

LAPORAN AKHIR
PENELITIAN FUNDAMENTAL



POLA KADAR IFN- γ DAN STATUS MIKROBIOLOGI
PADA KONTAK SERUMAH PENDERITA TB PARU

Tahun ke-1 Dari Rencana 1 Tahun

Dr. dr. Sri Andarini Indreswari, M.Kes (NIDN 0612114701)
Suharyo, M.Kes (NIDN 0618057901)

UNIVERSITAS DIAN NUSWANTORO SEMARANG
DESEMBER, 2013

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Kegiatan : Pola Kadar IFN- Dan Status Mikrobiologi Pada Komak Semamah Penderita Tbc Paru

Peneliti / Pelaksana
Nama Lengkap : SRI ANDARINI
NIDN : 0612114701
Jabatan Fungsional :
Program Studi : Kesehatan Masyarakat
Nomor HP : 0818292788
Surel (e-mail) : sri_andariniindraswari@yahoo.co.id

Anggota Peneliti (1)
Nama Lengkap : SUHARYO S.K.M., M.Kes.
NIDN : 0618057901
Perguruan Tinggi : UNIVERSITAS DIAN NUSWANTORO

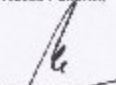
Institusi Mitra (jika ada)
Nama Institusi Mitra :
Alamat :
Penanggung Jawab :
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 1 tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp. 45.000.000,00
Biaya Keseluruhan : Rp. 45.000.000,00

Mengetahui
Dekan F.Kesehatan

(Dr. Sri Andarini Indraswari, M.Kes)
NIP/NIK 0686.20.2007.346



Semarang, 5 - 12 - 2013,
Ketua Peneliti,


(SRI ANDARINI)
NIP/NIK 0686.20.2007.346

Menyetujui,
Kepala Pusat Penelitian

(Dji Ratumanan, S.P., M.Si)
NIP/NIK 0686.11.2000.193



RINGKASAN

Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan bersifat menular. WHO menyatakan bahwa sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi kuman tuberkulosis. Setiap detik ada satu orang yang terinfeksi tuberkulosis. Program pengobatan dan pencegahan secara dini masih terkendala oleh deteksi dini pada orang yang mempunyai riwayat kontak serumah dengan penderita penyakit tuberkulosis. Jika diketahui lebih dini pada orang yang kontak serumah dengan penderita tuberkulosis maka upaya pengobatan pencegahan dapat dilakukan dengan efektif sehingga penyakit tersebut tidak berkembang menjadi klinis. Deteksi infeksi penyakit tuberkulosis saat ini masih mengandalkan pemeriksaan BTA positif dan tes tuberkulin yang masih mempunyai keterbatasan dalam hal sensitifitas dan spesifitasnya untuk orang dewasa sehingga belum dipakai dalam program tb paru di Indonesia. Secara teori produksi Interferon Gamma (IFN- γ) dapat digunakan sebagai parameter untuk mengamati perjalanan penyakit infeksi, dalam hal ini khususnya Tb paru. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola kadar IFN- γ dan status mikrobiologi pada orang yang kontak serumah dengan penderita penyakit tuberkulosis sebagai acuan penentuan waktu pengobatan pencegahan penyakit tuberkulosis.

Metode penelitian yang digunakan adalah analitik observasional dengan pendekatan kohor. Populasi penelitian yang digunakan adalah populasi penelitian terdahulu, yaitu orang yang kontak serumah dengan penderita penyakit tuberkulosis (umur lebih dari 15 tahun). Jumlah sampel yang berhasil diukur sebanyak 12 orang kontak serumah dan 13 orang tidak kontak serumah. Pemeriksaan kadar IFN- γ dengan *quantikine human IFN- γ ELISA* dan pemeriksaan mikrobiologi (tes BTA), observasi klinis serta analisis data. Analisis data yang digunakan adalah uji *wilcoxon* serta analisis kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Hasil Penelitian menunjukkan Uji *Wilcoxon* menunjukkan perbedaan bermakna rerata kadar IFN gamma antara kelompok kontak dengan kelompok tidak kontak serumah (p ; 0,004). Rerata kadar IFN-gamma pada kontak serumah mengalami penurunan pada sebagian besar kasus (75%). Pada kelompok kontak serumah, 25% menunjukkan gejala klinis suspek TB paru. Pemeriksaan mikrobiologis menunjukkan 100% negatif pada kedua kelompok. Hasil *ROC* kadar IFN gamma terhadap status klinis, diperoleh nilai *AUC* sebesar 70,4% (IK 40,8% - 99,9%). Nilai *Cut off Point* IFN gamma dengan mengambil nilai yang optimal secara statistik yaitu pada nilai $\geq 3,277$. Diperoleh hasil sensitifitas dan spesifisitas sebesar 67,7%. Pemeriksaan kadar IFN gamma dapat digunakan dalam kegiatan skrining untuk mendeteksi secara dini penularan pada kontak serumah dengan penderita Tb paru, sebagai *pilot project* pada daerah dengan prevalensi Tb paru yang tinggi..

Kata kunci: Kadar IFN- γ , Status mikrobiologi, kontak serumah

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Allah. SWT dan dengan segala rahmat serta ridhlo-Nya sehingga terselesaikan dan tersusunlah laporan penelitian dengan judul *Pola Kadar IFN- γ Dan Status Mikrobiologi Pada Kontak Serumah Penderita Tb Paru*. Laporan penelitian ini diharapkan menjadi bahan evaluasi dan referensi yang dapat dimanfaatkan oleh pihak-pihak yang memerlukan khususnya pihak pemerintah, masyarakat, dan akademisi.

Tidak lupa peneliti mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Rektor Universitas Dian Nuswantoro melalui LP2M yang telah memberi dukungan, kemudian tidak lupa peneliti mengucapkan terimakasih juga kepada Kepala Balai Kesehatan Paru Masyarakat Semarang atas penyediaan sumberdaya dan kerjasamanya, terimakasih juga diucapkan untuk Dekan Fakultas Kedokteran khususnya Kepala Laboratorium GAKI serta rekan-rekan mahasiswa yang telah ikut membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

Semoga laporan penelitian ini bermanfaat bagi semua pihak dan dapat menambah pengetahuan bagi pembaca. Peneliti merasa penyusunan laporan ini masih banyak kelemahan dan kekurangannya, oleh karena itu saran dan kritik sangat diharapkan oleh peneliti.

Semarang, Desember 2013

Ketua Peneliti

DAFTAR ISI

Lambar Pengesahan	2
Ringkasan	3
Prakata	4
Daftar Isi	5
Daftar Tabel	6
Daftar Gambar	7
Daftar Lampiran	8
BAB I PENDAHULUAN	9
A. Latar Belakang Dan Permasalahan	9
B. Tujuan Khusus	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
A. Penyakit Tuberkulosis	12
B. Penularan Kontak Serumah dan Patofisiologi Penyakit Tuberkulosis	12
C. Diagnosis Tuberkulosis	13
D. Penelitian yang Telah Dilakukan Pengusul	16
E. <i>Road Map</i> Penelitian	18
BAB III TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN	20
BAB IV METODE PENELITIAN	21
A. Kerangka Pikir Penelitian	21
B. Populasi dan Sampel	21
C. Rancangan Penelitian	22
D. Penyajian dan Analisa data	23
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	31
DAFTAR PUSTAKA	
LAMPIRAN	
- Instrumen	
- Personalia tenaga peneliti beserta kualifikasinya	
- Artikel publikasi	

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian-Penelitian yang Telah Dilakukan Pengusul	19
Tabel 2. Distribusi Hasil Observasi Klinis Berdasarkan Status Responden	24
Tabel 3. Tabel Perbandingan antara Kadar Interferon Gamma Antara Kelompok Terpapar dan Tidak Terpapar Kontak Serumah.....	25

DAFTAR GAMBAR

Bagan 1. <i>Road Map</i> Penelitian Tb Paru	18
Bagan 2. Kerangka Pikir Penelitian	21
Grafik 1. Perbandingan IFN gamma antar kelompok pada tahun 2011 (1) dengan tahun 2013 (2)	25
Grafik 2. Perbandingan Kadar IFN Gamma pada kelompok tidak Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru antara tahun 2011 dengan 2013..	26
Grafik 3. Perbandingan Kadar IFN Gamma pada kelompok Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru antara tahun 2011 dengan 2013	26
Grafik 4. Kurva ROC Kadar IFN Gamma terhadap status Klinis pada Kelompok yang Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru	27
Grafik 5. Kurva ROC Kadar IFN Gamma terhadap status Klinis pada Kelompok yang Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru	28

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Instrumen Penelitian	34
Lampiran 2. Personalia Tenaga Peneliti Beserta Kualifikasinya	36
Lampiran 3. Artikel Publikasi	45

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Dan Permasalahan

Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan bersifat menular. WHO menyatakan bahwa sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi kuman tuberkulosis. Setiap detik ada satu orang yang terinfeksi tuberkulosis (WHO, 2000). Di Indonesia pemberantasan penyakit tuberkulosis telah dimulai sejak tahun 1950 dan sesuai rekomendasi WHO sejak tahun 1986 regimen pengobatan yang semula 12 bulan diganti dengan pengobatan selama 6-9 bulan. Strategi pengobatan ini disebut DOTS (*Directly Observed Treatment Short Course Chemotherapy*). Cakupan pengobatan dengan strategi DOTS tahun 2000 dengan perhitungan populasi 26 juta, baru mencapai 28% (Depkes RI, 1997).

Tuberkulosis (Tb) paru di Indonesia merupakan masalah penyakit dengan prevalensi tinggi urutan ketiga setelah India dan Cina. Kontribusi India, Cina dan Indonesia hampir 50% dari seluruh kasus TBC yang terjadi di dunia. Berdasarkan Global Tuberkulosis Kontrol tahun 2011 (data 2010) angka prevalensi semua tipe TB adalah sebesar 289 per 100.000 penduduk atau sekitar 690.000 kasus. Insidensi kasus baru TBC dengan BTA positif sebesar 189 per 100.000 penduduk atau sekitar 450.000 kasus. Kematian akibat TB di luar HIV sebesar 27 per 100.000 penduduk atau 182 orang per hari (WHO, 2011).

