

BAB II

LANDASAN TEORI

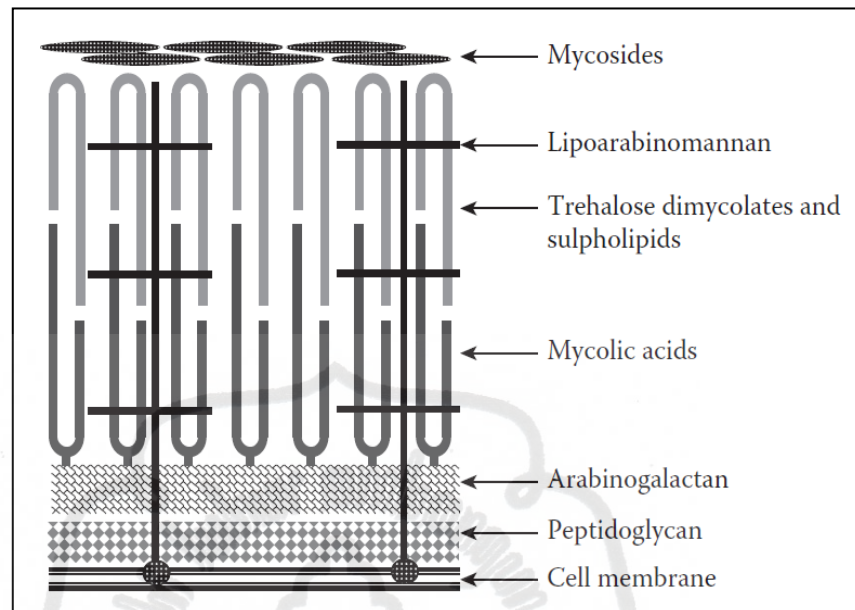
A. INFEKSI TB LATEN

1. Definisi

Infeksi tuberkulosis laten adalah respon imun yang menetap terhadap stimulasi antigen MTB tanpa adanya bukti TB aktif secara klinis. Infeksi tuberkulosis laten merupakan suatu keadaan dimana seseorang terinfeksi bakteri *M.tuberculosis* tetapi tidak menimbulkan tanda dan gejala klinis serta gambaran foto toraks yang normal dengan hasil uji imunologik seperti uji tuberkulin atau *interferon gamma release assays* (IGRA) positif.¹²

2. Patogenesis

Mycobacterium tuberculosis adalah kuman gram positif, bentuk batang, tidak berspora, tidak memiliki kapsul, pertumbuhannya lambat, dan membelah diri setiap 18-24 jam pada suhu optimal. *Mycobacterium tuberculosis* berukuran 0,6 milimeter (mm), tebal 0,3-0,6 mm dan panjang 1-4 mm. Dinding *mycobacterium tuberculosis* merupakan struktur yang kompleks yang terdiri dari asam mikolat yaitu asam lemak alifatik yang memiliki panjang 60-90 rantai karbon, *complex waxes*, trehalosa dimikolat (*cord factor*), *mycobacterial sulfolipids*, dan polisakarida. Gambar menjelaskan struktur MTB.^{12,13}



Gambar 1. Gambar menjelaskan dinding sel mycobacterium tuberculosis.

Dikutip dari
(13)

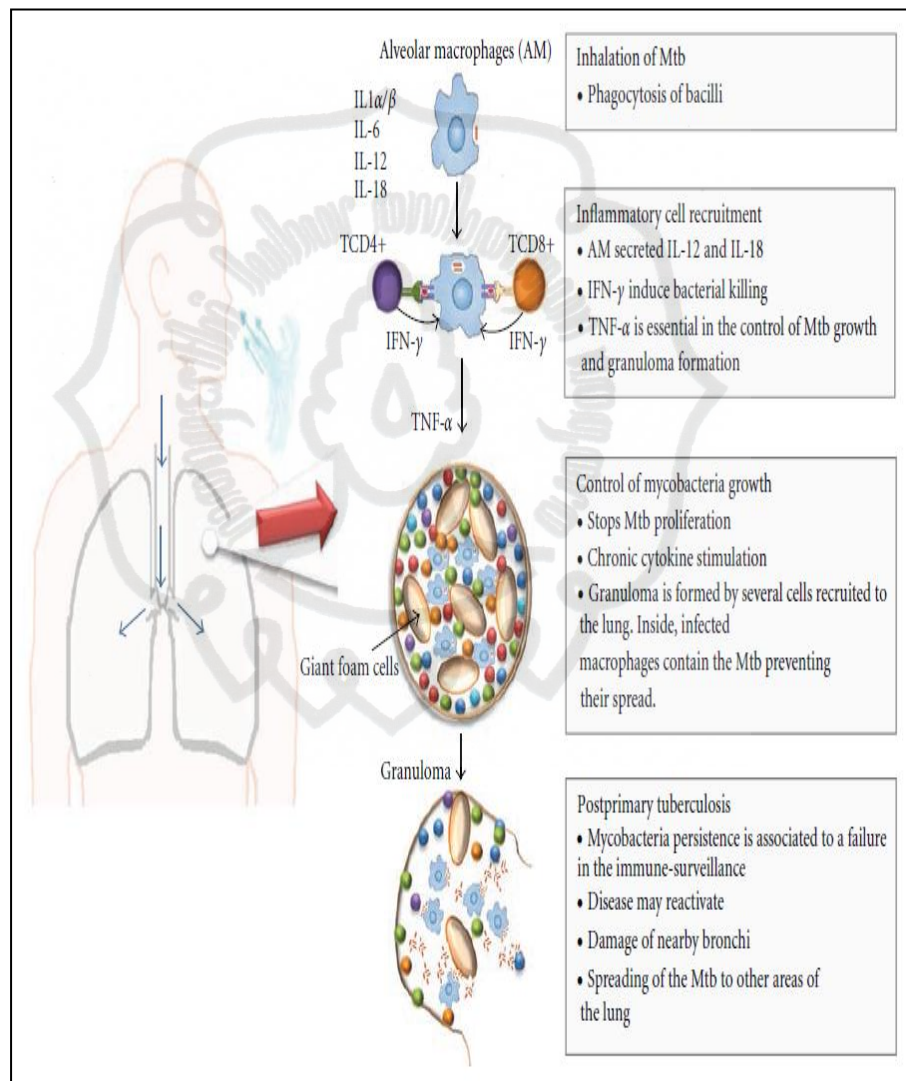
Patogenesis tuberkulosis dimulai dari terinhalasinya kuman *M.Tb* sampai akibat yang ditimbulkan di jaringan paru atau luar paru. Keadaan pada jaringan paru ditentukan beberapa faktor seperti imunitas, virulensi strain *M. Tb*, faktor komrbid, dan terapi yang didapatkan. Patogenesis TB secara garis besar mengalami empat tahap yaitu terinhalasinya kuman *M. Tb*, munculnya sel inflamasi, kontrol proliferasi kuman *M. Tb*, tuberkulosis post primer.

Masuknya kuman *M.Tb* yang ditularkan secara droplet masuk ke dalam saluran napas sampai ke alveoli. Droplet yang mengandung *M.Tb* ditangkap oleh makrofag alveolar yang berfungsi sebagai pertahanan pertama paru. Makrofag alveolar akan melepaskan sitokin proinflamasi seperti *interferon gamma* ($\text{IFN-}\gamma$) yang akan menghambat pertumbuhan kuman *M.Tb* dan menyebabkan terjadinya fusi lisosom.¹⁴

Kuman M. Tb yang belum tereliminasi oleh mekanisme pertahanan awal makrofag alveolar dan sel dendritik akan merangsang untuk menghadirkan mediator imunitas seperti *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α), *interleukin* (IL) 6, IL-12p80, IL-1 α , dan IL-1 β yang akan mengaktifasi makrofag untuk menginduksi pemusnahan kuman M. Tb. Interferon gamma adalah sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh sel T *cluster of differentiation* 4+ (CD4+) dan (CD8+), yang diketahui diaktifasi sel *natural killer* (NK) sebagai respon pada IL-12 dan IL-18 yang diproduksi oleh makrofag alveolar dan sel dendritik. Efek lokal inflamasi paru terjadi karena rangsangan oleh proliferasi M. Tb, sel inflamasi perifer termasuk sel monosit, neutrofil, dan sel dendritik yang dihasilkan oleh paru. Sel dendritik diaktifkan oleh jalur *toll like receptor* (TLR) dan sel monosit akan berdiferensiasi ke makrofag efektor yang akan menghasilkan substansi mikrobisidal termasuk TNF- α , yang berkontribusi pada pertumbuhan M. Tb dan pembentukan granuloma.

Fase selanjutnya yaitu adanya penghambatan proliferasi dari kuman M. Tb dengan pembentukan granuloma. Perangsangan sitokin akan menghasilkan makrofag untuk berdiferensiasi ke dalam sel epiteloid yang akan bergabung menjadi *giant cells*. Struktur granuloma terdiri dari agregasi sel T dan makrofag terinfeksi yang mengandung kuman M. Tb untuk mencegah penyebaran. Sitokin proinflamasi yang memegang peranan penting dalam menjaga formasi dan stabilitas granuloma adalah IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-17, IL-23, dan adanya kemokin inflamasi yang dibutuhkan untuk pembentukan granuloma. Mekanisme ini diikuti dengan pembentukan infeksi TB primer lokal atau bisa menjadi stabil atau disebut juga infeksi laten. Tahap terakhir yaitu tuberkulosis post primer yang terjadi karena kuman M. Tb gagal dieliminasi yang dihubungkan karena

