

Interferon Gamma Release Assay sebagai Diagnosis Infeksi Laten *Mycobacterium tuberculosis*

Evriana Citra

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) dipengaruhi Faktor spesifik host dan patogen berinteraksi dengan lingkungan dalam cara yang kompleks untuk menentukan hasil akhir dari infeksi. Hasil dari infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yaitu salah satu dari tiga kemungkinan yaitu sembuh, laten, atau aktif. infeksi tuberkulosis laten asimtomatik didefinisikan sebagai keadaan kelangsungan hidup bakteri yang persisten, pengendalian kekebalan, dan tidak ada bukti tuberkulosis aktif yang termanifestasi secara klinis. Infeksi laten tuberkulosis (LTBI) adalah bukti imunologis yang menetap yang berada di fasa sembuh-asimtomatis dari suatu infeksi TB aktif. LTBI dapat berkembang menjadi TB aktif yang bergantung pada faktor inang, patogen dan lingkungan. Diagnosis LTBI dapat menurunkan angka TB aktif dengan pemberian terapi preventif. Saat ini salah satu pemeriksaan untuk mendiagnosis LTBI yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) selain uji kulit tuberculin (TST). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui spesifisitas dan sensitivitas dari pemeriksaan IGRA sebagai diagnosis infeksi laten *Mycobacterium tuberculosis*. Hasilnya adalah Pemeriksaan IGRA bersifat lebih spesifik dan sensitive, meskipun bersifat sama dengan TST yaitu tidak dapat menentukan TB aktif atau tidak.

Kata kunci: Infeksi Laten, *Mycobacterium tuberculosis*, IGRA

Interferon Gamma Release Assay as Diagnosis Of Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection

Abstract

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) infection is influenced by host-specific factors and pathogens interacting with the environment in a complex way to determine the outcome of infection. The result of infection with *Mycobacterium tuberculosis* is one of three possible outcomes, which are cured, latent, or active. asymptomatic latent tuberculosis infection, which is defined as a state of persistent bacterial viability, immune control, and no evidence of clinically manifested active tuberculosis. Latent tuberculosis infection (LTBI) is a persistent immunological evidence in the asymptomatic phase of active TB infection. LTBI can develop into active TB that depends on host factors, pathogens and the environment. The diagnosis of LTBI can reduce the rate of active TB by providing preventive therapy. At present one of the checks that can diagnose LTBI is the examination of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) in addition to the tuberculin skin test (TST). The purpose of this study was to determine the specificity and sensitivity of the IGRA examination as a diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. The result is IGRA examination is more specific and sensitive, unless active with TST that is unable to determine active TB or not.

Keywords: IGRA, laten infection, *Mycobacterium tuberculosis*

Korespondensi: Evriana Citra, alamat jl. Pahlawan no. 312 D. Tegalrejo Kec. Tugumulyo Kab. Musi Rawas Sumatera Selatan, HP 081278907884, e-mail: ecitra6683@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah penyebab morbiditas dan mortalitas yang penting di seluruh dunia. Sepertiga dari populasi dunia, bagaimanapun, memiliki infeksi tuberkulosis (TB) laten (LTBI), dan untuk mencapai *Millenium Goals* Perserikatan Bangsa-Bangsa untuk menghilangkan penyakit pada tahun 2050, perlu dilakukan diagnosis dan pengobatan penyakit secara aktif dengan pendekatan baru untuk mengurangi reservoir LTBI, yang cukup

untuk menghasilkan kasus TB baru selama beberapa dekade bahkan jika transmisi ditekan. Selain deteksi TB aktif yang cepat, akurat, dan murah, deteksi dan pengobatan LTBI juga merupakan strategi penting untuk pengendalian TB.¹

LTBI secara konseptual menunjukkan keadaan di mana *Mycobacterium tuberculosis* menetap dalam inangnya tanpa menyebabkan gejala atau tanda sambil mempertahankan kelangsungan hidup dengan potensi untuk bereplikasi dan

menyebabkan penyakit simtomatik. Pengidentifikasi bacilli pada individu yang terinfeksi secara laten saat ini tidak layak dan, oleh karena itu, LTBI disimpulkan hanya melalui bukti bahwa sensitisasi imun telah terjadi.²