Salah satu pilar penanggulangan penyakit tuberkulosis dengan strategi DOTS adalah dengan penemuan kasus sedini mungkin. Hal ini dimaksudkan untuk mengefektifkan pengobatan penderita dan menghindari penularan dari orang kontak yang termasuk *subclinical infection*. Kenyataannya di Kota Semarang, data menunjukkan jumlah penemuan kasus suspect (tersangka) masih jauh dari target. Sejak tahun 2007 sampai tahun 2009 kuartil ke 1, angka pencapaian penemuan *suspect* hanya berkisar 53%. Angka tersebut sangat jauh dari target sehingga diperkirakan penularan penyakit tuberkulosis akan semakin meluas (Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2010).

Penegakkan diagnosis tuberkulosis dilakukan secara bersama-sama, yaitu : anamnesa, gejala klinis dari penyakit tuberkulosis, pemeriksaan bakterologis

ditunjang pemeriksaan radiologi dan tes tuberkulin. Namun tes-tes tersebut kurang sensitif dan spesifik untuk penegakan diagnosis bagi orang yang sudah kontak serumah dengan penderita tuberkulosis. Deteksi infeksi penyakit tuberkulosis saat ini masih mengandalkan pemeriksaan BTA positif dan tes tuberkulin yang masih mempunyai keterbatasan dalam hal sensitifitas dan spesifitasnya. Oleh karena itu diperlukan suatu indikator penegakan diagnosis bagi orang yang kontak dengan penderita tuberkulosis, dalam hal ini adalah kadar IFN- γ .

Secara teori produksi Interferon Gamma (IFN- γ) dapat digunakan sebagai parameter untuk mengamati perjalanan penyakit infeksi, dalam hal ini khususnya Tb paru (Singh MM. 1999). Penelitian terdahulu di Yogyakarta menyebutkan rendahnya produksi IFN- γ pada penderita tuberkulosis aktif sebelum pengobatan kemoterapi apabila dibandingkan dengan individu sehat dan penderita penyakit paru non tuberkulosis. Namun penelitian tentang pola kadar IFN- γ pada orang yang kontak serumah dengan penderita penyakit tuberkulosis belum pernah dilakukan.

Rumusan masalah penelitian yang akan dijawab pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pola kecenderungan kadar IFN- γ pada orang yang kontak serumah dengan penderita Tb paru dan yang tidak kontak serumah?
2. Bagaimana status mikrobiologi pada orang yang kontak serumah dengan penderita Tb paru dan yang tidak kontak serumah?
3. Apakah terdapat perbedaan pola kecenderungan kadar IFN- γ antara orang yang kontak serumah bersama penderita Tb paru dengan orang yang tidak kontak dengan penderita TB Paru?
4. Apakah terdapat perbedaan status mikrobiologi antara orang yang kontak serumah bersama penderita Tb paru dengan orang yang tidak kontak dengan penderita TB Paru?

B. Tujuan Khusus

Penelitian ini bertujuan:

1. Mengukur kadar interferon gamma pada orang yang kontak serumah dengan penderita tb paru dan orang yang tidak kontak serumah.

2. Mengukur status mikrobiologi pada orang yang kontak serumah dengan penderita tb paru dan orang yang tidak kontak serumah
3. Mengukur status klinis penyakit Tb paru baik pada orang yang kontak maupun tidak kontak serumah dengan penderita Tb paru.
4. Menganalisis perbedaan pola fluktuasi kadar IFN- γ antara orang yang kontak serumah bersama penderita Tb paru dengan orang yang tidak kontak dengan penderita TB Paru.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Penyakit Tuberkulosis

Tuberkulosis dikenal sebagai penyakit infeksi yang bersifat menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium Tuberculosis*, sebagian besar menyerang paru tetapi dapat juga menyerang organ tubuh lainnya. Tuberkulosis dapat memasuki tubuh bersama butir-butir debu atau percikan dahak (Droplet) yang menyebar keudara sewaktu penderita tuberkulosis batuk atau bersin (Yoga. Tjandra, 1999).

Mycobacterium Tuberculosis berbentuk batang ramping, lurus atau sedikit bengkok dengan kedua ujungnya membulat. Basil ini sulit sekali diwarnai, tetapi sekali terwarnai maka ia akan menahan zat warna itu dengan baik sekali dan tidak dapat lagi dilunturkan walaupun dengan asam alkohol. Oleh karena itu disebut juga sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Zat lilin yang ada di dinding selnya yang menyebabkan sulit diwarnai dan kesulitan ini dapat diatasi bila digunakan zat warna yang melunturkan lilin sambil dilakukan pemanasan. Untuk mewarnai kuman ini lazimnya digunakan zat warna Zeihl-Neelsen (ZN). Basil ini cepat mati dengan sinar matahari langsung tetapi dapat bertahan hidup beberapa jam ditempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh, *Mycobacterium Tuberculosis* dapat dormant (tertidur/ tidak aktif)selama beberapa tahun (Jawetz. 1996).

B. Penularan Kontak Serumah dan Patofisiologi Penyakit Tuberkulosis

Sumber penularan adalah penderita tuberkulosis BTA positif, pada waktu batuk atau bersin, penderita menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk droplet (percikan dahak). Beberapa faktor yang mengakibatkan menularnya penyakit itu adalah kebiasaan buruk pasien TB paru yang meludah sembarangan. Selain itu, kebersihan lingkungan juga dapat mempengaruhi penyebaran virus. Misalnya, rumah yang kurang baik dalam pengaturan ventilasi. Kondisi lembab akibat kurang lancarnya pergantian udara dan sinar matahari dapat membantu berkembangbiaknya virus (Singh MM. 1999). Oleh karena itu orang sehat yang serumah dengan penderita TB paru merupakan kelompok sangat rentan terhadap penularan penyakit tersebut. Lingkungan rumah, Lama kontak serumah dan

perilaku pencegahan baik oleh penderita maupun orang yang rentan sangat mempengaruhi proses penularan penyakit TB paru.

Bila penderita baru pertama kali tertular kuman tuberkulosis terjadi suatu proses dalam paru-parunya yang disebut infeksi primer. Droplet yang terhirup sangat kecil ukurannya sehingga dapat melewati sistem pertahanan mukosiler bronkus dan terus berjalan sampai alveolus. Infeksi dimulai saat kuman tuberkulosis berhasil berkembangbiak dengan pembelahan diri di paru-paru yang berakibat peradangan di dalam paru-paru. Terjadi sel eksudasi dari sel karena proses dimakannya kuman tuberkulosis oleh sel makrofag. Lesi dapat terjadi pada kelenjar limfe yang disebabkan lepasnya kuman pada saluran limfe, saluran limfe akan membawa kuman tuberkulosis ke kelenjar limfe disekitar hilus paru, dan ini disebut kompleks primer (Crevel RV, et al. 2001).

Kelanjutan setelah infeksi primer tergantung dari banyaknya kuman yang masuk dan besar respon daya tahan tubuh. Pada umumnya reaksi daya tahan tubuh dapat menghentikan perkembangan kuman tuberkulosis, meskipun demikian ada beberapa kuman akan menetap sebagai kuman dormant. Kadang-kadang daya tahan tubuh tidak mampu menghentikan perkembangan kuman, akibatnya dalam beberapa bulan yang bersangkutan akan menjadi penderita tuberkulosis. Masa inkubasi yaitu waktu yang di perlukan mulai terinfeksi kuman tuberkulosis sampai dengan timbulnya gejala penyakit, diperkirakan 6 bulan. Proses pemusnahan kuman tuberkulosis oleh sel makrofag menimbulkan kekebalan spesifik terhadap kuman tuberkulosis. Memperhatikan proses patofisiologi tersebut maka dibutuhkan suatu standar deteksi dini bagi

C. Diagnosis Tuberkulosis

Diagnosa tuberkulosis adalah upaya untuk menegakkan atau mengetahui jenis penyakit yang diderita seseorang. Untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis dilakukan secara bersama-sama, yaitu : anamnesa, gejala klinis dari penyakit tuberkulosis, pemeriksaan bakterologis ditunjang pemeriksaan radiologist dan tes tuberkulin (Yoga. Tjandra. 1999).

1. Anamnesa

Penderita biasanya mengeluh batuk terus menerus dan berdahak selama tiga minggu atau lebih, dahak bercampur darah, rasa nyeri dada dan sesak nafas.

2. Gejala klinis penyakit tuberkulosis

Gejala klinis pada penderita tuberkulosis adalah wajah tampak pucat, batuk berdahak, badan lemah, berat badan turun, badan berkeringat pada malam hari walaupun tanpa kegiatan, malaise, suhu badan sedikit meningkat siang atau sore hari yang berlangsung selama empat minggu.

5. Pemeriksaan Bakteriologis

Diagnosa yang paling pasti untuk penyakit tuberkulosis adalah dengan cara mengisolasi kumannya. Bahan spesimen dapat berupa dahak segar, cairan lambung, urine, cairan pleura, cairan otak, cairan sendi dan biopsi (Crevel RV, et al. 2001).

Pemeriksaan bahan sampel dahak penderita tersangka secara mikroskopis dilakukan dengan menggunakan pewarna *Ziel Neelsen*. Pemeriksaan mikroskopis untuk diagnosis adalah cara termudah, tercepat dan termurah.

Konfirmasi bakteriologis tidak mungkin dilakukan untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis primer karena kuman tuberkulosis belum ada dalam dahak penderita. Pada tuberkulosis milier sulit dilakukan konfirmasi bakteriologis tetapi dapat dilakukan dengan cara usap tenggorokan sedangkan pada tuberkulosis pasca primer. Hal ini merupakan salah satu upaya yang penting untuk konfirmasi diagnosis (Kresno SB. 2001).

4. Pemeriksaan Radiologis

Apabila dari tiga kali pemeriksaan dahak hasilnya negatif sedangkan secara klinis mendukung sebagai tersangka penderita tuberkulosis, perlu dilakukan pemeriksaan radiologis (Kresno SB. 2001).

5. Tes Tuberkulin

Pada tes tuberkulin diagnosis ditegakkan dengan melihat luasnya daerah indurasi pada kulit tetapi saat ini di Indonesia, tes tidak mempunyai arti dalam menentukan diagnosis tuberkulin pada orang dewasa sebab sebagian besar masyarakat sudah terinfeksi dengan *Mycobakterium tuberculosis* karena tingginya prevalensi tuberkulosis. Hasil tes tuberkulin positif hanya menunjukkan bahwa yang dites pernah terpapar dengan kuman tuberkulosis dan tes bisa negatif meskipun orang tersebut menderita penyakit tuberkulosis,

misalnya pada penderita HIV/AIDS, malnutrisi berat, tuberkulosis milier dan morbili (Yoga. Tjandra. 1999).

