

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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



Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB)

Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta

Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma

Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru

Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam

Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpapar Debu di Tempat Kerja

Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis

# 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

### **Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi**

Feni Fitriani

### **Wakil Pemimpin Redaksi**

Winariani

### **Anggota Redaksi**

Amira Permatasari Tarigan  
Jamal Zaini  
Farih Raharjo  
Mia Elhidsi  
Ginangjar Arum Desianti  
Irandi Putra Pratomo  
Fanny Fachrucha

### **Sekretariat**

Yolanda Handayani  
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](mailto: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 A  
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan  
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia  
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015  
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

# JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

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

VOLUME 39, NOMOR 4, Oktober 2019

---

## DAFTAR ISI

---

### Artikel Penelitian

- Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin-10 1082G/A dengan Lama Awitan Nefrotoksisitas Akibat Obat Anti-tuberkulosis pada Pasien *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR-TB) 215  
**Harsini, Reviono, Umarudin**
- Studi Longitudinal Faktor Prediksi Indeks BODE pada Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta 220  
**Isep Supriyana, Faisal Yunus, Budhi Antariksa, Aria Kekalih**
- Polifarmaka Meningkatkan Nilai *Asthma Control Test* dan Ekspresi Relatif miR-126 Serum serta Menurunkan Kadar Eosinofil Darah Pada Pasien Asma 231  
**I Dewa Putu Ardana, Susanthy Djajalaksana, lin Noor Chozin, Alidha Nur Rakhmani**
- Perbedaan Karakteristik Demografi dan Klinis Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dan *Mycobacterium bovis* dari Bronchoalveolar Lavage Subjek Tuberkulosis Paru, Indonesia 238  
**Budi Yanti, Soetjipto, Ni Made Mertaniasih, Muhammad Amin**
- Perbaikan Kontrol Kecemasan, Batuk, Sesak Napas dan Nyeri Pada Penatalaksanaan Bronkoskopi dengan Menambahkan Alprazolam 245  
**Yanny Octavia Sally Ride, Yusup Subagio Sutanto, Debree Septiawan**
- Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta 256  
**Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini**
- Proporsi dan Gambaran Radiologi Pneumokoniosis Pada Pekerja Yang Terpajan Debu di Tempat Kerja 266  
**Mukhtar Ikhsan**

### Tinjauan Pustaka

- Dasar-dasar Pembacaan Foto Toraks sesuai Klasifikasi International Labour Organization (ILO) untuk Pneumokoniosis 272  
**Agus Dwi Susanto**

# Proporsi Tuberkulosis Laten Pada Pasien Kanker Paru di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta

Erlina Burhan, Ririen Razika Ramdhani, Jamal Zaini

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

## Abstrak

**Latar Belakang:** Kanker paru dan tuberkulosis (TB) adalah dua masalah kesehatan di seluruh dunia dengan angka kesakitan dan kematian yang tinggi. Meningkatnya kasus TB aktif dan reaktivasi TB laten pada pasien kanker paru serta dampak buruknya terhadap prognosis pasien memerlukan upaya deteksi TB laten pada pasien kanker paru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jumlah proporsi TB laten pada pasien kanker paru, karakteristiknya dan hubungan antar keduanya.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Sampel dikumpulkan secara consecutive sampling terhadap 86 pasien kanker paru baru terdiagnosis di RSUP Persahabatan pada tahun 2015 hingga 2016. Pemeriksaan sputum Xpert MTB/RIF dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan TB aktif. Penentuan TB laten dilakukan dengan pemeriksaan Interferon Gamma Release Assay (IGRA) menggunakan alat QuantiFERON-TB Gold-in-Tube (QFT-GIT).

**Hasil:** Hasil pemeriksaan TB laten yaitu IGRA(+) sebanyak 12,8%, IGRA(-) 68,6% dan IGRA(I) 18,6%. Jumlah pasien kanker paru dengan TB laten berjenis kelamin laki-laki sebanyak 68,6%, sebanyak 55,8% diimunisasi BCG, 4,6% memiliki kontak erat TB dan 64% dengan riwayat merokok. Jenis kanker terbanyak adalah adenokarsinoma (77,9%) dengan stadium lanjut (82,6%) dan status tampilan umum 2 (50%). Karakteristik yang menunjukkan hubungan bermakna dengan hasil IGRA adalah lokasi kanker dan hitung limfosit total.

**Kesimpulan:** Proporsi TB laten pada pasien kanker paru di RSUP Persahabatan adalah 12,8%. Lokasi kanker yang mengenai daerah lesi khas TB berhubungan dengan TB laten, walaupun belum dapat disimpulkan hubungannya secara biologis. Hasil IGRA(I) pada pasien kanker paru dengan hitung limfosit total yang rendah menunjukkan keterbatasan sensitivitas IGRA dalam mendeteksi infeksi TB laten pada pasien imunokompromais. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 256-65)

**Kata kunci:** infeksi TB laten, kanker paru, IGRA, hitung limfosit total

## The Proportion of Latent Tuberculosis Infection in Naive Lung Cancer Patients at Persahabatan Hospital Jakarta

## Abstract

**Background:** Lung cancer and pulmonary tuberculosis (TB) are two major public health problems associated with significant morbidities and mortalities. The increased prevalence of active TB and latent TB reactivation in lung cancer patients and negative effect of pulmonary TB in lung cancer prognosis needed screening of lung cancer patients for latent TB infection (LTBI). This study aimed to determine the proportion of LTBI in lung cancer patients, their characteristics and the relationship between them.

**Methods:** This study used cross-sectional design. Collecting sample used consecutive sampling of 86 newly diagnosed treatment-naive lung cancer patients from RSUP Persahabatan in 2015 to 2016. The presence of LTBI was determined by QuantiFERON-TB Gold-In-Tube (QFT-GIT) after having Mycobacterium TB not detected result from Xpert MTB/RIF sputum test. Demographic characteristics and cancer-related factors associated with LTBI were investigated.