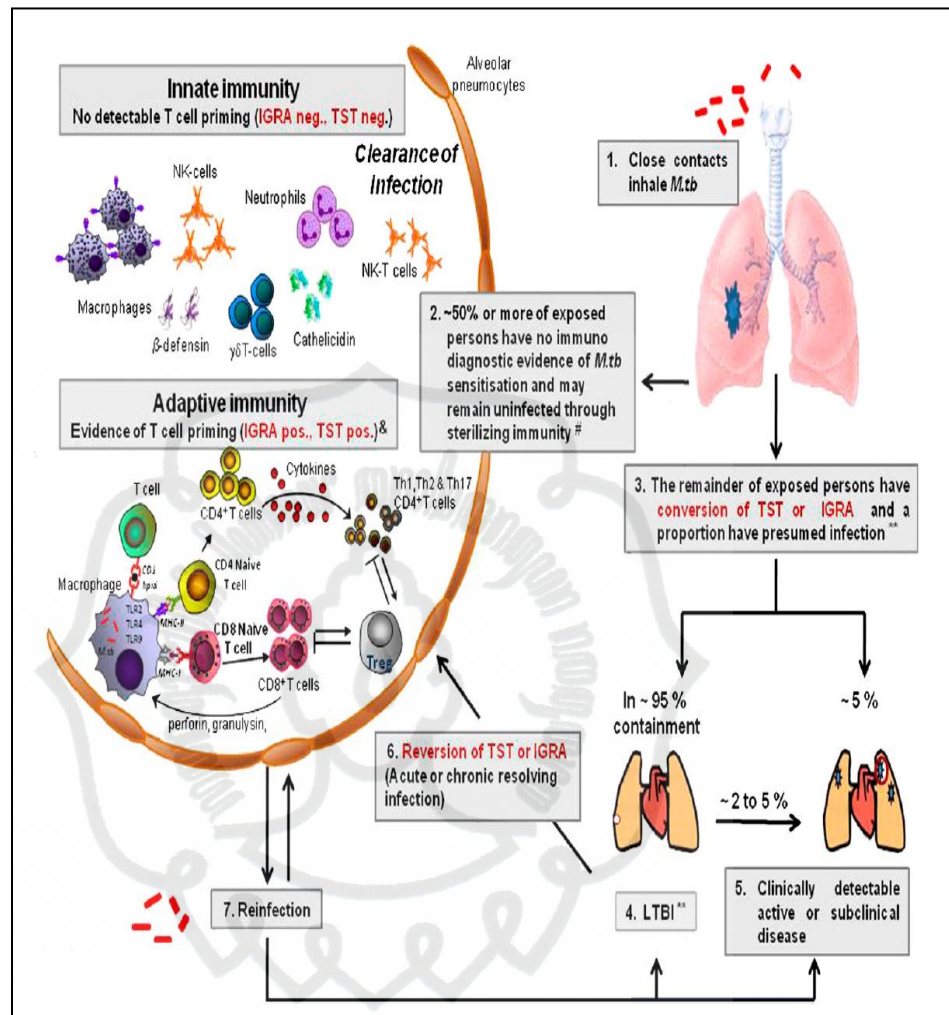
gagalnya sistem imunologi, terjadinya reaktifasi atau terjadinya kerusakan disekitar bronkus yang akan menyebar ke tempat lain di luar paru.¹⁵ Gambar dua dan tiga menjelaskan patogenesis dan imunopatogenesis tuberkulosis.



Gambar 2. Patogenesis TB. Patogenesis TB dibagi empat tahapan yaitu, inhalasi M. Tb ke dalam saluran napas, pengadaan sel inflamasi, kontrol proliferasi M. Tb, dan tuberkulosis post primer.

Keterangan: IL=interleukin; TNF- α = tumor necrosis factor-alpha; IFN- γ = interferon gamma

Dikutip dari (15)



Gambar 3. Immunopatogenesis TB paru. *Mycobacterium tuberculosis* terinhalasi ke alveoli paru. 1). Infeksi akan tereliminasi; 2). Aktifnya mekanisme imunitas *innate* atau *adaptive* (mekanisme ini bisa dilihat dari hasil pemeriksaan tes imunodiagnostik seperti *tuberculin skin test* (TST) dan *interferon gamma release assay* (IGRA)); 3). Infeksi bisa menjadi infeksi tuberkulosis laten (ITBL); 4). TB aktif pada persentase kecil; 5). Beberapa individu akan terjadi penyembuhan infeksi; 6). Individu yang infeksiusnya telah hilang; 2). Reinfeksi, tergantung imunitas pejamu atau infeksi bisa hilang atau menjadi ITBL; 4). TB aktif. Immunopatogenesis ini dipengaruhi beberapa faktor yaitu genetik pejamu, strain M.Tb dan komorbid (HIV, diabetes, malnutrisi, dan lain-lain).

Keterangan: NK= *natural killer*; TLR= *toll-like receptor*; Treg= *regulatory T cells*; CD= *cluster of differentiation*; Th= *T helper*; MHC= *major histocompatibility complex*.

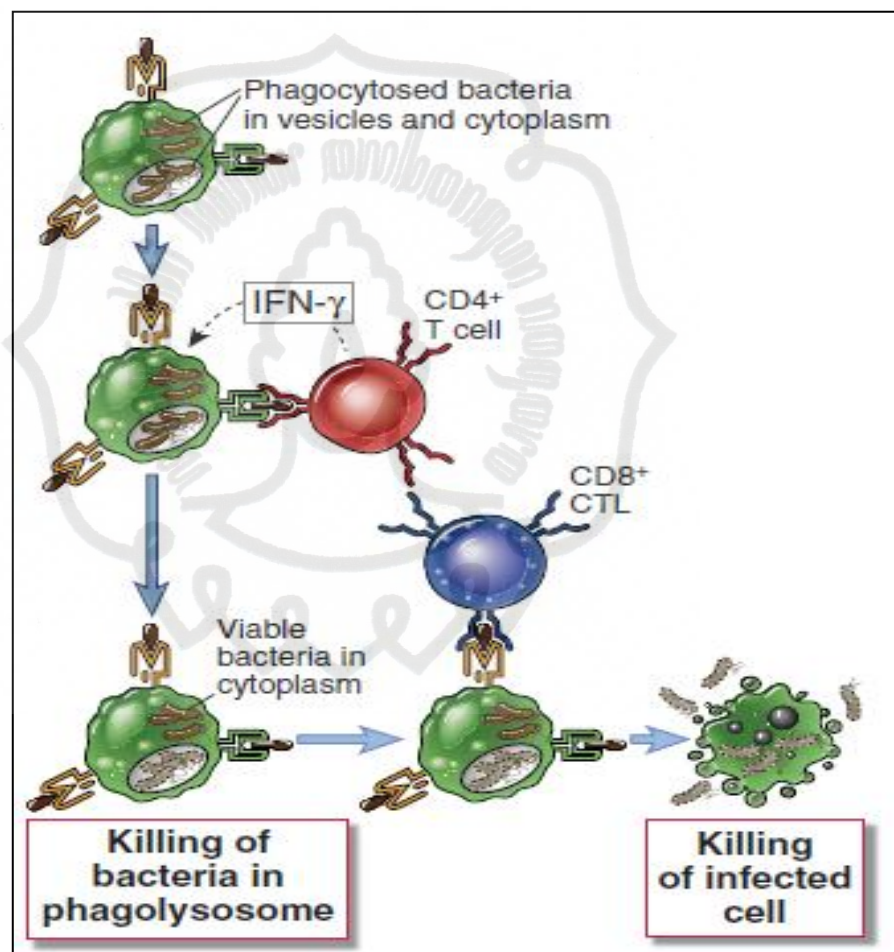
Dikutip dari (16)

3. Respon imunologi

Mycobacterium tuberculosis merupakan patogen intraseluler fakultatif aerob. *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk ke dalam tubuh akan menyebabkan respons imun *innate* yang diperantarai oleh fagosit dan *natural killer* (NK). Produk dari *M.tuberculosis* akan mengaktivasi sel NK untuk mensekresi IFN- γ yang bertujuan mengaktivasi makrofag. Fagosit awal yaitu neutrofil dan selanjutnya makrofag akan berusaha menghancurkan *M.tuberculosis*, namun tidak mampu mengatasi infeksi karena resisten terhadap enzim degradasi. Peran imunitas *innate* digantikan oleh imunitas adaptif yang bertujuan mengeradikasi infeksi seiring dengan perjalanan penyakit dan bertambahnya jumlah *M.tuberculosis*. Respons imun protektif utama secara intraseluler terhadap *M.tuberculosis* adalah imunitas yang diperantarai 2 sel T yang terdiri dari *cluster of differentiation 4* (CD4+) dan *cluster of differentiation 8* (CD8+). Sel T CD4+ akan merekrut fagosit dan mengaktifkannya melalui kerja ligan CD40 dan sitokin IFN- γ yang akan mengeliminasi *M.tuberculosis* dengan cara fagolisosom. *Mycobacterium tuberculosis* yang mampu lepas dari fagosom dan masuk ke sitoplasma sel terinfeksi akan membuat *M.tuberculosis* tidak lagi peka terhadap mekanisme mikrobisidal fagosit. *Mycobacterium tuberculosis* akan mengeradikasi sel yang terinfeksi melalui kerja sel T CD8+ yang disebut *cytotoxic T lymphocyte* (CTL).^{17,18}

Aktivasi sel T menyebabkan ekskresi berbagai sitokin seperti IFN- γ dan TNF yang bertujuan mengaktivasi makrofag, meningkatkan kemampuan fagositosis, dan sebagai 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 yaitu enzim lisosom dan *reactive*

oxygen species (ROS). Pembentukan granuloma akan diikuti proses nekrosis dan fibrosis jaringan yang akan menyebabkan kerusakan jaringan sehingga timbul gejala klinis infeksi TB. *Mycobacterium tuberculosis* dapat bertahan di dalam makrofag selama bertahun-tahun dan dapat mengalami reaktivasi kapan saja khususnya ketika respons imun tubuh tidak mampu lagi mengontrol infeksi.^{17,18}



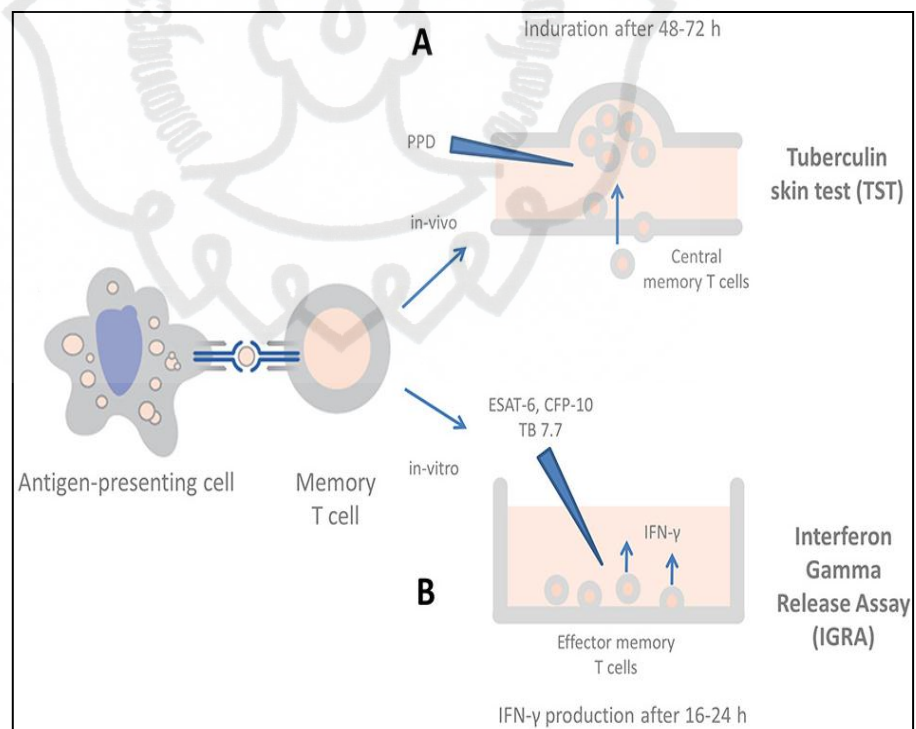
Gambar 4. Imunitas adaptif antara sel T CD4⁺ dan CD8⁺ melawan mikroba intra-seluler.

Keterangan: IFN-γ = *interferon gamma*; CTL = *cytotoxic T lymphocyte*; CD4⁺ = *cluster of differentiation 4*; CD8⁺ = *cluster of differentiation 8*.