6. Interferon Gamma

Interferon merupakan sekelompok sitokin yang berfungsi sebagai kurir (pembawa berita) antar sel. Interferon dilepaskan berbagai macam sel bila distimulasi oleh berbagai macam penyebab seperti polinukleotida, beberapa sitokin lain serta ekstrak virus, jamur dan bakteri. Berdasarkan sifatnya terhadap antigen, IFN manusia terbagi menjadi 3 tipe utama yaitu a (diproduksi leukosit), b (diproduksi fibroblas) dan g (diproduksi limfosit T). Interferon a dan b struktur dan fungsinya mirip selanjutnya disebut interferon tipe I. Interferon g mempunyai reseptor berbeda dan secara fungsional berbeda dengan IFN a dan b selanjutnya disebut IFN tipe II (Duggan DB. 1994). IFN- γ diketahui menjadi inhibitor antara replikasi virus dan regulasi fungsi ketahanan tubuh (*immunological*). Mempengaruhi tingkat produksi antibody oleh sel B, peningkatan regulasi tingkat I dan II MHC kompleks antigen dan peningkatan efisiensi fungsi sel makrofag terhadap parasit. (Paludan S. et all, 2001).

Limfosit T hanya dapat mengenali antigen asing apabila molekul tersebut diekspresikan bersama molekul MHC. Penyajian antigen oleh MHC kelas I atau kelas II menentukan jenis limfosit yang bereaksi. Antigen peptida dipresentasikan bersama molekul MHC kelas I kepada sel T CD8⁺, sedangkan MHC kelas II kepada sel T CD4⁺. Sel Th CD4⁺ yang telah mengenal peptida tersebut akan diaktifkan menuju jalur yang berbeda berdasarkan konsep proliferasi Th1 dan Th2. Jenis penyakit karena infeksi mikroorganisme tertentu mempengaruhi fenotip respon tertentu pula. Infeksi dengan mikobakterium tuberkulosis cenderung mengaktifkan jalur Th1 dari pada Th2. Namun dalam perjalanan penyakit TBC fenotipe Th1 dan Th2 dapat saling bergeser (*switching*) tergantung dari berbagai kondisi, misalnya keparahan penyakit, pengaruh pengobatan dan sebagainya. Aktivasi fenotipe Th1 menghasilkan pola produksi sitokin antara lain IFN- γ , sedangkan fenotipe Th2 menghasilkan sitokin antara lain IL-4. Pada penelitian ini dikaitkan dengan kesembuhan dalam pengobatan dengan strategi DOTS selama 2 bulan awal (Chackerian AA, Perera TV, Behar SM. 2001).

Hubungan produksi atau kadar sitokin di dalam serum dengan pengobatan telah banyak diteliti, di Indonesia telah diteliti di Yogyakarta dengan hasil produksi IFN- γ pada PBMC penderita TBC paru aktif yang distimulasi dengan PPD dan mikobakterium *sonicate* jauh lebih rendah dibanding kontrol sehat dan penyakit paru non tuberkulosis. Tidak terdapat perbedaan pada stimulasi dengan PHA, hal ini menunjukkan penderita tuberkulosis mempunyai defisiensi yang sifatnya spesifik dalam kapasitasnya memproduksi IFN- γ . Ditemukan produksi IL-13 tidak terdapat perbedaan dengan kontrol. Pada evaluasi terhadap penderita dengan pengobatan strategi DOTS didapatkan produksi IFN- γ yang rendah sebelum terapi, menjadi normal secara cepat setelah pengobatan, sejalan dengan perkembangan penyakit secara klinis, tetapi tidak terdapat perbedaan secara signifikan pada produksi IL-13 (Chackerian AA, Perera TV, Behar SM. 2001).

D. Penelitian yang Telah Dilakukan Pengusul

Penelitian yang telah dilakukan oleh pengusul berkenaan dengan penyakit tuberkulosis adalah peran faktor imunogenetika terhadap kesembuhan pengobatan pada penderita TB paru. Penelitian tersebut bertujuan menjelaskan hubungan faktor HLA-DRB dengan kesembuhan klinis, dalam hal ini terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan pengobatan dengan strategi DOTS dan bagaimana hubungannya dengan kapasitas produksi IFN- γ dan IL-4 di dalam supernatan kultur PBMC. Penelitian dilakukan dengan menggunakan rancangan *nested case control*, pada pasien baru tuberkulosis paru dengan pemeriksaan sputum BTA positif yang mendapat pengobatan strategi DOTS selama 2 bulan. Jenis alel (HLA-DRB) yang ditemukan dengan pemeriksaan PCR dinyatakan sebagai variabel paparan, variabel efek adalah hasil pemeriksaan sputum (BTA) dengan pengecatan Ziehl Neelsen yang diteruskan dengan tes Niacin pasca 2 bulan pengobatan, serta produksi IFN- γ dan IL-4 (diperiksa dengan metoda ELISA). Sebagai variabel perancu ditetapkan BMI dan jenis kelamin. Analisis dilakukan dengan menghitung rasio odds dengan *chi-square* dan *logistic regression*. Untuk hubungannya dengan produksi sitokin dilakukan analisis dengan *T-test*.

Penelitian dilakukan pada sampel sejumlah 73, diperoleh dari 158 pasien baru berobat jalan yang diikuti selama 2 bulan, terdiri dari 34 kasus (tidak terjadi konversi/BTA +) dan 39 kontrol (terjadi konversi/BTA -). Penelitian dilakukan di BP4, 12 Puskesmas dan RSUD Kota Semarang. Hasil penelitian adalah alel HLA-DRB1*1502 dan HLA-DRB5*01 merupakan alel yang bersifat risiko pada kasus dibandingkan kontrol terhadap tidak terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan pengobatan dengan $OR = 3,2$ (95% CI: 1,103-9,287). Sedangkan alel HLA-DRB1*1201 dan alel HLA-DRB3*01 merupakan alel yang bersifat protektif pada kasus dibandingkan kontrol, dengan $OR = 0,305$ (95%CI: 0,117-0,798), alel HLA-DRB3*01 dengan $OR = 0,214$ (95%CI: 0,077-0,592). Apabila dilakukan penggabungan, alel HLA-DRB1*1502 bersama dengan alel HLA-DRB5*01 dengan $OR = 4,21$ (95% CI: 1,312-13,510), sedangkan alel HLA-DRB1*1201 bersama alel HLA-DRB3*01 dengan $OR = 0,201$ (95% CI: 0,064-0,628). *Population Attributable Risk* (PAR) untuk alel HLA-DRB1*1502 bersama dengan HLA-DRB5*01 sebesar 63,99%. Apabila variabel perancu dimasukkan ke dalam analisis, maka hanya alel HLA-DRB1*1502 yang secara signifikan merupakan faktor risiko untuk tidak terjadinya konversi BTA dengan $OR = 4,9$ (95% CI: 1,234 -15,617). Probabilitas untuk HLA-DRB1*1502 adalah sebesar 70,57%. Kapasitas produksi IFN- γ dan IL-4 tidak berhubungan dengan timbulnya kekebalan maupun kerentanan terhadap konversi BTA yang diakibatkan oleh alel HLA-DRB1*1502, HLA-DRB5*01, HLA-DRB1*1201, dan HLA-DRB3*01. Rerata produksi IFN- γ di dalam kultur PBMC dengan stimulasi 0,5 ug/mL adalah sebesar $22,51 \pm 26,17$ pg/mL, dengan stimulasi PPD 5 ug/mL : $24,70 \pm 26,15$ pg/mL. Dengan stimulasi PHA 50 ug/mL sebesar $152,92 \pm 54,55$ pg/mL, sedangkan tanpa stimulasi sebesar $3,15 \pm 6,19$ pg/mL. Produksi IL-4 hanya terdeteksi dengan stimulasi PHA sebesar $15,78 \pm 18,70$ pg/mL (Sri Andarini I, 2009).

Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah Alel HLA-DRB1*1502 merupakan faktor risiko bagi pasien untuk tidak terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan pengobatan strategi DOTS, dengan probabilitas cukup besar. Tidak terdapat hubungan antara kapasitas produksi IFN- γ dan IL-4 di dalam supernatan kultur PBMC pasien dengan faktor HLA-DRB. Sehingga disarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang pola produksi IFN- γ pada orang yang kontak

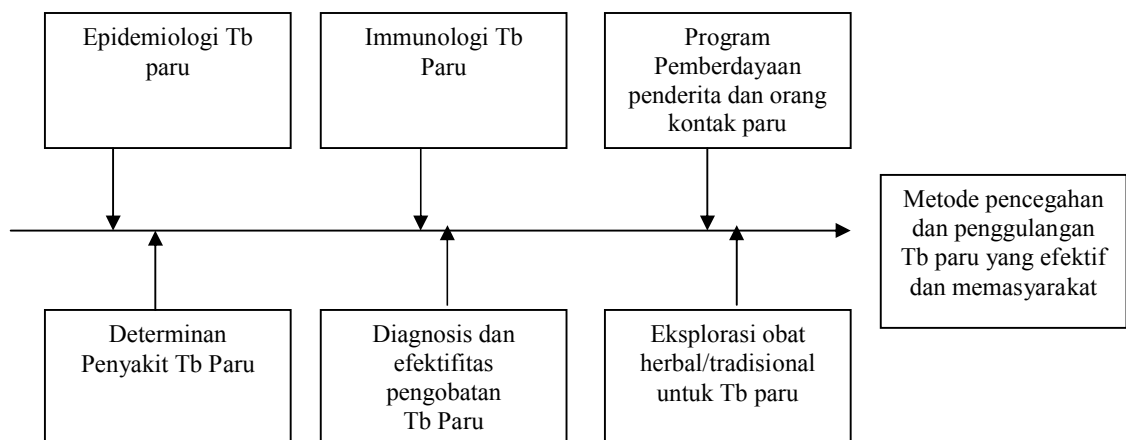
serumah dengan penderita TB paru dan juga perlu dilakukan penelitian pada aspek farmakogenetik dalam upaya pemberantasan penyakit tuberkulosis paru di Indonesia (Sri Andarini I, dkk, 2011).

Penelitian ke dua yang telah dilakukan oleh pengusul pada tahun 2011 adalah melakukan pengukuran kadar IFN- γ dan tes tuberkulin pada kontak dan tidak kontak serumah dengan penderita tb paru. Hasilnya menunjukkan tes mantoux positif pada kelompok terpapar 79,4% dan 5,9% pada kelompok tidak kontak serumah. Rerata kadar IFN- γ pada kelompok yang kontak serumah penderita Tb paru 5,32 pg/ml sedangkan pada kelompok yang tidak kontak serumah 1,1 pg/ml. Ada hubungan yang signifikan antara status kontak dengan hasil tes mantoux (p 0,0001 dan $\chi^2=34,631$). Ada perbedaan rerata kadar interferon gamma secara signifikan antara kelompok kontak serumah dengan kelompok yang tidak kontak serumah (p - 0,0001).