Tuberkulosis aktif (TB) meliputi berbagai presentasi klinis. TB aktif terjadi dalam dua tahap, baik sebagai evolusi alami dari replikasi *M. tuberculosis* yang luar biasa setelah infeksi awal (TB primer atau progresif primer), atau dilanjutkan setelah infeksi laten *M. tuberculosis* yang dapat berlangsung bertahun-tahun setelah paparan (TB pasca-primer atau TB reaktivasi). TB primer dan pasca-primer hanya terjadi pada sebagian kecil dari mereka yang berisiko, sebagai konsekuensi dari beberapa faktor yang mencakup respon imun bawaan dan adaptif. TB laten mencerminkan kelompok individu heterogen yaitu mereka yang memiliki penyakit subklinis, mereka yang akan berkembang menjadi penyakit aktif primer, mereka yang mempertahankan infeksi seumur hidup yang persisten, mereka yang sementara menekan infeksi tetapi kemudian mengembangkan TB aktif, mungkin sebagai akibat dari immunosupresi atau beberapa kejadian lain (yaitu, infeksi laten yang benar) dan mereka yang mampu, baik melalui respon imun bawaan atau adaptif atau kombinasi-untuk secara efektif membersihkan patogen.^{2,3}

Meskipun individu dengan LTBI tidak menunjukkan gejala, namun mereka merupakan penyakit penting yang berkontribusi pada kumpulan kasus TB aktif di masa mendatang. Karena keberhasilan pengendalian TB global akan sangat bergantung pada kinerja program pengendalian TB di negara dengan beban TB tinggi (HBCS), maka sangat penting untuk melakukan deteksi dan pengobatan individu LTBI bersama dengan kasus TB aktif.⁷

Diagnosis LTBI dapat menurunkan angka TB aktif dengan pemberian terapi preventif. Saat ini salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

selain uji kulit tuberculin (TST). Kedua tes ini bekerja berdasarkan prinsip imunitas yang dimediasi sel. Telah dilaporkan bahwa ukuran akurasi TST sering dibingungkan oleh vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) dan infeksi non-tuberculous mycobacterial (NTM). Dalam upaya untuk mengatasi keterbatasan ini, IGRA yang menggunakan antigen spesifik region of difference-1 (RD-1) *Mtb* dikembangkan, yang diklaim lebih spesifik daripada TST.⁷

Isi

Pandangan klasik respon imun terhadap *M. tuberculosis* terutama mengenali peran makrofag dan sel-sel sistem imun adaptif (CD4 + dan CD8 + limfosit T) dalam pengendalian mikobakteri. Setelah pembentukan infeksi *M. tuberculosis* di saluran udara dan parenkim paru, bacilli diyakini di fagositosis oleh makrofag alveolar dan diambil oleh neutrofil dan sel dendritik (DC). Seiring waktu, sel-sel secara progresif berkumpul dalam suatu agregat yang teratur dan teratur dari makrofag dewasa yang dikelilingi oleh fibroblast dan diselingi dengan neutrofil, DC, sel *Natural Killer*, sel B, CD4 + dan sel T CD8 +. Struktur ini adalah granuloma dan telah secara historis dan sampai saat ini dianggap mewakili upaya terkonsentrasi dari sistem kekebalan tubuh untuk menahan, melingkupi dan memberantas *M. tuberculosis*.^{2,3,4}

Granuloma awal terdiri dari makrofag inflamasi, neutrofil dan DC yang semakin menumpuk setelah perekrutan. peniruan dan pematangan fagosom di mana mycobacteria patogenik dimanipulasi untuk mencegah pembunuhan lisosom dan degradasi. Anehnya, terlepas dari infeksi yang luar biasa, makrofag dan DC pada granuloma awal tidak efisien dalam menyajikan antigen *M. tuberculosis* pada granuloma awal ke CD4 + T-sel. Efisien MTB Antigen (Ag) -presentasi hanya terjadi kemudian di limfnode. Makrofag dan gerakan sel-T mirip dengan perdagangan sel T dan B di organ limfoid sekunder, dan kemokin diproduksi (CCL19, CCL21), yang

merupakan karakteristik *chemo-attractants* untuk limfosit-CCR7 ke struktur limfoid. Demikian, meskipun makrofag, T-sel dan DC masuk ke granuloma pada fase awal, sel-sel ini tidak meninggalkan, dan pada saat yang sama tidak dapat melanjutkan ke presentasi antigen baik secara lokal maupun di kelenjar getah bening.^{2,3}