Dikutip dari (18)

Tuberculin skin test dan IGRA memiliki mekanisme yang sama yaitu merangsang pelepasan sitokin oleh sel T setelah pemberian antigen tertentu. Sel T dari individu yang pernah

tersentisasi oleh antigen TB akan mensekresi sitokin (IFN- γ) apabila dipaparkan kembali dengan antigen TB. Perbedaan TST dan IGRA yaitu pada reaksi imunologi dan antigen yang digunakan, dimana proses imunologi TST terjadi secara *in vivo* sedangkan pada IGRA terjadi secara *in vitro*. Perbedaan lainnya pada antigen yang digunakan, pada TST digunakan *purified protein derivative* (PPD) untuk menstimulasi sel sedangkan pada IGRA digunakan antigen spesifik TB seperti *early secreted antigen target* 6 kilodalton (kDa) (ESAT-6) dan *culture filtrate protein*-10 kDa (CFP-10), dan TB7.7. Paramater yang digunakan pada TST adalah besarnya diameter indurasi kulit, sedangkan pada IGRA pengukuran kadar IFN- γ yang disekresi oleh sel T.^{9,15}



Gambar 5. Dasar *Tuberculin Skin Test* dan *Interferon Gamma Release Assay*.

Mekanisme TST dan IGRA menstimulasi pelepasan sitokin oleh sel T setelah pemberian antigen yang berbeda.

Dikutip dari (19)

4. Faktor Risiko ITBL

Infeksi tuberkulosis laten dapat terjadi pada semua individu yang terpapar kuman MTB, terutama pada kelompok yang status imunologinya rendah, dan kelompok tertentu. Infeksi tuberkulosis laten memiliki risiko besar terjadinya TB aktif atau reaktivasi. Faktor risiko terpenting dalam proses reaktivasi adalah status imunitas. Identifikasi risiko berkembangnya ITBL menjadi penyakit TB aktif dibagi menjadi dua yaitu orang yang memiliki peningkatan paparan terhadap penderita TB aktif dan orang dengan kondisi klinis atau faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan risiko ITBL menjadi TB aktif.^{12,20}

WHO telah merekomendasikan definisi kontak dalam dua populasi berisiko tinggi: anak-anak berusia 5 tahun dan orang yang hidup dengan, atau berisiko tinggi, infeksi HIV. WHO juga telah meluncurkan standar internasional pertama untuk penyelidikan kontak pasien dengan TB infeksi.²¹ Paparan dapat didefinisikan dan dibagi menjadi paparan dekat seperti berbagi ruang hidup atau ruang kerja umumnya mudah diidentifikasi dan dikuantifikasi. Sedangkan paparan kasual, seperti transportasi umum atau dalam situasi sosial, mungkin tidak dapat diidentifikasi. Kontak rumah tangga adalah seseorang yang berbagi ruang tertutup yang sama untuk satu atau beberapa malam atau untuk waktu yang sering atau diperpanjang selama hari dengan kasus indeks selama 3 bulan sebelum dimulainya episode pengobatan TB.²²

Identifikasi risiko ITBL menjadi TB aktif dapat dilihat pada tabel satu.

Tabel 1. Identifikasi risiko terinfeksi TB dan ITBL.

Kelompok risiko terinfeksi TB atau ITBL	Kelompok risiko tinggi ITBL menjadi TB aktif
<ul style="list-style-type: none"> Kontak erat dengan pasien TB Infeksi TB aktif 	

aktif atau suspek TB	
<ul style="list-style-type: none"> • Berada pada tempat dengan risiko tinggi untuk terinfeksi TB misalnya lembaga pemasyarakatan, fasilitas perawatan jangka panjang, penampungan tuna wisma • Petugas kesehatan yang melayani pasien tuberkulosis • Bayi, anak-anak, dewasa muda terpajan dengan dewasa muda yang berisiko tinggi terinfeksi TB aktif 	<ul style="list-style-type: none"> • Bayi dan anak usia < 5 tahun • Pasien yang mendapatkan pengobatan imunoterapi, kortikosteroid sistemik, imunosupresi, transplantasi organ • Individu dengan riwayat infeksi tuberkulosis dalam 2 tahun terakhir • Individu tidak pernah mendapat pengobatan TB tetapi pada rontgen toraks terdapat fibrotik • Pasien diabetes melitus, silikosis, gagal ginjal kronik, leukemia, limfoma, kanker kepala, leher, paru.

Dikutip dari (12)

B. TUBERCULOSIS CONTACT INVESTIGATIONS

Tuberculosis contacts/kontak TB merupakan individu yang memiliki kontak dekat dengan pasien infeksi TB. Individu yang berisiko tinggi terhadap infeksi (sejalan dengan End TB strategy) kontak TB harus diselidiki secara sistematis dan aktif untuk infeksi dan penyakit TB. Intervensi semacam ini disebut *tuberculosis contact investigations*. Pemeriksaan pada Individu kelompok ini berkontribusi pada identifikasi dini TB aktif sehingga mengurangi angka keparahan dan mengurangi penularan *Mycobacterium tuberculosis* ke orang lain, dan identifikasi infeksi TB laten (LTBI) yang memungkinkan dilakukan tindakan pencegahan.²²

Individu dengan LTBI yang memiliki risiko lebih tinggi menjadi TB aktif dibagi dalam 2 kelompok besar:

- Individu yang memiliki kemungkinan terpapar lebih sering dengan penderita TB aktif.
- Individu yang memiliki kondisi klinis atau faktor lain sehingga berisiko berkembangnya TB aktif dari kondisi LTBI.^{9,22}

Program *tuberculosis contact investigations* atau investigasi individu yang kontak dengan penderita TB aktif yang efektif dan bersama program TB nasional dan layanan lain dapat menghasilkan nilai tennan kasus yang cukup besar. Perkiraan saat ini di dunia dimana 4 juta orang pertahun dengan hasil pemeriksaan mikrobiologis positif. Individu yang kontak erat (*close contact*) diasumsikan minimal 3 orang, maka WHO memperkirakan 2,5% atau 300.000 orang pertahun teridentifikasi menjadi individu kontak erat dengan penderita TB aktif.²² Cakupan definisi dari panduan WHO tentang *investigating contacts of tuberculosis* terdapat *household contact* dan *close contact*. *Household contact* adalah individu yang berbagi ruang tertutup yang sama untuk satu atau beberapa malam atau untuk waktu yang sering atau selama beberapa hari dengan kasus TB atau tersangka TB dalam jangka waktu 3 bulan sebelum dimulainya episode pengobatan.^{21,22}

Close contact adalah individu yang tidak tinggal dalam tempat tinggal yang sama, tetapi berbagi ruang tertutup seperti tempat berkumpul sosial, tempat kerja atau fasilitas, untuk beberapa waktu dengan penderita kasus TB dalam kurun waktu 3 bulan sebelum dimulainya episode pengobatan.²² Paparan di luar rumah kemungkinan besar menghasilkan paparan menyerupai situasi paparan rumah tangga. Penelitian molekuler di Meksiko dan Afrika Selatan menunjukkan bahwa penularan mungkin terjadi di lingkungan sosial seperti bar, kafe dan di fasilitas seperti lembaga pemasyarakatan dan rumah sakit. Tempat-tempat tersebut sulit untuk diidentifikasi dan memerlukan pengetahuan tentang budaya dan pola

perilaku untuk fokus penyelidikan kontak.²² Individu yang berisiko terpapar pada orang dengan penyakit TB termasuk yang berikut:

- Kontak erat dengan penderita dengan penyakit TB.
- Individu bermigrasi dari daerah endemis TB di dunia
- Individu yang bekerja atau tinggal di fasilitas atau lembaga dengan penderita yang berisiko tinggi untuk TB, seperti rumah sakit yang merawat pasien TB, tempat penampungan tunawisma, lembaga pemasyarakatan, panti jompo, atau fasilitas tempat tinggal untuk pasien dengan infeksi HIV / AIDS.⁹

Tenaga kesehatan memiliki peranan penting dalam meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan yang maksimal kepada masyarakat. Tenaga kesehatan menurut undang-undang Republik Indonesia nomor 36 tahun 2014 adalah adalah setiap orang yang mengabdikan diri dalam bidang kesehatan serta memiliki pengetahuan dan atau keterampilan melalui pendidikan dibidang kesehatan yang untuk jenis tertentu memerlukan kewenangan untuk melakukan upaya kesehatan. Tenaga kesehatan juga termasuk orang yang bekerja di setiap fasilitas pelayanan kesehatan yang ada, dan memiliki kompetensi dibidang kesehatan. Tenaga kesehatan harus memiliki kualifikasi minimum Diploma Tiga kecuali tenaga medis. Tenaga kesehatan dikelompokkan kedalam tenaga medis (dokter), tenaga psikologi klinis, tenaga keperawatan, tenaga kebidanan, tenaga kefarmasian, tenaga kesehatan masyarakat, tenaga kesehatan lingkungan, tenaga gizi, tenaga keterampilan fisik, tenaga keteknisian medis, tenaga teknik biomedika, tenaga kesehatan tradisional, dan tenaga kesehatan lain. Tenaga kesehatan dalam melaksanakan tugasnya memiliki hak dan kewajibannya yaitu:²³

Hak tenaga kesehatan:

- a. Memperoleh perlindungan hukum sepanjang melaksanakan tugas sesuai standar profesi, standar pelayanan profesi, standar prosedur operasional

- b. Memperoleh informasi yang lengkap dan benar dari penerima pelayanan kesehatan atau keluarganya
- c. Menerima imbalan jasa, memperoleh perlindungan atas keselamatan dan kesehatan kerja, perlakuan yang sesuai dengan harkat dan martabat manusia, moral, kesusilaan, serta nilai agama
- d. Mendapatkan kesempatan untuk mengembangkan profesinya
- e. Menolak keinginan penerima pelayanan kesehatan yang bertentangan dengan standar profesi, kode etik, standar pelayanan, standar prosedur operasional, atau ketentuan peraturan perundang-undangan
- f. Memperoleh hak lain sesuai dengan peraturan perundang-undangan

Kewajiban tenaga kesehatan adalah:

- a. Memberikan pelayanan kesehatan sesuai dengan standar profesi, standar pelayanan profesi, standar prosedur operasional, dan etika profesi serta kebutuhan kesehatan penerima pelayanan kesehatan
- b. Memperoleh persetujuan dari penerima pelayanan kesehatan atau keluarganya atas tindakan yang akan diberikan
- c. Menjaga kerahasiaan kesehatan penerima pelayanan kesehatan
- d. Membuat dan menyimpan catatan dan atau dokumen tentang pemeriksaan, asuhan dan tindakan yang dilakukan
- e. Merujuk penerima pelayanan kesehatan ke tenaga kesehatan lain yang mempunyai kompetensi dan kewenangan yang sesuai.

