT-GIT dan uji tuberkulin dibandingkan dengan pemeriksaan bakteriologis (Xpert MTB/RIF atau biakan MGIT) serta *possible TB* pada anak dengan infeksi HIV. Data proporsi TB pada anak di Indonesia, terlebih pada anak dengan infeksi HIV masih sangat terbatas. Pada penelitian ini ditemukan diagnosis TB 20,9% dari 48 subyek, terdiri dari 4,2% *confirmed TB* dan 16,7% *possible TB*. Jumlah tersangka TB terbanyak (54,2%) didapatkan pada kelompok usia >5 tahun dan didapatkan diagnosis TB terkonfirmasi bakteriologis 4,2% pada kelompok usia tersebut. Jumlah ini lebih sedikit dari penelitian di Tanzania, didapatkan pasien HIV terkonfirmasi bakteriologis sebanyak 8,5% (18 dari 211 anak).<sup>9</sup>

Penelitian di RSAB Harapan Kita berdasarkan data rekam medis tahun 2002-2010 terhadap 50 anak yang terdiagnosis infeksi HIV melaporkan prevalensi TB yang lebih tinggi, yaitu 27 anak (54%) menderita penyakit TB, dengan kelompok umur terbanyak usia 1-4 tahun (48%). Jumlah perempuan jauh lebih banyak (74,1%) dibanding lelaki (25,9%). Pada status gizi didapatkan gizi buruk 40,7%, gizi kurang 51,9%, dan sisanya termasuk gizi baik. Sebagian besar pasien (74,1%) memiliki status imunodefisiensi berat. Uji tuberkulin ditemukan positif pada 5 (18,5%) anak, PCR TB pulasan lambung positif pada 7 (25,9%) anak.<sup>10</sup>

Penelitian di Afrika Selatan terhadap 384 anak tersangka TB mendapatkan 5 dari 31 (16,1%) pasien HIV didiagnosis TB berdasarkan geneXpert. Pasien HIV yang didiagnosis *possible TB* juga lebih tinggi dibandingkan studi ini, yaitu 14 dari 31 (45,2%). Studi yang banyak dikerjakan di benua Afrika menunjukkan bahwa prevalensi TB pada HIV lebih tinggi dibandingkan penelitian ini.<sup>11</sup> Prevalensi TB lebih rendah pada penelitian ini kemungkinan dipengaruhi oleh prevalensi TB pada orang dewasa di Indonesia yang lebih rendah dibandingkan dengan di Afrika, meskipun secara absolut jumlah pasien TB dewasa di Indonesia lebih tinggi. Sumber penularan utama TB pada anak adalah dari orang dewasa di sekitarnya yang mempunyai BTA positif sehingga kasus TB pada anak lebih sedikit dibandingkan dengan penelitian lain di Afrika.

Pendekatan diagnosis TB dengan infeksi HIV pada dasarnya sama dengan TB pada anak tanpa infeksi HIV. Hanya saja pada anak dengan infeksi HIV kadang didapatkan hal yang mempersulit penegakan diagnosis, di antaranya manifestasi klinis yang serupa infeksi oportunistik lain sehingga spesifisitas kurang dalam mendiagnosis TB. Sebagian besar anak dengan infeksi HIV mendapat transmisi penularan TB dari ibunya sehingga puncak prevalensi TB pada anak HIV, yaitu bayi dan anak <5 tahun yang merupakan kelompok umur tersulit dalam menentukan penyebab penyakit paru akut atau kronik, termasuk TB. Uji tuberkulin kurang sensitif pada anak dengan infeksi HIV sehingga indurasi >5 mm sudah dianggap positif pada anak dengan infeksi HIV. Anak dengan infeksi HIV memiliki insiden yang sangat tinggi untuk menderita penyakit paru akut dan kronik selain TB. Anak dengan infeksi HIV juga dapat menderita penyakit paru dengan lebih dari 1 penyebab (ko-infeksi) yang dapat menyamarkan respons terhadap terapi. Selain itu, terdapat tumpang tindih gambaran radiologi pada TB ataupun penyakit paru lain yang berkaitan dengan HIV.<sup>12</sup>