Selama pembentukan granuloma awal, TNF- α secara historis dianggap berperan untuk pembentukan granuloma dan untuk meningkatkan kemampuan kontrol makrofag dari mycobacteria intraseluler. Mekanisme yang mendasari pembentukan granuloma telah melibatkan induksi produksi matrix-metalloproteinase-9 (MMP-9) oleh makrofag dan sel epitel setelah interaksi dengan lokus yang terkode RD-1, disekresikan ESAT-6.^{2,3}

Selama fase awal, beban mikobakteri meningkat pesat melalui pembentukan granuloma dengan masuknya dan infeksi neutrofil dan makrofag dan kematian sel. Sementara nekrosis, dengan terjadinya lisis sel, menyebarkan mikobacteria yang dapat bertahan hidup dan meningkatkan beban patogen, apoptosis mempertahankan membran sel utuh yang mendukung kompartementalisasi seluler dan menahan mikobakteri. Jenis kematian sel yang diinduksi tergantung pada pengaturan mediator *eicosanoids lipid prostaglandin E2* (PGE2, proapoptotic) dan *lipoxin A4* (LXA4, pronecrotic). Neutrofil mendukung replikasi *M. tuberculosis* dan menyebar dan mungkin memiliki peran ganda dalam pertahanan awal terhadap patogen. Aktivasi sel T CD4 + spesifik antigen difasilitasi oleh neutrofil, namun penghambatan apoptosis neutrofil oleh MTB menentukan aktivasi tertunda mereka.^{2,3,4}

Karakteristik yang menonjol dari respon adaptif antimikobakterial spesifik adalah penundaan yang lama dalam onset dan kebutuhan sebagai upaya imun untuk mempertahankan latensi. Respon adaptif relevan dengan penahanan dan pengendalian replikasi MTB, melibatkan IFN- γ -yang memproduksi atau poli-fungsional (IL-2, IFN- γ dan TNF α) CD4 + dan

CD8 + limfosit T. Respon adaptif yang tertunda pada granuloma awal, akhirnya bergantung pada penyajian antigen mikobakteri spesifik oleh DC, di bawah pengeditan, kontrol, dan bantuan oleh sel NKT dan NK.²

Inisiasi respon adaptif dimulai di limfonoda, di mana lalu lintas sel dendritik terinfeksi setelah penundaan awal dan persistensi dalam jaringan perifer (alveoli dan jaringan paru-paru) di mana bahkan konsentrasi bakteri lebih tinggi 100 kali lipat ditemukan. Penundaan lokal lebih lanjut dalam respon adaptif paru-paru untuk *M. tuberculosis* berakibat masuknya patogen khusus CD4 + sel T regulasi yang dihasilkan di lymphnodes bermigrasi ke jaringan, dan oleh penghambatan langsung apoptosis oleh *M. tuberculosis* pada neutrofil yang terinfeksi.^{2,3}

Ketahanan hidup terhadap *M. tuberculosis* bergantung pada keberadaan sel T CD4 + yang memainkan peran mendasar dalam menghambat replikasinya dan melindungi dari penyakit aktif. Meskipun limfosit T CD4 + telah dianggap sebagai sumber utama IFN- γ dan menjadi protektif melalui sekresinya, hal ini tidak terjadi. Pada tikus dan model manusia tampak bahwa sel T CD4 + per se, daripada produksi IFN- γ mereka mungkin bersifat protektif. Tingkat IFN- γ yang tinggi dalam jaringan paru-paru dan granuloma dapat dikaitkan dengan sel T CD8 + Ag-spesifik yang menghasilkan IFN- γ dan TNF- α dan terlibat dalam pengendalian *M. tuberculosis*, dan sel NK, yang merupakan produsen IFN terlibat dalam maturisasi dan *editing* sel dendritik. Dalam granuloma, basil harus beradaptasi dengan berbagai tekanan lingkungan, termasuk mengurangi tekanan oksigen, kekurangan nutrisi, oksida nitrat dan pH rendah, kondisi dieksplorasi menggunakan berbagai model in vitro. Model-model ini telah digunakan untuk menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* mampu secara ekstensif menata kembali metabolisme untuk memasuki keadaan non-replikasi. Respon hipoksia awal ini (meskipun juga diinduksi oleh kondisi lain)

yang dikodekan oleh kelangsungan hidup dorman diikuti oleh induksi dari set gen yang lebih besar yang disebut '*enduring hypoxic response*' (EHR), yang meningkat dengan hipoksia yang berkepanjangan. 'Dormansi' *in vitro* ini sering disamakan dengan latensi klinis dan telah memengaruhi upaya untuk mengembangkan tes diagnostik dan tes diagnostik baru dan lebih spesifik untuk LTBI.^{2,3}

