
Perbandingan Uji Tuberkulin dengan Kadar Interferon Gamma pada Kultur Sel Limfosit Anak Tersangka TB

Lita Farlina,* Finny Fitry Yani,* Darfoes Basir,* Hafni Bachtiar**

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak, **Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RS Dr. M. Djamil, Padang

Latar belakang. Tuberkulosis (TB) pada anak masih merupakan penyakit utama yang menyebabkan kesakitan dan kematian. Sampai saat ini, diagnosis TB anak masih menjadi masalah. Uji tuberkulin atau *tuberculin skin test* (TST) merupakan metode yang masih dijadikan pedoman, tetapi mempunyai sensitivitas yang rendah. Uji interferon- γ (IFN- γ) merupakan pemeriksaan yang lebih spesifik untuk mendukung diagnosis infeksi TB anak.

Tujuan. Mengetahui kesesuaian TST dengan IFN- γ pada kultur sel limfosit anak tersangka TB.

Metode. Penelitian *cross sectional* pada anak berusia 3 bulan-14 tahun tersangka TB atau memiliki kontak erat dengan penderita TB paru BTA(+) dewasa yang datang ke poliklinik anak RS dr. M. Djamil Padang pada bulan Februari-November 2012. Semua sampel dilakukan pemeriksaan TST dan IFN- γ kemudian dilakukan uji kesesuaian (κ).

Hasil. didapatkan 34 9 (26,5%) sampel memiliki TST positif dan 16 (47,1%) memiliki uji IFN- γ positif. Didapatkan uji kesesuaian 38,2% ($\kappa=0,27$).

Kesimpulan. Pemeriksaan uji IFN- γ memiliki angka kesesuaian cukup dibandingkan TST sehingga belum perlu digunakan sebagai uji diagnostik infeksi TB pada anak tersangka TB.

Sari Pediatri 2014;16(4):260-5.

Kata kunci: TST, IFN- γ , anak tersangka TB

Tuberkulosis (TB) pada anak masih merupakan penyakit utama yang menyebabkan kesakitan dan kematian. Pada 9 juta kasus baru TB di seluruh dunia, sekitar 1

juta (11%) terjadi pada anak usia <15 tahun.¹ Pada umumnya, kasus TB anak infeksi primer sering luput dari perhatian. Seorang anak dapat terkena infeksi TB tanpa menjadi sakit, uji tuberkulin positif tanpa ada kelainan klinis, radiologis paru, dan laboratorium. Diagnosis paling tepat penyakit TB adalah jika ditemukan basil TB dari bahan seperti sputum, bilas lambung, cairan serebrospinal, cairan pleura atau biopsi jaringan, tetapi hal ini pada anak sulit didapat.¹

Alamat korespondensi:

Dr. Finny Fitry Yani, SpA(K). Bagian Ilmu kesehatan Anak RS Dr. M. Djamil Padang. Jl. Perintis Kemerdekaan Padang. E-mail: finny_fy@yahoo.com

Sampai saat ini, telah dikembangkan berbagai metode diagnosis untuk TB berdasarkan pendekatan klinis, radiologis, bakteriologis, imunologis, dan molekuler. Namun, hampir tidak ada metode diagnosis yang akurat, cepat, mudah, dan murah dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. *Tuberculin skin test (TST)* merupakan metode yang masih dijadikan pedoman, tetapi uji ini mempunyai sensitivitas yang rendah dan banyak diperdebatkan para ahli. Antigen TST tidak 100% sensitif dan spesifik mendeteksi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) karena selain infeksi oleh M.tb tersebut, juga dipengaruhi vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) dan *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT). Cara penyuntikan yang salah, adanya *booster phenomenon*, serta anergi pada immunokompromais memengaruhi sensitivitas dan spesifisitas uji tuberkulin.²

Saat ini, uji diagnosis TB yang tidak dipengaruhi vaksinasi BCG dan MOTT adalah IFN- γ . Produksi IFN- γ menunjukkan aktivasi sistem imun seluler, serupa dengan konsep TST. Pemeriksaan IFN- γ akan menghindari kunjungan kedua untuk menilai hasil uji tuberkulin dan reaksi kulit, tidak ada *boosting effect* dan sedikit bias atau *error* pada pembacaan. Kelebihan lain adalah kemampuannya untuk membedakan antara reaktivitas terhadap M.tb dengan MOTT. Tes ini juga dilaporkan lebih spesifik (mencapai 100%) dibandingkan TST pada populasi yang mendapat vaksinasi BCG.³

Sampai saat ini, di Padang, belum ada data mengenai uji diagnostik infeksi TB anak melalui pemeriksaan sel T limfosit dengan mengukur kadar IFN- γ . Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan uji tuberkulin dengan kadar IFN- γ pada kultur sel limfosit pada anak tersangka TB.

