



Manfaat Pemeriksaan *Interferon-Gamma Release Assay* untuk Diagnosis Tuberkulosis di Indonesia

Tika Adilistya

SMF Patologi Klinik RSUD Dr. Kanujoso Djatiwibowo Balikpapan

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) tetap menjadi masalah global di seluruh dunia akibat tingginya angka kesakitan dan kematian meskipun telah dilakukan berbagai usaha peningkatan diagnosis dan tatalaksananya. Uji Mantoux atau *tuberculin skin test* (TST) telah lebih dari 100 tahun secara luas dipakai sebagai salah satu sarana diagnosis TB meskipun sensitivitas dan spesifisitasnya rendah. Sebagai alternatif, dikembangkan uji berbasis sel T *in vitro*, yaitu uji pelepasan interferon-gamma (IGRA). Pada IGRA digunakan antigen spesifik TB yang paling imunogenik, yaitu *early secreted antigenic target* dengan berat molekul 6 kDa (ESAT6), *culture filtrate protein* dengan berat molekul 10 kDa (CFP10), dan TB7.7. Baik TST maupun IGRA tidak dapat membedakan TB aktif dan TB laten. Saat ini terdapat dua uji komersial IGRA, yaitu QuantiFERON-TB dan T-SPOT.TB yang terutama berbeda dalam hal metodenya. Hasil uji diagnostik tersebut bervariasi karena sangat dipengaruhi oleh prevalensi TB dan HIV. Oleh karena belum ada panduan resmi dari Kementerian Kesehatan, pemanfaatan IGRA di Indonesia sebaiknya mengacu pada *Statement Policy* dari WHO tahun 2011.

Kata kunci: Antigen spesifik TB, IGRA, TB aktif, TB laten, uji Mantoux

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a global problem because of its high morbidity and mortality rate although many efforts have been made to improve diagnosis and treatment. Mantoux or tuberculin skin test (TST) has been extensively used as one of diagnostic tests though its specificity and sensitivity are quite low. As an alternative to TST, interferon-gamma release assay (IGRA), a T cell-based test, has been developed. IGRA uses the most immunogenic of TB specific antigens: early secreted antigenic target with molecular weight 6 kDa (ESAT6), culture filtrate protein with molecular weight 10 kDa (CFP10), dan TB7.7. Both TST and IGRA cannot differentiate between active and latent TB. There are two commercial platform of IGRA: QuantiFERON-TB and T-SPOT.TB. Results of the study are quite variable because they are affected by prevalence of TB and HIV. Since there is no guideline from Ministry of Health, the use of IGRA in Indonesia should refer to 2011 WHO Statement Policy. **Tika Adilistya. The Use of Interferon-gamma Release Assay in the Diagnosis of Tuberculosis in Indonesia.**

Keywords: Active TB, IGRA, LTBI, Mantoux test, TB specific antigens

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan masalah kesehatan global sekaligus penyebab kematian terbanyak kedua di dunia dari kelompok penyakit infeksi, setelah *human immunodeficiency virus* (HIV). Diperkirakan terdapat 8,6 juta kasus baru TB dan 1,3 juta kematian akibat TB setiap tahun di seluruh dunia.¹ Menurut data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012, terdapat 730.000 penderita TB di Indonesia, dengan kasus baru 460.000 jiwa, dan angka kematian 67.000 jiwa.² Tingginya angka kematian dan pertumbuhan kasus baru yang cukup besar ini menjadi permasalahan global.

Terdapat tantangan besar dalam diagnosis

TB, baik infeksi TB aktif maupun TB laten (*latent tuberculosis infection* [LTBI]). Kendala penegakan diagnosis TB aktif adalah hasil uji mikroskopis atau biakan sebagai baku emas sering tidak memuaskan, sedangkan pada LTBI, penegakan diagnosis sulit karena belum ada baku emasnya. Uji standar yang selama ini digunakan untuk diagnosis LTBI adalah uji Mantoux atau *tuberculin skin test* (TST); uji ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas rendah akibat penggunaan *purified protein derivative* (PPD) sebagai antigen yang juga dimiliki oleh spesies *non-tuberculous mycobacteria* (NTM) dan vaksin BCG.³