**Results:** The results of latent TB tests were IGRA(+) 12.8%, IGRA(-) 68.6% and IGRA(I) 18.6%. Number of male patients with lung cancer with latent were 68.6%, as many as 55.8% were immunized with BCG, 4.6% had close contact with TB and 64% were using smoking. Most types of cancer were adenocarcinomas (77.9%) with advanced stage (82.6%) and general display status 2 (50%). The characteristics that show an association with IGRA results are the location of the cancer and the total lymphocyte count.

**Conclusion:** The proportion of latent TB in lung cancer patients at the RSUP Persahabatan was 12.8%. The location of the cancer associated with the area of typical TB was related to latent TB, although it cannot be canceled. Results of IGRA(I) in lung cancer patients with low total lymphocyte counts prove IGRA sensitivity in the protection of latent TB infection in immunocompromised patients. (*J Respir Indo.* 2019; 39(4): 256-65)

**Kata kunci:** latent TB infection, lung cancer, IGRA, total lymphocyte count

## PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia hingga saat ini. Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2015* terdapat 9,6 juta kasus baru TB dan 1,5 juta kematian akibat TB dalam tahun 2014.<sup>1</sup> Sepertiga penduduk di dunia telah terinfeksi oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb) dan sebanyak 5-10% diantaranya akan berkembang menjadi sakit TB.<sup>2</sup> Indonesia menempati urutan kedua jumlah kasus TB terbanyak di dunia setelah India dengan insidens 0,7 hingga 1,4 juta kasus.<sup>1</sup> Hasil Riset Kesehatan Dasar menyatakan bahwa TB merupakan penyebab kematian kedua terbanyak setelah *stroke* di Indonesia.<sup>3</sup>

Selama beberapa dekade kanker paru merupakan penyakit keganasan yang paling sering ditemui dan sangat mematikan.<sup>4</sup> Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) dalam *Globocan 2012* diketahui bahwa terdapat 1,8 juta kasus kanker paru baru atau 12,9% dari seluruh kasus keganasan dengan jumlah kematian sebesar 1,59 juta jiwa atau 19,4% dari seluruh kematian akibat kanker di dunia.<sup>5</sup> Dalam kurun waktu tahun 2004-2006 di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan terdapat 648 kasus kanker paru yang terdiri dari 75% laki-laki dan 25% perempuan.<sup>6</sup>

Kanker paru dan TB memiliki hubungan dan interaksi yang rumit namun menarik. Keduanya memiliki beberapa faktor risiko yang sama.<sup>7,8</sup> Kemajuan pengobatan kanker secara umum meningkatkan angka tahan hidup pasien namun di sisi lain kondisi ini meningkatkan pula risiko terjadinya infeksi pada pasien kanker termasuk infeksi TB. Kondisi immunosupresif akibat proses keganasan dan pengobatan kanker paru dapat meningkatkan risiko TB aktif 8-10 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum.<sup>9,10</sup> Untuk itu diperlukan upaya deteksi dini TB termasuk infeksi TB laten pada pasien kanker paru.<sup>11</sup> Saat ini belum pernah ada penelitian yang mengkaji infeksi TB laten pada pasien kanker paru di Indonesia. Tujuan penelitian ini yaitu mendapatkan informasi tentang proporsi infeksi TB laten pada pasien kanker paru dan faktor-faktor yang berhubungan dengannya.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Persahabatan yang merupakan pusat rujukan respirasi nasional. Penelitian dilakukan bulan Juni 2015 sampai Februari 2016. Populasi target penelitian adalah pasien kanker paru telah tegak jenis. Populasi terjangkau adalah pasien kanker paru yang berobat di poliklinik paru onkologi dan ruang rawat inap RSUP Persahabatan pada tahun 2015-2016. Sampel penelitian adalah 86 pasien kanker paru yang memenuhi kriteria inklusi dan telah menandatangani persetujuan untuk diikutsertakan dalam penelitian.

Sampel diambil dengan cara *consecutive sampling*. Kriteria inklusi adalah pasien kanker paru RSUP Persahabatan yang telah tegak diagnosis histopatologis dan belum mendapatkan pengobatan definitif, bersedia ikut dalam penelitian ini dengan menandatangani persetujuan tertulis. Sedangkan kriteria eksklusi adalah dalam pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT), terdiagnosis TB aktif, memiliki riwayat sakit TB, menderita kanker di organ lain dan menderita infeksi HIV. Kriteria *drop out* adalah pasien kanker paru dengan hasil pemeriksaan sputum Xpert MTB/RIF terdeteksi M.Tb.

Kaji etik dilakukan terhadap penelitian hingga diperoleh persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI) dan Komite Etik RSUP Persahabatan.

Data primer diperoleh dari hasil wawancara mengenai karakteristik sosiodemografi (usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, riwayat *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), dan kontak erat TB), pemeriksaan fisis (pemeriksaan parut BCG, TB dan BB) serta pemeriksaan serum *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) yang hasilnya diinterpretasikan sebagai IGRA(+), IGRA(-) atau *indeterminate*. Data sekunder diperoleh dari catatan medis pasien berupa hasil pemeriksaan laboratorium, histopatologi, dan radiologi. Data yang diperoleh diolah menggunakan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 20. Analisis statistik

yang dilakukan meliputi analisis univariat dan bivariat dengan tingkat kemaknaan  $\alpha=5\%$  atau 0,05 dan  $\beta=95\%$ .