Respon imun terhadap antigen DosR dan EHR telah diteliti dan meskipun beberapa antigen ini telah ditemukan bersifat imunogenik pada individu yang terinfeksi secara laten, hanya sedikit yang secara istimewa dikenal oleh orang dengan TB laten daripada aktif. Keterkaitan antara dormansi *in vitro* dan latensi klinis sangat terlalu disederhanakan, namun demikian, baik populasi basil yang aktif bereplikasi dan hipoksia yang dorman cenderung hidup berdampingan dalam individu yang sama pada lesi yang berbeda.²

Tidak ada standar emas diagnostik untuk LTBI. Dua tes tersedia untuk identifikasi LTBI yaitu tes kulit tuberkulin (TST) dan uji pelepasan gamma interferon (IFN- γ) (IGRA). Bukti menunjukkan bahwa baik TST dan IGRA dapat diterima tetapi tes tidak sempurna. Mereka merupakan penanda tidak langsung dari paparan *Mycobacterium tuberculosis* dan menunjukkan respon imun seluler terhadap *M. tuberculosis*. Baik tes tidak dapat secara akurat membedakan antara LTBI dan TB aktif, membedakan reaktivasi dari reinfeksi, atau menyelesaikan berbagai tahap dalam spektrum infeksi *M. tuberculosis*. Baik TST dan IGRA telah mengurangi sensitivitas pada pasien immunocompromised dan memiliki nilai prediktif yang rendah untuk pengembangan menjadi TB aktif. Untuk memaksimalkan nilai prediksi positif dari tes yang ada, skrining LTBI harus disediakan bagi mereka yang memiliki risiko cukup tinggi untuk berkembang menjadi penyakit.⁵

Beberapa upaya telah dilakukan untuk mengembangkan tes baru dengan akurasi yang lebih tinggi untuk diagnosis

stratifikasi TB, baik menggunakan antigen MTB yang berbeda untuk merangsang sel T perifer atau dengan mendeteksi sitokin atau kemokin selain IFN- γ setelah dilakukan stimulasi *ex vivo*. Karakterisasi fungsi imunisasi sel T dan fenotip telah digunakan untuk membedakan LTBI dari pasien TB aktif, meskipun hipotesis bahwa sel T polifungsional spesifik MTB berfungsi sebagai penanda kekebalan protektif terhadap TB tetap dipertanyakan. Interaksi patogen-host yang dinamis bertanggung jawab atas heterogenitas infeksi Mtb pada manusia, yang menghasilkan spektrum kondisi yang membentang dari LTBI menjadi TB baru menjadi penyakit TB aktif. Kompleksitas dan heterogenitas spektrum TB menghambat identifikasi penanda imunologi yang mampu membedakan LTBI dari TB aktif.⁶

Tuberkulin, filtrat kultur TB yang dipanaskan dikembangkan, tidak berhasil, sebagai terapi untuk TB pada akhir abad ke-19. Potensi diagnostik untuk LTBI, bagaimanapun tetap diakui karena menyebabkan reaksi hipersensitivitas lambat yang mudah divisualisasikan pada individu dengan infeksi yang tersembunyi. Tes diagnostik ini, disempurnakan selama 40 tahun, dan masih digunakan dengan cara mengukur indurasi yang terbentuk 48-72 jam setelah injeksi intradermal dari 2–10 unit turunan protein murni (PPD) dari tuberkulin. Tes kulit tuberkulin ini (TST) telah membantu dalam pemahaman epidemiologi LTBI. Setelah terpapar pada individu yang terinfeksi dengan TB paru, hingga 45% kontak dekat menjadi TST positif.²

