

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Profil Kadar Adenosin Deaminase (ADA) pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif

Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang

Gambaran Fungsi Paru dan Kadar *Fractional-Exhaled Nitric Oxide* (FeNO) pada Pasien Asma Rawat Jalan: Suatu Studi Pendahuluan

Kesesuaian Pemeriksaan *Tuberculin Skin Test* dan T-SPOT.TB serta Sensitivitas dan Spesifisitas T-SPOT.TB dalam Mendeteksi Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Hemodialisis

Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 pada Pasien Kanker Paru dan Orang Sehat di Medan

Hubungan Masa Kerja terhadap Faal Paru dan Hasil Foto Toraks pada Pekerja Industri Keramik Perusahaan X, Jabar Medan

Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Kretek, Filter dan Biomass terhadap Fungsi Paru Pasien PPOK di Klinik Harum Melati Pringsewu Januari 2013-Januari 2020

Kejadian Pneumokoniosis Pekerja Tambang Batu Bara di PT. A Kota Sawahlunto dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi

Permasalahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) pada Pekerja

Peran Bronkoskopi Cryoablasi pada Tata Laksana Obstruksi Saluran Napas Sentral

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus
Agus Dwi Susanto

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Fanny Fachrucha

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Feni Fitriani
Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Nindy Audia Nadira
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respirologi Indonesia

Akreditasi Peringkat 2
Sesuai Keputusan Menteri Riset dan Teknologi/Kepala Badan
Riset dan Inovasi Nasional Republik Indonesia
Nomor: 200/M/KPT/2020 Tanggal 23 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 41, NOMOR 1, Januari 2021

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Profil Kadar Adenosin Deaminase (ADA) pada Pasien Tuberkulosis Paru Aktif
Sheila Gerhana Darmayanti, Soedarsono 1
- Karakteristik Klinis Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar, Malang
Magdalena, Yani Jane Sugiri, Rezki Tantular, Aditya Listyoko 7
- Gambaran Fungsi Paru dan Kadar *Fractional-Exhaled Nitric Oxide* (FeNO) pada Pasien Asma Rawat Jalan: Suatu Studi Pendahuluan
Mulkan Azhary, Ratnawati, Budhi Antariksa 15
- Kesesuaian Pemeriksaan *Tuberculin Skin Test* dan T-SPOT.TB serta Sensitivitas dan Spesifisitas T-SPOT.TB dalam Mendeteksi Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Hemodialisis
Astuti Setyawati, Reviono, Wachid Putranto 19
- Perbedaan Kadar Serum Interleukin-6 pada Pasien Kanker Paru dan Orang Sehat di Medan
Dumasari Siagian, Noni Novisari Soeroso, Bintang YM Sinaga, Putri C Eyoer 28
- Hubungan Masa Kerja terhadap Faal Paru dan Hasil Foto Toraks pada Pekerja Industri Keramik Perusahaan X, Mabar Medan
Marini Puspita Sari, Amira P Tarigan, Nuryunita Nainggolan, Putri C Eyoer, Agus Dwi Susanto, Erlangga Samoedro, Caecilia Marlina 33
- Perbandingan Pengaruh Asap Rokok Kretek, Filter dan Biomass terhadap Fungsi Paru Pasien PPOK di Klinik Harum Melati Pringsewu Januari 2013-Januari 2020
Retno Ariza S Soemarwoto, Hetti Rusmini, Fransisca Sinaga, Agus Dwi Susanto, Arif Widiyantoro 40
- Kejadian Pneumokoniosis Pekerja Tambang Batu Bara di PT. A Kota Sawahlunto dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi
Ulfahimayati, Deddy Herman, Masrul Basyar, Fenty Anggrainy 51

Tinjauan Pustaka

- Permasalahan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) pada Pekerja
Agus Dwi Susanto 64
- Peran Bronkoskopi Cryoablasi pada Tata Laksana Obstruksi Saluran Napas Sentral
Dicky Soehardiman, Rahma Ayu Indahati, Mia Elhidsi 74

KESESUAIAN PEMERIKSAAN TUBERCULIN SKIN TEST DAN T-SPOT.TB SERTA SENSITIVITAS DAN SPESIFISITAS T-SPOT.TB DALAM MENDETEKSI INFEKSI TUBERKULOSIS LATEN PADA PASIEN HEMODIALISIS

Astuti Setyawati¹ Reviono¹ Wachid Putranto²

¹ Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

² Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta

Abstrak

Latar belakang: Pengendalian Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) penting dalam program End TB Strategy. Prevalensi ITBL dan reaktivasi menjadi tuberkulosis aktif meningkat pada kondisi imunodefisiensi salah satunya adalah pasien hemodialisis. Diagnosis ITBL dilakukan dengan pemeriksaan Tuberculin Skin Test (TST) dan Immunoglobulin Gamma Release Assay (IGRA). Penelitian ini merupakan uji diagnostik ITBL yang bertujuan mengetahui tingkat kesesuaian pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB, ketepatan pemeriksaan T-SPOT.TB, serta korelasi antara jumlah sel T cluster of differentiation 4 (CD4+) dengan pemeriksaan TST dan TSPOT.TB.

Metode: Rancangan penelitian cross-sectional yang dilakukan pada pasien hemodialisis di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bulan Mei 2018. Subjek penelitian dilakukan pemeriksaan TST dengan menyuntikkan intradermal PPD RT 23 2TU (Biofarma, Bandung) dan T-SPOT.TB dilakukan dengan pengambilan darah vena sebanyak 8 ml kemudian diperiksa menggunakan metode ELISPOT. Analisa statistik menggunakan SPSS 21 for Windows.