## HASIL

Penelitian ini dilakukan selama 9 bulan (Juni 2015 – Februari 2016), melibatkan 86 pasien kanker paru baru terdiagnosis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	N	%
<b>Karakteristik Sosiodemografi</b>		
Jenis kelamin		
Laki-laki	59	68,6
Perempuan	27	31,4
Usia (tahun)		
<40	6	7,0
40-60	49	57,0
>60	31	36,0
Riwayat merokok		
Tidak merokok	31	36,0
Merokok (IB)		
Ringan	3	3,5
Sedang	23	26,7
Berat	29	33,7
Riwayat imunisasi BCG		
Imunisasi	48	55,8
Tidak imunisasi	38	44,2
Riwayat kontak erat TB		
Ada kontak	4	4,6
Tidak ada kontak	82	95,4
<b>Karakteristik Klinis</b>		
Status gizi		
Gizi kurang	27	30,2
Gizi normal	43	46,5
Gizi lebih	16	23,3
Hitung limfosit total		
<1200	29	27,9
≥1200	57	72,1
Letak kanker		
Lobus atas	41	47,7
Sentral	18	20,9
Lobus tengah atau bawah	24	27,9
Gambaran BAC	3	3,5
Ket: BCG=Bacille Calmette-Guérin IB=Indeks Brinkman TB=Tuberkulosis		

Karakteristik sosiodemografi subjek yang diteliti adalah usia, jenis kelamin, riwayat merokok, riwayat imunisasi BCG dan riwayat kontak erat dengan penderita TB. Sebagian besar subjek berjenis kelamin laki-laki, merupakan kelompok usia produktif (40-60 tahun) dan menyatakan pernah merokok. Jika dinilai dengan Indeks Brinkman (IB), sebagian besarnya memiliki nilai IB berat dan sedang. Proporsi subjek dengan riwayat imunisasi BCG lebih besar dibandingkan dengan yang tidak pernah mendapatkan. Subjek yang memiliki riwayat kontak erat dengan penderita TB berjumlah 4 orang. Karakteristik sosiodemografi subjek selengkapnya dapat dilihat pada Tabel 1.

Karakteristik klinis dinilai meliputi status gizi, hitung limfosit total, lokasi kanker paru dan penyakit komorbid yang diderita subjek. Berdasarkan status gizi, sebaran subjek terbanyak berada dalam kategori gizi normal. Sebagian besar subjek memiliki hitung limfosit total yang normal. Berdasarkan pemeriksaan radiologi didapatkan bahwa lesi kanker terbanyak berlokasi di lobus atas dan segmen atas lobus bawah (Tabel 1).

Sebagian besar subjek (66,3%) menyatakan tidak memiliki penyakit komorbid apapun. Dari hasil penelitian ini, diketahui bahwa 1 subjek dapat memiliki ≥1 penyakit komorbid. Sebanyak 4 subjek menderita 2 penyakit komorbid sekaligus, 2 subjek menderita DM disertai hipertensi dan 2 subjek lain menderita hipertensi dengan komplikasi gagal jantung. Sebanyak 1 subjek menderita penyakit jantung koroner (PJK).

Dalam penelitian ini dinilai pula karakteristik kanker paru yang mencerminkan diagnosis utama subjek, yaitu jenis histopatologi, stadium kanker dan status tampilan umum menurut WHO. Jumlah subjek dengan kanker paru jenis adenokarsinoma adalah yang terbanyak. Sebagian besar subjek didiagnosis sebagai kanker paru stadium IV dengan status tampilan umum paling banyak adalah *performance status* (PS) 2 dan PS1.

Tabel 2. Karakteristik Kanker Paru

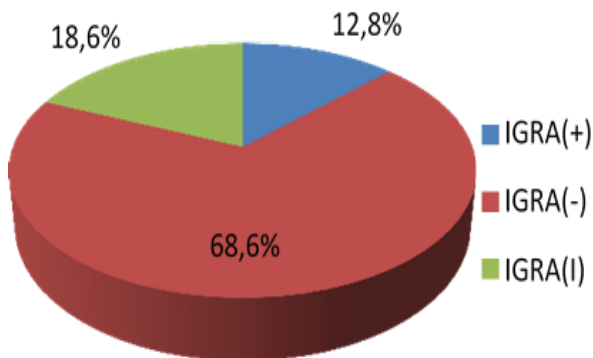
Karakteristik	N	%
<b>Jenis histopatologi</b>		
Adenokarsinoma	67	77,9
Karsinoma sel kecil	3	3,5
KSS	13	15,1
Karsinoma lain	3	3,5
<b>Stadium kanker</b>		
Stadium IIB	1	1,2
Stadium IIIA	7	8,1
Stadium IIIB	7	8,1
Stadium IV	71	82,6
<b>Status tampilan WHO</b>		
PS 0	1	1,2
PS 1	35	40,7
PS 2	43	50,0
PS 3	7	8,1

Ket: PS = *performance status*  
KSS=karsinoma sel skuamosa

Hasil pemeriksaan IGRA dikelompokkan dalam 3 kategori dan diperoleh data 11 subjek (12,8%) dengan hasil IGRA(+), 59 subjek (68,6%) dengan hasil IGRA(-) serta 16 subjek (18,6%) dengan hasil *indeterminate*. Hasil pemeriksaan



serum IGRA ditampilkan dalam bentuk diagram pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Pemeriksaan IGRA

Untuk mengetahui terdapatnya hubungan antara hasil pemeriksaan IGRA dengan berbagai variabel yang dapat mempengaruhinya maka dilakukan analisis menggunakan uji statistik yang sesuai. Tabel 3 menunjukkan hasil analisis hubungan antara berbagai variabel numerik dengan hasil pemeriksaan IGRA. Variabel tersebut adalah usia, IMT dan hitung limfosit total.