Sebagai alternatif TST, uji *in vitro* berbasis sel T, yaitu uji pelepasan interferon-g (IGRA),

semakin banyak diteliti. Uji ini berdasarkan prinsip bahwa sel T dari individu yang pernah tersensitisasi dengan antigen tuberkulosis akan memproduksi IFN-g jika terpapar lagi dengan antigen mikobakterial. IGRA menggunakan antigen spesifik TB sehingga diharapkan akan meningkatkan sensitivitas dan spesifisitasnya.^{3,4} Kurangnya modalitas diagnostik TB yang memuaskan serta pemahaman IGRA yang kurang lengkap menyebabkan banyak praktisi kesehatan berharap besar pada pemeriksaan ini. Pada makalah ini akan dibahas mengenai aspek imunologi infeksi TB, perbandingan uji TST dan IGRA, prinsip pemeriksaan IGRA, serta manfaat dan penggunaannya di Indonesia.

Alamat Korespondensi email: dr.adilistya@gmail.com



Aspek Imunologi Infeksi Tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis adalah patogen intraseluler fakultatif aerob. Pada saat bakteri masuk ke dalam tubuh, terjadi respons imun *innate* yang diperantarai oleh fagosit dan sel *natural killer* (NK). Produk-produk bakteri akan mengaktifasi sel NK sehingga sel NK mensekresi interferon-gamma (IFN-g) yang bertujuan mengaktifasi makrofag. Fagosit, pada awalnya neutrofil dan selanjutnya makrofag, akan berusaha menghancurkan bakteri namun tidak mampu mengatasi infeksi, karena bakteri resisten terhadap enzim degradasi. Seiring dengan perjalanan penyakit dan bertambahnya jumlah bakteri, peran imunitas *innate* digantikan oleh imunitas adaptif yang bertujuan mengeradikasi infeksi. Respons imun protektif utama terhadap bakteri intraseluler adalah imunitas yang diperantarai sel T, yang terdiri atas dua jenis sel, yaitu sel T CD4+ dan sel T CD8+. Sel T CD4+ akan merekrut fagosit dan mengaktifasinya melalui kerja ligan CD40 dan sitokin IFN-g yang membunuh bakteri di dalam fagolisosom. Apabila bakteri mampu melarikan diri dari fagosom dan masuk ke sitoplasma sel terinfeksi, maka bakteri tidak lagi peka terhadap mekanisme mikrobisidal fagosit. Untuk dapat mengeradikasinya, sel yang terinfeksi harus dibunuh melalui kerja sel T CD8+ yang disebut juga *cytotoxic T lymphocyte* (CTL) (Gambar 1).^{5,6}

Aktivasi sel T menyebabkan disekresikannya berbagai sitokin seperti IFN-g dan *tumor necrosis factor* (TNF), yang bertujuan mengaktifasi makrofag, meningkatkan kemampuan fagositosis, dan respons inflamasi lokal. Proses aktivasi yang terus-menerus menyebabkan terbentuknya granuloma untuk melokalisasi infeksi dan juga nekrosis sentral yang disebut nekrosis kaseosa. Nekrosis kaseosa ini disebabkan oleh produk makrofag, seperti enzim lisosomal dan *reactive oxygen species*. Pembentukan granuloma akan diikuti oleh nekrosis, *scarring*, atau fibrosis jaringan, sehingga terjadi kerusakan jaringan dan timbul gejala klinis infeksi TB. Selain itu, bakteri dapat bertahan di dalam makrofag selama bertahun-tahun dan dapat mengalami reaktivasi kapan saja, khususnya ketika respons imun tubuh tidak mampu lagi mengontrol infeksi.⁶

Tuberculin Skin Test VS. Interferon-Gamma Release Assay

Baik TST maupun IGRA memiliki mekanisme yang sama, yaitu stimulasi pelepasan sitokin oleh sel T setelah pemberian antigen tertentu. Sel T dari individu yang pernah tersensitisasi oleh antigen TB akan mensekresi sitokin (IFN-g) apabila dipaparkan kembali dengan antigen TB. Pada TST reaksi imunologi terjadi *in vivo*, sedangkan pada IGRA reaksi imunologi