Tenaga kesehatan merupakan kelompok orang yang mudah tertular oleh penyakit yang diderita oleh pasien termasuk infeksi M.Tb, hal ini dikarenakan tingkat kontak dengan pasien yang tinggi. Faktor risiko yang terjadi mungkin karena tidak berfungsinya sistem ventilasi udara yang baik, paparan selama prosedur induksi batuk, prosedur tindakan bronkoskopi, menggunakan perlindungan diri yang tidak memadai sesuai prosedur, HIV atau meningkatnya jumlah wisatawan dari negara-negara dengan angka prevalensi TB tinggi. Penelitian oleh Hernandez dan kawan-kawan di Chile menemukan 20 dari 76 individu (26,3%) mendapatkan

hasil positif menggunakan tes QTF-IT.⁷ Penelitian Demkow dkk di Polandia menunjukkan bahwa prevalensi ITBL di antara dokter bangsal TB adalah 34%, perawat 30% dan 50% di antara tenaga laboratorium.²⁴

Diagnosis Infeksi TB Laten

Diagnosis ITBL sampai saat ini masih sulit ditegakkan. Penegakan diagnosis ITBL penting untuk memastikan orang tersebut tidak memiliki TB aktif agar langkah pengobatan selanjutnya tidak salah. Diagnosis ITBL diambil berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan imunologis (uji tuberkulin atau IGRA), rontgen toraks, dan pemeriksaan sputum mikrobiologi sputum (BTA atau tes cepat molekuler).^{4,9}

Alur diagnosis ITBL sesuai PDPI dilakukan dengan anamnesis gejala TB aktif jika tidak ditemukan maka dilanjutkan dengan pemeriksaan uji tuberkulin atau IGRA. Hasil positif pada uji tuberkulin atau TST dilanjutkan dengan pemeriksaan rontgen toraks, dan jika hasil rontgen toraks tidak ditemukan kelainan maka diagnosis ITBL ditegakkan dan pasien diberikan terapi ITBL.⁴ Perbandingan antara ITBL dan TB aktif dijelaskan pada tabel dua.

Tabel 2 . Perbandingan ITBL dan penyakit TB aktif.

ITBL	TB aktif
Terdapat basil Mtb yang in aktif dalam jumlah sedikit.	Terdapat basil Mtb aktif dalam jumlah yang besar.
Basil Mtb tidak dapat menyebar ke organ lain.	Basil Mtb dapat menyebar ke organ lain.
Tidak merasa sakit, tetapi jika sakit bakteri menjadi aktif.	Merasa sakit dan memiliki gejala batuk, demam, penurunan berat badan.
Foto toraks biasanya normal	Foto toraks mungkin abnormal
Pemeriksaan BTA dan kultur sputum negatif.	Pemeriksaan BTA dan kultur sputum mungkin positif.
Diberikan terapi untuk mencegah berkembangnya TB aktif	Memerlukan terapi untuk penyakitnya
Tidak perlu isolasi respirasi	Perlu isolasi respirasi

Bukan kasus TB	Kasus TB
Dikutip dari (4,25)	

a. Anamnesis

Anamnesis adalah hal yang penting dalam menegakkan diagnosis ITBL, yaitu apakah pasien memiliki gejala klinis respiratorik dan sistemik untuk terjadinya TB aktif. Anamnesis yang lain yaitu pekerjaan, riwayat kontak dengan TB aktif atau pasien dengan HIV, riwayat penyakit sebelumnya dan riwayat pengobatan. Pasien yang dari awal memiliki gejala klinis harus dilakukan pemeriksaan TB aktif bukan alur ITBL, selain itu beberapa badan kesehatan tidak merekomendasikan pemeriksaan ITBL pada kelompok yang memiliki faktor risiko rendah terkena ITBL.

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada ITBL tidak ada yang khas. Pemeriksaan fisik pada ITBL biasanya tidak didapatkan kelainan

c. Pemeriksaan Imunologis

Pemeriksaan imunologis yang direkomendasikan dalam penegakkan diagnosis ITBL adalah uji tuberkulin atau TST (tuberculin skin test) dan IGRA. *Tuberculin skin test* dan IGRA memiliki mekanisme yang sama yaitu merangsang pelepasan sitokin oleh sel T setelah pemberian antigen tertentu. Sel T dari individu yang pernah tersentisasi oleh antigen TB akan mensekresi sitokin (IFN- γ) apabila dipaparkan kembali dengan antigen TB. Perbedaan TST dan IGRA yaitu pada reaksi imunologi dan antigen yang digunakan, dimana proses imunologi TST terjadi secara *in vivo* sedangkan pada IGRA terjadi secara *in vitro*.^{9,15}

Tabel 3. Perbedaan TST dan tes IGRA

Uji tuberkulin	IGRA
Sensitivitas populasi umum 75-89%	Sensitivitas populasi umum QFT 75-83%, T-Spot 90%
Spesifisitas populasi umum 85-95%	Spesifisitas populasi umum QFT >95%, T-Spot 88-95%

Spesifitas populasi tidak vaksinasi BCG 97%	Spesifisitas populasi tidak vaksinasi BCG QFT >95%, T- Spot 88%
Spesifisitas populasi vaksinasi BCG 60%	Spesifisitas populasi vaksinasi BCG QFT 96%, T-Spot 93%
Dua kunjungan	Satu kunjungan
Spesifitas yang rendah pada imunokompromise	Spesifisitas yang lebih tinggi pada imunokompromise
Terdapat variabilitas pembaca dalam inteprestasi	Variabilitas pembaca yang lebih rendah dalam interpretasi
Murah	Mahal
Sensitivitas dan spesifisitas sama dengan IGRA pada individu sehat, tidak vaksinasi BCG	Senditivitas dan spesifitas sama dengan uji tuberkulin pada individu sehat, tidak vaksinasi BCG
Pemeriksaan serial pada karyawan, sekolah, skrening rutin direkomendasikan	Test serial IGRA dapat bervariasi pada satu individu sehingga tidak boleh digunakan serial.
Tidak dapat membedakan TB aktif	Tidak dapat membedakan TB aktif
Diperkirakan 5-10% risiko menjadi TB aktif selama hidup	Signifikansi klinis dalam memprediksi penyakit TB aktif dapat dipastikan
Dapat diakses universal pada petugas kesehatan yang dilatih	Teknik pengambilan darah dan batasan waktu unuk analisis laboratorium membatasi lokasi pengujian

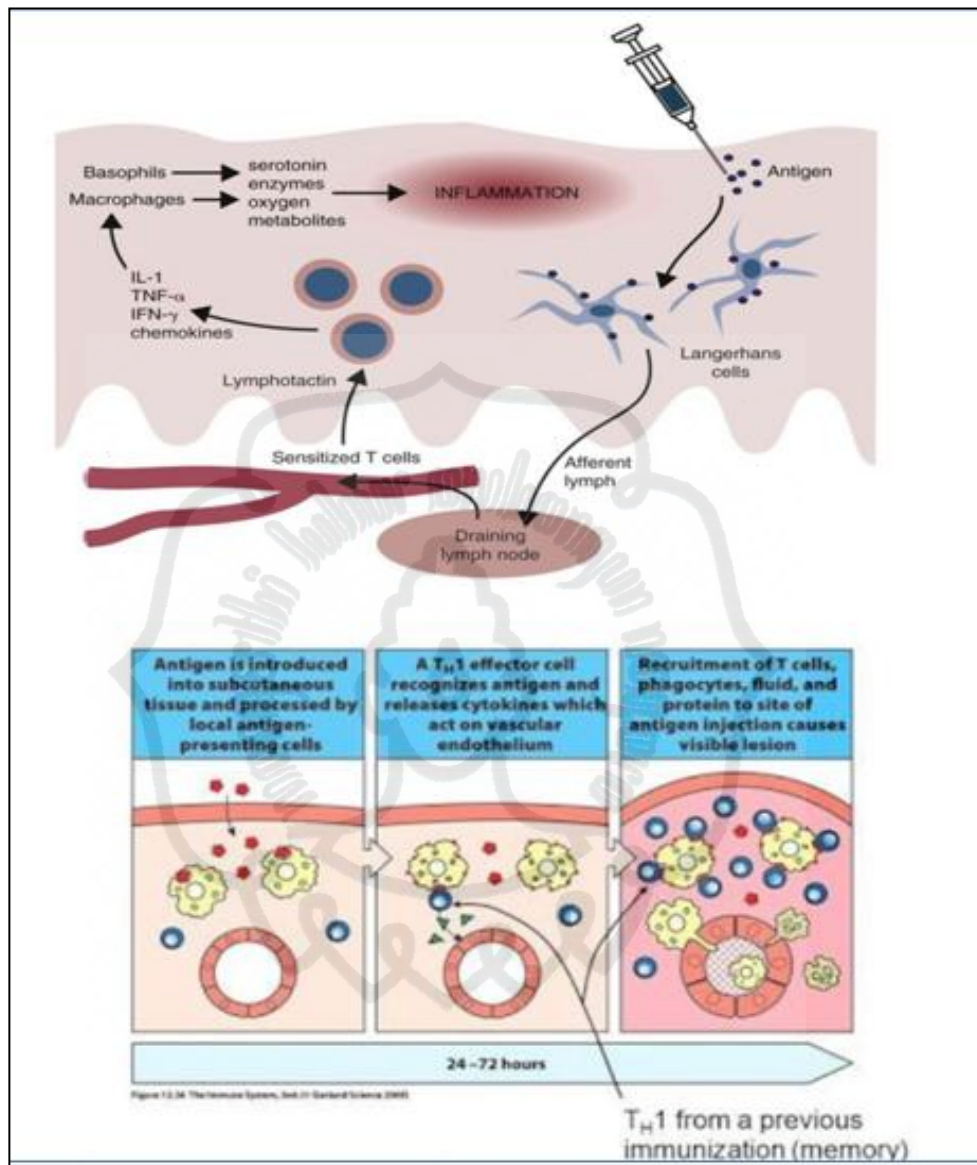
Dikutip (4,25)

Uji tuberkulin

1. *Tuberculin skin test* pertama kali diperkenalkan oleh Robert Koch tahun 1890 dan kemudian dikembangkan oleh Charles Mantoux dan Clemens von Pirquet tahun 1907 yang kemudian dikenal dengan sebutan tehnik *mantoux*.²⁶ *American Thoracic Society* dan *Centers for Disease Control and Prevention* merekomendasikan pemeriksaan TST untuk diagnosis ITBL pada kelompok terinfeksi Mtb dan risiko tinggi terjadi TB aktif. *American Thoracic Society* tahun 1981 merekomendasikan indikasi TST pada kriteria berikut:^{4,27} Seseorang dengan tanda (radiologi abnormal) dan/atau gejala (batuk, hemoptisis, kehilangan berat badan) diduga TB.
2. Kontak dengan kasus TB atau seseorang diduga TB.
3. Seseorang dengan radiologi dada abnormal sama dengan TB.
4. Seseorang dengan kondisi medis yang meningkatkan resiko TB seperti silikosis, gastrektomi, diabetes, terapi immunosupresif, dan limfoma.
5. Kelompok resiko tinggi infeksi Mtb seperti imigran dari Asia, Afrika, Amerika Latin, petugas Rumah Sakit, dan penjara.