Tabel 3. Hasil IGRA Berdasarkan Karakteristik Subjek

Variabel	IGRA(+)	Indeterminate	IGRA(-)	P
Usia	56,00±8,07	54,06±8,43	56,47±11,16	0,713 <sup>a</sup>
IMT	19,12 (18,24-29,26)	19,29 (16,01-22,84)	20,17 (12,60-29,75)	0,460 <sup>b</sup>
Hitung limfosit total	1856 (1197-4210)	999,88 (277-1493)	1668 (341-3566)	0,001 <sup>b</sup>

Ket: <sup>a</sup>Uji One-way Anova <sup>b</sup>Uji Kruskal-Wallis  
IMT=Indeks Massa Tubuh  
IGRA=Interferon Gamma Release Assays

Berdasarkan uji statistik, didapatkan hasil bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara variabel usia dengan hasil IGRA dan antara variabel IMT dengan hasil IGRA. Berdasarkan hasil analisis hubungan antara hitung limfosit total dengan hasil IGRA dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total pada dua kategori hasil IGRA. Berdasarkan hal tersebut, dilakukan analisis *post-hoc* antara hitung limfosit total dengan dua kategori hasil IGRA secara berurutan. Kelompok yang memiliki perbedaan hitung limfosit total secara bermakna adalah antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate*, sedangkan antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-) tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total.

Selanjutnya dilakukan analisis hubungan antara berbagai variabel kategorik dengan hasil pemeriksaan IGRA. Dalam Tabel 4 ditampilkan hasil uji statistik untuk menganalisis hubungan antara karakteristik sosiodemografi subjek dengan hasil IGRA. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara berbagai variabel dalam karakteristik sosiodemografi dengan hasil pemeriksaan IGRA.

Tabel 4. Hasil IGRA Berdasarkan Karakteristik Subjek

Variabel	IGRA(+)		IGRA(I)		IGRA(-)		Total	P
	N	%	N	%	N	%		
Karakteristik Sosiodemografi								
Jenis kelamin								
Laki-laki	7	11,9	12	20,3	40	67,8	59	0,799 <sup>a</sup>
Perempuan	4	14,8	4	14,8	19	70,4	27	
Usia								
≤60 tahun	8	14,5	13	23,6	34	61,8	55	0,177 <sup>a</sup>
>60 tahun	3	9,7	3	9,7	25	80,6	31	
BCG								
Ya	7	14,6	10	20,8	31	64,6	48	0,664 <sup>a</sup>
Tidak	4	10,5	6	15,8	28	73,7	38	
Kontak TB								
Ya	1	25,0	1	25,0	3	50,0	4	0,381 <sup>b</sup>
Tidak	10	12,2	15	18,3	57	69,5	82	
Merokok								
Ya	8	14,5	13	23,6	34	61,8	55	0,177 <sup>a</sup>
Tidak	3	9,7	3	9,7	25	80,6	31	
Karakteristik Klinis								
Status gizi								
Kurang	1	3,7	6	22,2	20	74,1	27	0,224 <sup>a</sup>
Normal-lebih	10	16,9	10	16,9	39	66,1	59	
Limfosit total								
<1200	1	3,4	12	41,4	16	55,2	29	<0,001 <sup>a</sup>
≥1200	10	17,5	4	7,0	43	75,4	57	
Lokasi kanker								
Lobus atas	9	22,0	9	22,0	23	56,1	41	0,025 <sup>a</sup>
Non lobus atas	2	4,4	7	15,6	36	80,0	45	
Komorbid DM								
Ya	1	14,3	2	28,6	4	57,1	7	1,000 <sup>b</sup>
Tidak	10	12,7	14	17,7	55	69,6	79	
Komorbid PPOK								
Ya	0	0,0	1	25,0	3	75,0	4	1,000 <sup>b</sup>
Tidak	11	12,8	16	18,6	59	68,6	82	

Ket: <sup>a</sup>Uji One-way Anova <sup>b</sup>Uji Kruskal-Wallis  
BCG = Bacillus Calmette-Guérin TB = Tuberkulosis  
PPOK = Penyakit Paru Obstruktif Kronik  
DM = Diabetes melitus

Hasil analisis hubungan antara berbagai variabel dalam karakteristik klinis dengan hasil IGRA dapat dilihat pada Tabel 4. Tidak terdapat hubungan bermakna antara status gizi, komorbid DM ataupun PPOK dengan hasil IGRA. Secara statistik terbukti ada hubungan bermakna antara hitung limfosit total dengan hasil IGRA sehingga dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total pada dua kategori hasil IGRA. Setelah dilakukan analisis *post-hoc* terhadap 2 kategori hasil IGRA secara bergantian didapatkan bahwa kelompok yang memiliki perbedaan hitung limfosit

total secara bermakna adalah antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan antara kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate*, sedangkan antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-) tidak terdapat perbedaan hitung limfosit total.

Berdasarkan uji statistik didapatkan pula hubungan bermakna antara lokasi kanker dengan hasil IGRA, sehingga dapat disimpulkan bahwa paling tidak terdapat perbedaan lokasi kanker pada dua kategori hasil IGRA. Kesimpulan yang dapat diambil dari analisis *post-hoc* yang dilakukan adalah terdapat perbedaan lokasi kanker antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-). Di sisi lain, antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan antara kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate* tidak terdapat perbedaan lokasi kanker.