Oleh karena itu pada kesempatan ini, peneliti mengusulkan tema penelitian tentang pola fluktuasi IFN- γ pada orang yang kontak serumah dengan penderita tuberkulosa.

C. Road Map Penelitian

Road map penelitian tentang tb paru dapat dilihat pada bagan berikut:



Bagan 1

Road Map Penelitian Tb Paru

Secara detail penelitian-penelitian yang telah dilaksanakan oleh pengusul dapat dilihat pada tabel berikut:

Tabel 1
 Penelitian-Penelitian yang Telah Dilakukan Pengusul

No	Tahun	Tema	Peneliti
1	2005-2007	Peran faktor imunogenetika terhadap kesembuhan pengobatan pada penderita TB paru. Penelitian tersebut bertujuan menjelaskan hubungan faktor HLA-DRB dengan kesembuhan klinis, dalam hal ini terjadinya konversi BTA pasca 2 bulan pengobatan dengan strategi DOTS dan bagaimana hubungannya dengan kapasitas produksi IFN- γ dan IL-4 di dalam supernatan kultur PBMC.	Dr. dr Sri Andarini, M.Kes
2	2007	Faktor-Faktor yang mempengaruhi kejadian Tb Paru pada anak di Kota Semarang	Suharyo, S.KM, M.Kes
3	2008	Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan pada penderita Tb paru (Studi di BP4 Kota Semarang)	Suharyo, SKM, M.Kes
4	2010	Perbedaan kadar IFN- γ pada penderita suspek Tb paru berdasarkan hasil pemeriksaan BTA	Dr. dr Sri Andarini, M.Kes dan Suharyo, SKM, M.Kes
5	2011	Kadar IFN- γ Pada Kontak Serumah Penderita Tb Paru Sebagai Indikator Deteksi Dini Infeksi <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Dr. dr Sri Andarini, M.Kes dan Suharyo, SKM, M.Kes

BAB III

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

A. Tujuan

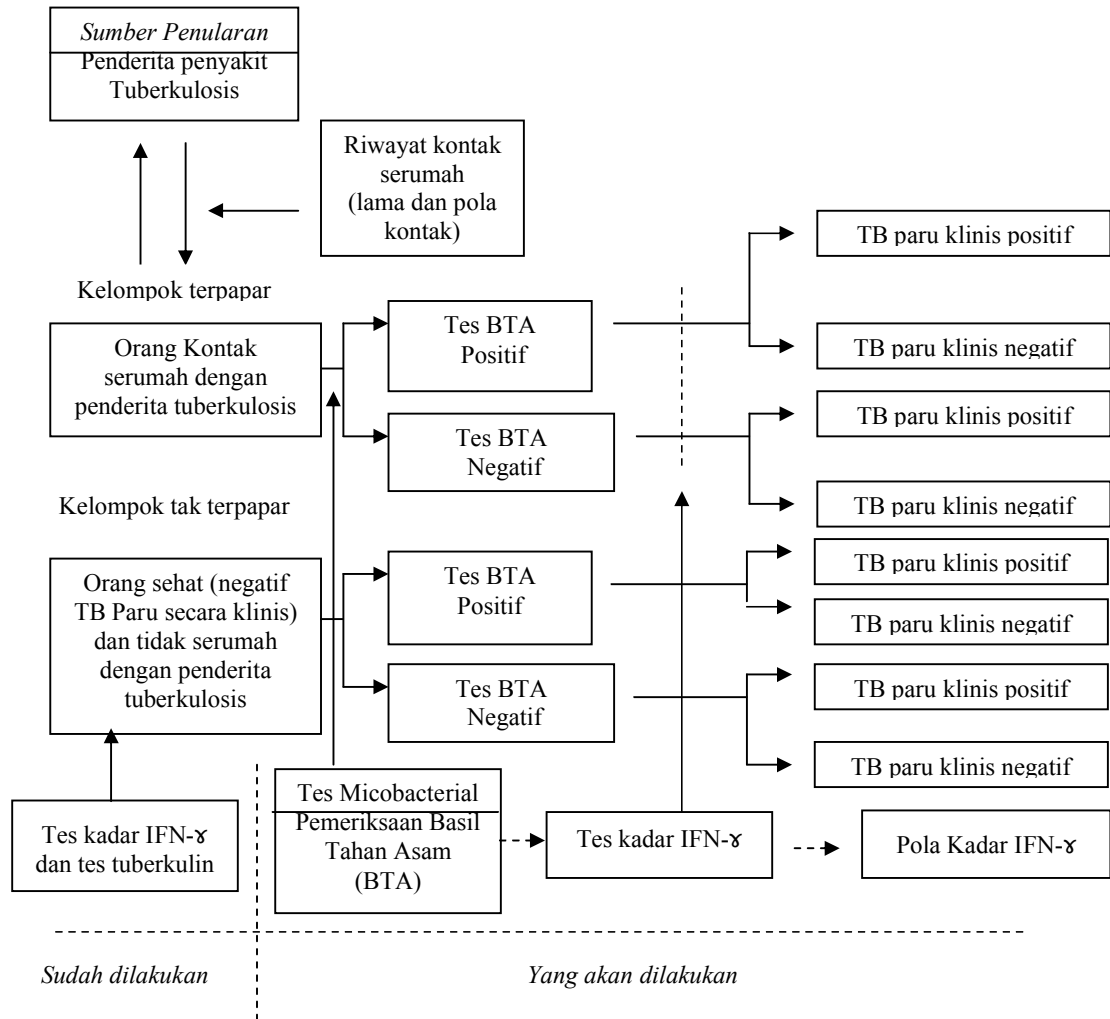
Penelitian ini bertujuan menghasilkan suatu metode diagnosa dini infeksi bakteri TB paru pada orang yang kontak serumah dengan penderita TB paru dengan mendapatkan batas kadar IFN- γ . Saat ini belum diketahui bagaimana perkembangan IFN- γ pada orang yang kontak serumah dengan penderita TB paru. Kelompok tersebut sangat rentan tertular penyakit tersebut dan orang yang kontak tersebut belum menunjukkan gejala dan tanda klinis TB paru sehingga diperlukan suatu metode diagnosis dini dengan mengukur IFN- γ dalam darahnya.

B. Manfaat

Hasil penelitian ini sangat bermanfaat dalam kajian diagnosa penyakit TB Paru. Hasil penelitian ini akan menjadi dasar pengambilan keputusan dilakukan pencegahan lebih dini pada orang yang kontak serumah dengan penderita TB paru setelah diketahui pola perkembangan dari kadar IFN- γ .

BAB IV METODE PENELITIAN

A. Kerangka Pikir Penelitian



Bagan 2
Kerangka Pikir Penelitian

B. Populasi dan Sampel

Populasi dalam penelitian ini adalah orang yang kontak serumah dengan penderita penyakit tuberkulosis (dibatasi dengan umur yang lebih dari 15 tahun) sebagai kelompok terpapar dan yang tidak kontak serumah sebagai kelompok tidak terpapar. Sampel penelitian ini akan menggunakan kelompok yang pernah diteliti pada bulan Juli 2011 sebesar 68 orang (34 responden yang kontak serumah dan 34 responden yang tidak kontak serumah). Namun karena berbagai hal seperti alamat

pindah, menolak, dan meninggal dunia maka responden yang berhasil diukur sebanyak 12 yang kontak serumah dan 13 yang tidak kontak serumah.

C. Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan menggunakan metode penelitian analitik observasional dengan pendekatan kohort (*follow up*). Pada penelitian periode ini merupakan kelanjutan dari penelitian sebelumnya yang dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Tahap I (Tahap Re-identifikasi)

Pada tahap ini dilakukan persiapan penelitian (pembuatan instrumen kuesioner riwayat kontak serta kartu kohort) dan identifikasi terhadap anggota keluarga dari penderita tuberkulosis yang hidup serumah. Kegiatan identifikasi ini meliputi identifikasi penderita dan riwayat kontak serumah. Penelusuran kembali karakteristik sampel penelitian dilakukan dengan menggunakan catatan medis pengobatan penderita di Balai Kesehatan Paru Masyarakat (BKPM) Semarang, sedangkan penelusuran riwayat kontak dari anggota keluarga dengan penderita dilakukan dengan menggunakan kuesioner. Penelusuran riwayat kontak dilakukan untuk mengetahui lama waktu kontak dan pola kontak dengan penderita. Pada akhir tahap ini, peneliti akan mendapatkan karakteristik populasi studi yaitu orang yang kontak serumah dengan penderita penyakit tuberkulosis serta yang tidak kontak serumah. Tahap ini diperkirakan memerlukan waktu kurang lebih 2 bulan.

2. Tahap II (Tes BTA dan kadar IFN- γ)

Kegiatan pada tahap ke dua adalah pemeriksaan status penyakit tuberkulosis dari orang kontak serumah maupun tidak kontak serumah dengan menggunakan anamnese (tanda klinis), tes BTA, serta tes kadar IFN- γ . Anamnese dilakukan untuk mengetahui gejala dan tanda klinis dari sampel. Untuk pemeriksaan kadar IFN- γ digunakan Kit *Quantikine human IFN- γ* ELISA kit (Sanquin) Cat. No. M 1933 - 288 test. Pada tes BTA, dilakukan dengan metode SPS (sewaktu-pagi-sewaktu). Pemeriksaan status klinis dan BTA dilakukan di BKPM Semarang dan pengukuran IFN- γ dilakukan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran UNDIP Semarang. Pada tahap ini akan diketahui status klinis orang kontak serumah dengan penderita

tersebut, hasil tes BTA, dan kadar IFN- γ nya. Kegiatan pada tahap ini diperkirakan akan dilaksanakan selama 4 bulan.

3. Tahap III (analisa data)

Pada tahap akhir ini dilakukan analisis data secara menyeluruh sesuai tujuan penelitian. Analisis data dilakukan terhadap hasil penelitian ini dan akan diperbandingkan dengan data penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Diperkirakan, tahap ini memerlukan waktu 2 bulan. Sehingga luaran pada tahap ini yaitu diperolehnya *cut off point* kadar IFN- γ antara kelompok terpapar dengan kelompok tidak terpapar. *Cut off point* kadar IFN- γ ini yang akan dijadikan patokan pengembangan penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pencegahan dini pada orang kontak serumah dengan penderita TB paru.