Hasil: Total subjek penelitian 30 responden. Prevalensi ITBL didapatkan 23,3%. Tingkat kesesuaian TST dan T-SPOT.TB adalah substansial ($K=0,667; P<0,001$). Sensitivitas dan spesifisitas T-SPOT.TB didapatkan 66,7% dan 95,8%. Tidak ada korelasi bermakna antara jumlah Sel T CD4+ dengan pemeriksaan TST ($R=0,253; P=0,177$), T-SPOT.TB ESAT-6 Spotforming units (SFUs) ($R=-0,169; P=0,317$), T-SPOT.TB CFP-10 SFUs ($R=0,006; P=0,975$), dan nilai tertinggi T-SPOT.TB ESAT-6/CFP-10 SFUs ($R=-0,070; P=0,741$).

Kesimpulan: Prevalensi ITBL pada pasien hemodialisis tinggi sehingga penting untuk deteksi dini ITBL. Pemeriksaan TST setara dengan T-SPOT.TB dan direkomendasikan sebagai alat diagnostik ITBL pada pasien hemodialisis karena lebih praktis, murah, dan tidak memerlukan tenaga yang terampil. (*J Respir Indo. 2020; 41(1): 19-27*)

Kata kunci: ITBL, TST, T-SPOT.TB, sel T CD4+, hemodialisis

THE COMPABILITY LEVEL OF TUBERCULIN SKIN TEST AND T-SPOT.TB, SENSITIVITY AND SPESIFISITY OF T-SPOT.TB IN DETECTING LATENT TUBERCULOSIS IN HEMODIALYSIS PATIENTS

Abstract

Background: Controlling Latent Tuberculosis Infection (LTBI) is important for the End TB Strategy program. The prevalence of LTBI and reactivation to active tuberculosis are increased in immunodeficiency conditions, such on hemodialialysis patients. Laten tuberculosis can be diagnosed by Tuberculin Skin Test (TST) and immunoglobulin release assay (IGRA). This diagnostic study aimed to determine the agreement level of TST and T-SPOT.TB, accurancy of T-SPOT.TB, and the correlation between T cluster of differentiation 4 (CD4+) cell counts with TST and T-SPOT.TB.

Methods: This is a cross sectional study design was performed in hemodialysis patients of Dr. Moewardi Surakarta Hospital in May 2018. The study subject had TST and T-SPOT.TB examinations by using 2 Tuberkulin Unit (TU) of intradermal purified protein derivate (PPD) RT 23 (Biofarma, Bandung) and venous blood ELISPOT analysis, respectively. Statistical analysis used windows SPSS 21.

Results: There were 30 study subjects. The prevalence of LTBI was 23.3%. The agreement level of TST and T-SPOT.TB was substantial ($K=0.667; P<0.001$). The sensitivity and specificity of T-SPOT.TB were 66.7% and 95.8%, respectively. There were no significant correlation of CD4+ T cell counts with TST ($R=0.253; P=0.177$), T-SPOT.TB ESAT-6SFUs ($R=-0.169; P=0.317$), T-SPOT.TB CFP-10 SFUs ($R=0.006; P=0.975$), and the highest value of T-SPOT.TB ESAT-6/CFP-10 SFUs, ($R=-0.070; P=0.741$).

Conclusion: The prevalence of LTBI is high in hemodialysis patients, thus early detection is necessary. TST examination is recommended for LTBI diagnostic tool in hemodialysis patients because of its practical use, inexpensive, and does not require skilled personnel. (*J Respir Indo. 2020; 41(1): 19-27*)

Keywords: LTBI, TST, T-SPOT.TB, CD4+ cells, hemodialysis

Korespondensi: Astuti Setyawati

Email: dr.astuti.setyawati2124@gmail.com

PENDAHULUAN

Infeksi tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah bagi sepertiga populasi dunia. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016 melaporkan sekitar 10,4 juta penduduk dunia terinfeksi TB yang terdiri 90% dewasa, 65% pria dan 10% penderita HIV.¹ Komunitas kesehatan global telah menetapkan pemberantasan tuberkulosis sebagai masalah kesehatan masyarakat pada tahun 2050. Strategi baru untuk memberantas TB adalah mengurangi reservoir seseorang yang terinfeksi TB laten.² Infeksi TB laten (ITBL) adalah individu yang terpapar kuman *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) tetapi tidak menunjukkan gejala dan tidak menularkan penyakit. Infeksi TB laten dapat reaktivasi menjadi aktif terutama pada kelompok risiko tinggi salah satunya adalah gagal ginjal kronik dengan hemodialisis.^{3,4}

Gagal ginjal kronik dapat terjadi imunodefisiensi baik imun bawaan dan adaptif sehingga meningkatkan risiko terjadinya infeksi TB.⁵ Gangguan imunitas adaptif pada gagal ginjal kronik dapat terjadi apoptosis dan penurunan jumlah sel T *Cluster of differentiation 4+* (CD4+) dan CD8+ yang merupakan sel imun penting dalam patogenesis TB.¹ Prevalensi ITBL pada pasien hemodialisis berkisar antara 20% sampai 70% dan berisiko tinggi terjadi reaktivasi sebanyak 7-52 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum.⁶ Deteksi dini ITBL dan pemberian terapi pada pasien hemodialisis sangat penting untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas yang disebabkan penyakit TB.⁵