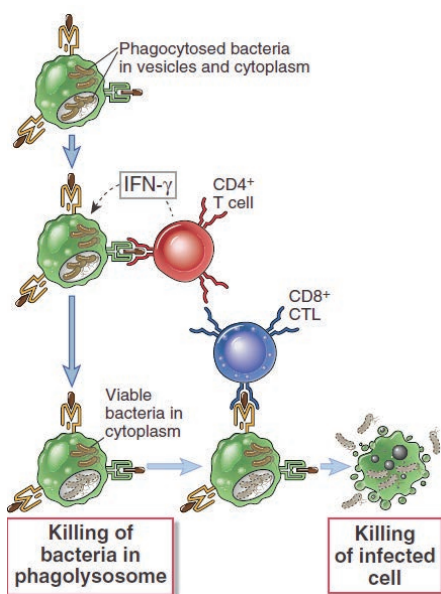
terjadi *in vitro*. Selain itu, perbedaan antara TST dan IGRA juga terletak pada antigen yang digunakan serta parameter yang diukur. Pada TST, digunakan PPD untuk menstimulasi sel T sedangkan pada IGRA digunakan antigen spesifik TB, seperti ESAT6, CFP10, dan TB7.7. Dari segi parameter yang diukur, pada TST diukur besarnya diameter indurasi kulit, sedangkan pada IGRA diukur kadar IFN-g yang disekresi oleh sel T (Gambar 2).

Pada tabel 1 berikut dapat dilihat perbandingan antara TST dan IGRA ditinjau dari berbagai aspek.

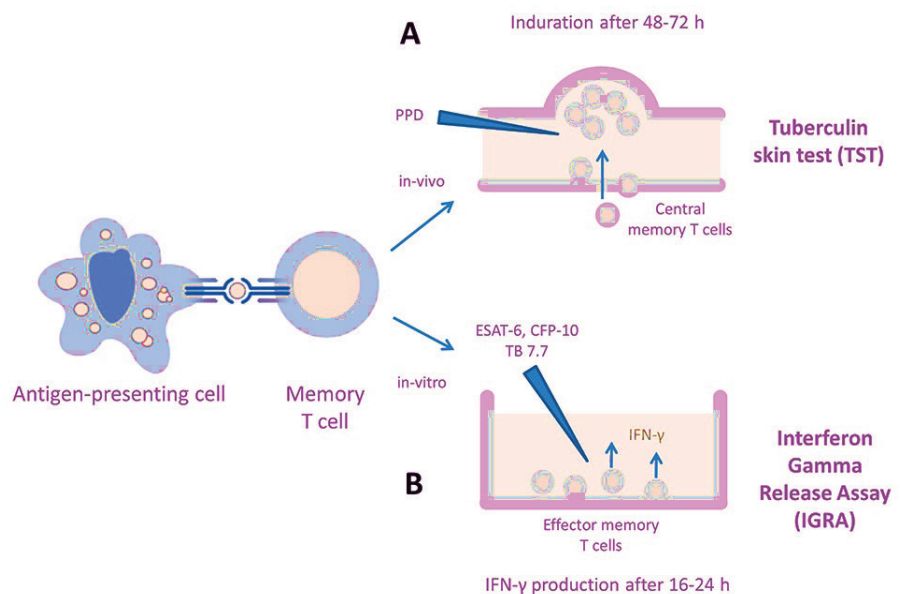
Antigen Spesifik TB: ESAT6 dan CFP10

Perkembangan teknologi di bidang molekuler telah berhasil mengidentifikasi genom *M. tuberculosis* secara lengkap, yaitu terdiri atas sekitar 4.000 gen. Dari jumlah tersebut, sebanyak 200 gen berlokasi di 16 lokus RD mulai dari RD1 sampai dengan RD16. Penelitian terhadap gen-gen yang terletak di lokus RD1 telah banyak dilakukan karena perannya yang berhubungan dengan virulensi. Lokus RD1 terdiri atas 9 gen, yaitu Rv3871 sampai Rv3879, dengan panjang 9,5 kb, mengkode suatu sistem sekresi yang dinamakan ESX-1.

Setiap bakteri mempunyai sistem sekresi yang berkorelasi dengan patogenesisnya.