Untuk menganalisis hubungan antara karakteristik kanker paru dengan hasil IGRA dilakukan kategorisasi variabel bebas menjadi dikotom. Jenis histologi dibagi menjadi dua kategori yaitu adenokarsinoma dan non-adenokarsinoma. Stadium kanker paru dibagi menjadi stadium lanjut yang *non-operable* (stadium IIIB hingga stadium IV) dan stadium awal yang *operable* (stadium I hingga stadium IIIA). Status tampilan umum subjek juga dibagi menjadi dua kategori yaitu PS 0-1 dan PS 2-4. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara berbagai variabel dalam karakteristik kanker paru dengan hasil IGRA (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil IGRA Berdasarkan Karakteristik Kanker Paru

Variabel	IGRA(+)		IGRA(I)		IGRA(-)		Total	P
	N	%	N	%	N	%		
Jenis								
Adenoca	9	13,4	9	13,4	49	73,2	67	0,562 <sup>b</sup>
Non adenoca	2	10,5	7	36,8	10	52,6	19	
Stadium								
Lanjut	9	11,5	15	19,2	54	69,2	78	0,535 <sup>b</sup>
Awal	2	25,0	1	12,5	5	62,5	8	
Tampilan								
PS 2-4	7	14,0	12	24,0	31	62,0	50	0,251 <sup>a</sup>
PS 0-1	4	11,1	4	11,1	28	77,8	36	

Ket: <sup>a</sup>Uji One-way Anova <sup>b</sup>Uji Kruskal-Wallis

PS = *performance status*

IGRA= *Interferon Gamma Release Assays*

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini, proporsi TB laten pada pasien kanker paru didapatkan sebesar 12,8%. Temuan ini berbeda dengan yang didapatkan oleh Fan dkk<sup>7</sup> di Taiwan sebesar 28,2% dari 340 pasien

dan Bordignon dkk<sup>12</sup> di Italia sebesar 29,6% dari 32 pasien kanker paru yang diperiksa IGRA. Bila dibandingkan antara ketiganya maka proporsi TB laten pada pasien kanker paru dalam penelitian ini adalah kurang dari separuhnya. Perbedaan proporsi tersebut dapat disebabkan oleh karakteristik subjek yang berbeda pada kedua penelitian dan perbedaan kriteria eksklusi yang ditetapkan.

Pada penelitian ini rerata usia subjek lebih muda yaitu 13 tahun (55,9±10,3 tahun berbanding 69,0±12,2 tahun). Tidak terdapat subjek yang bekerja di tempat layanan kesehatan dan hanya sedikit subjek yang memiliki penyakit komorbid yang merupakan faktor risiko TB seperti DM (8,1% berbanding 15,5%) dan PPOK (4,7% berbanding 21%). Usia ≥60 tahun, bekerja sebagai tenaga kesehatan dan terdapatnya penyakit komorbid seperti DM, PPOK dan HIV adalah faktor risiko infeksi TB.<sup>2,9,13,14</sup> Penuaan merupakan salah satu faktor yang berperan dalam reaktivasi TB laten.<sup>15</sup> Populasi usia lanjut, dengan tidak memandang etnik atau jenis kelamin adalah *reservoir* infeksi TB yang terbesar. Pada geriatri, penyakit kronik yang diderita, malnutrisi dan perubahan biologis akibat proses penuaan dapat merusak pertahanan mukosa saluran napas, melemahkan sistem bersihan saluran napas terhadap mikrobium dan menurunkan respons imun selular terhadap infeksi bakteri termasuk M.Tb.<sup>16</sup>

Sebaliknya, pada penelitian ini proporsi kanker paru stadium IV lebih banyak daripada penelitian Fan dkk (82,6% berbanding 69,6%). Stadium yang telah lanjut merupakan proporsi terbesar pada pasien kanker paru yang terinfeksi TB.<sup>9</sup> Karakteristik subjek lainnya menunjukkan hasil yang sebanding antara kedua penelitian, seperti proporsi jenis kelamin laki-laki (68,6% berbanding 70,3%), proporsi riwayat merokok (64% berbanding 60,3%), riwayat kontak TB (4,6% berbanding 1%), rerata IMT (20,13±3,61 kg/m<sup>2</sup> berbanding 23,2±3,4 kg/m<sup>2</sup>) dan lokasi kanker di daerah predileksi TB (47,7% berbanding 53,9%).

Perbedaan proporsi TB laten di atas dapat pula disebabkan oleh terdapatnya kriteria eksklusi yang berbeda pada kedua penelitian. Dalam penelitian ini pasien dengan infeksi HIV dan pasien



kanker paru dengan riwayat sakit TB sebelumnya atau pasien bekas TB dieksklusikan dari sampel penelitian. Infeksi HIV adalah faktor risiko immunosupresif paling poten yang menjadi penyebab infeksi oportunistik termasuk TB. Imunitas selular yang merupakan komponen penting dalam pertahanan pejamu melawan M.Tb dilemahkan oleh infeksi HIV.<sup>13</sup> Pasien dengan riwayat sakit TB atau bekas TB terutama pada dua tahun terakhir, memiliki risiko lebih besar untuk menjadi sakit TB.<sup>14</sup>

Kekuatan penelitian ini adalah subjek dengan hasil IGRA(+) dapat dipastikan tidak menderita TB aktif karena setiap subjek pada penelitian ini sudah ditapis dengan pemeriksaan sputum Xpert MTB/RIF. Hal ini dianggap perlu untuk mengeluarkan pasien kanker paru dengan TB aktif dari sampel karena gejala TB aktif memiliki banyak kesamaan dengan kanker paru, seperti batuk berdahak, hemoptisis, penurunan BB dan anoreksia.<sup>17</sup> Di sisi lain, reaktivasi TB laten menjadi sakit TB pada pasien kanker paru dapat dihindari dengan pemberian pengobatan profilaksis. Saat ini obat yang disarankan untuk tata laksana infeksi TB laten diketahui memiliki rentang efikasi 60-90% dan dapat memberikan efek proteksi hingga 19 tahun.<sup>18</sup> Skrining TB laten dan pengobatan profilaksis merupakan strategi yang dapat dilakukan selain upaya untuk menemukan kasus TB secara aktif pada kelompok risiko tinggi TB.<sup>19</sup>