Diagnosis ITBL belum ada baku emas. Pemeriksaan *Tuberculin Skin Test* (TST) dan *Immunoglobulin Release Assay* (IGRA) merupakan pemeriksaan ITBL yang direkomendasikan WHO.^{3,4} Pemeriksaan TST adalah pemeriksaan klasik ITBL yang mengukur indurasi kulit sebagai reaksi imunitas seluler *Delayed Type Hypersensitivity* (DTH) terhadap *Purified Protein Derivative* (PPD), sedangkan pemeriksaan IGRA adalah pemeriksaan ITBL dengan mengukur respon imun tubuh terhadap antigen spesifik TB *Early Secretory Antigen Target 6* (ESAT-6) dan *Culture Filtrate Protein* (CFP-10).⁴ Pemeriksaan IGRA salah satunya adalah T-

SPOT.TB yaitu pemeriksaan IGRA yang mengukur interferon gamma yang dapat ditangkap oleh sel T menggunakan metode *enzyme-linked immunospot* (ELISPOT). Pemeriksaan TST dan IGRA memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing.^{3,4} Pemeriksaan TST masih menjadi pilihan untuk diagnosis ITBL karena harga yang masih terjangkau, praktis, tidak memerlukan tenaga yang terampil, dan tersedia di banyak sarana kesehatan dibandingkan pemeriksaan IGRA.⁷

Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi prevalensi ITBL, tingkat kesesuaian pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB, sensitivitas dan spesifisitas T-SPOT.TB, serta korelasi jumlah Sel T CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada pasien hemodialisis. Peneliti berharap dapat menambah informasi mengenai deteksi ITBL pada hemodialisis.

METODE

Penelitian ini merupakan uji diagnostik dengan rancangan penelitian potong lintang prospektif pada 30 pasien hemodialisis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan teknik pengambilan sampel *consecutive sampling*.

Penelitian dilakukan di ruang Hemodialisa RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Mei 2018. Kriteria inklusi penelitian adalah usia ≥ 18 tahun, lama hemodialisis > 3 bulan dengan frekuensi hemodialisis 2x seminggu, dan bersedia ikut penelitian. Kriteria eksklusi penelitian adalah pasien hemodialisis dengan gejala/tanda klinis TB, riwayat menderita TB, riwayat minum obat anti tuberkulosis, serta memiliki komorbid penyakit immunosupresi (klinis *Human immunodeficiency Virus*, diabetes melitus).

Persetujuan penelitian ke Panitia Kelayakan Etik Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret Surakarta sebelum dilakukan penelitian. Setiap responden penelitian diberikan penjelasan yang benar dan terperinci tentang tujuan dan manfaat penelitian sebelum dilakukan prosedur penelitian. Analisis data dilakukan dengan memakai SPSS 21 for Windows. Tingkat kesesuaian antara pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dianalisa dengan *Test of agreement* (Kappa Cohen). Sensitivitas dan

spesifisitas T-SPOT.TB disajikan dalam tabulasi 2x2. Penentuan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan T-SPOT.TB dan penentuan titik potong menggunakan kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Uji korelasi antara Sel T CD4+ dengan TST dan T-SPOT.TB menggunakan *Spearman's rank correlation coefficient*. Nilai $P < 0,05$ berarti bermakna secara statistik.

HASIL

Karakteristik Pasien

Subjek penelitian berjumlah 30 responden, dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB didapatkan 7 responden (23,3%) dengan ITBL. Ketujuh responden tersebut didapatkan dari pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB positif 4 responden, T-SPOT.TB positif TST negatif 1 responden, dan T-SPOT.TB negatif TST positif 2 responden. Hasil penelitian ITBL dengan masing-masing pemeriksaan yaitu pemeriksaan TST positif

didapatkan 6 responden (20%) dan pemeriksaan T-SPOT.TB positif 5 responden (16,7%). Proporsi jenis kelamin responden sama antara laki-laki dan perempuan. Infeksi TB laten lebih banyak didapatkan pada perempuan (13,3%) daripada laki-laki (6,7%).