Gambar 1. Imunitas adaptif: Kerjasama antara sel T CD4+ dan CD8+ dalam melawan mikroba intraseluler.⁵



Gambar 2. Dasar *tuberculin skin test* dan *interferon-gamma release assay* (B).⁹



Tabel 1. Perbandingan antara IGRA dan TST

	TST	IGRA
Antigen yang digunakan	<i>Purified protein derivative</i>	Antigen spesifik TB
Bahan uji	Kulit	Darah
Sel yang terlibat	Neutrofil, sel T CD4+, sel T CD8+, sel T reg	Sel T CD4+ <i>in vitro</i>
Kunjungan pasien	2 kali	1 kali
Waktu yang diperlukan untuk memperoleh hasil	48-72 jam	24 jam
Pengaruh riwayat vaksinasi BCG	Menyebabkan hasil positif palsu	Relatif tidak terpengaruh
Pengaruh infeksi NTM	Menyebabkan hasil positif palsu	Dapat terjadi hasil positif pada infeksi oleh <i>M. kansasii</i> , <i>M. szulgai</i> , <i>M. goodii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. riyadhense</i> , tapi tidak pada <i>M. avium</i>
Pengaruh keadaan imunodefisiensi (HIV)	Berpotensi menyebabkan hasil negatif palsu	Relatif tidak terpengaruh
Kontrol internal pemeriksaan	Tidak ada	Ada
Pembacaan hasil	Relatif subjektif	Relatif objektif
Pengerjaan	Tidak membutuhkan peralatan/tenaga khusus	Membutuhkan peralatan khusus dan tenaga terampil
Biaya pemeriksaan	Murah	Mahal

Bakteri akan mensekresi faktor virulensinya melalui sistem sekresi tersebut ke lingkungan ekstraseluler atau langsung ke sel inang. Sistem sekresi ESX-1 pada *M. tuberculosis* disebut juga sistem sekresi tipe VII, karena sistem sekresi tipe I sampai VI telah teridentifikasi terlebih dahulu dan merupakan milik bakteri Gram negatif.

Sistem sekresi ESX-1 terdiri dari banyak protein, di antaranya terdapat dua protein target antigenik sel T yang imunodominan dan paling esensial terhadap virulensi *M. tuberculosis*, yaitu *early secreted antigenic target* dengan berat molekul 6 kDa (ESAT6) dan *culture filtrate protein* dengan berat molekul 10 kDa (CFP10).^{7,8}

IGRA: Prinsip Pemeriksaan

Hasil penelitian menghasilkan dua uji komersial yang telah dipasarkan secara luas dan juga telah tersedia di Indonesia, yaitu QuantiferON-TB (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) dan T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK). Perbedaan utama terletak pada metode dan bahan pemeriksaan. QuantiferON®-TB menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan spesimen *whole blood*, sedangkan T-SPOT.TB® menggunakan metode *enzyme linked immunospot* (ELISPOT) dengan spesimen *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC).^{3,4,9}

Pemeriksaan Quantiferon®-TB Gold In-Tube (QTF-IT) terdiri atas 2 tahap. Tahap pertama adalah inkubasi darah utuh dengan antigen

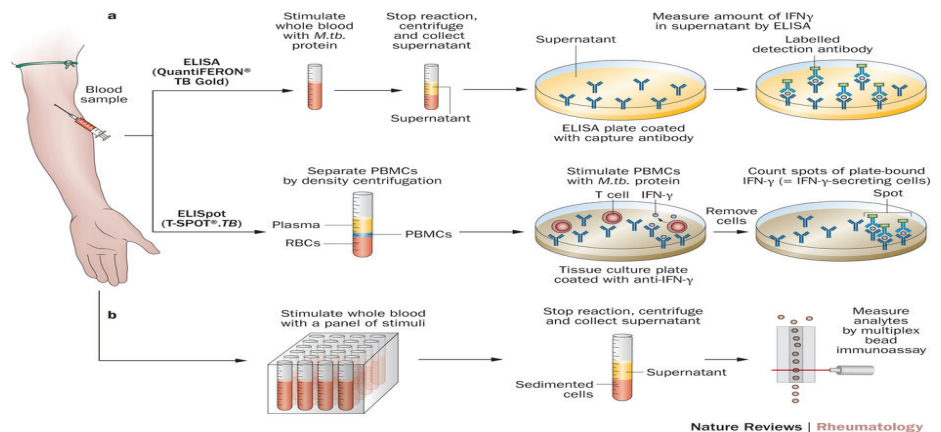
spesifik TB dan antigen kontrol fungsi imun, baik kontrol positif (mitogen) maupun kontrol negatif. Tahap berikutnya adalah deteksi IFN-g secara cepat menggunakan ELISA *sandwich*.¹¹