TST memiliki keterbatasan yang diketahui, termasuk risiko yang lebih tinggi dari hasil negatif palsu pada individu dengan gangguan imunitas seluler, dan kemungkinan lebih tinggi dari hasil positif palsu pada individu yang menerima vaksin *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) setelah masa bayi atau menerima beberapa vaksinasi *booster*. Keterbatasan operasional termasuk kebutuhan untuk kunjungan berulang untuk menyelesaikan pengujian, *inter-reader* dan

variabilitas *intra-reader* dalam interpretasi tes, meningkatkan respon imun dengan pengujian serial, dan penurunan sensitivitas pada individu *immunocompromised*. Sebagai alternatif untuk TST, tes *in-vitro* yang mengukur pelepasan interferon-gamma setelah paparan sel mononuklear darah perifer ke antigen *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-spesifik dikembangkan. Seperti TST, IGRA tidak secara langsung mendeteksi infeksi dengan MTB. Sebaliknya, mereka secara kuantitatif mengukur besarnya respon imun seluler terhadap sensitisasi oleh MTB. Oleh karena itu, IGRA dan TST tidak dapat membedakan antara infeksi laten dan penyakit TB aktif.⁷

IGRA adalah tes darah *in vitro* dari respon imun yang dimediasi sel dengan mengukur pelepasan sel-T dari IFN- γ yang distimulasi oleh antigen khusus untuk *M. tuberculosis* kompleks (dengan pengecualian substrains BCG), yaitu, antigen awal yang diawali target-6 (ESAT-6) dan kultur filtrat protein-10 (CFP-10). Antigen-antigen ini dikodekan oleh gen-gen yang terletak di dalam *region of difference 1* (RD1) lokus genom *M. tuberculosis*. Mereka lebih spesifik daripada PPD untuk *M. tuberculosis* karena mereka tidak dikodekan dalam genom dari setiap strain vaksin BCG atau sebagian besar spesies NTM, selain *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, dan *M. flavescens*. Namun, tidak semua NTM telah dipelajari untuk reaktivitas silang. Ada beberapa bukti reaktivitas silang antara ESAT-6 dan CFP-10 *M. tuberculosis* dan *M. leprae*, tetapi signifikansi klinis ini dalam pengaturan di mana kusta dan TB adalah endemik (misalnya, India dan Brasil) tidak dapat dikarakteristikan dengan baik.^{2,6,7}

Pemeriksaan ini dilakukan dengan cara, darah distimulasi dengan antigen spesifik Mtb, yang dihapus dari genom *M. bovis* BCG dan dimana tidak ada seperti kebanyakan mikobakteri lingkungan. TST didasarkan pada infiltrasi kulit yang disebabkan oleh injeksi intradermal dari derivatif protein murni (PPD), yang merupakan campuran mentah dari antigen yang banyak yang dimiliki oleh Mtb, *M.*

bovis, BCG dan beberapa spesies mikobakteri lingkungan. Manfaat khusus dari pengujian *in-vitro* adalah ada tes laboratorium dengan kontrol negatif dan positif, dan satu kunjungan sudah mencukupi. Berbeda dengan TST, tes *in vitro* ini dapat membedakan respons negatif yang sesungguhnya dari energi.⁸

Terdapat dua bentuk komersil dari pemeriksaan IGRA yaitu IGRAs (the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay [Cellestis] dan T-SPOT-TB assay [Oxford Immunotec]) mengukur respon *in vitro* sel T atau sel mononuklear darah perifer terhadap antigen *M. tuberculosis* yang tidak ditemukan pada BCG dan kebanyakan mikobakteria non-tuberkulosa, dengan demikian spesifisitas untuk *M. tuberculosis* lebih tinggi daripada dengan tes kulit tuberkulin.³

Tes QFT adalah tes *immunosorbent enzyme-linked immunosorbent* (ELISA), tes darah lengkap yang menggunakan peptida dari antigen RD1 ESAT-6 dan CFP-10 serta peptida dari satu antigen tambahan (TB7.7 [Rv2654c], yang bukan merupakan antigen RD1) dalam format dalam tabung. Hasilnya dilaporkan sebagai kuantifikasi IFN- γ dalam satuan internasional (IU) per mililiter. Seseorang dianggap positif untuk infeksi *M. tuberculosis* jika respon IFN terhadap antigen TB berada di atas batas atas tes (setelah dikurangi latar belakang respon IFN- γ dari kontrol negatif).⁹