Sebagian besar responden berusia 41-60 tahun (53,3%) dan ITBL lebih banyak ditemukan pada responden berusia 18-40 tahun (13,3%). Semua ITBL pada penelitian ini tidak didapatkan riwayat kontak, hanya ada 1 responden dengan riwayat kontak TB dan bukan ITBL. Sebagian besar responden memiliki skar BCG (66,7%) dan ITBL lebih banyak ditemukan pada responden yang tidak memiliki skar BCG (13,3%). Sebagian besar responden memiliki lama hemodialisis ≤ 5 tahun (66,7%) dan ITBL ditemukan paling banyak pada kelompok tersebut (13,3%). Jumlah rerata sel T CD4+ pada responden 404.93 ± 139.39 sel/uL dan ITBL ditemukan pada responden dengan jumlah sel T CD4+ diatas rerata.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Total n (%)	TST		T-SPOT.TB	
		(+) n (%)	(-) n (%)	(+) n (%)	(-) n (%)
Total	30	6 (20%)	24 (80%)	5 (16,7%)	25 (83,7%)
Jenis Kelamin					
Perempuan	15 (50,0%)	4 (13,3%)	11 (36,7%)	4 (13,3%)	11 (36,7%)
Laki-laki	15 (50,0%)	2 (6,7%)	13 (43,3%)	1 (3,3%)	14 (46,7%)
Usia					
18-40 tahun	12 (40,0%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)
41-60 tahun	16 (53,3%)	2 (6,7%)	14 (46,7%)	1 (3,3%)	15 (50%)
> 60 tahun	2 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)
Riwayat Kontak					
Tidak	29 (96,7%)	6 (20,%)	23 (76,7%)	5 (16,7%)	24 (80%)
YA	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)
Scar BCG					
Tidak	10 (33,3%)	4 (13,3%)	6 (20%)	3 (10,0%)	7 (23,3%)
YA	20 (66,7%)	2 (6,7%)	18 (60%)	2 (6,7%)	18 (60%)
Lama HD					
≤ 5 tahun	20 (66,7%)	4 (13,3%)	16 (53,3%)	3 (10%)	17 (56,7%)
6-10 tahun	8 (26,7%)	2 (6,7%)	6 (20%)	2 (6,7%)	6 (20%)
>10 tahun	2 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)	0 (0,0%)	2 (6,7%)
Sel T CD4+					
Mean \pm SD	404.93 \pm 139.39	474.83 \pm 119.06		474.80 \pm 110.38	
Median	401.50	467.50		422.00	

Tingkat Kesesuaian Pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB

Hasil penelitian didapatkan 4 responden TST positif dan T-SPOT.TB positif, 2 responden TST

positif dan T-SPOT.TB negatif, 1 responden TST negatif dan T-SPOT.TB positif, serta 23 responden TST negatif dan T-SPOT.TB negatif. Tingkat kesesuaian pemeriksaan TST dengan T-SPOT.TB

pada penelitian ini adalah $K=0,667$ dan nilai $P<0,001$ yang berarti tingkat kesesuaian *substantial* ($0,60<K\leq 0,80$) dan bermakna secara statistik.

Tabel 2. Tingkat Kesesuaian Pemeriksaan TST dengan T-SPOT.TB dalam Mendeteksi ITBL pada Pasien Hemodialisis

TST	T-SPOT.TB		Total	K	p
	Positif	Negatif			
Positif	4	2	6	0,667	< 0,001
Negatif	1	23	24		
Total	5	25	30		

Keterangan: $K = \text{kappa}$; $p = < 0,005$ berarti bahwa pengujian signifikan

Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan T-SPOT.TB terhadap TST

Sensitivitas T-SPOT.TB 66,7%, spesifisitas 95,8%, nilai duga positif (NDP) 80,0%, nilai duga negatif (NDN) 92,0%, rasio kemungkinan positif (RKP) 16 kali, dan rasio kemungkinan negatif (RKN) 0,34 kali. Penentuan titik potong pemeriksaan T-SPOT.TB memakai kurva ROC, didapatkan *area under curve* (AUC) sebesar 81,6% (95% CI 53,5% - 109,7%) dengan nilai $P=0,028$ bermakna secara statistik. Nilai analisis kurva ROC terbaik dengan sensitivitas 80,0% dan spesifisitas sebesar 92,0%

Tabel 4. Hasil Analisis Kurva ROC pada Pemeriksaan T-SPOT.TB

T-SPOT.TB	Cut off							
	2	4.5	5.5	6.5	7.5	8.5	10	12
Sesitivitas	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	80.0%	40.0%
Spesifisitas	40.0%	60.0%	68.0%	72.0%	76.0%	88.0%	92.0%	96.0%

Uji Korelasi Antara Jumlah Sel T CD4+ dengan Pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB

Rerata jumlah sel T CD4+ 404,93±139,39 sel/uL dengan rerata indurasi TST 5,23±5,30 mm. Uji korelasi antara jumlah sel T CD4+ dengan pemeriksaan TST tidak didapatkan korelasi bermakna dengan nilai korelasi yang lemah ($r=0,253$ dengan nilai $p=0,177$). Uji korelasi antara jumlah sel T CD4+ dengan T-SPOT.TB dibagi menjadi ESAT-6 SFUs, CFP-10 SFUs, dan nilai tertinggi antara ESAT-6/CFP-10 SFUs. Rerata jumlah sel T CD4+

Tabel 5. Uji Korelasi Antara Jumlah Sel T CD4+ dengan TST dan T-SPOT.TB

TST/T-SPOT.TB	Indurasi TST (mm)/ T-SPOT (SFUs) Mean±SD	Sel TCD4+ (sel/uL) Mean±SD	Spearman's rho
TST	5,23±5,30	404,93±139,39	$r=0,253$ $p=0,177$
T-SPOT TB ESAT-6 SFUs	2,13±8,22	404,93±139,39	$r=-0,169$ $p=0,317$
T-SPOT TB CFP-10 SFUs	6,47±18,01		$r=0,006$ $p=0,975$
T-SPOT TB	6,80±17,92		$r=-0,070$ $p=0,741$

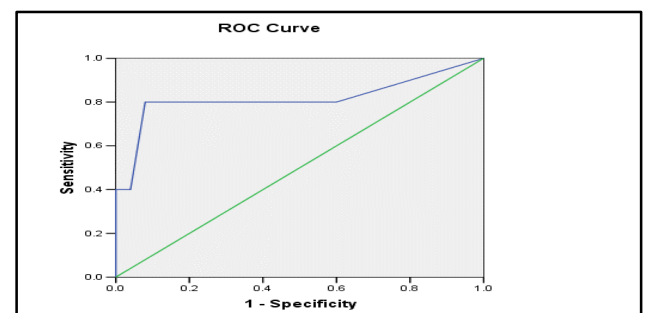
Keterangan: $p\leq 0,05$ berarti bahwa pengujian signifikan

yaitu pada titik potong T-SPOT.TB dengan nilai 10 SFUs.