Tuberkulin adalah ekstrak gliserol mikobakterium, dan *purified protein derivate* (PPD) adalah presipitat antigen spesifik non spesies diperoleh dari kultur mikobakterium. *Purified protein derivate* terdiri dari 200 antigen, dimana tidak spesifik untuk Mtb karena antigen tersebut didapatkan juga pada vaksin *Mycobacterium bovis* BCG dan beberapa strain *Mycobacterium* lingkungan. Reaksi vaksinasi BCG karena perkembangan hipersensitivitas tipe lambat dari PPD. *World Health Organization* pada tahun 1958 merekomendasikan PPD RT23 dengan dosis baku untuk uji tuberkulin sebesar 2 TU.²⁶ Reaksi TST berdasarkan reaksi hipersensitivitas tipe lambat pada pasien yang sebelumnya terinfeksi mikobakterium. Seseorang terinfeksi MTB dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan TST setelah 2-12 minggu terpajan basil mikobakterium. Seseorang yang terinfeksi basil MTB maka limfosit T akan berproliferasi dan menjadi tersensitisasi. Sel T yang tersensitisasi masuk ke dalam aliran darah dan bersirkulasi selama berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun. Proses sensitisasi itu terjadi pada kelenjar getah bening regional dan

memerlukan waktu 2-12 minggu setelah infeksi. Injeksi tuberkulin akan pada kulit akan merangsang sel limfosit T dan terjadi aktivasi berbagai sel yang termasuk dalam respon *delayed type hypersensitivity* (DTH). Reaktivasi kulit mencakup vasodilatasi, edema, infiltrasi sel limfosit, basofil, monosit, dan netrofil ke lokasi suntikan. Antigen spesifik limfosit T akan berproliferasi dan melepaskan limfokin yang akan mengundang akumulasi sel ke lokasi suntikan dan terjadilah indurasi yang mencerminkan DTH. Pasien yang sudah pernah terinfeksi MTB maka DTH dapat muncul dalam 5-6 jam setelah penyuntikan PPD intradermal, tetapi puncaknya dalam waktu 48-72 jam dan menghilang dalam 14 hari. Mekanisme respon imun terhadap uji tuberkulin terdiri dari 3 tahap yaitu sensitisasi dimana terjadi mulai MTB masuk sampai terbentuknya sel Th1, aktivasi yaitu terbentuknya DTH karena paparan ulang yang akan mengeluarkan sitokin inflamasi ((IFN- γ), IL12), dan efektor yaitu respon inflamasi. Gambar enam menjelaskan respon imun pada TST.²⁸⁻³⁰

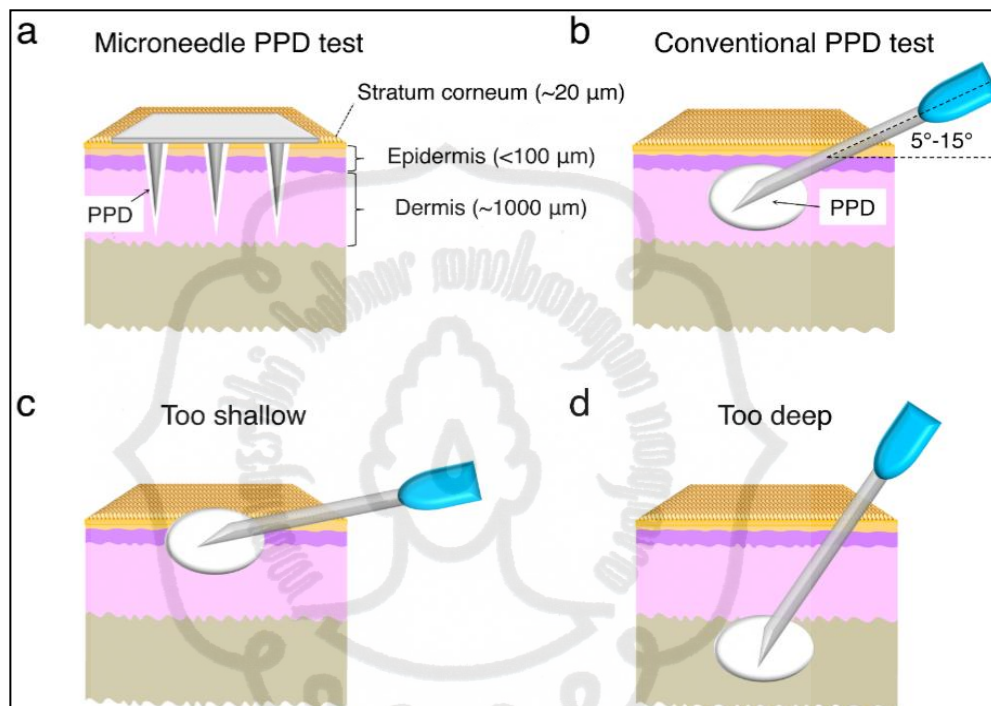


Gambar 6. Mekanisme hipersensitivitas tipe lambat pada tes tuberkulin.

Dikutip dari (30)

Prosedur TST dilakukan dengan cara menyuntikkan 0,1 mililiter (5 international units) PPD dengan cara *subkutan/intradermal* dengan memakai jarum tuberkulin 27 *gauge* sekali pakai seperti terlihat pada gambar 10. Lokasi suntikan TST umumnya dilakukan didaerah permukaan volar atau dorsal lengan bawah, jauh dari permukaan vena. Permukaan kulit dibersihkan dengan kapas alkohol terlebih dahulu, kemudian suntikan jarum ke arah kulit pasien perlahan dengan sudut 5-15 derajat dan masuk kedalam lapisan dermis

sekitar 3mm dari permukaan kulit sampai permukaan kulit membengkak sekitar 6-10 milimeter. Suntikan yang gagal dapat segera diulang dengan berbeda. Hasil suntikan dievaluasi setelah 48 sampai 72 jam.^{4,31-33} Gambar tujuh menunjukkan cara penyuntikan TST yang benar.



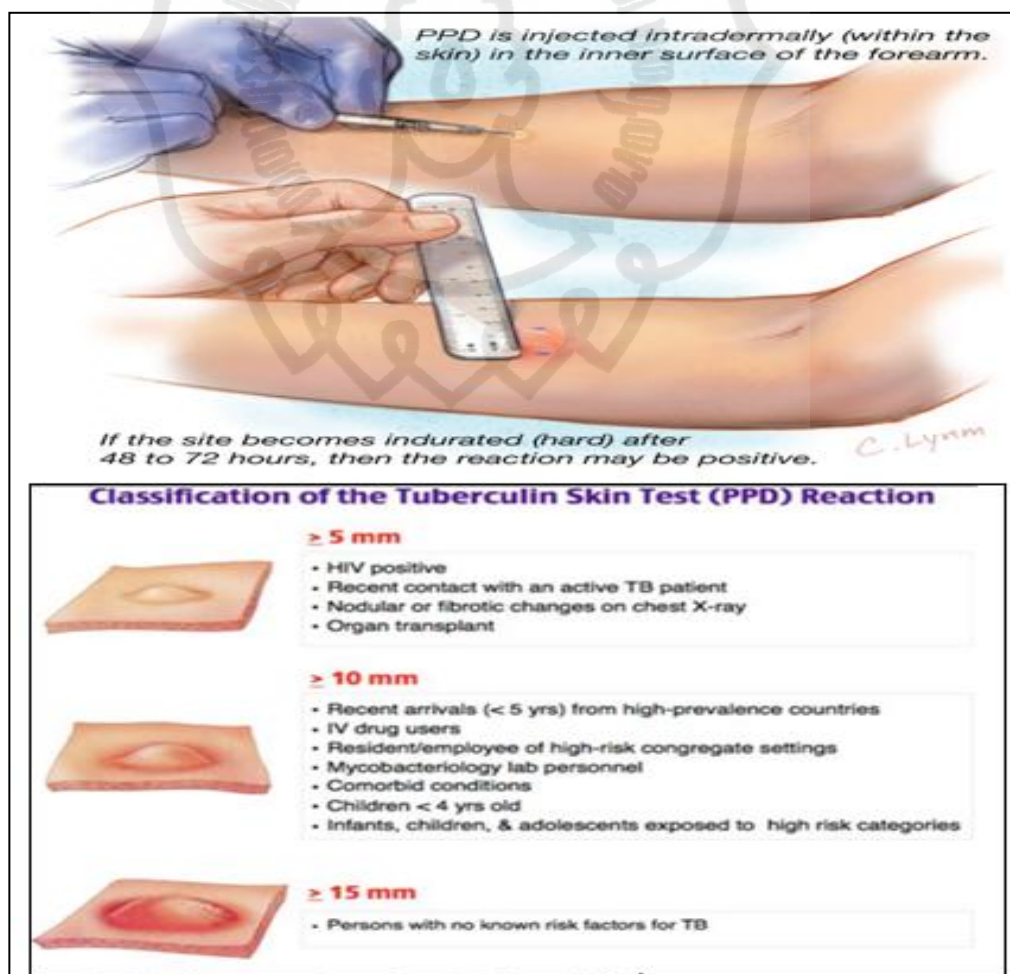
Gambar 7. Metode menyuntikkan. Gambar a dan b cara penyuntikan PPD test yang benar sedalam subkutis dengan sudut 5-15°; gambar c dan d menunjukkan penyuntikan yang terlalu dalam atau kurang dalam.

Dikutip dari (34)

Penilaian uji tuberkulin dilakukan dengan mengukur berapa milimeter indurasi bukan dengan menulis positif atau negatif kemerahan atau reaksi di kulit lainnya. Indurasi adalah area yang menonjol, bukan daerah eritema. Pembacaan hasil TST setelah 72 jam tidak dapat diterima walaupun hasil yang didapat negatif, prosedur TST harus diulang kembali. Pembacaan interpretasi hasil TST yang dinilai adalah diameter indurasi, diukur dengan satuan milimeter (mm). Batas indurasi dipalpasi atau ditentukan dengan pena.³⁴

Pembacaan reaksi tuberkulin dalam bentuk tes positif dan negatif. Definisi reaksi TST positif adalah indurasi dengan diameter ≥ 5 mm. ≥ 10 mm, dan ≥ 15 mm. Hasil positif adalah prediksi akurat terhadap infeksi TB

atau sebelumnya terpajanan Mtb. Kriteria reaksi positif tergantung pada status kesehatan dan pasien risiko TB. Prinsip TST adalah dilakukan pada kelompok risiko tinggi TB dan sensitivitas meningkat jika nilai batas rendah digunakan untuk menyatakan tes positif untuk meningkatkan sensitivitas. Indurasi ≥ 5 mm dipertimbangkan positif pada kelompok risiko tinggi TB aktif seperti infeksi HIV, terapi immunosupresif, kontak erat dengan infeksi TB, atau radiologi dada abnormal menetap. Indurasi ≥ 10 mm dipertimbangkan positif pada infeksi baru atau kondisi klinis yang meningkatkan risiko perkembangan TB aktif. Indurasi ≥ 15 mm dipertimbangkan positif jika risiko rendah TB, dan tidak ada indikasi pemeriksaan TB.^{37,39} Gambar delapan menunjukkan cara penyuntikkan dan pembacaan TST.