Pembuktian diagnosis definitif TB secara bakteriologis pada anak dengan infeksi HIV tersangka TB sulit dilakukan. Dari keseluruhan subyek tersangka TB hanya terdapat 4,2% terkonfirmasi pemeriksaan bakteriologis dengan pemeriksaan Xpert MTB/RIF atau biakan MGIT, walaupun pengambilan sampel telah dilakukan dengan induksi sputum. Induksi sputum relatif aman dan efektif untuk dikerjakan pada anak semua umur termasuk bayi, dengan hasil yang lebih baik daripada aspirasi lambung.<sup>13</sup> Pasien *possible TB* yang belum menunjukkan bakteriologis positif kemungkinan karena pausibasiler.

Keseluruhan subyek *confirmed TB* dan *possible TB* menunjukkan gambaran rontgen toraks sugestif TB. Pasien dengan *confirmed TB* pada penelitian ini memiliki status gizi buruk, HIV stadium IV dengan imunodefisiensi berat, dan terdapat riwayat kontak dengan penderita TB BTA (+). Pasien memiliki gejala batuk lama, demam lama, dan penurunan BB. Pada pemeriksaan fisis tidak didapatkan adanya pembesaran KGB ataupun pembengkakan tulang. Satu subyek tidak pernah mendapat pengobatan TB sebelumnya, sementara 1 subyek lainnya pernah mendapat pengobatan TB saat berusia 2 tahun selama 6 bulan. Setengah dari subyek (50%) telah mendapat riwayat imunisasi BCG sebelumnya, dengan parut BCG (+). Secara umum, perlindungan vaksin BCG efektif untuk

mencegah terjadinya TB berat, seperti TB milier dan TB meningitis yang sering didapatkan pada usia muda. Sedangkan untuk mencegah TB paru efektivitasnya bervariasi antara 0-80%.

Penelitian ini mendapatkan sensitivitas hasil uji diagnostik QFT-GIT dibandingkan pemeriksaan bakteriologis pada anak dengan infeksi HIV sebesar 50%. Hal tersebut berarti apabila subyek positif terkena TB, maka kemampuan QFT-GIT untuk menghasilkan hasil positif adalah 50%. Hasil ini hampir sama dengan meta-analisis QFT-GIT dari 11 penelitian pada anak imunokompromais/terinfeksi HIV yang menunjukkan sensitivitas 47%,<sup>14</sup> termasuk di dalamnya penelitian di Tanzania yang melaporkan sensitivitas QFT-GIT hanya 19% (5/27) pada anak yang didiagnosis TB aktif.<sup>9</sup> Spesifisitas QFT-GIT dibandingkan pemeriksaan bakteriologis pada penelitian ini yaitu 96% (IK 95%: 85-99%). Hal tersebut berarti apabila subyek tidak terdiagnosis TB, maka kemampuan QFT-GIT untuk menghasilkan hasil negatif adalah 96%. Penelitian ini mendapatkan NDP 33% dan NDN 98%. Penelitian ini sebanding dengan penelitian kohort yang menilai perkembangan TB aktif yang mendapatkan NDN sebesar 100%.<sup>15</sup>

Penelitian lain yang dilakukan di Botswana menilai performa QFT-GIT terhadap 100 anak yang terinfeksi HIV dalam mendeteksi TB, didapatkan hasil negatif pada 96 anak, *indeterminate* pada 3 anak, dan hanya 1 anak yang mendapat hasil QFT-GIT positif. Usia rerata adalah 10,2 tahun, dengan 58% terdiri dari perempuan. Pada 92 anak terdapat riwayat pemberian vaksinasi BCG, dan hampir semuanya (98%) mendapat terapi ARV, dengan 89 anak tidak terdeteksi *viral load*-nya, rata-rata jumlah CD4 absolut 962 sel/mm<sup>3</sup>. Delapan belas subyek dengan riwayat pengobatan OAT dalam 3 tahun terakhir. Sayangnya, pada penelitian di Botswana ini tidak dilakukan pemeriksaan bakteriologis untuk konfirmasi maupun uji tuberkulin sebagai pembandingan sehingga sulit untuk menilai akurasi QFT-GIT dalam mendeteksi TB.<sup>16</sup>