Tabel 3. Hasil Uji Sensitivitas, Spesifisitas, NDP, NDN, RKP dan RKN Pemeriksaan T-SPOT.TB terhadap TST dalam Mendeteksi ITBL pada Pasien Hemodialisis

T-SPOT.TB	TST		Total
	Positif	Negatif	
Positif	4	1	5
Negatif	2	23	25
Total	6	24	30
Sensitivitas	66,7 %		
Spesifisitas	95,8 %		
NDP	80,0 %		
NDN	92,0 %		
RKP	16,0		
RKN	0,34		

Keterangan: TST = *Tuberculin Skin Test*; NDP = Nilai Duga Positif; NDN = Nilai Duga Negatif; RKP = Rasio Kemungkinan Positif; RKN = Rasio Kemungkinan Negatif



Gambar 1. Kurva ROC Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan T-SPOT.TB

404,93±139,39 sel/uL dengan rerata SFUs pada ESAT-6 2,13±8,22 SFUs, CFP-10 6,47±18,01 SFUs, dan T-SPOT.TB 6,80±17,92 SFUs.

Uji korelasi antara jumlah sel T CD4+ dengan pemeriksaan T-SPOT.TB tidak didapatkan korelasi yang bermakna dengan nilai korelasi sangat lemah, dengan hasil ESAT-6 SFUs, CFP-10 SFUs, dan nilai tertinggi antara ESAT-6/CFP-10 SFUs masing-masing $r = -0,169$, $p = 0,317$; $r = 0,006$, $p = 0,975$; dan $r = -0,070$, $p = 0,741$.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menggunakan kedua pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB didapatkan prevalensi ITBL pada pasien hemodialisis sebanyak 7 responden yaitu 23,3%. Pemeriksaan TST positif didapatkan lebih banyak daripada T-SPOT.TB, yaitu TST positif 6 responden (20%) dan T-SPOT.TB positif 5 responden (16,7%). Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Shu, dkk yang melaporkan prevalensi ITBL pada pasien hemodialisis sebanyak 22%.⁸

Hasil penelitian ini didapatkan ITBL dari pemeriksaan TST positif lebih banyak daripada T-SPOT.TB positif sesuai dengan penelitian Lee, dkk yang melaporkan ITBL pada pasien hemodialisis didapatkan dari pemeriksaan TST positif 62,5% dan T-SPOT.TB positif 46,9%.⁹ Hasil penelitian yang berbeda dengan penelitian Passalent dkk, Trivero dkk dan Chung dkk yang melaporkan hasil pemeriksaan T-SPOT.TB positif lebih banyak daripada TST positif. Penelitian Passalent dkk melaporkan pemeriksaan TST positif 9,4% dan T-SPOT.TB positif 35,5%. Sedangkan penelitian Triverio dkk melaporkan TST positif 19% dan T-SPOT.TB positif 29%. Selanjutnya, penelitian oleh Chung WK dkk melaporkan bahwa pemeriksaan TST positif 23,5% dan T-SPOT.TB 60,4%.^{10,11,12}

Pemeriksaan TST memiliki kelemahan yaitu dapat terjadi positif palsu dan negatif *palsu*.³ Hasil penelitian sebelumnya yang melaporkan pemeriksaan TST positif lebih sedikit daripada T-SPOT.TB positif dapat disebabkan anergi pada penyakit ginjal kronik yang menjalani hemodialisis sehingga menimbulkan hasil negatif palsu pada pemeriksaan TST. Anergik pada pasien penyakit ginjal kronik terjadi karena imunodefisiensi baik imun bawaan dan adaptif. Hasil penelitian yang melaporkan TST positif lebih banyak daripada T-SPOT.TB dapat disebabkan pembacaan yang bersifat subjektif dan positif palsu pada pemeriksaan TST.

Karakteristik subjek dalam penelitian ini adalah jenis kelamin, usia, riwayat kontak TB, skar BCG, jumlah Sel T CD4+, dan lama hemodialisis. Infeksi TB laten lebih banyak didapatkan pada

perempuan 13,3%. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Soyca dkk yang menyebutkan bahwa ITBL pada pasien hemodialisis lebih banyak didapatkan pada laki-laki. Perbedaan ini mungkin dikaitkan dengan derajat paparan lingkungan dan pola penyebaran *M.tuberculosis* pada wanita lebih banyak daripada laki-laki pada populasi penelitian ini. Infeksi TB laten paling banyak ditemukan pada usia 18-40 tahun sebanyak 13,3%.¹³ Hasil penelitian ini juga berbeda dengan penelitian oleh Shu dkk dan Triverio dkk yang melaporkan prevalensi ITBL pada pasien hemodialisis lebih tinggi didapatkan pada geriatri. Perbedaan tersebut disebabkan oleh usia pasien hemodialisis yang berpengaruh terhadap usia ITBL.^{8,11}

Kontak TB hanya ditemukan pada 1 responden dan tidak didapatkan ITBL. Infeksi TB laten didapatkan pada responden yang tidak memiliki kontak TB sebesar 20%. Kontak TB merupakan salah satu faktor risiko terjadinya infeksi TB. Kontak TB dapat menularkan penyakit TB melalui droplet infeksi penderita TB aktif sehingga terhirup orang sehat dan menyebabkan infeksi TB.¹⁴ Pada penelitian ini ITBL terjadi pada responden yang tidak memiliki kontak TB, hal tersebut mungkin dikarenakan responden tidak mengetahui tentang pajanan penyakit TB di dalam populasi mereka.