Gambar 8. Cara pengukuran daerah indurasi TST

Dikutip dari (35)

Tabel 4. Interpretasi indurasi TST

Indurasi ≥ 5 mm dianggap positif untuk :	Indurasi ≥ 10 mm dianggap positif untuk:	Indurasi ≥ 15 mm dianggap positif untuk:
<ul style="list-style-type: none"> • Pasien HIV • Kontak dengan TB aktif yang infeksius (BTA positif) dalam waktu dekat • Pasien dengan gambaran foto toraks fibrosis disertai riwayat TB sebelumnya, pasien yang menjalani transplantasi organ dan imunokompromis (termasuk yang mendapat terapi kortikosteroid jangka panjang, prednison 15 mg/hari atau prednison selama lebih dari 1 bulan atau antagonis TNF-α) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pasien dari negara endemik TB dalam 5 tahun terakhir • Pengguna narkoba suntik • Individu atau pekerja di tempat dengan kepadatan tinggi (RS, penjara, rumah singgah, panti panti) • Pekerja laboratorium mikrobiologi • Pasien dengan resiko tinggi menjadi TB aktif (DM, malnutrisi, silikosis, gagal ginjal kronik, jenis kanker tertentu, gastrectomy atau jejunioileal by pass, penurunan berat badan paling sedikit 10% dibawah berat badan ideal) • Anak < 5 tahun • Bayi, anak, dan dewasa yang kontak dengan individu berisiko TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Individu dengan risiko rendah terinfeksi TB (biasanya dilakukan uji tuberkulin untuk skrining atau syarat masuk sekolah dan bekerja)

Dikutip dari (25)

Interpretasi hasil TST yang negatif pada TB aktif terjadi adanya anergi atau prosedur TST yang salah. Pemeriksaan TST ulangan pada TST yang negatif dengan hasil indurasi ≥ 10 mm dalam periode 2 tahun harus dipertimbangkan konversi yang merupakan indikasi baru terinfeksi MTB. Pemeriksaan TST saat ini untuk mendeteksi ITBL. Hasil positif palsu adalah reaksi hipersensitivitas tipe lambat dari PPD dengan gambaran histologi dan imunologi, tetapi tidak berhubungan dengan infeksi Mtb. Hasil positif palsu banyak terjadi karena infeksi *mycobacteriae other than tuberculosis* (MOTT) dan pasien penerima vaksin BCG. Populasi umum tanpa kejadian atau pajanan dengan TB, nilai batas yang dapat diterima 10 mm. Daerah endemik

MOTT, nilai batas yang dapat dipertimbangkan 15 mm. Hasil TST negatif palsu 10%-20% pada pasien infeksi TB. Radiologi dada dan analisa sputum harus dilakukan untuk menyingkirkan kemungkinan infeksi TB aktif pada hasil TST positif dan sebelum terapi diberikan pada pasien ITBL. Tabel dibawah membedakan hasil yang bisa menyebabkan positif palsu dan negatif palsu.^{32,36}

Tabel 5 . Penyebab hasil positif palsu dan negatif palsu pada TST.

Penyebab negatif palsu	Penyebab positif palsu
<i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>	<i>Boosting phenomenon</i>
Alkoholism	Reaksi silang dengan <i>nontuberculous mycobacterial antigens</i>
Gastrektomi atau <i>intestinal bypass</i>	Kesalahan dalam melakukan test
Hematologi atau <i>lymphoreticular disorders</i>	Vaksin <i>bacille Calmette-Guerin</i>
Pembacaan indurasi tidak akurat	
Vaksin virus hidup (<i>measles, mumps, dan rubella</i> , virus polio	
Malnutrisi	
Pasien usia lebih dari 45 tahun	
Gagal ginjal	
Sarkoidosis	
Infeksi sistemik virus, bakterial, dan jamur	
Penggunaan obat kortikosteroid atau imunosupresan	
<i>Zinc deficiency</i>	

Dikutip dari (27,37)

Vaksin BCG mempengaruhi hasil TST sehingga dapat menyulitkan interpretasi hasil untuk membedakan hasil positif karena infeksi alamiah MTB atau karena vaksinasi. Aktivitas vaksin BCG tergantung dosis, pembentuk vaksin, usia saat divaksin, dan jarak antara vaksin dan saat dilakukan pemeriksaan. Penelitian Wang L dkk tahun 2002 menyebutkan hasil TST positif pada orang yang pernah vaksinasi BCG sebelumnya lebih dikarenakan infeksi TB dibandingkan pengaruh vaksin BCG. *Tuberculin skin test* bukan kontraindikasi untuk seseorang yang pernah menerima vaksin BCG dan hasil TST dapat digunakan untuk mendiagnosis ITBL. Vaksin BCG akan menyebabkan hasil positif palsu terjadi pada beberapa tahun setelah vaksinasi dan pada indurasi 5-10 mm.

Tuberculin skin test mempunyai sensitivitas dan spesifikasi tinggi untuk deteksi ITBL pada imunitas normal, tetapi sensitivitas menurun pada seseorang dengan gangguan imunitas seperti infeksi HIV, malnutrisi, dan penyakit TB berat.^{36,46} Spesifikasi TST berkurang karena tidak dapat membedakan antara infeksi Mtb dan *nontuberculous mycobacteria* (NTM), serta pada penerima vaksin *bacille Calmette-Gue´rin* (BCG).^{36,38}

Pengulangan injeksi tuberkulin diketahui menyebabkan *booster phenomenon*, untuk alasan ini pemeriksaan serial diperlukan, dimana dua tahap test tuberkulin direkomendasikan pada waktu pemeriksaan pertama. Pada orang tersebut jika dilakukan uji tuberkulin lagi dalam waktu satu tahun maka hasilnya positif. Hasil uji tuberkulin kedua positif menunjukkan infeksi TB lama bukan infeksi TB baru *Booster phenomenon* dapat terjadi pada seseorang yang pernah terinfeksi TB dalam waktu yang lama menyebabkan reaksi terhadap tuberkulin berkurang sehingga pada pemeriksaan uji tuberkulin hasilnya negatif. *Booster phenomenon* dapat terjadi pada individu yang mendapatkan vaksin BCG.²⁵

Interferon-Gamma Release Assay(IGRA)

Interferon-gamma release assays (IGRA) adalah mengukur jumlah efektor sel T memori spesifik MTB sebagai respons imun didapat terhadap antigen MTB dengan pemeriksaan darah secara *in vivo*. Dua teknik pemeriksaan IFN- γ adalah berdasarkan *enzyme linked immunosorbent spot/ELISpot* (T-SPOT.TB) dan berdasarkan *enzyme-linked immunosorbent assay/ELISA* yaitu *QuantiFERON-TB Gold* (QFT-G) dan *QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay* (QFT-GIT). *QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay* (QFT-GIT) saat ini sudah menggantikan QFT-G. *QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay* mendeteksi produksi IFN- γ dari respons terhadap antigen Mtb yaitu *early secreted antigenic target-6* (ESAT-6), *culture filtrate protein-10* (CFP-10), dan TB7.7, menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) spesimen *whole blood* untuk mengukur secara tidak langsung kehadiran dari sel T spesifik MTB. Tes T-SPOT.TB mengukur jumlah IFN- γ yang diproduksi

oleh sel T yang merupakan respons terhadap antigen Mtb (ESAT-6 dan CFP-10), dan berdasarkan *enzyme-linked immunosorbent spot* (ELISPOT) assay dengan spesimen *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC).^{39,40}

Pemeriksaan IGRA dapat digunakan untuk tujuan surveilans atau untuk mengidentifikasi individu yang kemungkinan mendapat manfaat dari pengobatan misalnya kelompok berisiko tinggi ITBL menjadi penyakit TB. Kelebihan pemeriksaan IGRA yaitu alat diagnosis ITBL, uji spesifik terhadap *Mtb reactive T cells*, tidak dipengaruhi vaksin BCG, jarang dipengaruhi oleh infeksi *Mycobacterium non tuberculosis*, hanya membutuhkan satu kali kunjungan, tidak menyebabkan fenomena *booster*, hasil interpretasi tidak dipengaruhi persepsi petugas kesehatan, hasil didapatkan dalam 24 jam. Keterbatasan pemeriksaan IGRA yaitu darah harus diproses dalam waktu 8-30 jam setelah diambil, belum banyak data tentang IGRA pada anak di bawah 5 tahun, pasien bekas TB, dan orang yang pernah dilakukan pemeriksaan IGRA. *Food and Drug Administration* (FDA) menyetujui dua macam pemeriksaan IGRA yaitu *QuantiFERON-TB Gold in Tube test* (QT-GIT) dan T-SPOT.²⁰

Proses pemeriksaan *QuantiFERON-TB Gold In-Tube* (QTF-IT) terdiri atas dua tahap. Tahap pertama adalah inkubasi darah utuh dengan antigen spesifik TB dan antigen kontrol fungsi imun meliputi kontrol positif (mitogen) maupun kontrol negatif. Tahap berikutnya adalah deteksi IFN- γ secara cepat menggunakan ELISA. Darah pasien dimasukkan ke dalam tiga tabung yang berisi kontrol Nil, antigen TB, dan mitogen dengan volume masing-masing tabung 0,8-1,2 ml, kemudian tabung dikocok selama 5-10 detik dan dilanjutkan dengan inkubasi selama 16-24 jam pada suhu 37 derajat Celcius ($^{\circ}\text{C}$). Paska inkubasi tabung disentrifus dengan kecepatan 2000-3000 G selama 15 menit. Supernatan/plasma diambil untuk dideteksi kadar IFN- γ menggunakan metode ELISA. Hasil positif atau negatif ditentukan berdasarkan *cut-off*.^{41,42}

Tabel 6 . Interpretasi kriteria QFT-GIT *assay*

Hasil	Konsentrasi IFN- γ (International Units per ml, IU/ml)		
	Antigen Mtb	Nil	PHA Nil
Positif	$\geq 0,35$ IU/ml dan $\geq 25\%$ <i>over</i> nil	$\leq 8,0$ IU/ml	<i>Any</i>
Negatif	$< 0,35$ IU/ml atau $< 25\%$ <i>over</i> nil	$\leq 8,0$ IU/ml	$\geq 0,5$ IU/ml
<i>Indeterminate</i>	$< 0,35$ IU/ml atau $< 25\%$ <i>over</i> nil	$\leq 8,0$ IU/ml	$< 0,5$ IU/ml
	<i>Any</i>	$> 8,0$ IU/ml	<i>Any</i>

Keterangan: Kontrol negatif (Nil), kontrol positif (PHA)

Dikutip dari (40)

Pemeriksaan T-SPOT.TB menggunakan bahan pemeriksaan berupa *peripheral blood mononuclear cells* (PBMC). Prosedur pemeriksaan ini yaitu mengambil darah pasien dan dimasukkan ke dalam tabung dengan antikoagulan heparin, kemudian darah dimasukkan ke dalam tabung lalu disentrifus. Sel darah yang sudah disentrifus akan terjebak di dasar tabung, sedangkan PBMC berada di antara lapisan keruh di atas lapisan sel darah merah dan plasma. Supernatan yang terbentuk dipindahkan ke tabung lain yang kemudian ditambahkan media kultur dan disentrifus kembali. Proses ini bertujuan untuk mendapatkan PBMC yang bersih dan menghilangkan partikel sel yang dapat mengganggu pembacaan. Proses sentrifus akan menghasilkan sedimen tersisa dan supernatan yang dibuang. Sedimen ini merupakan suspensi PBMC yang selanjutnya akan dilakukan penghitungan jumlah sel yang dapat dilakukan secara manual maupun otomatis menggunakan *hematology analyzer*. Tahapan ini yang penting dalam pengerjaan T-SPOT.TB dan untuk hasil yang optimal dibutuhkan kurang lebih 1 juta sel PBMC perpasien.^{23,24} Tahap selanjutnya PBMC dibagi dan dimasukkan dalam empat wadah yang berisi dua macam antigen spesifik TB, kontrol negatif, dan kontrol positif (mitogen). Empat wadah ini diinkubasi selama 16-20 jam didalam inkubator. Paska inkubasi wadah dicuci dan dilakukan serangkaian metode ELISA untuk

mendeteksi IFN- γ dalam bentuk spot spot ini kemudian dikonversi menjadi hasil positif atau negatif berdasarkan nilai titik potong.^{41,43} Perbedaan antara T-SPOT.TB dan QuantiFERON dijelaskan pada tabel delapan.