Sebaran berbagai karakteristik subjek, baik karakteristik sosiodemografi, karakteristik klinis dan karakteristik kanker paru pada subjek dengan hasil IGRA(+) hampir tidak berbeda dengan subjek yang memiliki hasil IGRA(-) maupun subjek dengan hasil IGRA *indeterminate*. Karakteristik tersebut adalah rerata usia 56,0 tahun berbanding 56,5 tahun berbanding 54,1 tahun, secara berurutan. Pada masing-masing hasil IGRA, jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki dengan perbandingan hampir serupa, hampir seluruh pasien tanpa riwayat kontak erat TB dan sebagian besar memiliki riwayat merokok. Status gizi dominan normal-lebih walaupun semua pasien melaporkan terjadinya penurunan BB dengan IMT 19,12 kg/m<sup>2</sup> berbanding 20,17 kg/m<sup>2</sup> berbanding 19,29 kg/m<sup>2</sup>, secara berurutan. Jenis kanker terbanyak adalah adenokarsinoma, sebagian besar

kanker paru stadium lanjut dengan tampilan status terbanyak adalah PS 2-4 menurut skala WHO. Sebaran karakteristik subjek yang homogen ini menghasilkan hubungan yang tidak berbeda bermakna antara sebagian besar karakteristik subjek dengan hasil pemeriksaan IGRA.

Dalam penelitian ini didapatkan hasil IGRA *indeterminate* sebesar 18,6%, sedangkan dalam penelitian Fan dkk didapatkan proporsi 8,8%.<sup>7</sup> Hasil IGRA *indeterminate* merupakan kesimpulan yang dapat diperoleh bila nilai kontrol negatif (nilai nil) terlalu besar (>8 IU/ml) akibat meningkatnya jumlah IFN- $\gamma$  non spesifik, seperti pada artritis rheumatoid atau *systemic lupus erythematosus* (SLE). Hasil IGRA *indeterminate* juga dapat disebabkan oleh nilai kontrol positif (mitogen PHA-nil) yang terlampaui rendah (<0,5 IU/ml) sebagaimana terjadi pada seluruh sampel dengan hasil *indeterminate* dalam penelitian ini. Kondisi ini menunjukkan IFN- $\gamma$  yang diproduksi sangat kurang akibat jumlah limfosit T yang menurun. Hal tersebut disebabkan oleh kondisi immunosupresi yang dialami subjek.<sup>20</sup> Hodge dkk mendapatkan fakta bahwa pada jaringan kanker paru terdapat penurunan jumlah sel *natural killer* (NK), sel NK *T-like* dan sel limfosit T bila dibandingkan dengan jaringan paru sehat. Sel-sel tersebut memproduksi perforin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  dan granzim B. Kondisi lingkungan sel kanker yang seperti ini bersifat immunosupresif sehingga mengganggu efektivitas respons imun adaptif terhadap kanker yang membuat fungsi sel T efektor menjadi rusak dan mendorong fase *escape* sel kanker.<sup>21</sup>

Nilai kontrol positif yang terlampaui rendah dapat pula diakibatkan oleh kesalahan dalam penanganan sampel IGRA sehingga menurunkan jumlah limfosit T yang dapat berfungsi dengan baik. Dalam penelitian ini, segala kemungkinan yang berhubungan dengan kesalahan penanganan sampel, mulai dari pengambilan darah pasien, transportasi ke laboratorium, kontrol suhu ruangan, proses inkubasi dan teknik pembacaan ELISA telah diantisipasi dengan validasi teknik yang baik, pemantauan langsung dan pendampingan proses kerja oleh tenaga ahli dari UBC Medika Indonesia sebagai pemasok tabung IGRA. Pengelolaan sampel IGRA

sebagai uji tahap pendahuluan juga telah dilakukan sebelumnya sebanyak dua kali pengerjaan, masing-masing terhadap 10 dan 12 sampel IGRA untuk memastikan tidak terjadi kesalahan penanganan sampel.

Dalam analisis hubungan antara berbagai variabel dengan hasil pemeriksaan IGRA diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara hitung limfosit total pada kelompok hasil IGRA *indeterminate* bila dibandingkan dengan kelompok IGRA(+) dan IGRA(-). Nilai tengah hitung limfosit total pada IGRA *indeterminate* adalah 999,88 (277-1492,60) sel/ $\mu$ l, secara bermakna lebih rendah dibandingkan dengan IGRA(+) dengan nilai tengah 1856 (1197-4210) sel/ $\mu$ l maupun IGRA(-) dengan nilai tengah 1668 (341-3566) sel/ $\mu$ l. Hasil analisis yang sama juga didapatkan saat hitung limfosit total dikelompokkan menjadi dua kategori yaitu normal ( $\geq 1200$  sel/ $\mu$ l) dan di bawah normal ( $< 1200$  sel/ $\mu$ l). Hasil tersebut memperlihatkan bahwa hitung limfosit total tidak memiliki hubungan bermakna dengan infeksi TB laten namun berhubungan dengan hasil IGRA *indeterminate*. Hal ini menunjukkan keterbatasan kemampuan atau sensitivitas pemeriksaan IGRA dengan QFT-GIT dalam mendeteksi TB laten pada pasien imunokompromis.