Hasil penelitian didapatkan sebagian besar responden memiliki skar BCG 66,7%. Infeksi TB laten lebih banyak didapatkan pada responden yang tidak memiliki skar BCG (13,3%) dibandingkan responden yang memiliki skar BCG. Pada responden yang memiliki skar BCG didapatkan hasil TST positif sama dengan T-SPOT.TB positif 6,7%, hal ini berbeda dengan penelitian Triverio dkk yang melaporkan ITBL pada responden dengan skar BCG didapatkan pemeriksaan TST positif lebih banyak daripada T-SPOT.TB positif yaitu 50% dan 22%.¹¹ Vaksinasi BCG dapat menyebabkan hasil positif palsu pada pemeriksaan TST.^{3,4,15} Reaktivitas pemeriksaan TST oleh vaksin BCG dipengaruhi oleh usia saat vaksinasi, interval waktu, jumlah dosis dan efek *booster*. Respon kekebalan tubuh yang ditimbulkan oleh vaksin BCG berangsur-angsur melemah pada usia dewasa dan menyebabkan hasil

TST negatif.¹⁶ Efek vaksin BCG terhadap pemeriksaan TST menurut *Centers for Disease Control* (CDC) hanya terjadi selama 10 tahun pertama setelah vaksinasi.¹⁵ Penelitian oleh Hizel dkk melaporkan bahwa pemeriksaan TST positif dan reaksi *booster* pada orang dewasa di negara dengan prevalensi tinggi disebabkan oleh infeksi TB laten daripada vaksinasi BCG sebelumnya.¹⁶ Responden dengan skar BCG pada penelitian ini memiliki riwayat vaksinasi BCG saat masih kecil (>10 tahun yang lalu), sehingga hasil pemeriksaan TST positif adalah ITBL bukan positif palsu.

Sebagian besar responden memiliki lama hemodialisis ≤ 5 tahun sebanyak 66,7% dan ITBL paling banyak ditemukan pada kelompok ini sebanyak 13,3%. Hasil penelitian hampir sama dengan penelitian Husein dkk dan Soyca dkk. Penelitian Husein dkk melaporkan ITBL dengan hasil TST positif memiliki lama hemodialisis rata-rata 19 bulan,¹⁷ dan penelitian Soyca dkk melaporkan ITBL dengan hasil T-SPOT.TB positif memiliki lama hemodialisis rata-rata 54 bulan.¹³ Lama hemodialisis berhubungan dengan lama penyakit ginjal kronik dan penurunan imunitas tubuh. Semakin lama penyakit ginjal kronik maka kerusakan fungsi ginjal semakin berat dan menyebabkan penurunan imunitas tubuh walaupun sudah dilakukan hemodialisis. Infeksi TB laten pada penelitian ini paling banyak didapatkan pada pasien dengan lama hemodialisa ≤ 5 tahun dikarenakan imunitas pasien lebih baik sehingga hanya terjadi infeksi TB laten dan bukan TB aktif.¹⁴

Jumlah rerata sel T CD4⁺ responden 404.93 ± 139.39 sel/uL. Infeksi TB laten didapatkan pada responden dengan jumlah rerata sel T CD4⁺ lebih tinggi dari jumlah sel T CD4⁺ rerata responden. Hal tersebut menunjukkan status imunitas responden masih baik karena jumlah sel limfosit T CD4⁺ masih berada dalam batas normal. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh Hendrik dkk yang melaporkan jumlah sel T CD4⁺ rata-rata pada individu pasien gagal ginjal dengan hemodialisis sebanyak 478 sel/uL.¹⁸ Hemodialisis dapat mengeluarkan toksin uremia dan meningkatkan jumlah sel T CD4⁺ pada pasien gagal ginjal kronik.¹⁹

Tiga responden yang tidak memiliki kesesuaian antara pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB yaitu 2 responden dengan TST positif dan T-SPOT.TB negatif, serta 1 responden TST negatif dan T-SPOT.TB positif. Ketiga responden yang memiliki ketidaksesuaian tersebut didapatkan pada responden usia 41-60 tahun dengan lama hemodialisis paling banyak lebih dari 10 tahun. Lama hemodialisis berkaitan dengan lama penyakit ginjal dan penurunan imunitas tubuh. Faktor usia yang semakin tua dan lamanya hemodialisis dapat memberikan respon imunitas yang berbeda terhadap paparan antigen *M. tuberculosis*.

Tingkat kesesuaian pemeriksaan TST dengan T-SPOT.TB pada penelitian ini adalah $K=0,667$ dan nilai $P<0,001$ yang berarti tingkat kesesuaian *substantial* ($0,600<K<0,800$) dan bermakna secara statistik. Hasil penelitian menunjukkan kesesuaian yang lebih baik dibandingkan penelitian sebelumnya. Penelitian Lee dkk didapatkan $K=0,32$, penelitian Soyca dkk didapatkan $K=0,25$, dan penelitian Triverio dkk didapatkan $K=0,32$.^{9,11,13} Ketiga penelitian tersebut memiliki tingkat kesesuaian yang kurang baik yaitu *fair* ($0,20<K\leq 0,40$).