Tabel 7. Interpretasi kriteria T-SPOT.TB assay

Hasil	Jumlah <i>Spot</i>					
	<i>Antigen M, Tuberculosis</i>				Nil	PHA
	ESAT-6		CFP-10			
Positif	≥6 <i>over</i> nil	dan/atau	≥6 <i>over</i> nil		≤10	<i>Any</i>
Negatif	≤5 <i>over</i> nil	dan/atau	≤5 <i>over</i> nil		≤10	≥ 20
<i>Borderline*</i>	Apabila antigen lebih dari 5-7 <i>over</i> nil				<10	≥ 20
<i>Indeterminate</i>		Dan	≤6 <i>over</i> nil		≤10	< 20
	<i>Any</i>		<i>Any</i>		>10	<i>Any</i>

Keterangan: *direkomendasikan untuk pemeriksaan ulang. Kontrol negatif (Nil), kontrol positif (PHA)

Dikutip dari (40)

Tabel 8 . Perbedaan antara T-SPOT.TB dan QFT-GIT

	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 mendapat hasil	24 jam	24 jam
Keluaran yang diukur	Jumlah sel yang memproduksi IFN- γ	Kadar plasma IFN- γ yang diproduksi oleh sel T
Unit pembacaan	<i>Spot forming cells</i> IFN- γ	IU/ml
Pemeriksaan	Menghitung jumlah spit	Menentukan nilai

IFN- γ optical density
produksi IFN- γ

Dikutip dari (43)

d. Rontgent toraks

Pasien ITBL biasanya memiliki rontgent torak yang normal atau gambaran bekas TB yang menetap. Radiologi dada diindikasikan untuk semua orang yang akan mendapatkan pengobatan ITBL untuk menyingkirkan TB paru aktif. Gambaran radiologi bekas TB menunjukkan gambaran bervariasi dan dibedakan dari gambaran TB aktif. Lesi nodul kalsifikasi (granuloma kalsifikasi) dan penebalan pleura diapikal atau basal memberikan gambaran risiko rendah perkembangan TB aktif. Anak dibawah usia lima tahun harus dilakukan pemeriksaan radiologi posterior-anterior dan lateral. Wanita hamil dengan TST positif atau TST negatif tetapi ada riwayat kontak dengan pasien TB harus dilakukan pemeriksaan radiologi dada bahkan selama semester pertama kehamilan, karena risiko progresif dan atau TB kongenital.^{44,45}

e. Pemeriksaan mikrobiologi

Pemeriksaan bakteriologi sputum harus dilakukan bila pasien yang memiliki gejala TB aktif. Konfirmasi diagnosis TB paru aktif ditegakkan berdasarkan hasil kultur MTB. Pemeriksaan sputum tidak diindikasikan untuk seseorang yang dipertimbangkan akan mendapat pengobatan ITBL. Gambaran radiologi dada curiga TB atau bekas infeksi TB harus dilakukan pemeriksaan bakteriologi sputum. Pengobatan obat pada ITBL tidak boleh dimulai sampai TB aktif dapat disingkirkan.^{44,45}

Terapi

Tujuan terapi ITBL adalah untuk mencegah terjadinya ITBL menjadi TB aktif, terutama pada kelompok dengan peningkatan risiko tinggi terjadi TB aktif. Pemberian terapi pada ITBL bertujuan mencegah progresifitas menjadi penyakit TB aktif sehingga dapat mengontrol dan eliminasi penyakit TB.^{5,6} Tatalaksana ITBL saat ini dapat mengurangi risiko terjadinya penyakit TB aktif

sebesar 60%.Pengobatan ITBL terdapat beberapa panduan dan yang direkomendasikan di Indonesia adalah isoniazid selama 6 bulan. Pasien ITBL harus diterapi tanpa melihat faktor usia atau status vaksin BCG. Pasien ITBL sebelum diterapi dipastikan terlebih dahulu kemungkinan adanya TB aktif melalui riwayat pasien, pemeriksaan fisik, radiologi dada, dan bakteriologi. Rekomendasi pemberian pada kondisi *immunocompromised* seperti penderita infeksi HIV dengan riwayat kontak TB aktif harus terus diobati untuk ITBL walau hasil TST negatif, bahkan jika TST ulang hasil masih negatif. Pengobatan ITBL bukan hanya berdasarkan durasi saja tetapi juga berdasarkan dosis yang tercatat untuk menyatakan pengobatan selesai. Pengobatan ITBL yang terganggu dapat diputuskan untuk dilanjutkan sampai jumlah yang direkomendasikan atau memperbaharui seluruh regimen jika gangguan berkepanjangan. Gangguan lebih dari dua bulan direkomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan TB aktif.^{4,37,46}

Lama pengobatan pada orang dewasa minimal enam bulan dan lebih baik sembilan bulan. Anak usia kurang dari 18 tahun, orang dengan infeksi HIV, dan radiologi mengarah ke TB diterapi dengan INH selama sembilan bulan. Isoniazid dapat diberikan harian atau intermiten (2x/minggu), dengan catatan pemberian intermiten hanya dilakukan dibawah pengawasan langsung/*directly observed therapy* (DOT). Anak-anak dan dewasa diberikan terapi isoniazid selama sembilan bulan 2x/minggu. Terapi ITBL pada wanita hamil dengan HIV negatif ditunda sampai setelah melahirkan, kecuali terdapat peningkatan risiko infeksi placenta atau terjadi TB aktif seperti pada kondisi *immunocompromised*, dan infeksi HIV, pengobatan harus dimulai selama kehamilan dengan tetap memantau ketat toksisitas INH, selama sembilan bulan atau enam bulan setiap hari atau 2x/minggu,. Efek samping INH adalah neuropati perifer karena INH mengganggu metabolisme piridoksin. Pasien dengan gejala neuropati perifer seperti pada wanita hamil, gangguan kejang, dan kondisi dimana neuropati umum terjadi (diabetes, kekurangan gizi, alkoholisme, HIV), diberikan piridoksin dengan dosis 10-50 miligram sehari. Penggunaan rutin piridoksin pada anak-anak dengan INH tidak dianjurkan

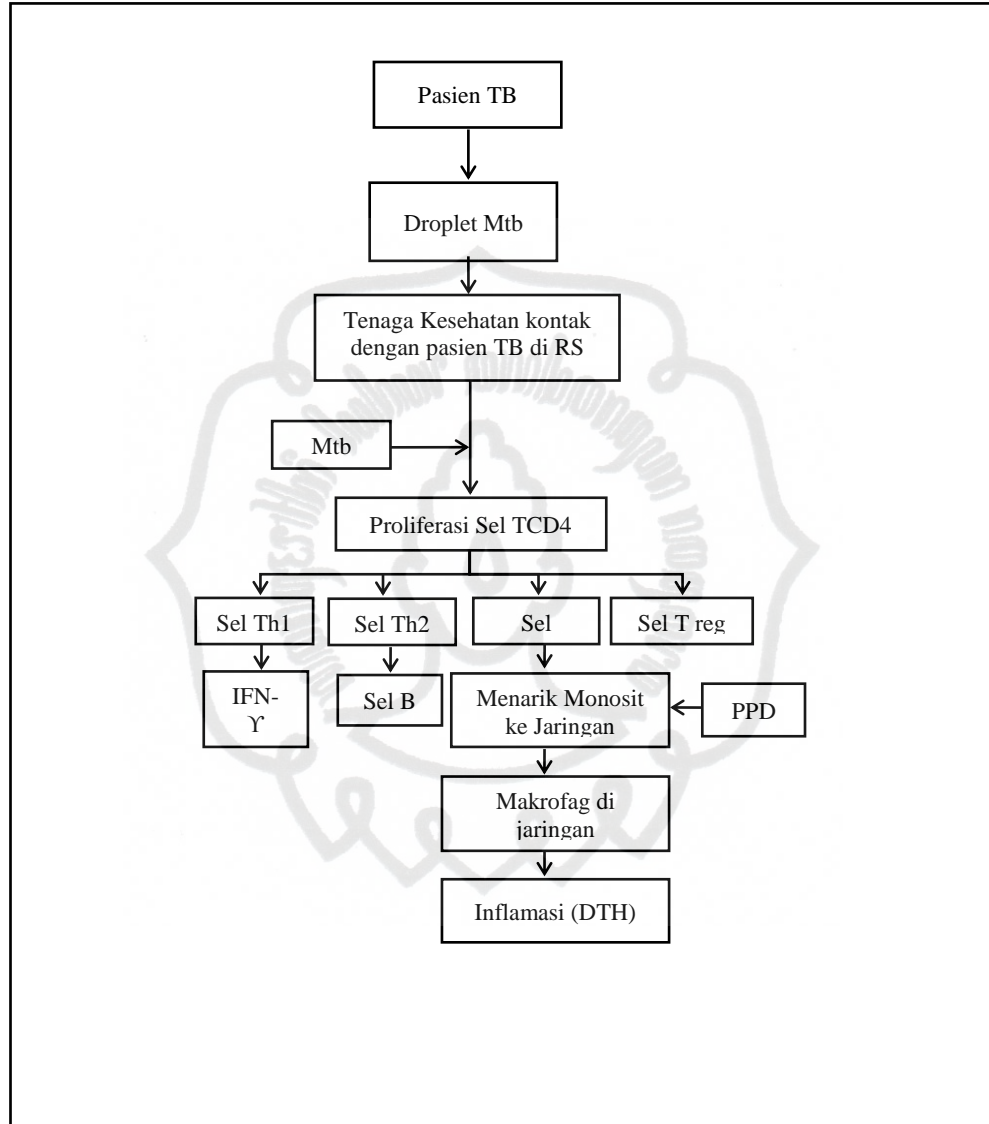
kecuali timbul gejala, menyusui, atau diet yang memungkinkan kekurangan piridoksin. Beberapa panduan pengobatan ITBL dapat dilihat pada tabel sembilan.^{4,44,47}