Penelitian tentang IGRA itu sendiri sebenarnya kurang banyak dilakukan pada anak dengan infeksi HIV, terutama pada daerah endemik TB dengan kondisi ekonomi menengah ke bawah. Hal ini disebabkan dapat berubahnya hasil IGRA, kemungkinan mendapat hasil *indeterminate* pada pasien imunokompromais, dan tingginya biaya pemeriksaan IGRA.<sup>16</sup>

Hasil QFT-GIT negatif dan positif dengan pemeriksaan bakteriologis positif masing masing

ditemukan pada 1 orang subyek. Sementara hasil QFT-GIT positif dengan pemeriksaan bakteriologis negatif ditemukan pada 2 orang subyek.

Hasil *indeterminate* ditemukan pada 11 (22,9%) subyek dengan 10 subyek berusia <5 tahun, semua subyek memiliki status imunodefisiensi berat, dengan status gizi sebanyak 7 subyek gizi buruk dan 4 subyek gizi kurang. Hal ini sejalan dengan penelitian di India Selatan yang mendapatkan bahwa hasil *indeterminate* banyak ditemukan pada kondisi malnutrisi dan usia yang lebih muda (< 3 tahun).<sup>17</sup> Sebaiknya, kelompok usia <5 tahun dengan kelompok umur yang usianya lebih tua dipisahkan, tetapi karena keterbatasan jumlah subyek, pada penelitian ini kedua kelompok umur disatukan. Empat dari 11 subyek dengan hasil *indeterminate* didiagnosis *possible TB* dan mendapat terapi OAT. Idealnya, hasil *indeterminate* harus diulang, tetapi karena keterbatasan *kit* pengulangan tidak dilakukan. Akurasi QFT-GIT dibandingkan pemeriksaan bakteriologis pada anak dengan infeksi HIV sebesar 93,75%.

Hasil uji diagnostik pemeriksaan uji tuberkulin dibandingkan dengan pemeriksaan bakteriologis pada anak dengan infeksi HIV tidak dapat dinilai karena tidak ada hasil uji tuberkulin dan pemeriksaan bakteriologis yang sama-sama memberikan hasil positif (nihil). Hasil yang didapat pada penelitian ini berbeda dengan meta-analisis QFT-GIT dari 11 penelitian pada anak imunokompromais/terinfeksi HIV yang menunjukkan sensitivitas uji tuberkulin sebesar 54%.<sup>14</sup>

Meskipun QFT-GIT telah digunakan secara luas, tetapi studi validasi pada populasi anak masih relatif kurang. Suatu meta analisis yang melibatkan 20 penelitian IGRA dengan populasi anak menghasilkan sensitivitas IGRA dalam mendiagnosis TB aktif berkisar 52-94%. Hasil tersebut belum dapat menyingkirkan adanya infeksi TB, terutama sampai saat ini belum tersedia baku emas untuk mendiagnosis ILTB. Studi meta-analisis tersebut juga menunjukkan terdapat penurunan sensitivitas IGRA pada daerah dengan insiden TB yang tinggi jika dibandingkan daerah dengan insiden TB yang rendah.<sup>18</sup> Kombinasi IGRA dan uji tuberkulin dapat meningkatkan sensitivitas diagnostik, tetapi di negara berkembang masih terkendala biaya.<sup>19</sup> Penelitian ini menunjukkan QFT-GIT lebih dapat mendiagnosis *confirmed TB* pada anak dengan infeksi HIV dibandingkan uji tuberkulin. Penelitian sebelumnya menemukan uji tuberkulin memiliki banyak kelemahan, yaitu sering menghasilkan