Belum adanya baku emas dalam diagnosis ITBL menyebabkan kesulitan dalam menentukan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada pasien hemodialisis. Peneliti menggunakan baku emas TST karena merupakan pemeriksaan konvensional ITBL serta mengacu pada penelitian sebelumnya pada pasien HIV oleh Kussen dkk²⁰.

Hasil penelitian ini didapatkan sensitivitas T-SPOT.TB 66,7%, spesifisitas 95,8%, NDP 80,0%, NDN 92,0% RKP 16 kali, dan RKN 0,34 kali. Hasil penelitian hampir sama dengan penelitian Kussen dkk yang melaporkan sensitivitas IGRA menggunakan baku emas TST pada pasien HIV sebesar 69%, spesifisitas 90%, pada prevalensi TB tinggi (15%) didapatkan NDP 55%, NDN 94%, RKP 1,2 dan RKN 0,06.²⁰ Hasil RKP dan RKN pada pemeriksaan T-SPOT.TB adalah 16 dan 0,34, maka dapat disimpulkan bahwa T-SPOT.TB memiliki akurasi diagnostik yang baik dalam mendeteksi ITBL pada pasien hemodialisis.

Penelitian mengenai korelasi antara jumlah sel T CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB pada pasien hemodialisis sepengetahuan peneliti belum ada sampai saat ini. Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Leidl L dkk pada pasien HIV. Hasil penelitian ini ($R=0,253; P=0,177$) berbeda dengan penelitian Leidl L dkk yang melaporkan ada korelasi bermakna antara jumlah sel T CD4+ dengan indurasi pemeriksaan TST ($R=0,41; P\leq 0,0001$).²¹ Hasil penelitian ini memiliki arah korelasi yang sama dengan penelitian Leidl yaitu arah korelasi positif yang berarti semakin rendah jumlah sel T CD4+ maka semakin kecil pula indurasi mm pemeriksaan TST, atau sebaliknya. Jumlah Sel T CD4+ menunjukkan status imunitas tubuh. Jumlah Sel T CD4+ yang tinggi menunjukkan status imunitas yang baik dan berespon terhadap penyuntikan PPD dengan membentuk indurasi yang lebih besar pada pemeriksaan TST.

Hasil uji korelasi jumlah Sel T CD4+ dengan pemeriksaan T-SPOT.TB tidak didapatkan korelasi yang bermakna dengan nilai korelasi sangat lemah yaitu ESAT-6 SFUs ($R=-0,169; P=0,317$), CFP-10 SFUs ($R=0,006; P=0,975$), dan nilai tertinggi ESAT-6/CFP-10 SFUs ($R=-0,070; P=0,741$). Hasil penelitian ini sama dengan hasil yang diperoleh pada penelitian Leidl L dkk dan Kussen dkk pada pasien HIV. Penelitian Leidl dkk melaporkan tidak ada korelasi bermakna antara jumlah Sel T CD4+ dan T-SPOT.TB dengan nilai korelasi yang sangat lemah yaitu ESAT-6 SFUs ($R=0,03; P\leq 0,77$), CFP-10 SFUs ($R=0,13; P=0,21$) dan nilai tertinggi ESAT-6/CFP-10 SFUs ($R=0,01; P=0,31$).²¹ Penelitian Kussen dkk melaporkan tidak ada korelasi bermakna antara jumlah Sel T CD4+ dengan pemeriksaan IGRA ($R=0,036; P=0,6534$).²⁰ Arah korelasi dalam penelitian ini berbeda dengan penelitian Leidl dkk dan Kussen dkk. Arah korelasi jumlah Sel T CD4+ dengan T-SPOT.TB dalam penelitian ini didapatkan arah korelasi negatif untuk ESAT-6 SFUs dan nilai tertinggi ESAT-6/CFP-10 SFUs, serta arah positif untuk CFP-10 SFUs. Arah korelasi negatif berarti semakin rendah jumlah Sel T CD4+ maka semakin banyak ESAT-6 SFUs atau nilai tertinggi ESAT-6/CFP-10 SFUs, sedangkan arah korelasi positif

berarti semakin rendah jumlah Sel T CD4+ maka semakin rendah CFP-10 SFUs.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa T-SPOT.TB positif lebih banyak ditemukan pada panel B (antigen *M. tuberculosis* CFP-10) daripada panel A (antigen *M. tuberculosis* ESAT-6). Hal tersebut mungkin dikarenakan sifat antigenik *M. tuberculosis* CFP-10 yang lebih kuat daripada antigen *M. tuberculosis* ESAT-6 dan juga strain kuman *M. tuberculosis* pada responden memberikan kekebalan dan lebih berespon terhadap antigen *M. tuberculosis* CFP-10. Perbedaan hasil kepositifan T-SPOT.TB antara ESAT-6 SFUs dan CFP-10 SFUs menyebabkan perbedaan arah korelasi antara jumlah Sel T CD4+ dengan ESAT-6 SFUs dan CFP-10 SFUs. Kelemahan pada penelitian ini tidak memeriksa sifat antigenik *M. tuberculosis* ESAT-6 dan CFP-10.