Cara kerja QTF-IT secara singkat adalah sebagai berikut. Darah pasien diambil menggunakan *wing needle* kemudian dimasukkan ke dalam 3 tabung berisi kontrol Nil, TB antigen, dan mitogen, dengan volume masing-masing 0,8 – 1,2 mL. Setelah itu, kocok masing-masing tabung secara kuat selama 5-10 detik untuk memastikan bahwa isi tabung telah tercampur baik. Tahap pengocokan ini merupakan bagian dari proses analitik yang harus dikerjakan secara tepat. Setelah itu dilanjutkan dengan inkubasi selama 16-24 jam pada suhu 37°C. Pasca-inkubasi, tabung disentrifus dengan kecepatan 2000-3000 g selama 15 menit. Supernatan (plasma) diambil untuk dideteksi kadar IFN-g nya menggunakan metode ELISA *sandwich*. Hasil positif atau negatif ditentukan

berdasarkan *cut off* (Gambar 3).¹¹

Berbeda dari QTF-IT, bahan pemeriksaan T-SPOT.TB harus berupa PBMC. Darah pasien diambil dan dimasukkan ke dalam tabung dengan antikoagulan heparin (tabung vakum bertutup warna hijau). Proses separasi PBMC dapat dilakukan melalui beberapa prosedur berbasis FICOLL® yang telah divalidasi oleh pabrik, yaitu metode standar, tabung Leucosep®, dan Cell Preparation Tubes (CPT™) dari Becton Dickinson. Metode yang lazim dikerjakan di Indonesia adalah metode tabung Leucosep karena relatif mudah.

Darah dimasukkan ke dalam tabung Leucosep lalu disentrifus. Setelah disentrifus, sel darah merah akan terjebak di dasar tabung, sedangkan PBMC terdapat di lapisan keruh di atas lapisan FICOLL. Supernatan ini dipindahkan ke tabung lain, ditambah media kultur, dan disentrifus kembali. Proses ini bertujuan untuk mendapatkan PBMC yang bersih dan menghilangkan partikel sel yang dapat mengganggu pembacaan. Setelah disentrifus, supernatan dibuang, sedimen disisakan. Sedimen ini merupakan suspensi PBMC yang selanjutnya dilakukan penghitungan jumlah sel yang dapat dilakukan secara manual atau otomatis menggunakan *hematology analyzer*. Tahapan inilah yang vital dalam pengerjaan T-SPOT.TB. Dibutuhkan sebanyak + 1 juta PBMC (250.000 sel per sumur) per pasien untuk hasil yang optimal. Pada keadaan defisiensi sel imun berat seperti pada HIV, darah pasien harus diambil lebih banyak agar dapat mencapai jumlah PBMC tersebut. Selanjutnya PBMC dimasukkan ke dalam empat sumur berisi dua macam antigen spesifik TB, kontrol negatif, dan kontrol positif (mitogen), lalu diinkubasi selama 16-20



Gambar 3. Prinsip pemeriksaan Quantiferon® TB Gold (ELISA) dan T-SPOT.TB® (ELISPOT).¹⁰



jam di dalam inkubator CO₂. Pasca-inkubasi, sumur dicuci untuk membuang sel, kemudian dilakukan serangkaian metode ELISA untuk mendeteksi IFN-g dalam bentuk spot. Spot inilah yang dihitung dan dikonversi menjadi hasil positif atau negatif berdasarkan *cut off* jumlah spot yang telah ditentukan (Gambar 3).¹²

Perbedaan antara kedua pemeriksaan tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Peranan IGRA pada Berbagai Kasus

1. TB Aktif

Dari kajian metaanalisis terhadap 124 penelitian disimpulkan bahwa IGRA lebih superior dibandingkan TST untuk deteksi TB aktif, dengan *pooled* sensitivitas 70% (TST), 81% (QTF-IT), dan 87,5% (T-SPOT.TB). Sensitivitas 81% artinya dari 100 orang yang benar-benar sakit TB aktif, hanya 81 orang yang IGRA-nya positif (positif benar) dan 19 orang IGRA-nya negatif (negatif palsu). Perlu diingat bahwa penelitian-penelitian tersebut dilakukan di negara maju. IGRA juga dikatakan lebih menguntungkan dibandingkan TST jika diterapkan pada negara maju.¹³