indurasi negatif (anergi) pada anak imunokompromais sehingga dipertimbangkan pemeriksaan lain untuk mendeteksi infeksi TB dengan sensitivitas yang lebih baik. *QuantiFERON*<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube maupun uji tuberkulin dapat menjadi prosedur untuk mendeteksi TB tergantung pada ketersediaan dan kenyamanan pasien tersebut. Uji tuberkulin hingga saat ini menjadi pelayanan standar mendeteksi TB anak di Indonesia sehingga tetap dilakukan pada pasien dengan infeksi HIV. Penelitian ini menunjukkan bahwa indurasi uji tuberkulin pada anak dengan infeksi HIV dengan diameter berkisar 5-20 mm sehingga kita tetap dapat mengharapkan hasil positif uji tuberkulin pada pasien dengan infeksi HIV. *QuantiFERON*<sup>®</sup>-TB Gold In-Tube dapat menjadi alternatif, tetapi untuk menghindari efek *booster* PPD, pengambilan sampel darah dapat dilakukan saat pembacaan (48-72 jam) uji tuberkulin, atau 3 bulan setelah uji tuberkulin dilakukan.<sup>20</sup>

Status TB pasien sulit ditentukan apabila hanya berdasarkan pemeriksaan QFT-GIT dan uji tuberkulin dibandingkan dengan pemeriksaan bakteriologis. Untuk itu, pada penelitian ini dilakukan perbandingan QFT-GIT dan uji tuberkulin dengan *possible TB*. Perbandingan uji tuberkulin terhadap *possible TB* didapatkan sensitivitas sebesar 29% dan spesifisitas 97%. Nilai duga positif 67%, sementara NDN 88%. Akurasi uji tuberkulin terhadap *possible TB* sebesar 87%. Dari 10 (20,9%) pasien yang didiagnosis TB, 2 pasien memiliki hasil uji tuberkulin positif, kemudian mendapat terapi OAT dan mengalami perbaikan klinis. Sementara 1 pasien dengan uji tuberkulin positif hanya mendapat terapi profilaksis isoniazid, tetapi tidak diterapi OAT karena tidak didiagnosis sebagai *possible TB*. Pada awalnya, pasien dipikirkan tersangka TB karena terdapat kontak TB positif dengan gizi kurang, tetapi dari pemeriksaan selanjutnya tidak didapatkan gejala klinis lain yang mengarah TB, seperti batuk lama, demam lama, penurunan BB, maupun pembesaran KGB. Pemeriksaan foto toraks pada pasien ini juga tidak sugestif TB. Pasien sudah rutin mendapat terapi ARV dengan status imunodefisiensi menurut WHO tanpa imunodefisiensi (CD 4 30%, 1120 sel/mm<sup>3</sup>).

Pendekatan tanda dan gejala klinis untuk menentukan diagnosis TB ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Afrika Selatan. Penelitian pada anak dengan infeksi HIV tersebut didapatkan batuk >3 minggu memiliki sensitivitas 100%, spesifisitas 45%, dan NDP 60,7%, nyeri dada memiliki sensitivitas 0%,

spesifisitas 95%, dan NDP 0%, distres napas memiliki sensitivitas 35,3%, spesifisitas 60,6%, dan NDP 42,8%, demam lama memiliki sensitivitas 52,9%, spesifisitas 30%, dan NDP 39,1%, penurunan aktivitas memiliki sensitivitas 94,1%, spesifisitas 30%, dan NDP 53,3%, penurunan BB memiliki sensitivitas 82,3%, spesifisitas 35%, dan NDP 51,9%, uji tuberkulin positif memiliki sensitivitas 17,6%, spesifisitas 85%, dan NDP 50%, dan riwayat kontak memiliki sensitivitas 52,9%, spesifisitas 60%, dan NDP 52,9%.<sup>21</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukan rekrutmen terbuka melainkan rekrutmen subyek dilakukan pada kalangan terbatas, yaitu dokter yang berpotensi menangani pasien HIV. Selain itu, pasien yang datang ke RSCM seringkali sudah mendapat terapi anti TB dari RS sebelumnya berdasarkan gejala yang menyerupai TB (berat badan tidak naik atau gizi kurang/buruk, demam yang berkepanjangan dan batuk kronik). Keterbatasan lain dari penelitian ini adalah tingginya angka *indeterminate* dari pemeriksaan QFT-GIT, yaitu 22,9%. Idealnya, hasil *indeterminate* harus diulang, tetapi karena keterbatasan kit pengulangan tidak dilakukan.