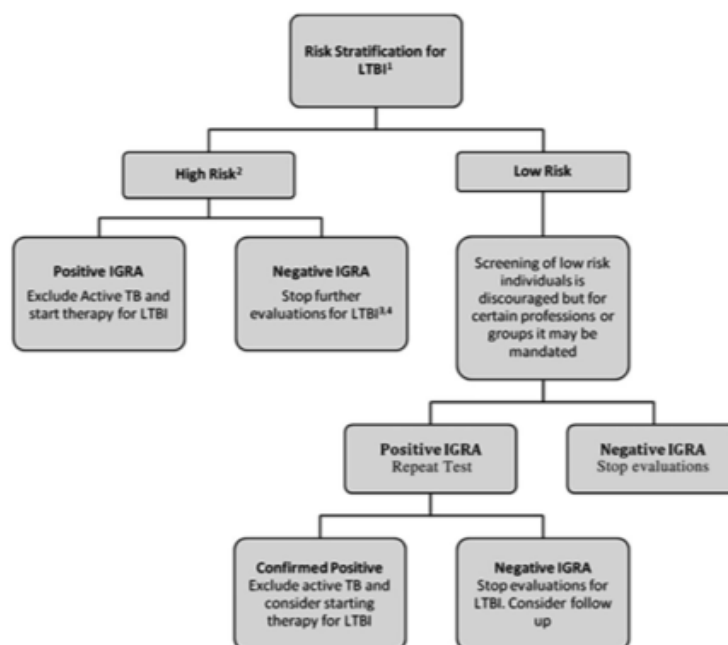
Uji T-SPOT-TB adalah tes *enzyme-linked immunosorbent* (ELISPOT) yang dilakukan pada sel mononuklear darah perifer yang terpisah dan dihitung yang diinkubasi dengan peptida ESAT-6 dan CFP-10. Hasilnya dilaporkan sebagai jumlah sel T penghasil IFN-(sel pembentuk spot). Individu dianggap positif untuk infeksi *M. tuberculosis* jika jumlah tempat di antigen TB melebihi ambang batas tertentu relatif terhadap batas kontrol negatif. Hasil IGRA tak tentu dapat terjadi karena respons IFN- γ yang rendah terhadap kontrol positif (mitogen) atau respons latar belakang yang tinggi terhadap kontrol negatif.⁹

Konversi ke TST dan IGRA positif mungkin bertepatan dengan kemampuan host untuk membentuk granuloma di sekitar lokasi infeksi tuberkulosis. Granuloma ini adalah kumpulan sel dari sistem imun adaptif dan bawaan di mana crosstalk sitokin-mediasi memfasilitasi penahanan infeksi dengan menyediakan lingkungan yang tidak ramah untuk replikasi basil. Kontrol kekebalan awal ini dapat gagal baik melalui respon pro-inflamasi yang berlebihan yang mengarah ke nekrosis dan pencairan jaringan yang memungkinkan pertumbuhan ekstraseluler, atau oleh immunosupresi yang menyebabkan pembentukan granuloma suboptimal dengan penyebaran konsekuensi. Pada saatnya, bagaimanapun, granuloma akan hilang dengan fibrosis dan mineralisasi, bertepatan dengan pengurangan infiltrasi seluler. Pemulihan basil yang layak dari lesi tersebut lebih jarang daripada dari selubung atau lesi sel.⁵

Keuntungan dari pengujian ini adalah standarisasi jumlah sel yang ditambahkan ke setiap lubang pemeriksaan. Kedua tes

menggunakan antigen MTB yang sangat spesifik, seperti antigen 6 (ESAT6) dan protein filtrat kultur awal 10 (CFP10), yang tidak ada dalam galur BCG atau mycobacteria yang paling lingkungan, sehingga memberikan peningkatan spesifisitas lebih dari TST.¹⁰

Kedua tes juga tersedia dengan kontrol positif (*phytohaemagglutinin*). Keuntungan logistik penting dari IGRA termasuk kunjungan pasien tunggal dan output yang objektif. *The American Thoracic Society*, dalam hubungannya dengan CDC, telah memberikan pedoman untuk skrining tuberkulosis di Amerika Serikat. Sejak 2005, rekomendasi tersebut mencakup pengujian TST atau IGRA untuk diagnosis LTBI. Dengan pengujian yang baik, rekomendasi utama adalah bahwa pengujian ditargetkan kepada mereka yang berisiko tinggi dan, sebaliknya, menghindari mereka yang berisiko rendah. Rekomendasi terakhir ini mencegah pengobatan berlebihan hasil positif palsu, yang terlepas dari tes, selalu lebih mungkin pada populasi dengan prevalensi rendah.¹⁰