Metode

Penelitian *cross sectional* dengan subjek anak tersangka TB atau memiliki kontak erat dengan penderita TB paru dewasa BTA(+) yang datang ke poliklinik anak RS dr. M. Djamil Padang pada bulan Februari-November 2012. Kriteria inklusi penelitian adalah anak tersangka TB usia 3 bulan-14 tahun. Kriteria eksklusi adalah pernah uji tuberkulin dalam waktu <2 minggu, sedangkan dalam pengobatan penyakit TB, pernah menderita penyakit TB, sedang menderita penyakit

yang memengaruhi organ limfoid (penyakit Hodgkin, leukemia limfositik kronik), dan sedang menjalani terapi imunosupresif >2 minggu.

Anak tersangka TB adalah anak usia 3 bulan-14 tahun yang memiliki salah satu atau lebih gejala riwayat kontak penderita TB paru BTA(+), batuk >3 minggu, demam >2 minggu, dan limfadenopati. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dicatat nama, umur, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, riwayat vaksinasi BCG sebelumnya dan dilakukan pemeriksaan fisik. Kemudian dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar IFN- γ . Darah yang telah diambil dikirim ke laboratorium Biomedik FK-UNAND untuk dilakukan penghitungan kadar IFN- γ . Setelah pengambilan darah, dilakukan TST dan dilakukan pembacaan hasil uji tuberkulin dalam waktu 48-72 jam yang dibaca langsung oleh peneliti. Hasil positif jika terdapat diameter indurasi yang terjadi ≥ 10 mm. Status gizi ditetapkan berdasarkan berat badan terhadap tinggi badan berdasarkan kurva CDC 2000.

Uji IFN- γ spesifik menggunakan metode *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) menggunakan *QuantiFERON®-TB*, dihitung dari kurva normal yang disusun dari nilai konsentrasi IFN- γ standar. Pengambilan darah vena dilakukan sebelum uji tuberkulin. Kadar IFN- γ dinyatakan dalam IU/mL. Dikatakan positif jika TB antigen dikurangi nil $\geq 25\%$ nil. Data dikumpulkan menggunakan formulir penelitian kemudian diolah dan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel.

Dilakukan analisis hubungan antara beberapa variabel dengan hasil pemeriksaan TST dan kadar IFN- γ dengan uji statistik *chi-square*. Setelah itu, dilakukan uji kesesuaian dengan uji kappa dengan penggolongan sebagai berikut, <0 kemungkinan kesesuaian sangat rendah, 0,01-0,2 kesesuaian rendah, 0,21-0,4 kesesuaian cukup, 0,41-0,6 kesesuaian sedang, 0,61-0,8 kesesuaian tinggi, dan 0,81-0,99 hampir memiliki kesesuaian sempurna.

Hasil

Berdasarkan penghitungan besar sampel didapatkan jumlah sampel 34 orang. Tidak ada sampel yang dieksklusi. Karakteristik sampel penelitian tertera pada Tabel 1.

Lebih dari separuh sampel penelitian, 20 (58,8%),

Tabel 1. Karakteristik sampel

Karakteristik	n	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	20	58,8
Perempuan	14	41,2
Usia (tahun)		
<5	13	38,2
5-10	17	50,0
>10	4	11,8
Status gizi		
Baik	6	17,6
Kurang	28	82,4
Skar BCG		
Ada	23	67,6
Tidak ada	11	32,4

adalah laki-laki. Lebih dari separuh sampel berumur 5 sampai 10 tahun. Sebagian besar sampel, 28 (82,4%), memiliki status gizi kurang. Sebelas sampel tidak memiliki skar BCG, lebih sedikit dibandingkan dengan sampel yang memiliki skar BCG (Tabel 1). Sebagian besar sampel memiliki uji tuberkulin negatif 25 (73,5%). Sebaliknya, uji tuberkulin positif hanya pada sembilan sampel, terdiri atas empat sampel berumur <5 tahun dan kelompok umur 5-10 tahun, sementara kelompok umur >10 tahun hanya satu sampel (Tabel 2).