## Kesimpulan

Pada anak infeksi HIV tersangka TB didapatkan proporsi *confirmed TB* 4,2%, *possible TB* 16,7%, dan *not TB* 77,1%. Secara keseluruhan proporsi TB pada anak HIV adalah 20,9%. Gambaran klinis anak dengan infeksi HIV yang terdiagnosis TB adalah batuk lama (90%), demam lama (50%), penurunan BB (80%), pembesaran KGB (60%), dan penurunan aktivitas (80%). Pada penelitian ini didapatkan sensitivitas dan spesifisitas QFT-GIT sedikit lebih unggul dibandingkan uji tuberkulin dalam mendiagnosis TB pada HIV dalam penegakan diagnosis TB pada anak dengan HIV, dapat dipilih antara keduanya sesuai dengan ketersediaan dan kenyamanan pasien.

## Daftar pustaka

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015.h.1-35.
2. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, Martino MD, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. BMC Infect Dis 2014;14:S5.

3. Mandalakas AM, Detjen AK, Hesselning AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon- $\gamma$  release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1018–32.
4. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, dkk. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J Infect* 2007;54:267-76.
5. Mazurek GH, Lobue PA, Daley CL, dkk. Comparison of a whole-blood interferon  $\gamma$  assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001;286:1740-7.
6. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, dkk. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon gamma based assay using new antigen. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.
7. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177–84.
8. Maruzek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S. Updated guidelines for using the interferon gamma assay to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 2010;59:1-25.
9. Rose MV, Kimaro G, Nissen T, dkk. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube performance for diagnosing active tuberculosis in children and adults in a high burden setting. *Plos One* 2012;7:e37851.
10. Widyaningsih R, Widhiani A, Citraresmi E. Ko-infeksi tuberculosis dan HIV pada anak. *Sari Pediatri* 2011;13:55-61.
11. Zar HJ, Workman LW, Isaacs W, Dheda K, Zemanay W, Nicol MP. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis in African children in a primary care setting by use of Xpert MTB/RIF on respiratory specimens: a prospective study. *Lancet Glob Health* 2013;1:97–104.
12. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2014.h.55-9.
13. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005;365:130–4.
14. Sollai S, Galli L, de martino M, Chiappini E. Systematic review and meta analysis on the utility of interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis* 2014;14(Suppl):1-11.
15. Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, Meywald-Walter K, Nienhaus A. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon gamma assay for developing active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:88-95.
16. Cruz AT, Marape M, Graviss EA, Starke JR. Performance of the QuantiFERON®-TB gold interferon gamma release assay among HIV-infected children in Botswana. *J Int Assoc Provid AIDS Care* 2015;14:4-7.
17. Jenum S, Selvam S, Mahelai D, dkk. Influence of age and nutritional status on the performance of the tuberculin skin test and QuantiFERON® TB gold-in tube in young children evaluated for tuberculosis in Southern India. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:260-9.
18. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzales-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, dkk. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:1-7.
19. Chiappini E, Bonsignori F, Accetta G, dkk. Interferon gamma release assay for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a literature review. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:335-43.
20. van Zyl-Smit R, Zwerling A, Dheda K, Pai M. Within-subject variability of interferon- $\gamma$  assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review. *PloS One* 2009;4:1-8.
21. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, dkk. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics* 2006;118:e1350-9.