Sidi dan Sepkowitz menyampaikan banyaknya hasil *indeterminate* dalam mendiagnosis TB laten dengan QFT-GIT pada pasien imunokompromis, angkanya bervariasi antara 1,5% hingga 16%. Hasil *indeterminate* meningkat khususnya pada pasien dengan hitung limfosit CD4 yang lebih rendah. Meningkatnya hasil *indeterminate* terutama akibat nilai kontrol positif pada pemeriksaan ELISA memberikan hasil yang kurang dari seharusnya. Hasil *indeterminate* menunjukkan bukti secara tidak langsung buruknya fungsi sel limfosit T secara umum.<sup>22</sup> Fan dkk mendapatkan bahwa pada hasil IGRA *indeterminate* menunjukkan respons IFN- $\gamma$  terhadap mitogen yang rendah sehingga mengindikasikan respons imun sel limfosit T yang terganggu. Hal ini menunjukkan kondisi immunosupresi dan kondisi umum pasien yang buruk yang dapat menyebabkan keluaran yang buruk pula.<sup>7</sup> Sester dkk menjumpai proporsi hasil IGRA *indeterminate* lebih

rendah pada pasien imunokompeten dan persentase yang tinggi berhubungan dengan petanda imunodefisiensi seperti jumlah sel T CD4  $< 200$  sel/ $\mu$ l atau akibat banyaknya penggunaan obat immunosupresif pada pasien penerima transplantasi organ.<sup>23</sup>

Secara umum, dalam mendiagnosis TB laten, nilai spesifisitas IGRA  $> 95\%$  sedangkan nilai sensitivitas IGRA dengan menggunakan QFT-GIT adalah 80%.<sup>24</sup> Richeldi dkk melakukan pemeriksaan IGRA pada pasien kanker, penderita HIV dan penerima transplantasi hati. Ia mendapatkan angka kepositifan TB laten dengan pemeriksaan QFT-GIT adalah 17,9%. IGRA dapat mengidentifikasi lebih banyak pasien TB laten secara bermakna dibandingkan uji tuberkulin pada pasien imunokompromis, namun nilai diagnostiknya berbeda antara berbagai kelompok. Untuk itu disarankan agar berhati-hati dalam penggunaan IGRA pada pasien imunokompromis dan menggunakan metode *tailor made* dalam menilai hasilnya.<sup>25</sup> Konsisten dengan penelitian-penelitian sebelumnya, hasil IGRA *indeterminate* pada penelitian ini memiliki hubungan dengan hitung limfosit total yang rendah sehingga hasil pemeriksaan IGRA tidak dapat memberikan kesimpulan apakah pasien terinfeksi TB laten atau tidak. Untuk itu, sebelum melakukan pemeriksaan IGRA pada pasien dengan imunokompromis dapat dilakukan pemeriksaan CD4 atau hitung limfosit total untuk mendapatkan gambaran kondisi imunitas pasien.

Dalam analisis statistik didapatkan perbedaan yang bermakna antara lokasi kanker paru dengan hasil IGRA antara kelompok IGRA(+) dengan IGRA(-), sedangkan antara kelompok IGRA(+) dengan *indeterminate* dan kelompok IGRA(-) dengan *indeterminate* tidak terdapat perbedaan lokasi kanker paru. Lokasi kanker yang mencakup tempat predileksi TB memiliki hubungan dengan kepositifan IGRA atau infeksi TB laten. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa kanker paru cenderung terjadi pada lokasi yang sama dengan infeksi TB yang pernah dialami sebelumnya.<sup>7</sup> Sesuai dengan definisinya, pada foto toraks pasien TB laten tidak didapatkan kelainan khas TB sehingga tidaklah

mungkin untuk menghubungkan antara lokasi kanker paru dan lesi pada TB laten. Terlebih lagi pada penelitian ini, pasien dengan riwayat sakit TB tidak diikutsertakan sebagai subjek penelitian, walaupun sangat memungkinkan subjek pernah sakit TB di masa lalu tanpa terdiagnosis.

Dalam hasil penelitian berbasis populasi oleh Zheng dkk disimpulkan bahwa TB paru merupakan faktor risiko terjadinya kanker paru dengan kemungkinan 2,5 kali lebih besar pada pengamatan pasien bekas TB selama 20 tahun pasca terdiagnosis.<sup>26</sup> Engels dkk menyimpulkan bahwa TB dapat meningkatkan risiko kejadian kanker paru akibat proses inflamasi dan fibrosis paru yang berpotensi menyebabkan kerusakan genetik. Gejala respirasi dapat berlangsung berbulan-bulan hingga diagnosis TB ditegakkan dan pengobatan TB sendiri memerlukan waktu 6-9 bulan. Selama jangka waktu yang panjang ini, infeksi TB menginduksi terjadinya inflamasi pada parenkim paru dengan menghasilkan TNF yang berhubungan dengan demam lama dan penurunan BB. *Reactive oxygen* dan *nitrogen species* yang dihasilkan oleh neutrofil ikut serta dalam respons inflamasi dan dapat mengikat DNA yang menyebabkan perubahan genomik.<sup>27</sup> Dengan membuat lingkungan yang kondusif untuk terjadinya mutasi DNA, proliferasi sel dan angiogenesis, maka proses inflamasi dapat menginisiasi dan mempromosikan perkembangan kanker.<sup>28</sup>

Tuberkulosis dapat pula menyebabkan fibrosis paru yang luas yang diperkirakan berhubungan dengan produksi *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ), IL-4 dan IL-13. Proses perbaikan jaringan ditandai dengan tingginya aktivitas fibroblas yang mensintesis komponen matriks ekstraselular yang akhirnya menghasilkan jaringan parut fibrosis. Sejak 85 tahun terakhir, jaringan parut (sebagaimana yang disebabkan oleh TB) dipostulatkan memiliki peran etiologik pada terjadinya kanker paru berdasarkan hasil observasi terdapat kecenderungan lesi kanker paru timbul perdekatan dengan jaringan parut tersebut. Namun peranan jaringan parut dalam patogenesis terjadinya kanker masih belum terlalu jelas.<sup>28</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Informasi mengenai penyakit komorbid yang diderita subjek diambil dengan cara wawancara, bukan dengan melakukan pemeriksaan khusus seperti pemeriksaan spirometri untuk mengetahui PPOK atau HbA1C untuk mencari kemungkinan DM. Hal ini dapat menjadi penyebab rendahnya jumlah subjek yang terdeteksi menderita penyakit komorbid tersebut. Walaupun infeksi HIV merupakan kriteria eksklusi pada penelitian ini, namun data diambil melalui wawancara dan merujuk pada catatan medis pasien. Pemeriksaan anti HIV tidak rutin dilakukan di RSUP Persahabatan, hanya bila pasien memiliki perilaku berisiko tinggi terinfeksi HIV, diduga atau terdiagnosis TB aktif. Hitung limfosit total yang rendah masih mungkin disebabkan oleh koinfeksi HIV.