KESIMPULAN

Prevalensi ITBL pada pasien hemodialisis tinggi 23,3%. Tingkat kesesuaian pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada pasien hemodialisis adalah *substantial*, dengan nilai $K=0,667; P<0,001$. Uji diagnostik T-SPOT.TB dengan baku emas TST dalam mendeteksi ITBL didapatkan sensitivitas 66,7%, spesifisitas 95,8%, NDP 80,0%, NDN 92,0% RKP 16 kali, dan RKN 0,34 kali. Uji korelasi Sel T CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB tidak didapatkan korelasi yang bermakna. Uji korelasi antara sel T CD4+ dan TST memiliki korelasi lemah ($R=0,253; P=0,177$), sedangkan uji korelasi jumlah sel T CD4+ dengan ESAT-6 SFUs, CFP-10 SFUs, dan nilai tertinggi ESAT-6/CFP-10 SFUs memiliki korelasi sangat lemah dengan nilai masing-masing ($R=-0,169; P=0,317$), ($R=0,006; P=0,975$) dan ($R=-0,070; P=0,741$).

Saran dari hasil penelitian ini adalah perlunya deteksi ITBL pada pasien hemodialisis karena prevalensi ITBL yang cukup tinggi (23,3%) serta kemungkinan reaktivasi yang besar, pemeriksaan TST direkomendasikan untuk mendeteksi ITBL pada pasien hemodialisis terutama di negara tingkat ekonomi rendah, serta perlunya dukungan

pemerintah dalam program pemberian terapi ITBL pada pasien yang memiliki risiko reaktivasi tinggi salah satunya adalah ITBL pada pasien hemodialisis.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: WHO Press; 2017. p. 1-262.
- Esmail H, Barry CE, Young DB, Wilkinson RJ. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Trans R Soc.* 2015;369:1-14.
- Centers for Disease Control and Prevention. Core curriculum on tuberculosis: what the clinician should know. 6th ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention National; 2013. p. 1-320.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman tatalaksana infeksi TB laten. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2016. p. 1-38.
- Moore DAJ, Lightstone L, Javid B, Friedland JS. High rates of tuberculosis in end stage renal failure: the impact of international migration. *Emerging Infect Dis.* 2002;8(1):77-8.
- Abdel-Nabi EA, Eissa SA, Soliman YMA, Amin WA. Quantiferon vs tuberculin testing in detection of latent tuberculosis infection among chronic renal failure patients. *Egypt J Chest Dis and Tuberculosis.* 2014;63:161-5.
- Oxford Immunotec. T-SPOT.TB frequently asked questions [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 9]. Available from: www.tspot.com/wp-content/uploads/2017/03/TSPOT_FAQ_Booklet.pdf.
- Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Pan SC, Lai TS, Wang JY, et al. Predictors and prevalence of latent tuberculosis infection in patients receiving long-term hemodialysis and peritoneal dialysis. *Plos One.* 2012;7(8):1-6.
- Lee SSJ, Chou KJ, Su IJ, Chen YS, Fang HC, Huang TS, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in patients in end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of Quantiferon-TB Gold, ELISPOT, and Tuberculin Skin Test. *Infection.* 2009;37(2):96-102.
- Passalent L, Khan K, Richardson R, Wang J, Dedier H, Gardam M. Detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a head to head comparison of the T-SPOT.TB test, tuberculin skin test, and an expert physician panel. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(1):68-73.
- Triverio PA, Bridevaux PO, Roux LP, Niksic L, Rochat T, Martin PY, et al. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin testing for detection of latent tuberculosis in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1952-6.
- Chung WK, Zeng ZL, Sung JY, Kim S, Lee HH, Choi SJ, et al. Validity of interferon- γ -release assay for the diagnosis of latent tuberculosis in haemodialysis patients. *Clin Microb Infect.* 2010;16:960-5.
- Soysal A, Toprak D, Koc M, Arikian H, Akoglu E, Bakir M. Diagnosing latent tuberculosis infection in haemodialysis patients: T-cell based assay (T-SPOT.TB) or tuberculin skin test?. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:1645-50.
- Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent mycobacterium tuberculosis infection. *Clin and Develop Immunol.* 2011;10:1-17.
- Mancuso JD, Mody RM, Olsen CH, Harrison LH, Santosham M, Aronson NE. The long-term effect of bacille calmette-guerin vaccination on tuberculin skin testing: a 55-year follow up study. *Chest.* 2017;152(2):282-94.
- Hizel K, Maral I, Karakus R, Aktas F. The influence of BCG immunisation on tuberculin reactivity and booster effect in adults in a country with a high prevalence of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:980-3.
- Hussein MT, Yousef LM, Ali AT. Detection of latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: comparison between the quantiferon-tuberculosis gold test and tuberculin skin test. *Egypt J Bronchol.* 2017;11:255-9.
- HenDr.ikx TK, Van Gurp EAFJ, Mol WM, Schoordijk W, Sewgobind VDKD, Ijermans JNM, et al. End stage renal failure and regulatory activities of CD4⁺CD25^{bright}FoxP3⁺ T cells.

Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2279-85.

19. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):149-56.
20. Kussen GMB, Dalla-Costa LM, Rossoni A, Raboni SM. Interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for latent tuberculosis infection among HIV patients in Brazil. *Braz Infect Dis*. 2016;20(1):69-75.
21. Leidl L, Mayanja-Kizza H, Sotgiu G, Baseke J, Ernst M, Hirsch C, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and number of circulating CD4+ T-cells in HIV infection. *Eur Respir J*. 2010;35:619-26.