Gambar 1. Algoritma skrining LTBI dengan IGRA¹⁰

Saat ini, individu yang dianggap berisiko tinggi dapat dikategorikan ke dalam 2 kelompok yaitu mereka yang

kemungkinan telah terinfeksi baru-baru ini dan mereka dengan kondisi yang meningkatkan risiko reaktivasi LTBI. Dalam

kategori sebelumnya adalah kontak pasien dengan TB aktif, orang yang diketahui telah melakukan tes LTBI mereka dalam 2 tahun sebelumnya, anak-anak berusia 5 tahun, imigran baru (dalam 2 tahun) dari dan sering bepergian ke negara-negara dengan insiden TB yang tinggi, individu yang tinggal atau bekerja di penampungan tunawisma, penjara, panti jompo, atau fasilitas tempat tinggal untuk pasien dengan AIDS, dan pekerja perawatan kesehatan cenderung merawat pasien dengan TB. Dalam kategori kedua adalah individu dengan kondisi immunocompromising (misalnya, infeksi HIV, pengobatan dengan terapi immunosupresan, termasuk antagonis TNF- α dan steroid dosis tinggi, keganasan hematopoietic, diabetes, dan penyakit ginjal kronis), mereka dengan penyakit paru fibrotik atau gastrektomi, dan individu yang menggunakan obat-obatan atau alkohol atau sangat (0,10%) berat badan kurang. Perlu dicatat bahwa keputusan untuk diskriminasi harus didasarkan pada risiko individu, bukan pada pertimbangan pekerjaan. Dengan demikian, meskipun beberapa negara mengharuskan penyaringan guru, relawan sekolah, dan lainnya, praktik ini tidak efektif dari segi biaya atau bermanfaat bagi individu dengan risiko rendah.^{9,10}

Ada variasi signifikan dalam perkiraan kinerja untuk T-SPOT, QFT-GIT, dan TST tergantung pada jenis penelitian dan populasi yang diuji. Dalam kajian komprehensif baru-baru ini mengenai studi yang membandingkan sensitivitas IGRA dan TST pada pasien dengan TB yang dikonfirmasi oleh budaya, sensitivitas yang dikumpulkan untuk T-SPOT, QFT-GIT, dan TST dihitung menjadi masing-masing 90%, 83%, dan 89%. Dalam studi yang sama, spesifitas dikumpulkan adalah 88%, 99%, dan 85%, masing-masing. T-SPOT memiliki kepekaan sedikit lebih unggul terhadap QFT-GIT dalam kebanyakan penelitian, sedangkan QFT-GIT cenderung memiliki spesifitas yang lebih tinggi daripada T-SPOT. IGRA memiliki keunggulan dalam spesifitas lebih dari TST pada populasi yang

divaksinasi BCG karena penggunaan antigen spesifik MTB.¹¹

Ringkasan

Tuberkulosis (TB) adalah penyebab morbiditas dan mortalitas yang penting di seluruh dunia. Perlu dilakukan diagnosis dan pengobatan penyakit secara aktif dengan pendekatan baru untuk mengurangi reservoir LTBI. Selain deteksi TB aktif yang cepat, akurat, dan murah, deteksi dan pengobatan LTBI juga merupakan strategi penting untuk pengendalian TB.

Tidak ada standar emas diagnostik untuk LTBI. Dua tes tersedia untuk identifikasi LTBI yaitu tes kulit tuberkulin (TST) dan uji pelepasan gamma interferon (IFN- γ) (IGRA). Bukti menunjukkan bahwa baik TST dan IGRA dapat diterima tetapi tes tidak sempurna. Baik TST dan IGRA telah mengurangi sensitivitas pada pasien immunocompromised dan memiliki nilai prediktif yang rendah untuk pengembangan menjadi TB aktif. Beberapa upaya telah dilakukan untuk mengembangkan tes baru dengan akurasi yang lebih tinggi untuk diagnosis stratifikasi TB, baik menggunakan antigen MTB yang berbeda untuk merangsang sel T perifer atau dengan mendeteksi sitokin atau kemokin selain IFN- γ (setelah dilakukan stimulasi *ex vivo*).