D. Penyajian dan Analisa data

Penyajian data dibuat baik dengan menggunakan narasi, tabel, grafik, dan pemetaan dari sampel. Tabel digunakan untuk menyajikan data karakteristik termasuk riwayat kontak, status klinis penyakit/infeksi, dan data kadar IFN- γ . Sedangkan grafik dibuat untuk menunjukkan kecenderungan atau fluktuasi kadar IFN- γ . Analisis secara statistik akan digunakan dengan uji *T- test* jika data normal atau dengan *wilcoxon* jika data tidak normal untuk mengetahui perbedaan rata-rata kadar IFN- γ pada orang kontak serumah berdasarkan pemeriksaan status tes BTA dan tanda klinis. Untuk mendapatkan *cut off point* kadar IFN- γ maka akan digunakan analisis kurva ROC (*Reciever Operating Characteristic*).

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

Jumlah responden yang diperoleh tidak sesuai harapan karena banyak sasaran yang drop out karena meninggal, pindah, dan 2 yang menolak. Selain responden utama, peneliti juga melakukan pemeriksaan terhadap 8 orang yang menjadi sumber penularan Tb paru. Jadi total orang yang telah diperiksa sebanyak 33 orang. running pemeriksaan IFN Gamma terhadap 33 sampel darah telah dilakukan dan dilakukan pengolahan data. Saat ini sudah mencapai pembuatan draft laporan dan draft artikel ilmiah.

Semua pemeriksaan BTA (SPS) menunjukkan hasil yang negatif, baik pada kelompok orang yang kontak serumah dengan penderita Tb paru maupun tidak kontak serumah. Kondisi sebagian responden yang sehat (tidak mengalami gejala batuk) menyebabkan kesulitan dalam pengambilan dahak yang berkualitas untuk pemeriksaan BTA. Sedangkan hasil pemeriksaan klinis ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 2
Distribusi Hasil Observasi Klinis Berdasarkan Status Responden

Status	Status Klinis				Total	
	Positif		Negatif		f	%
	f	%	F	%		
Kontak Serumah	3	25,0	9	75,0	12	100,0
Tidak Kontak serumah	0	0,0	13	100,0	13	100,0

Setelah diikuti selama dua tahun, pada kelompok yang kontak serumah dengan penderita Tb paru terdapat 25% yang menunjukkan gejala klinis seperti batuk, nafsu makan berkurang, dan berkeringat dingin di malam hari. Gejala ini menunjukkan adanya suspek tuberkulosis. Sedangkan pada kelompok yang tidak kontak serumah dengan penderita tb paru, setelah diikuti selama dua tahun, semuanya tidak menunjukkan gejala klinis.

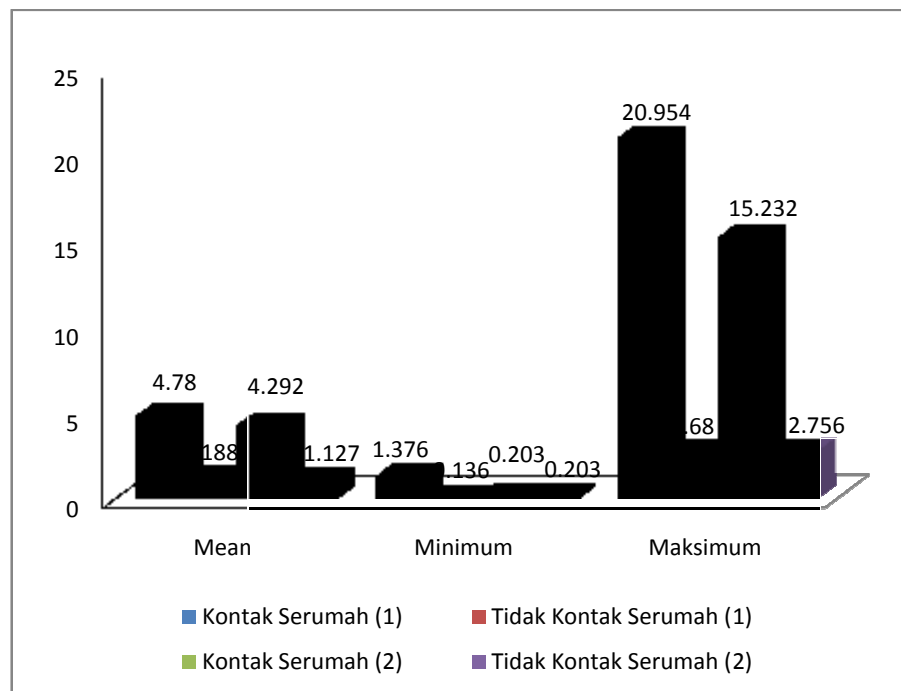
Hasil pemeriksaan kadar interferon gamma menunjukkan semua baik pada kelompok yang kontak serumah maupun tidak kontak serumah dengan penderita tb paru kadarnya di bawah 15,6 pg/ml. Perbandingan kadar IFN Gamma ditunjukkan pada tabel berikut ini.

Tabel 3

Tabel Perbandingan antara Kadar Interferon Gamma Antara Kelompok Terpapar dan Tidak Terpapar Kontak Serumah

Kadar IFN Gamma (pg/ml)	Kelompok	
	Kontak Serumah	Tidak Kontak serumah
Rerata	4,292	1,127
Minimal	0,203	0,203
Maksimal	15,232	2,756

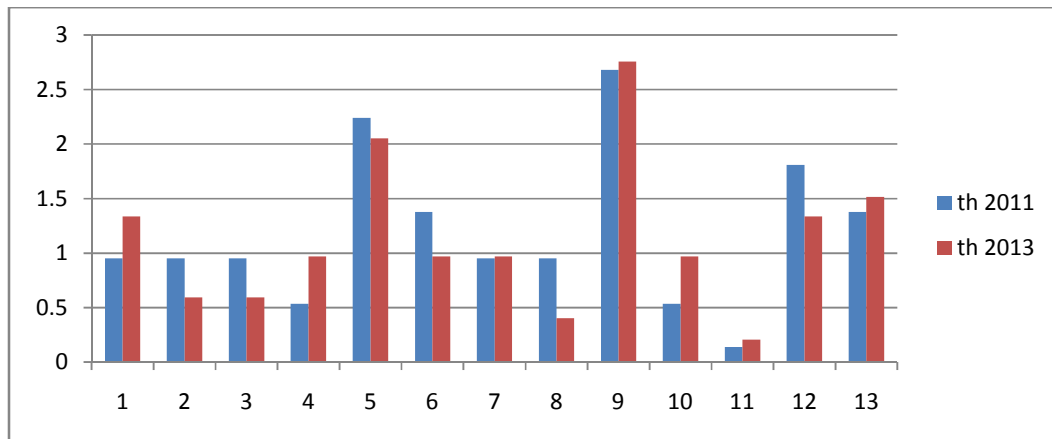
Rerata kadar interferon gamma pada kontak serumah dengan penderita tb paru lebih besar (hampir empat kali lipat) dibandingkan dengan kelompok yang tidak kontak serumah. Sedangkan nilai maksimal kadar interferon gamma pada kontak serumah hampir tujuh kali lipat lebih besar dibanding pada kelompok yang tidak terpapar. Kadar IFN gamma berbeda secara signifikan (p value = 0,004) antara kelompok Kontak serumah dengan yang tidak kontak serumah (dengan penderita tb paru).



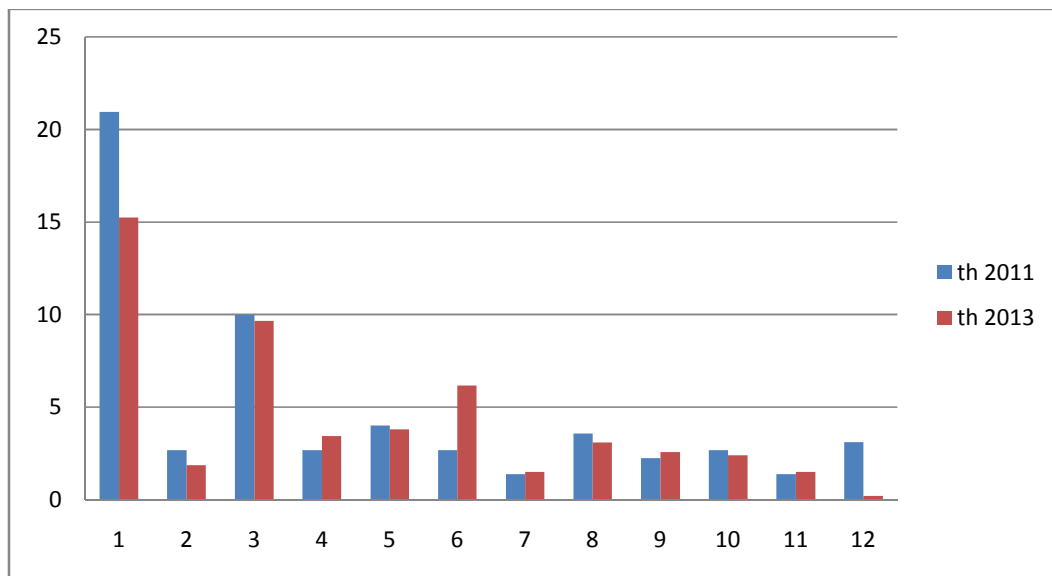
Grafik 1. Perbandingan IFN gamma antar kelompok pada tahun 2011 (1) dengan tahun 2013 (2)

Jika dibandingkan dengan pemeriksaan kadar interferon gamma dua tahun yang lalu, reratanya baik pada kontak serumah maupun tidak kontak serumah mengalami penurunan berkisar 12,5%. Demikian pula pada nilai minimum maupun maksimum, mengalami penurunan hampir sepertiganya. Namun pada kelompok yang tidak kontak

serumah sedikit mengalami kenaikan berkisar 0,1pg/ml baik pada nilai minimum maupun maksimum.