Pada 23 sampel dengan skar BCG positif didapatkan 6 sampel memiliki hasil uji tuberkulin positif, sementara 3 sampel tanpa skar BCG memiliki uji tuberkulin positif (Tabel 2). Lebih dari separuh sampel (52,9%) memiliki uji IFN- γ negatif. Sebaliknya, hasil

Tabel 2. Hasil uji tuberkulin dan IFN- γ berdasarkan karakteristik sampel

Karakteristik	Positif (%)	Negatif (%)	n (%)	p
Uji tuberkulin				
Usia (tahun)				
<5	4 (44,4)	9 (36,0)	13 (38,2)	0,203
5-10	4 (44,4)	13 (52,0)	17 (50,0)	
>10	1 (11,2)	3 (12,0)	4 (11,8)	
Skar BCG				
Ada	6 (26,1)	17 (73,9)	23 (100)	0,003
Tidak ada	3 (27,3)	8 (72,7)	11 (100)	
Uji IFN- γ				
Usia (tahun)				
<5	6 (37,5)	7 (38,8)	13 (38,23)	0,166
5-10	7 (43,75)	10 (55,6)	17 (50)	
>10	3 (18,75)	1 (5,6)	4 (11,76)	
Skar BCG				
Ada	9 (39,1)	14 (60,9)	23 (100)	0,166
Tidak ada	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (100)	

Tabel 3. Perbandingan hasil uji tuberkulin dengan uji IFN- γ berdasarkan skar BCG

TST	Uji IFN- γ		n (%)	Kesesuaian (%)	Kappa	Keterangan
	Positif (%)	Negatif (%)				
Positif	2 (12,5)	7 (38,9)	9 (26,5)	38,2	0,27	Kesesuaian cukup
Negatif	14 (87,5)	11 (61,1)	25 (73,5)			
Ada skar BCG						
TST (+)	1 (16,7)	5 (83,3)	6 (100)	43,5	0,26	Kesesuaian cukup
TST (-)	8 (47,1)	9 (52,9)	17 (100)			
Jumlah	9 (39,1)	14 (60,9)	3 (100)			
Tidak ada skar BCG						
TST (+)	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100)	27,3	0,294	Kesesuaian cukup
TST (-)	6 (75)	2 (25)	8 (100)			
Jumlah	7 (63,6)	4 (36,4)	11 (100)			

TST: *tuberculin skin test*

uji IFN- γ positif didapatkan 16 (47,1%) sampel, terdiri atas 6 sampel kelompok umur <5 tahun, 7 sampel kelompok umur 5-10 tahun, dan tiga sampel kelompok umur >10 tahun (Tabel 2). Sembilan sampel dengan skar BCG positif memiliki hasil uji IFN- γ positif. Sebaliknya, tanpa skar BCG didapatkan uji IFN- γ positif 7 sampel. Hasil kedua uji negatif didapatkan pada 11 sampel dan kedua uji positif pada 2 sampel. Perbandingan hasil uji IFN- γ dengan uji tuberkulin menunjukkan kesesuaian 38,2%. Hasil uji *kappa* 0,27 menunjukkan kesesuaian cukup hasil uji tuberkulin dengan IFN- γ secara keseluruhan (Tabel 3).

Pada 23 sampel dengan skar BCG didapatkan 9 sampel dengan hasil kedua uji negatif, 1 dengan hasil kedua uji positif dan 5 dengan hasil uji IFN- γ negatif, tetapi uji tuberkulin positif. Perbandingan hasil uji IFN- γ dengan uji tuberkulin menunjukkan kesesuaian 43,5%. Hasil uji *kappa* 0,26 menunjukkan kesesuaian cukup pada perbandingan hasil uji IFN- γ dengan uji tuberkulin pada sampel dengan skar BCG (Tabel 3).

Pada 11 sampel tanpa skar BCG didapatkan dua sampel dengan hasil kedua uji negatif, 1 sampel dengan hasil kedua uji positif dan 2 dengan hasil uji IFN- γ negatif, tetapi uji tuberkulin positif. Perbandingan hasil uji IFN- γ dengan uji tuberkulin menunjukkan kesesuaian 27,3%. Hasil uji *kappa* 0,29 menunjukkan kesesuaian cukup pada perbandingan hasil uji IFN- γ dengan uji tuberkulin pada sampel tanpa skar BCG.