2. TB Laten (LTBI)

Beberapa negara di Eropa dan Amerika secara resmi telah menggunakan IGRA sebagai sarana diagnosis TB laten. Sarana diagnostik TB laten yang baik adalah mampu secara tepat memprediksi risiko seseorang akan berkembang atau tidak berkembang menjadi TB. Kendala dalam menentukan akurasi diagnosis baik IGRA maupun TST adalah tidak adanya baku emas untuk diagnosis TB laten. Dari metaanalisis terhadap 60 penelitian, didapatkan empat *outcome*, yaitu spesifisitas, nilai prediksi negatif (NPN) pada pasien TB aktif, NPN terhadap progresivitas TB, dan nilai prediksi positif (NPP) terhadap progresivitas TB.¹⁴

Pooled spesifisitas IGRA untuk TB laten adalah 98% (T-SPOT.TB) dan 100% (QTF-IT).¹⁴ Spesifisitas 98% artinya dari 100 orang yang bukan TB (risiko infeksi TB sangat rendah), ada 98 orang yang hasil IGRA-nya negatif (negatif benar), dan 2 orang yang positif (positif palsu). *Pooled* NPN pada pasien dengan TB aktif adalah 94% (T-SPOT TB) dan 88% (QTF-IT).¹⁴ NPN 94% artinya dari 100 orang tersangka TB aktif yang dilakukan tes IGRA didapatkan hasil negatif, 94 orang di antaranya benar-benar bukan TB. Dengan kata lain apabila seorang

Tabel 2. Perbedaan antara T-SPOT.TB dan Quantiferon.

	T-SPOT.TB	QTF-IT
Antigen yang digunakan	ESAT6 CFP10	ESAT6 CFP10 TB7.7
Metode	ELISPOT	ELISA
Spesimen pemeriksaan	PBMC	Whole blood
Waktu yang dibutuhkan untuk mendapatkan hasil	24 jam	24 jam
Sitokin yang diperiksa	IFN- γ	IFN- γ
Tujuan pemeriksaan	Menghitung jumlah spot IFN- γ	Menentukan nilai <i>optical density</i> produksi IFN- γ
Keluaran yang diukur	Jumlah sel T yang memproduksi IFN- γ	Kadar plasma IFN- γ yang diproduksi oleh sel T
Unit pembacaan	Spot forming cells IFN- γ	IU/mL
Kontrol internal pemeriksaan	Ada	Ada

tersangka TB aktif diperiksa IGRA lalu hasilnya negatif, terdapat 94% kemungkinan dia bukan TB. *Pooled* NPN progresivitas TB adalah 99,8% (QTF-IT) dan 97,8% (T-SPOT.TB).¹⁴ NPN 99% artinya dari 100 orang yang diskринing LTBI didapatkan hasil negatif, 99 orang di antaranya tidak berkembang menjadi TB aktif. *Pooled* NPP IGRA terhadap progresivitas TB aktif adalah 3,3-10% (T-SPOT.TB) dan 2,8-14,3% (QTF-IT).¹⁴ NPP 3% artinya dari 100 orang yang pada skrining LTBI didapatkan IGRA positif kemudian tidak (atau menolak) diberi terapi preventif, 3 orang di antaranya berkembang menjadi TB aktif. Perlu diingat bahwa nilai diagnostik NPN dan NPP dipengaruhi oleh prevalensi penyakit pada suatu daerah.

3. Anak-anak

Dari kajian metaanalisis terhadap 37 penelitian disimpulkan bahwa IGRA dapat meningkatkan ketepatan diagnosis TB hanya pada anak imunokompeten berusia lebih dari 5 tahun pada populasi berpenghasilan tinggi. Dengan kondisi demikian pun, sensitivitas IGRA hanya 67-86%, artinya IGRA tidak dapat menyingkirkan ataupun memastikan diagnosis TB. Sama halnya dengan TST, interpretasi hasil IGRA juga terbilang sulit. Beberapa peneliti menyarankan penggunaan TST dan IGRA secara bersamaan untuk meningkatkan sensitivitas diagnosis hingga 90%, namun hal ini masih kontroversial. Spesifisitas IGRA lebih tinggi pada negara berpenghasilan tinggi dibanding pada negara berpenghasilan rendah.¹⁵