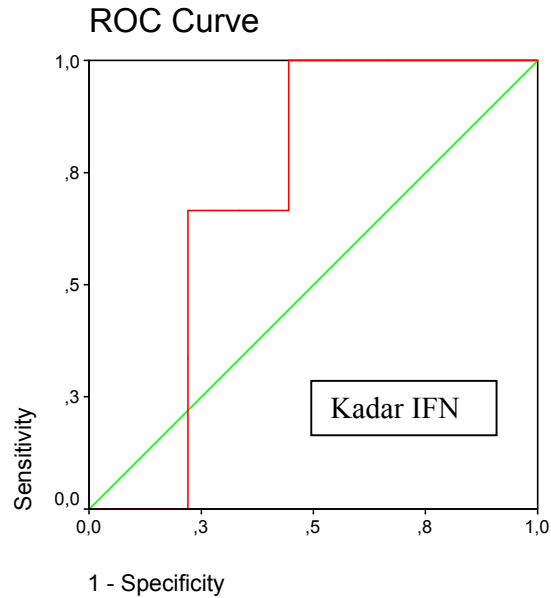
Grafik 2. Perbandingan Kadar IFN Gamma pada kelompok tidak Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru antara tahun 2011 dengan 2013



Grafik 3. Perbandingan Kadar IFN Gamma pada kelompok Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru antara tahun 2011 dengan 2013

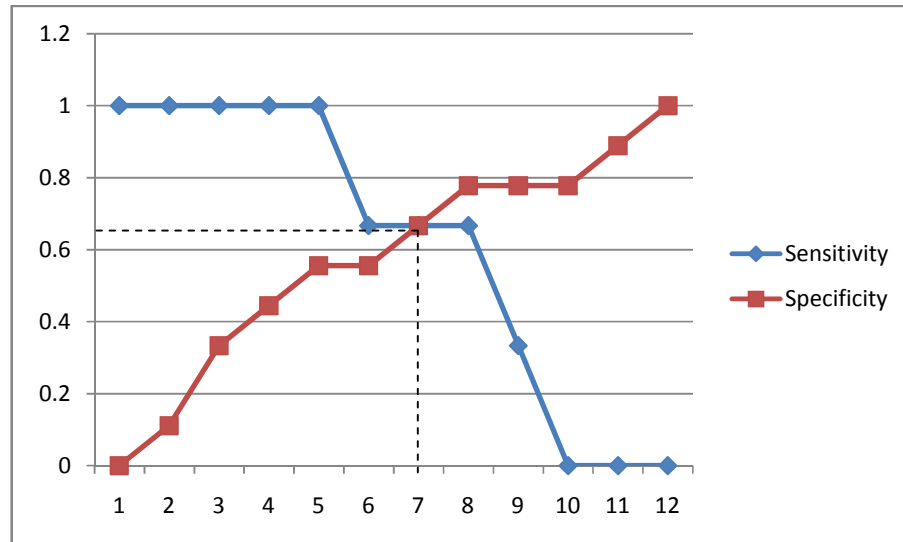
Hasil perbandingan kadar IFN gamma pada kelompok Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru setelah dua tahun diikuti, sebagian besar (75%) mengalami penurunan. Demikian pula pada kelompok yang tidak kontak serumah, 65% mengalami penurunan pada kadar IFN gammanya.

Hasil Analisis *Recieve Operating Curve* (ROC)



Grafik 4. Kurva ROC Kadar IFN Gamma terhadap status Klinis pada Kelompok yang Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru

Grafik di atas menunjukkan bahwa kadar IFN gamma mempunyai nilai diagnostik yang cukup baik karena kurva jauh dari garis 50% dan mendekati 100%. Hasil analisis diperoleh *area under curve* (AUC) sebesar 70,4% (95%IK 40,8% - 99,9%). Secara statistik nilai 70,4% tergolong cukup kuat untuk mendiagnosis tuberkulosis. Ini berarti jika kadar IFN gamma digunakan untuk mendiagnosis tuberkulosis diantara 100 orang yang kontak serumah dengan penderita tb paru, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 70 orang yang kontak serumah. Namun demikian hasil penelitian menunjukkan p value 0,309. Artinya AUC yang diperoleh belum berbeda secara bermakna dengan nilai AUC 50%. Secara klinis, nilai AUC kadar IFN gamma sudah memuaskan karena lebih besar dari yang diharapkan yaitu 70%.



Grafik 5. Kurva ROC Kadar IFN Gamma terhadap status Klinis pada Kelompok yang Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru

Guna keperluan skrining maka hasil analisis menunjukkan bahwa *cut off point* (titik potong) kadar IFN gamma pada kontak serumah dengan penderita tb paru diambil nilai dengan sensitifitas dan spesifitas yang optimal secara statistik yaitu pada nilai 3,277 dengan nilai sensitifitas dan spesifitas masing-masing sebesar 67,7%.

B. PEMBAHASAN

Riwayat kontak serumah dengan penderita Tb paru memberikan kontribusi terhadap perkembangan Tb dalam tubuh orang yang sehat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar interferon sebagian besar mengalami penurunan selama dua tahun. Hal ini seiring dengan sumber kontak yang telah mendapatkan pengobatan dan rerata kadar IFN gamma pada sumber kotak serumah sebesar 3,48 pg/ml. Kadar tersebut juga lebih rendah dari rerata IFN gamma pada saat sakit yaitu 23,70 pg/ml. Hal ini juga selaras dengan hasil penelitian yang menyebutkan bahwa kontribusi riwayat kontak memberikan kontribusi terhadap hasil tes tuberkulin positif sebesar 90,7% (Sidi,2013).

Negara-negara maju di dunia pada umumnya telah melakukan metode skrining untuk kelompok-kelompok individu yang patut diduga dapat terinfeksi Tb paru. Di Jepang telah dilakukan penelitian yang mendapatkan hasil bahwa deteksi dini melalui investigasi pada pekerja kesehatan yang kontak dengan Tb paru atau untuk mengobati para penderita Tb laten diperlukan pemeriksaan IFN gamma/kuantifikasi dengan IGRA

Assay yang menggunakan Quanti Feron–TB Gold (Jose Torres Costa,, 2010). Penelitian di Portugis menyatakan bahwa sepanjang belum ditemukan pengetahuan tentang bagaimana perkembangan QFT + untuk individu secara pasti, harus dilakukan tes ulang sebelum diberikan pengobatan secara preventif (ECDC,2011).

Pada keadaan dimana kita tidak dapat memperoleh data penyebab (*limited evidence*) misalnya pasien *extra pulmonary* tuberkulosis, Tb paru dengan BTA negatif atau kultur negatif, serta Tb pada anak, IGRA dapat berkontribusi sebagai *supplementary information*. Hasil negatif IGRA tidak dapat diartikan tidak menderita Tb aktif. Dinyatakan bahwa IGRA tidak dapat menggantikan sebagai diagnostik standar seperti pemeriksaan mikrobiologi, tes klinis pemeriksaan radiologis untuk mendiagnosis Tb aktif(NIHCE, 2011). NCE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) menerbitkan suatu panduan yang menyatakan tata cara diagnose dan deteksi dini untuk Tb, diantaranya adalah pada pekerja kesehatan apabila dilakukan tes Mantoux dan hasilnya negatif perlu dilakukan tes IFN gamma (Minnesota Department of Health TB Prevention and Control Program, 2001). Minnesota *Department Health* menetapkan pemeriksaan darah untuk kegiatan preventif pada penanggulangan TB yaitu dengan 3 Kit : QFT-Tb Gold, QFT- Tb Gold In tube dan T. Spot-Tb (Legesse M, 2011).

Hal ini sesuai dengan telah ditemukan *cut off point* untuk pemeriksaan QFT-Tb Gold in Tube sebesar $\geq 0,35$ IU/ml. dari 105 pasien ditemukan 10 pasien positif dengan TST ≥ 10 mm, apabila diperiksa dengan QFT-Tb Gold In Tube dengan *cut off point* $\geq 0,35$ IU/ml didapatkan 11 positif (Legesse M, 2011). Sedangkan pada penelitian ini diperoleh *cut off point* sebesar $\geq 3,277$ pg/ml dan nilai sensitifitas dan spesifisitas 67,7%. Ini hampir sama dengan sensitifitas pada tes Mantoux (66,7%) dan QFT-G (70,1%) (Sandeep D, 2007).

Meskipun WHO telah menetapkan bahwa sensitifitas dan spesifisitas IGRA lebih tinggi dibanding TST akan tetapi sehubungan dengan belum adanya gold standar, belum dapat ditentukan akurasi dari IFN gamma pada spesifik populasi, termasuk pada penderita dengan HIV atau pasien *immunocompromised*, anak-anak, *extra pulmonary* Tb, serta kasus MDR (*multi drug resistant*). Juga belum pernah dihitung *cost benefit* dari pengukuran IFN gamma. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut pada negara-negara dengan prevalensi Tb yang tinggi, Negara-negara dengan minimnya dana, sarana serta prasarana. IGRA dianjurkan dilakukan di laboratorium klinik rutin bukan di laboratorium khusus Tb (Linda M dkk, 2011)

Dengan melihat masalah–masalah tersebut maka pemeriksaan IFN gamma sebagai sarana deteksi dini disarankan dilakukan sebagai *pilot project* pada suatu daerah terlebih dahulu. Keuntungan memakai kit ini, jauh lebih murah dibandingkan kit-kit yang disarankan.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Penelitian ini telah mendapatkan semua data sesuai perencanaan meliputi status klinis, hasil pemeriksaan mikrobiologi (BTA), dan kadar IFN gamma pada kontak serumah dengan penderita Tb paru. Jumlah data yang diperoleh mencapai 33 data yang terdiri dari 12 kasus (kontak serumah), 13 kontrol (tidak kontak serumah), dan 8 (sumber kontak/penderita Tb paru). Ketidak sesuaian jumlah yang diperoleh dibanding yang direncanakan disebabkan karena banyak yang pindah alamat (tidak terlacak) dan sebagian kecil menolak (*drop out*).

Penelitian ini menemukan perbedaan bermakna rerata kadar IFN gamma antara kelompok kontak dengan kelompok tidak kontak serumah dengan penderita Tb paru (p value 0,004) . Rerata kadar IFN-gamma pada kontak serumah setelah dua tahun mengalami penurunan pada sebagian besar kasus (75%). Sedangkan 25% menunjukkan gejala klinis suspek Tb paru. Didapatkan hasil pemeriksaan mikrobiologis (BTA) menunjukkan 100% negatif (pada kelompok kontak dan tidak kontak). Hasil analisis ROC (*Receive Operating Characteristic*) kadar IFN gamma terhadap status klinis, didapatkan nilai AUC (*Area Under Curve*) sebesar 70,4 % (95% IK 40,8% - 99,9%). Secara statistik nilai 70,4% tergolong cukup kuat dipergunakan sebagai diagnosa. Nilai *Cut off Point* (titik potong) IFN gamma pada kontak serumah $\geq 3,277$ pg/ml. Diperoleh hasil sensitifitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 67,7%.