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan 58,8% anak laki-laki tersangka TB atau memiliki kontak erat dengan penderita TB paru dewasa BTA (+), hampir sama dengan penelitian Detjen dkk⁴ di Jerman yang mendapatkan 57%. Sementara Dogra dkk,⁵ di India, melaporkan proporsi laki-laki dan perempuan berimbang dengan rasio 1:1, sampel terbanyak adalah kelompok umur 1-4 tahun 40% dan gizi kurang 57%. Penelitian ini mendapatkan 50% sampel, terbanyak pada kelompok umur 5-10 tahun, sampel dan status gizi terbanyak adalah 82,4% gizi kurang. Hasil tersebut berbeda dengan laporan penelitian Singh dkk⁶ yang mendapatkan 38,6% sampel gizi kurang. Pada tujuh rumah sakit pusat pendidikan di Indonesia selama 5 tahun (1998-2002), data seluruh kasus TB anak kelompok umur terbanyak adalah 1-5 tahun (42,9%), sedangkan umur <1 tahun didapatkan 16,5%.⁷

Pada penelitian ini didapatkan hasil kedua uji positif, ditemukan hanya pada dua sampel dengan nilai *kappa* (κ) 0,27 (kesesuaian cukup). Dogra dkk⁵ menemukan hasil kedua uji positif pada 11 sampel dengan kesesuaian tinggi ($\kappa=0,73$). Hasil uji IFN- γ yang tidak sesuai dengan uji tuberkulin didapatkan pada 21 sampel. Tujuh sampel didapatkan hasil uji tuberkulin positif dan uji IFN- γ negatif. Pada beberapa penelitian, ketidaksesuaian hasil uji tersebut disebabkan karena *purified protein derivative* (PPD) yang digunakan sebagai antigen pada uji tuberkulin, selain didapatkan pada M.tb dan *substrain* BCG, juga didapatkan pada *Mycobacterium bovis* dan beberapa MNT.^{8,9} Paparan MNT dapat menyebabkan hasil positif palsu pada uji tuberkulin.¹⁰

Sebaliknya, ketidaksesuaian kedua uji didapatkan 14 sampel dengan hasil uji tuberkulin negatif dan uji IFN- γ positif. Penelitian yang dilakukan oleh Whalen dkk¹¹ mendapatkan ketidaksesuaian kedua hasil uji tersebut disebabkan karena uji IFN- γ memberi respons lebih awal dibanding uji tuberkulin. Menurut Anderson dkk¹² ketidaksesuaian kedua uji tersebut disebabkan karena adanya perbedaan kemampuan *strain* M.tb dalam menginduksi sitokin yang berperan pada hipersensitivitas tipe lambat.

Pada penelitian ini didapatkan 9 sampel uji tuberkulin positif dan 16 uji IFN- γ . Empat sampel dengan uji tuberkulin positif berumur <5 tahun. Hasil uji tuberkulin positif dengan jumlah yang sama juga didapatkan pada sampel kelompok umur 5-10 tahun. Hasil uji IFN- γ positif didapatkan 6 sampel pada kelompok umur <5 tahun, 7 kelompok umur 5-10 tahun, dan 3 kelompok umur >10 tahun. Maturitas makrofag dan sel limfosit T dipengaruhi oleh umur. Kedua uji melibatkan kedua sel tersebut.¹³ Kemampuan kemotaksis monosit pada anak juga dipengaruhi umur. Pada anak kurang dari 5 tahun, kemampuan kemotaksis monosit masih rendah dan masih kurang hingga usia 10 tahun.¹⁴

Pengaruh vaksinasi BCG terhadap uji tuberkulin telah dilaporkan dari beberapa penelitian. Pengaruh tersebut tidak hanya disebabkan karena adanya kesamaan antigen saja, tetapi juga umur saat vaksinasi diberikan serta jarak waktu antara imunisasi BCG dengan uji tuberkulin.³ Farhat dkk¹⁰ menyatakan bahwa bayi yang diberikan imunisasi BCG menyebabkan hasil positif palsu pada uji tuberkulin 6,3%. Sementara itu, jika uji tuberkulin dilakukan pada usia >10 tahun hasil positif palsu hanya 1%. Namun, jika vaksinasi BCG

pada umur lebih dari dua tahun akan memberikan hasil positif palsu pada uji tuberkulin 40% dan 10% yang dilakukan pada usia lebih dari 10 tahun. Wang dkk¹⁵ melaporkan bahwa vaksinasi BCG masih memengaruhi uji tuberkulin hingga 15 tahun setelah vaksinasi.