4. Individu dengan HIV

Akurasi IGRA cukup rendah, baik untuk memastikan maupun menyingkirkan diagnosis TB aktif pada individu dewasa

dengan HIV. Dari 38 penelitian didapatkan sensitivitas dan spesifisitas QTF-IT sebesar 61% dan 72%, sedangkan pada T-SPOT.TB adalah 65% dan 70%. Angka *indeterminate* sebesar 8,2% untuk QTF-IT dan 5,9% untuk T-SPOT.TB. Angka ini menjadi lebih besar pada daerah endemis HIV, yaitu 12% (QTF-IT) dan 7,7% (T-SPOT.TB), jika dibandingkan pada daerah endemisitas sedang-menengah, yaitu 3,9% (QTF-IT) dan 4,3% (T-SPOT.TB). Selain itu, angka *indeterminate* juga makin besar pada individu dengan jumlah sel T CD4+ <200 (11,6% untuk QTF-IT dan 11,4% untuk T-SPOT.TB) dibandingkan dengan individu dengan jumlah sel T CD4+ >200 (3,1% untuk QTF-IT dan 7,9% untuk T-SPOT.TB).¹⁶

5. Pekerja Kesehatan

Pada tahun 2005, *Centers for Disease Control* (CDC) mengeluarkan pedoman pemeriksaan rutin tahunan bagi petugas kesehatan di Amerika, yaitu mengganti TST dengan QTF-IT. Pada tahun 2010 T-SPOT.TB juga telah mendapat persetujuan untuk hal serupa. Bertentangan dengan hal tersebut, Kanada tidak merekomendasikan penggunaan IGRA untuk pemeriksaan rutin pekerja kesehatan. Seiring berjalannya implementasi program, didapatkan fakta bahwa positivitas QTF-IT cukup tinggi, angka konversi (perubahan dari negatif menjadi positif) dan reversi (perubahan dari positif menjadi negatif) juga cukup tinggi pada pemeriksaan serial, menandakan bahwa reproduibilitas QTF-IT buruk. Angka konversi dilaporkan mencapai 15%, lebih tinggi dari angka konversi TST dan risiko terinfeksi TB itu sendiri. Tujuan pemeriksaan rutin bagi petugas kesehatan ini adalah untuk menentukan apakah petugas kesehatan perlu mendapat terapi preventif TB. Perlu diingat



bahwa penentuan pemberian terapi preventif tidak cukup hanya berdasarkan hasil IGRA, namun harus memperhatikan hasil TST (jika ada), riwayat TB, serta risiko paparan TB.¹⁷

Penggunaan IGRA di Indonesia: Ya atau Tidak?

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), Indonesia tergolong negara berkembang berpenghasilan rendah sampai menengah dengan prevalensi TB dan HIV yang tinggi. Sejauh ini belum ada pedoman resmi dari Kementerian Kesehatan mengenai penggunaan IGRA. Pada tahun 2011, WHO mengeluarkan pernyataan kebijakan mengenai penggunaan IGRA pada negara berpenghasilan rendah dan menengah. Rekomendasi tersebut didasarkan pada *systematic review* sejumlah penelitian IGRA yang dikerjakan di negara berpenghasilan rendah-menengah serta prevalensi TB/HIV yang tinggi. Beberapa rekomendasi yang diberikan antara lain:¹⁸

■ IGRA untuk diagnosis TB aktif (*strong recommendation*)
 IGRA (dan TST) sebaiknya tidak digunakan pada negara berpenghasilan rendah-menengah, baik untuk diagnosis TB paru maupun ekstraparu pada individu dewasa termasuk

dengan HIV, untuk mencegah pengobatan yang tidak perlu. Hal ini disebabkan tingginya angka positif palsu akibat rendahnya spesifisitas IGRA (dan TST) pada kondisi ini.

■ IGRA pada anak-anak (*strong recommendation*)

IGRA tidak dapat menggantikan TST untuk diagnosis TB laten ataupun TB aktif pada anak-anak, apapun status HIV-nya. Perlu dipertimbangkan adanya bahaya tambahan bagi anak-anak terkait pengambilan darah serta isu lain, khususnya biaya.

■ IGRA pada individu dengan HIV (*strong recommendation*)

IGRA tidak dapat menggantikan TST untuk diagnosis TB laten pada individu dengan HIV. Rekomendasi ini juga berlaku untuk anak dengan HIV positif.