TST memiliki keterbatasan yang diketahui, termasuk risiko yang lebih tinggi dari hasil negatif palsu pada individu dengan gangguan imunitas seluler dan kemungkinan lebih tinggi dari hasil positif palsu pada individu yang menerima vaksin Bacille Calmette-Guérin (BCG) setelah masa bayi atau menerima beberapa vaksinasi booster. Sebagai alternatif untuk TST, tes *in vitro* yang mengukur pelepasan interferon-gamma setelah paparan sel mononuklear darah perifer ke antigen *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-spesifik dikembangkan.

IGRA adalah tes darah *in vitro* dari respon imun yang dimediasi sel dengan mengukur pelepasan sel-T dari IFN- γ yang distimulasi oleh antigen khusus untuk *M. tuberculosis* kompleks (dengan pengecualian substrains BCG), yaitu,

antigen awal yang diawali target-6 (ESAT-6) dan kultur filtrat protein-10 (CFP-10). Terdapat dua bentuk komersil dari pemeriksaan IGRA yaitu IGRAs (the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay [Cellestis] dan T-SPOT-TB assay [Oxford Immunotec]) mengukur respon in vitro sel T atau sel mononuklear darah perifer terhadap antigen *M. tuberculosis* yang tidak ditemukan pada BCG dan kebanyakan mikobakteria non-tuberkulosa, dengan demikian spesifisitas untuk *M. tuberculosis* lebih tinggi daripada dengan tes kulit tuberculin.

CDC merekomendasikan pengujian ditargetkan kepada mereka yang berisiko tinggi dan sebaliknya menghindari mereka yang berisiko rendah. Rekomendasi terakhir ini mencegah pengobatan berlebihan hasil positif palsu. Hasil dari penelitian tersebut adalah IGRA memiliki keunggulan dalam spesifisitas dan sensitivitas yang lebih dari TST.

Simpulan

Infeksi TB laten merupakan salah satu jalan menjadi infeksi TB aktif, sehingga penapisan merupakan salah satu hal yang perlu dilakukan untuk menekan angka kejadian TB. IGRA dapat dilakukan sebagai metode pemeriksaan infeksi laten TB yang lebih spesifik dan sensitif dibandingkan dengan pemeriksaan TST. Pemeriksaan direkomendasikan pada pasien yang berisiko tinggi seperti kemungkinan telah terinfeksi baru-baru ini dan mereka dengan kondisi yang meningkatkan risiko reaktivasi LTBI dan pada pasien *immunocompromised*.

Daftar Pustaka

- World Health Organization, Global Tuberculosis Control: WHO Report. World Health Organization, Geneva, Switzerland; 2011.
- Esmail H, Iii CEB, Wilkinson RJ. Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies. *Drug Discov Today*. Elsevier Ltd. 2012; 17(9–10): 514–21.
- Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *N Engl J Med*. 2015; 372(2): 2127–35.
- Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-I E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection - Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis*. 2015; (May): 1–11.
- Pai M, Denkinger CM, Kik S V, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Dkk. Gamma Interferon Release Assays for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014.; 27(1): 3–20.
- Sali M, Buonsenso D, Alfonso PD, Palucci I, Chiacchio T, Goletti D, Dkk. Combined use of Quantiferon and HBHA-based IGRA supports tuberculosis diagnosis and therapy management in children. *J Infect*. Elsevier Ltd. 2018; 1–20.
- Smith R, Cattamanchi A, Steingart KR, Denkinger C, Dheda K, Winthrop KL, Dkk. Interferon-gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection: evidence in immune-mediated inflammatory disorders. *Curr Opin Rheumatol*. 2011; 23: 377–84.
- Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff THM. Tuberculosis biomarkers: from diagnosis to protection. *Infect Dis Rep*. 2016; 8(6568): 24–32.
- Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Dkk. Tuberculosis infection: a systematic review. *Eur Respir J*. 2011; 37(1):88–99.
- Herrera V, Perry S, Parsonnet J, Banaei N. Clinical Application and Limitations of Interferon- g Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *Clin Pract*. 2011; 52: 1031–7.
- Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med*. 2013: 1-11