Tabel 9. Panduan pengobatan ITBL

Obat	Lama	Dosis	Frekuensi	Dosis total
Isoniazid (INH)	9 bulan	Dewasa: 5 mg/kgBB Anak: 10-20 mg/kgBB Dosis maksimal: 300 mg	Tiap hari	270
		Dewasa: 15 mg/kgBB Anak: 20-40 mg/kgBB Dosis maksimal: 900 mg	Dua kali seminggu	76
	6 bulan	Dewasa: 5 mg/kgBB Anak: tidak direkomendasikan Dosis maksimal: 900 mg	Tiap hari	180
		Dewasa: 15 mg/kgBB Anak: tidak direkomendasikan Dosis maksimal: 900 mg	Dua kali seminggu	52
Isoniazid (INH) dan Rifapentine (RFT)	3 bulan	Dewasa dan anak usia ≥ 12 tahun: <ul style="list-style-type: none"> • INH: dapat dibulatkan sampai dengan hampir 50mg atau 100mg, maksimum 900 mg; 15 mg/kgBB • RPT: <ul style="list-style-type: none"> 10,0-14,0 kg: 300 mg 14,1-25,0 kg: 450 mg 25,1-32,0 kg: 600 mg 32,1-49,9 kg: 750 mg $\geq 50,0$ kg: maks 900 mg 	Satu kali seminggu	12
Rifampisin (R)	3 bulan	Dewasa: 10 mg/kgBB Dosis maksimal: 600 mg	Tiap hari	120

Dikutip dari (4)

C. KERANGKA TEORI



Gambar 9. Kerangka teori

D. KERANGKA KONSEPTUAL

Gambar sembilan menjelaskan kerangka konsep pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada tenaga kesehatan. Infeksi TB dimulai dengan menghirup *droplet nuclei* yang berdiameter 1-5 mikron dan mengandung basil *M. tuberculosis*. *Droplet nuclei* yang terhirup masuk ke dalam saluran napas melewati pertahanan bronkus dan sampai ke alveoli terminalis. Basil *M. tuberculosis* akan difagosit oleh makrofag dan sel dendritik. Makrofag yang terinfeksi *M. tuberculosis* akan mengaktifasi NF- κ B dan memproduksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-12, kemokin, dan *nitric oxide*. Makrofag dan sel dendritik yang terinfeksi *M. tuberculosis* akan merangsang proliferasi sel limfosit T terutama sel T CD4+ dan sel T CD8+. Makrofag yang terinfeksi *M. tuberculosis* akan dipresentasikan ke sel T CD4+ melalui MHC *class* II, sel T CD8+ melalui MHC *class* I. Sel T CD4+ pada patogenesis ITBL akan berdeferensiasi menjadi empat sub tipe yaitu sel Th-1, sel Th-2, sel Th-17, dan sel T reg. Sel Th1 berperan memproduksi sitokin IFN- γ , TNF- α , IL-2, *lymphotoxin* dan GM-CSF. Interferon gamma berperan mengaktifasi makrofag untuk membunuh *M. tuberculosis* intraseluler. Sel Th2 memproduksi faktor stimulasi sel B antara lain IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-25 yang dapat meningkatkan produksi antibodi. Sel Th 17 memproduksi sitokin IL-17, IL-17F, IL-21, dan IL-22 yang dapat menstimulasi produksi defensin, menarik neutrofil dan monosit ke sisi inflamasi. Sel Treg memproduksi IL-10, IL-35, dan TGF β . Sel Treg berfungsi mengatur homeostasis limfosit, toleransi imun, dan pengaturan respon imun. Sel T CD8+ memproduksi granulin dan perforin yang dapat membunuh *M. tuberculosis* secara langsung.

Respon imun adaptif akan menghasilkan sel T yang bermigrasi kembali ke lokasi infeksi dipandu oleh kemokin. Akumulasi makrofag terinfeksi, sel T, sel dendritik, sel fibroblast, sel endotel, dan sel stroma menyebabkan pembentukan granuloma di tempat infeksi. Granuloma melokalisasi *M. tuberculosis*, mengendalikan pertumbuhan *M. tuberculosis*,

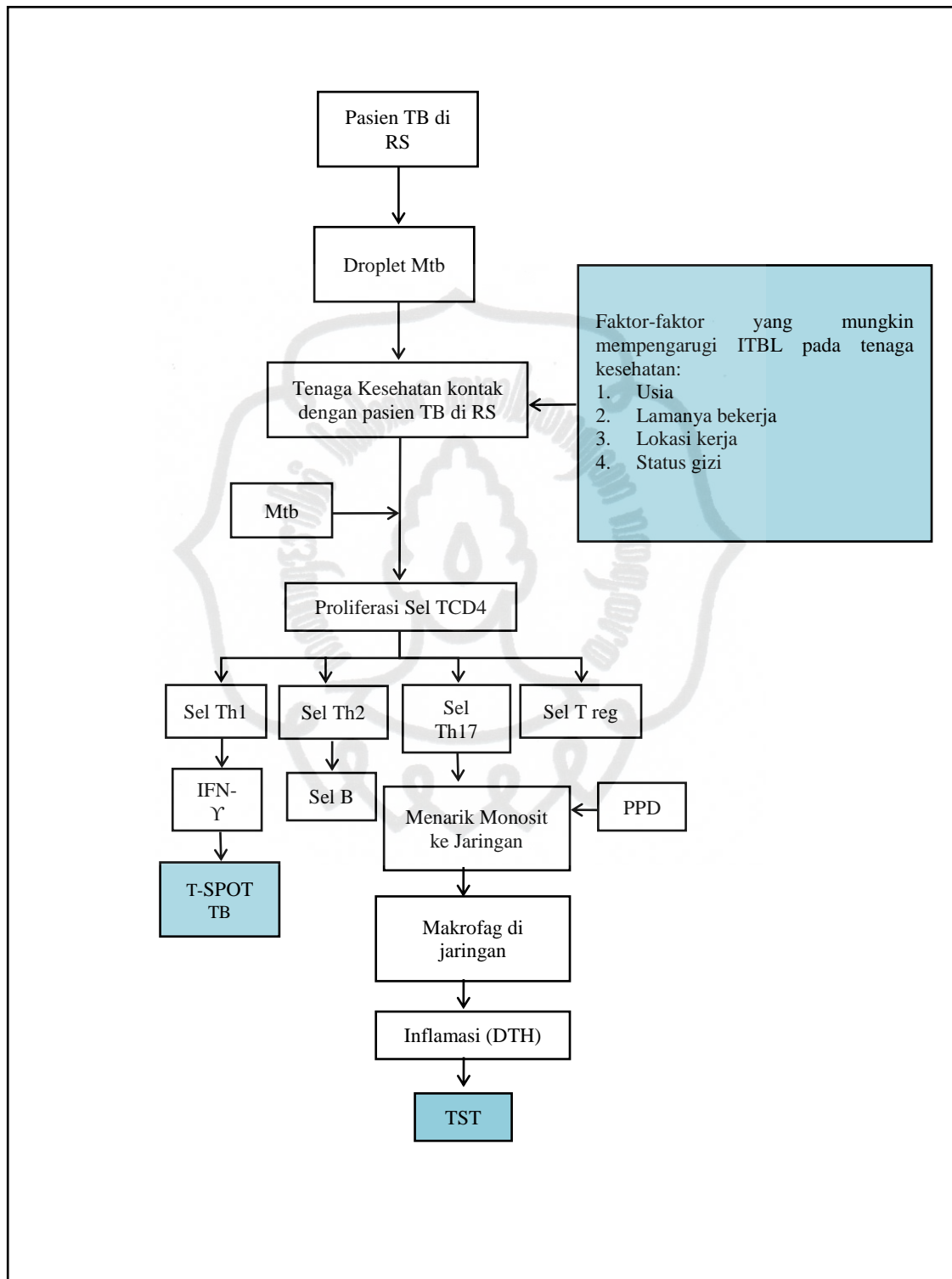
mencegah kerusakan jaringan serta penyebaran *M. tuberculosis* sehingga terjadi ITBL.

Pemeriksaan TST merupakan pengukuran indurasi kulit sebagai reaksi imunitas seluler DTH terhadap PPD.^{4,42} *Purified protein derivative* adalah presipitat antigen spesifik non spesies yang diperoleh dari filtrat kultur *Mycobacterium* termasuk *M. tuberculosis*, *M. bovis*, BCG dan berbagai *Mycobacterium* di lingkungan. Injeksi PPD 5 TU 0,1 mL intradermal pada kulit akan merangsang sel limfosit T dan terjadi aktivasi berbagai sel yang termasuk dalam respon DTH. Reaktivasi kulit mencakup vasodilatasi, edema, infiltrasi sel limfosit, basofil, monosit, dan netrofil ke lokasi suntikan. Antigen spesifik limfosit T akan berproliferasi dan melepaskan limfokin yang akan mengundang akumulasi sel ke lokasi suntikan dan terjadilah indurasi yang mencerminkan DTH. Interpretasi TST dilakukan dalam waktu 48-72 jam dan dianggap positif jika diameter ≥ 10 mm.

Pemeriksaan T-SPOT.TB mendeteksi sel T efektor sebagai respon terhadap antigen *M. tuberculosis* ESAT-6 dan CFP-10 dengan menangkap IFN- γ disekitar sel T. Pemeriksaan T-SPOT.TB menggunakan metode ELISPOT. Test ini menggunakan antigen yang dikode RD-1 yang tidak terdapat dalam genom *M bovis*, BCG atau *M. non tuberculosis* sehingga tidak terjadi reaksi silang. Darah perifer diambil sebanyak 6 ml dan dimasukkan ke dalam tabung darah yang mengandung sodium heparin atau litium heparin, kemudian dipisahkan PBMCs. Darah dimasukkan kedalam 4 mikrotiter wells yaitu kontrol positif, kontrol negatif, dan panel A (ESAT-6), dan panel B (CFP1). Kontrol positif atau mitogen merupakan stimulator respon imun non spesifik yaitu *phytohemagglutinin*. Kontrol negatif atau nil digunakan untuk mengontrol reaktivitas sel T non spesifik. Wells diinkubasi sepanjang malam. Interpretasi hasil dilakukan dengan menghitung jumlah spot menggunakan *magnifying glass*, *stereomicroscope* atau *digital imaging* dari mikroskop. Hasil positif jika didapatkan jumlah spot panel A dikurangi nil dan atau jumlah spot panel B dikurangi nil hasilnya ≥ 8 spot.

Penelitian ini untuk mengetahui derajat kesesuaian pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada tenaga kesehatan.





Gambar 10. Kerangka konsep

Keterangan: : area penelitian

E. HIPOTESIS PENELITIAN

1. Ada kesesuaian antara pemeriksaan TST dengan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada tenaga kesehatan.
2. Nilai sensitivitas dan spesifitas T-SPOT.TB lebih tinggi dibandingkan TST dalam mendeteksi ITBL pada tenaga kesehatan.
3. Ada hubungan antara usia dengan ITBL pada tenaga kesehatan.
4. Ada hubungan antara lama bekerja dengan ITBL pada tenaga kesehatan.
5. Ada hubungan antara lokasi bekerja dengan ITBL pada tenaga kesehatan.