■ IGRA untuk penapisan tenaga kesehatan (*strong recommendation*)

IGRA tidak direkomendasikan untuk digunakan dalam program penapisan tenaga kesehatan. IGRA untuk penapisan kontak dan investigasi wabah (*strong recommendation*)

IGRA tidak dapat menggantikan TST untuk penapisan infeksi TB laten pada kontak anak ataupun dewasa, atau pada investigasi wabah.

■ Nilai prediktif IGRA (*strong recommendation*)

Baik IGRA maupun TST tidak dapat digunakan untuk memprediksi individu yang berisiko mengalami TB aktif.

SIMPULAN

IGRA memiliki banyak keunggulan dibandingkan TST, khususnya pada individu dengan riwayat vaksinasi BCG dan rendahnya angka kunjungan kedua untuk pembacaan hasil TST. IGRA tidak dapat membedakan infeksi TB aktif ataupun TB laten. Saat ini terdapat 2 platform komersial IGRA yang tersedia di dunia dan juga Indonesia, yaitu Quantiferon® dan T-SPOT.TB®. Dari uji diagnostik IGRA pada berbagai kasus tampaknya peranan IGRA menjadi lebih besar apabila diaplikasikan pada *low prevalence setting* dibandingkan *high prevalence setting*. Belum ada pedoman resmi dari Kementerian Kesehatan mengenai penggunaan IGRA, oleh karena itu pemanfaatan dan indikasi pemeriksaan IGRA di Indonesia sebaiknya mengacu pada *Statement Policy* dari WHO tahun 2011 mengenai penggunaan IGRA bagi negara berpenghasilan rendah hingga menengah. Mengingat harganya yang tergolong mahal, saat ini penggunaan IGRA di Indonesia masih terbatas pada sektor privat.

KETERANGAN :

■ Penulis tidak memiliki afiliasi atau keterlibatan dalam hal finansial ataupun non-finansial dengan organisasi atau perusahaan terkait materi produk apapun yang dibahas dalam naskah. Hal ini termasuk pekerjaan, konsultasi, honorarium, kepemilikan saham atau opsi, kesaksian ahli, hibah atau paten yang diterima atau tertunda, ataupun royalti. tidak ada bantuan penulisan yang digunakan dalam produksi naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA :

1. World Health Organization. Global tuberculosis report [Internet]. 2013 [cited 2014 May 13]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. World Health Organization. Indonesia: Tuberculosis country profile [Internet]. 2012 [cited 2014 May 12]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
3. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection [Internet]. 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1
4. 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.
5. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120(4):213-32.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p.351-5.
7. Abdallah AM, Gey van Pittius NC, Champion PA, Cox J, Luirink J, Vandenbroucke-Grauls CM, et al. Type VII secretion—mycobacteria show the way. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(11): 883-91.
8. Forellad MA, Klepp LI, Gioffre A, Sabio y Garcia J, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence* 2013;4(1):3-66.
9. Ritz N, Curtis N. Novel concepts in the epidemiology, diagnosis and prevention of childhood tuberculosis. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:1-8.
10. Ermann J, Rao DA, Teslovich NC, Brenner MB, Raychaudhuri S. Immune cell profiling to guide therapeutic decisions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(9):541-51.
11. Anonymous. QuantiFERON® TB Gold (In Tube Method) the whole blood IFN-gamma test measuring responses to ESAT-6, CFP-10, and TB7.7 peptide antigens [Package Insert]. Victoria: Cellestis; 2006.
12. Anonymous. T-SPOT®.TB, an aid in the diagnosis of tuberculosis infection, 96-well plate format [Package Insert]. Oxon: Oxford Immunotec; 2007.
13. Diel R, Lodenkemper R, Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active TB: A metaanalysis. *Chest* 2010;137(4):952-68.



14. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-g release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(1):88-9.
15. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: A 2013 update. *BMC Infectious Diseases* 2014;14(Suppl 1):6.
16. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: A systematic review and meta analysis. *PLoS ONE* 2012; 7(3): e32482.
17. Pai M, Elwood K. Interferon-gamma release assays for screening of health care workers in low tuberculosis incidence settings: Dynamic patterns and interpretational challenges. *Can Respir J.* 2012;19(3):81-3.
18. World Health Organization. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries; policy statement [Internet]. 2013 [cited 2015 May 14]. Available from: http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf

CME

Serap ilmunya, Raih SKP-nya
www.kalbemed.com/CME.aspx