B. SARAN

Pemeriksaan kadar IFN gamma dapat digunakan dalam kegiatan skrining untuk mendeteksi secara dini penularan pada kontak serumah dengan penderita Tb paru. Diusulkan Departemen Kesehatan dapat melaksanakan sebagai *pilot project* disuatu daerah dengan prevalensi Tb Paru yang tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Crevel RV, et al. 2001. Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype associated with febrile response to treatment. *Emerging infectious disease*; Vol.7, No. 5: 880-3.
- Chackerian AA, Perera TV, Behar SM. 2001. Gamma interferon- producing CD4⁺ T lymphocytes in the lung correlate with resistance to infection with mycobacterium tuberculosis. *American Society of Microbiology: Infection and Immunity*;
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular.1997. Modul Pelatihan Program Pemberantasan Penyakit Tuberkulosis Tingkat Puskesmas. Depkes RI. Jakarta
- Dinas Kesehatan Kota Semarang, 2010, Profil Kesehatan Kota Semarang 2009, Semarang
- Ditjen PPM & PLP Depkes RI. 1997. Tatalaksana Pengobatan. Jakarta: pelatihan Program Pemberantasan Penyakit Tuberkulosis tingkat Puskesmas; modul 4: 1-41
- Duggan DB. 1994. Cytokines: intercellular messengers of proliferation and function. In: Sigal LH, Ron Y, editors. Immunology and inflammation: basic mechanisms and clinical consequences 2 nd ed. New York: McGraw-Hill; p.185-207
- European Centre for Disease Prevention and Control. Use Interferon Gamma Release Assay in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC ; 2011
- Jawetz. 1996. Mikrobiologi Kedokteran. ECG, Jakarta,
- Jose Torres Costa, Rui Silva, Raul Sa, Mario Joao Cardoso-albert NienHans. Serial testing with Interferon gamma release assay in Portuguse health workers. Springlink. Com . 9 August 2010 (cited July 26, 2013)
- Kresno SB. 2001. Diagnosis dan prosedur laboratorium. Balai Penerbit Universitas Indonesia. Jakarta;: 83-95
- Legesse M, Ameni G, Mamo G, Medhin G, Bjune G, Abebe F. 2011. Community-based cross-sectional survey of latent tuberculosis infection in Afar pastoralists Ethiopia using Quantiferon-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis*;11(89).
- Linda M. Parsons, Akos Somoskovi, Cristina Gutierrez, Evan Lee, C.N. Paramasivan, Alash Abinuku, Steven Spector, Giorgio Roseigno, John Nkengasong. 2011. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. *Clin . Mikrobiol.Rev.* april. Vol 24 No 2, 314-350. Doi: 10, 1128/CMR.00059-10.

- M. Sopiudin Dahlan, 2002. Statistika Untuk Kedokteran Dan Kesehatan, Arkans, Jakarta.
- Minnesota Department of Health TB Prevention and Control Program. June 2011
Guidelines for Tb Blood Testing
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guideline 117. March 2011. www.evidence.nhs.uk (cited July 30, 2013)
- Paludan SR, Malmgaard L, Ellermann-Eriksen S, Boscá L, Mogensen SC . 2001. Interferon (IFN)-gamma and Herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitric oxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulatory factor-1. Eur Cytokine Netw. Apr-Jun;12(2):297-308. PMID: 11399519 [PubMed – indexed for MEDLINE]
- Sandeep Dogra, Pratibba Narang, Deepak K, Mandiratta, Puspha Chaturvedi, Arthur L. Reingold, John m Colford Jr, Lee W Riley, Madhukar Pai. 2007. Comparison of whole blood Interferon gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *Journal of Infection*, 54, 267-276
- Sidi DP. Riwayat kontak tuberculosis sebagai faktor risiko hasil uji tuberkulin positif. <http://st283875.sitekno.com/?pg=articles&article=2590>. Diunduh tanggal 28 Oktober 2013
- Singh MM. 1999. Immunology of tuberculosis an update. New Delhi: Ind J Tub;
- Sudigdo S. & Sofyan ismael. 2002. Dasar-dasar Metodologi Penelitian klinis. Edisi ke 2. Sagung Seto Jakarta
- Sri Andarini I, 2009, Pola Sitokin TH1 dan TH2 pada Penderita Tuberkulosis Paru, *Jurnal Visikes*, vol. 8, no. 1, Maret 2009 ISSN 1412-3746. F. Kesehatan Udinus Semarang
- Sri Andarini I, dkk, 2011. Faktor HLA-DRB pada penderita tuberkulosis paru dengan pengobatan strategi DOTS. *Jurnal Media Medika Indonesiana*, Vol 45, nomor 1, April 2011
- World Health Organization (WHO). 2000. Global Tuberculosis Control. WHO Report WHO. Geneva
- WHO. 2011 WHO Report 2011-Global Tuberculosis Control. . www.who.int/tb/data. diunduh tanggal 12 Januari 2012.
- Yoga. Tjandra. 1999. Tuberkulosis Diagnosis, Terapi dan Permasalahannya, Lab. Mikrobiologi RSUP Persahabatan. Jakarta

<p>Nama : Umur: Kondisi Klinis:</p> <p style="text-align: right;">Pemeriksa (.....)</p>	<p>Nama : Umur: Kondisi Klinis:</p> <p style="text-align: right;">Pemeriksa (.....)</p>
<p>Nama : Umur: Kondisi Klinis:</p> <p style="text-align: right;">Pemeriksa (.....)</p>	<p>Nama : Umur: Kondisi Klinis:</p> <p style="text-align: right;">Pemeriksa (.....)</p>

Lampiran 2. Personalia Tenaga Peneliti Beserta Kualifikasinya

BIODATA KETUA PENELITIAN

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	Dr. dr. Sri Andarini Indreswari, M.Kes P
2	Jabatan Fungsional	Lektor
3	Jabatan Struktural	Dekan
4	NIP/NIK/Identitas lainnya	0686.20.2007.346
5	NIDN	0612114701
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Blitar, 12 Nopember 1946
7	Alamat Rumah	Jl. Pamularsih Raya 34 Semarang
8	Nomor Telepon/Faks/ HP	0818292788
9	Alamat Kantor	F. Kesehatan UDINUS Jl. Nakula I No.5-11 Semarang
10	Nomor Telepon/Faks	(024) 3549948
11	Alamat e-mail	sri_andariniindreswari@yahoo.co.id
12	Lulusan yang Telah Dihasilkan	S-1= 44 orang; S-2= Orang; S-3= Orang
13	Mata Kuliah yg Diampu	1. Ilmu Penyakit Menular 2. Immunologi

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	Universitas Gadjah Mada	Universitas Gadjah Mada	Universitas Diponegoro
Bidang Ilmu	Kedokteran	Manajemen Yankes	Ilmu Kedokteran
Tahun Masuk-Lulus	1965-1972	1996-1998	2001-2006
JudulSkripsi/Thesis/Disertasi		Perencanaan tenaga kesehatan dengan metode ISN (Indicator of staffing needs) di RS-RS Propinsi Jawa Tengah	Hubungan faktor genetik HLA-DRB dengan konversi BTA dan produksi Interferon gamma (IFN- γ), Interleukin-4 (IL-4) dengan kesembuhan penderita TBC Paru yang mendapatkan pengobatan dengan strategi DOTS
Nama Pembimbing/Pro motor		Prof. Rossi Sanusi, PHD	Prof. Suharyo Hadisaputro, Sp. PD (K)

C. Pengalaman Penelitian Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1.	2010	Perbedaan kadar IFN- γ pada penderita suspek Tb paru berdasarkan hasil pemeriksaan BTA	Mandiri	15.000.000
2	2011	Kadar IFN- γ Pada Kontak Serumah Penderita Tb Paru Sebagai Indikator Deteksi Dini Infeksi <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Dikti (Fundamental)	38.000.000

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1.	2010	Peningkatan pengetahuan Tb paru pad santri di Pesantren Qosim Al Hadi Mijen Kota Semarang	F. Kes Udinus (Penerapan Ipteks)	1.250.000

E. Pengalaman Penulisan Artikel Ilmiah Dalam Jurnal Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul Artikel Ilmiah	Volume/ Nomor/Tahun	Nama Jurnal
1	Pemeriksaan genetika; kajian faktor HLA-DRB hubungannya dengan penyakit tuberkulosa paru	Vol 5 No. 1, Maret 2006	Jurnal Kesehatan Visikes
2	Produksi IL-4, IFN- γ (gamma) pada penderita Tuberkulosis Paru yang mendapatkan pengobatan strategi DOTS	Vol 9. No.1 Maret 2008	Jurnal Kesehatan Visikes
3	Hubungan faktor HLA dengan kesembuhan penderita tuberkulosis paru yang mendapatkan pengobatan strategi DOTS	Vol 10. No.2 September 2008	Jurnal Kesehatan Visikes
4	Pola Sitokin TH1 dan TH2 pada Penderita Tuberkulosis Paru, ,	vol. 8, no. 1, Maret 2009	Jurnal Kesehatan Visikes
5	Faktor HLA-DRB pada penderita tuberkulosis paru dengan pengobatan strategi DOTS	Vol 45, nomor 1, April 2011	Jurnal Media Medika Indonesiana

F. Pengalaman Penyampaian Makalah Secara Oral Pada Pertemuan / Seminar Ilmiah Dalam 5 Tahun Terakhir

No	Nama Pertemuan Ilmiah / Seminar	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat
1	Seminar nasional peningkatan akses pelayanan kesehatan melalui jamkesmas sebagai upaya peningkatan kesehatan masyarakat di Semarang	Faktor-faktor yang berhubungan dengan kunjungan pasien rawat jalan jamsostek pada PT. Utama Karya Semarang.	2008

G. Pengalaman Penulisan Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit

H. Pengalaman Perolehan HKI Dalam 5 – 10 Tahun Terakhir

No.	Judul/Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID

I. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/Rekayasa Sosial Lainnya Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul/Tema/Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang Telah Diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respons Masyarakat

J. Penghargaan yang Pernah Diraih dalam 10 tahun Terakhir (dari pemerintah, asosiasi atau institusi lainnya)

No.	Jenis Penghargaan	Institusi Pemberi Penghargaan	Tahun

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidak-sesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya.