Pada penelitian ini, status imunisasi BCG seperti juga pada penelitian sebelumnya, didasarkan pada adanya parut BCG, meskipun parut BCG tidak ditemukan pada sekitar 6%-17% anak yang pernah mendapat vaksinasi BCG.¹⁶ Beberapa penelitian melaporkan kesesuaian hasil kedua uji yang lebih rendah pada anak dengan skar BCG. Penelitian yang dilaporkan Nakaoka dkk¹⁷ di Nigeria didapatkan hasil kesesuaian sedang di antara kedua uji pada 90% sampel dengan parut BCG. Sementara itu, di India, Dogra dkk⁵ melaporkan tidak ada perbedaan kedua hasil uji pada kelompok dengan atau tanpa skar BCG. Kesesuaian tinggi didapatkan pada kelompok dengan parut BCG dan pada kelompok tanpa parut BCG didapatkan kesesuaian yang hampir sempurna. Beberapa penelitian gagal mengungkapkan efek BCG pada uji tuberkulin atau uji IFN- γ .¹⁸⁻²⁰

Pada penelitian ini didapatkan hasil uji tuberkulin dengan uji IFN- γ pada kelompok tanpa skar BCG, secara keseluruhan tidak menunjukkan perbedaan, dengan kesesuaian cukup. Hasil yang sama juga ditemukan pada kelompok yang memiliki skar BCG, yaitu kedua hasil uji dengan kesesuaian cukup.

Kesimpulan

Hasil kedua uji baik TST maupun uji IFN- γ tidak berhubungan dengan usia. Uji IFN- γ tidak berhubungan dengan skar BCG, tetapi TST berhubungan dengan skar BCG. Terdapat kesesuaian cukup hasil uji tuberkulin dengan uji IFN- γ pada sampel dengan dan tanpa skar BCG, dengan nilai masing-masing $\kappa=0,26$ dan $\kappa=0,294$.

Daftar pustaka

1. Rahajoe NN, Basir D, Makmuri MS, Kartasasmita CB. UKK Respirologi PP IDAI. Pedoman nasional tuberkulosis anak. Edisi ke-2. Jakarta: BP IDAI; 2007.h.1-5.
2. Mazurek GH, Vilarino ME. Guidelines for the using the quantiferon-tb test for diagnosing test latent mycobacterium tuberculosis infection. MMWR 2002; 51:1-5.
3. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med 2007;146:340-54.
4. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, dkk. Interferon-g release assay improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. Clin Infect Dis 2007;45:322-8.
5. Dogra S, Narang P, Mendiratta DK, Chaturvedi P, Reingold AL, Colford JM, dkk. Comparison of a whole blood interferon- γ assay with tuberculin skin testing for detection on tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. J infect 2007;54:267-76.
6. Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, Jindal SK. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adult having pulmonary tuberculosis. Arch Dis Child 2005;90:624-8.
7. Kartasasmita CB. Epidemiologi tuberkulosis. Sari Pediatri 2009;11:124-8.
8. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:761-76.
9. Brodie D, Schulger NW. The diagnosis of tuberculosis. Clin Chest Med 2005;26:247-71.
10. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin test: what is the absolute effect of BCG and non tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1192-204.
11. Whalen L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax 2002;57:804-7.
12. Anderson ST, Williams AJ, Brown JR, Newton SM, Simsova M, Nicol MP, dkk. Transmission of mycobacterium tuberculosis undetected by tuberkulin skin testing. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:1038-42.
13. ATS. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adult and children. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1376-95.
14. Klein RB, Fiescher TJ, Gardi SE, Gard SE, Biberstein M, Rich KC dkk. Decreased mononuclear and polymorphonuclear chemotaxis in human newborns, infants, and young children. Pediatrics 1997;60:467-72.

15. Wang et al. Diagnosis of tuberculosis by enzyme-linked immunospot assay for interferon- γ . *Emerging Infectious Diseases* 2007;13:553-8.
16. Guwatudde D, Nakakeeto M, Jones-Lopez EC, Maganda A, Chiunda A, Mugerwa RD, dkk. Tuberculosis in household contact of infectious cases in kampala, Uganda. *Am J Epidemiol* 2003;158:887-98.
17. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, dkk. Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1383-8.
18. Conell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, quantiFERON-TB gold and T-SPOT TB in children. *PLoS ONE* 2008;e262:1-7.
19. Tsouris SJ, Austin J, Toro P, Coetzee D, Weyer K, Stein Z, dkk. Results of a tuberculosis-specific IFN- γ assay in children at high risk for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:939-41.
20. Hill PC, Brookes RH, Fox A, Fielding K, Jeffries DJ, Jackson-Sillah D, dkk. Large-scale evaluation of enzyme-linked immunospot assay and skin test for diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection against a gradient of exposure in Gambia. *Clin Infect Dis* 2004;38:966-73.