## KESIMPULAN

Proporsi infeksi TB laten pada pasien kanker paru di RSUP Persahabatan adalah 12,8%. Karakteristik pasien kanker paru yang terinfeksi TB laten hampir tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan pasien tanpa TB laten. Rerata usia subjek adalah 56 tahun dengan jumlah subjek laki-laki paling banyak dan sebagian besar memiliki riwayat merokok. Hampir seluruh pasien tidak memiliki riwayat kontak erat dengan penderita TB. Status gizi paling banyak adalah normal-lebih walaupun semua pasien melaporkan terjadinya penurunan BB. Jenis kanker terbanyak adalah adenokarsinoma, stadium IV dan tampilan status PS2 menurut skala WHO. Lokasi tumor yang mengenai daerah lesi khas TB secara radiologis memiliki hubungan dengan hasil IGRA positif walaupun belum dapat disimpulkan hubungannya secara biologis. Hasil IGRA *indeterminate* berhubungan dengan hitung limfosit total yang rendah, menunjukkan keterbatasan sensitivitas IGRA dalam mendeteksi TB laten pada pasien imonokompromis.

Disarankan agar dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk mengetahui proporsi pasien kanker paru yang berubah diagnosis menjadi TB setelah dilakukan pemeriksaan IGRA dan pengaruhnya

terhadap angka tahan hidup pasien. Perlu pula dilakukan penelitian serupa dengan menyertakan kelompok pembanding, baik kelompok pasien dengan keluhan respirasi bukan kanker paru ataupun kelompok individu sehat. Pengobatan profilaksis TB dapat dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien kanker paru dengan TB laten guna mencegah terjadinya reaktivasi menjadi sakit TB. Pemeriksaan hitung limfosit total disarankan bagi pasien kanker paru sebelum pengerjaan uji IGRA dengan QFT-GIT agar didapatkan hasil IGRA yang akurat (tidak *indeterminate*).

## DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 : The burden of the disease caused by TB. Geneva: WHO Press; 2015. p.6-27.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Georgia: U.S. Department of Health and Human Services National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2013. p.5-18.
3. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran : Tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. p.1-80.
4. Sahrma V, Kerr SH, Kavar Z, Kerr DJ. Challenges of cancer control in developing countries: current status and future perspective. *Future Oncol*. 2011;7(10):1213-22.
5. World Health Organization. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Internet]. 2012 [cited October 2016]. Available from: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets)
6. Wisnuwardhani D. Angka tahan hidup pada keganasan rongga toraks dengan sindrom vena kava superior pasca radioterapi segera di Rumah Sakit Persahabatan Jakarta. [Thesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012. p.1-2.
7. Fan WC, Ting WY, Lee MC, Huang FS, Chiu CH, Lai SL, et al. Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients - a multicenter prospective observational study. *Lung Cancer*. 2014;85(3):472-8.
8. Wu CY, Hu HY, Pu CY, Huang N, Shen HC, Li CP, et al. Pulmonary tuberculosis increases the risk of lung cancer : a population based cohort study. *Cancer*. 2011;117(3):618-24.
9. Christopoulos A, Saif MW, Sarris EG, Syrigos KN. Epidemiology of active tuberculosis in lung cancer patients: a systematic review. *Clin Respir J*. 2014;8(4):375-81.
10. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer*. 1974;33(3):850-8.
11. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patient with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1592-5.
12. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(2):213-20.
13. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk factors of tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;11:1-11.
14. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman tatalaksana infeksi TB laten. Jakarta: Badan Penerbit FKUI; 2016. p.1-36.
15. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M.Tuberculosis? a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33(5):956-73.
16. Rajagopalan S, Yoshikawa TT. Tuberculosis in the elderly. *Z Gerontol Geriat* 2000;33(5):374-80.
17. Bhatt MLB, Kant S, Bhaskar R. Pulmonary tuberculosis as differential diagnosis of lung cancer. *South Asian J Cancer* 2012;1(1):36-42.
18. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46(6):1563-76.

19. Mori T, Burhan E. Supporting progress towards the post-2015 targets and regional tuberculosis elimination: a statement of intent from the third meeting of the Asian TB Experts Community. *Eur Respir J*. 2015;45(6):1760-2.
20. Qiagen. QuantiFERON®-TB Gold (QFT®)-package inserts. [Internet]. 2013 [cited 23 September 2014]; Available from: <http://www.quantiferon.com/irm/content/PI/QFT/2PK/US.pdf>
21. Hodge G, Barnawi J, Jurisevic C, Moffat D, Holmes M, Reynolds PN, et al. Lung cancer is associated with decreased expression of perforin, granzyme B and interferon (IFN)- $\gamma$  by infiltrating lung tissue T cells, natural killer (NK) T-like and NK cells. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):79–85.
22. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- $\gamma$  release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(4):422–31.
23. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET Study. *Am J Respir Crit Med*. 2014;190(10):1168-76.
24. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4(12):761-76.
25. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of test for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest*. 2009;136(1):198-204.
26. Zheng W, Blot WJ, Liao ML, Wang ZX, Levin LI, Zhao JJ, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *Br J Cancer*. 1987;56(4):501-4.
27. Engels EA, Shen M, Chapman RS, Pfeiffer RM, Yu YY, He X, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer*. 2009;124(5):1183-7.
28. Liang HY, Li XL, Yu XS, Guan P, Yin ZH, He QC, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. *Int J Cancer*. 2009;125(12):2936-44.