Semarang, Desember 2013
Ketua Peneliti,

(Dr. dr. Sri Andarini Indreswari, M.Kes)

BIODATA ANGGOTA PENELITI

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	Suharyo, S.KM, M.Kes	L
2	Jabatan Fungsional	Lektor	
3	Jabatan Struktural	-	
4	NPP/NIK/Identitas lainnya	0686.11.2002.299	
5	NIDN	0618057901	
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Pekalongan, 18 Mei 1979	
7	Alamat Rumah	Patemon, RT 04/I Gunungpati Semarang	
8	Nomor Telepon/Faks/ HP	08122562818	
9	Alamat Kantor	F. Kesehatan UDINUS Jl. Nakula I No.5-11 Semarang	
10	Nomor Telepon/Faks	024 - 3549948	
11	Alamat e-mail	Haryo18@yahoo.co.id	
12	Lulusan yang Telah Dihasilkan	S-1= 74 orang; S-2= Orang; S-3= Orang	
13	Mata Kuliah yg Diampu	1. Epidemiologi Lanjut 2. Ilmu Penyakit Menular Lanjut 3. Rancangan Sampel dan Percobaan 4. Biostatistik Inferensial	

C. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	Univ. Diponegoro Semarang	Univ. Diponegoro Semarang	
Bidang Ilmu	Epidemiologi	HIV/AIDS dan Kesehatan Reproduksi (Promosi Kesehatan)	
Tahun Masuk-Lulus	1997-2001	2007-2009	
Judul Skripsi/Thesis/Disertasi	Hubungan antara Kejadian Gondok dengan Tingkat konsentrasi dan Prestasi Belajar pada Anak SD kelas V di Kecamatan Tlogowungu Pati	Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Praktik Pendidikan Kesehatan Reproduksi pada Guru BK SMP di Kota Semarang	
Nama Pembimbing/Promotor	Dr. drg. Henry Setyawan Susant,	dr. Tuti Harbandinah	

	MS Dr. dra. Hastaning Sakti. M.Kes	P, S.KM dan Priyadi Nugraha, S.KM, M.Kes	
--	--	---	--

C. Pengalaman Penelitian Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1	2007	Faktor-Faktor yang mempengaruhi kejadian Tb Paru pada anak di Kota Semarang	Mandiri	1.000.000
2	2008	Faktor-faktor yang mempengaruhi kepatuhan pengobatan pada penderita Tb paru (Studi di BP4 Kota Semarang)	F. Kesehatan	1.000.000
3	2008	Survei Jentik dan Perilaku Berisiko Penyakit Demam Berdarah di Kota Semarang	Dinas Kesehatan Kota Semarang	50.000.000
4	2009	Pengaruh kebiasaan merokok dan olah raga terhadap kapasitas vital paru (studi pada karyawan universitas dian nuswantoro Semarang tahun 2010)	LP2M Udinus (Ipteks)	5.000.000
5	2009	Analisis praktik pendidikan kesehatan reproduksi remaja oleh guru Bimbingan dan Konseling pada SMP yang berbasis agama di kota semarang	Dikti (PDM)	8.000.000
6	2010	Perbedaan kadar IFN- γ pada penderita suspek Tb paru berdasarkan hasil pemeriksaan BTA	Mandiri	15.000.000
7	2011	Kadar IFN- γ Pada Kontak Serumah Penderita Tb Paru Sebagai Indikator Deteksi Dini Infeksi <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	Dikti (Fundamental)	38.000.000

D. Pengalaman Pengabdian Kepada Masyarakat Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Tahun	Judul Pengabdian Kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber*	Jml (Juta Rp)
1	2009	IbM pada Masyarakat Pindrikan Kidul Kota Semarang Yang Endemis DBD	LP2M Udinus (Penerapan Ipteks)	2.500.000
2	2010	Peningkatan pengetahuan Tb paru pad santri di Pesantren Qosim Al Hadi Mijen Kota Semarang	F. Kes Udinus (Penerapan Ipteks)	1.250.000
3	2010	Peningkatan Program Penanggulangan Tb paru di Wilayah Puskesmas Mijen melalui kegiatan pemetaan penderita	F. Kes Udinus (Penerapan Ipteks)	2.000.000
4	2011	Pelatihan Kader Tb Paru di Kec. Mijen	F. Kes Udinus (penerapan Ipteks)	2.000.000

K. Pengalaman Penulisan Artikel Ilmiah Dalam Jurnal Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul Artikel Ilmiah	Volume/ Nomor/Tahun	Nama Jurnal
1	Surveilens epidemiologi dalam Upaya Penanggulangan Penyakit Demam Berdarah	vol. 5, No. 2, April 2006	majalah Ilmiah DIAN, ISSN 1412-3088
2	Dinamika <i>Aedes Aegypti</i> sebagai Vektor Penyakit.	Vol II No. 1, Juli 2006	Jurnal Kesehatan KEMAS, ISSN1858-1196
3	Faktor-Faktor Predisposisi yang Berhubungan dengan Praktik Pendidikan Kesehatan Reproduksi Remaja oleh Guru Bimbingan dan Konseling pada SMP di Kota Semarang Tahun 2008.	Vol. 5/No.1/Juli-Desember 2009; ISSN: 1858 – 1196, Hal 79-92	Jurnal Kesehatan Masyarakat “KEMAS”
4	Analisis Faktor Pemudah yang Berhubungan dengan Praktik Pendidikan Kesehatan Reproduksi Remaja oleh Guru Bimbingan dan Konseling pada SMP di Kota Semarang Tahun 2008.	Vol. 8/No.2/Septem ber 2009	Jurnal Kesehatan “Visikes” ISSN: 1412-3746

5	Analisis Kondisi Lingkungan Pemukiman dan Iklim terhadap Keberadaan Jentik <i>Aedes aegypti</i> di Kota Semarang.	Vol. 9/No. 3/September 2009	Majalah Ilmiah "DIAN"
6	Pemanfaatan Sistem Tabulasi Data Kejadian Penyakit Guna Kebutuhan Surveilans dan Kewaspadaan Dini di Wilayah Kerja Dinas Kesehatan Kota Semarang.	Vol. 10/No. 1/Januari 2010	Majalah Ilmiah "DIAN"
7	Pengaruh Kebiasaan Merokok dan Olah Raga terhadap Kapasitas Vital Paru (Studi pada Karyawan Universitas Dian Nuswantoro Semarang Tahun 2010).	Vol. 9/No.2/September 2010	Jurnal Kesehatan "Visikes"

L. Pengalaman Penyampaian Makalah Secara Oral Pada Pertemuan / Seminar Ilmiah Dalam 5 Tahun Terakhir

No	Nama Pertemuan Ilmiah / Seminar	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat

M. Pengalaman Penulisan Buku dalam 5 Tahun Terakhir

No	Judul Buku	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit

N. Pengalaman Perolehan HKI Dalam 5 – 10 Tahun Terakhir

No.	Judul/Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID

O. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/Rekayasa Sosial Lainnya Dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Judul/Tema/Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang Telah Diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respons Masyarakat

P. Penghargaan yang Pernah Diraih dalam 10 tahun Terakhir (dari pemerintah, asosiasi atau institusi lainnya)

No.	Jenis Penghargaan	Institusi Pemberi Penghargaan	Tahun

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidak-sesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya. Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya.

Semarang, Desember 2013
Anggota Peneliti,

(Suharyo, S.KM, M.Kes)

Lampiran 3. Artikel Publikasi

DIAGNOSIS DINI TUBERKULOSIS PADA KONTAK SERUMAH DENGAN PENDERITA TB PARU MELALUI DETEKSI KADAR IFN GAMMA

Sri Andarini Indreswari*, Suharyo**

*Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan UDINUS, Jl. Nakula I No 5-11 Semarang (Tlp. 0818292788, e-mail: sri_andariniindreswari@yahoo.co.id)

** Program Studi Kesehatan Masyarakat Fakultas Kesehatan UDINUS, Jl. Nakula I No 5-11 Semarang (Tlp. 08122562818, e-mail: harvo18@yahoo.co.id)

Abstrak

TB paru masih merupakan masalah dunia. Indonesia menempati peringkat ke tiga di dunia pada tahun 2012. Target nasional CDR tahun 2012 adalah 70%, sedangkan pencapaian Jawa Tengah sebesar 58,48%. Penelitian menghasilkan metode diagnosa dini infeksi TB paru pada kontak serumah dengan penderita TB paru, dengan memperoleh batas kadar IFN gamma. Sampel diikuti selama dua tahun, pada akhir penelitian terdapat 12 responden kontak dan 13 tidak kontak serumah. Uji *Wilcoxon* menunjukkan perbedaan bermakna rerata kadar IFN gamma antara kelompok kontak dengan kelompok tidak kontak serumah (p ; 0,004). Rerata kadar IFN-gamma pada kontak serumah mengalami penurunan pada sebagian besar kasus (75%). Pada kelompok kontak serumah, 25% menunjukkan gejala klinis suspek TB paru. Pemeriksaan mikrobiologis menunjukkan 100% negatif pada kedua kelompok. Hasil *ROC* kadar IFN gamma terhadap status klinis, diperoleh nilai *AUC* sebesar 70,4% (IK 40,8% - 99,9%). Nilai *Cut off Point* IFN gamma dengan mengambil nilai yang optimal secara statistik yaitu pada nilai $\geq 3,277$. Diperoleh hasil sensitifitas dan spesifisitas sebesar 67,7%. Pemeriksaan kadar IFN gamma dapat digunakan dalam kegiatan skrining untuk mendeteksi secara dini penularan pada kontak serumah dengan penderita Tb paru, sebagai *pilot project* pada daerah dengan prevalensi Tb paru yang tinggi.

Kata Kunci: diagnosis tb paru, kontak serumah, kadar IFN gamma

EARLY DIAGNOSIS ON PULMONARY TB INFECTION FOR HOUSEMATE CONTACTS OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS USING IFN GAMMA LEVEL DETECTION

Abstract

Pulmonary Tb is a world problem. Indonesia is the third ranking country in Tb infection on 2012. The National targets for CDR on 2012 was 70%, while Central Java was 58.48%. The purpose of this research is to provide a method of early diagnosis on pulmonary TB infection for housemate contacts of patients with pulmonary tuberculosis, with the gain levels of IFN gamma limit. Research using a sample group that was investigated during two years, on 12 housemate contacts and 13 respondents did not contact. Wilcoxon test showed there were significant differences in the mean levels of IFN gamma (p 0.004). After two year the mean levels of IFN-gamma in housemate contacts decline in the majority of cases (75%). The groups household contact with pulmonary Tb are 25% showed clinical symptoms of suspected pulmonary Tb. Microbiological examination showed 100% negative.

ROC analysis results levels of IFN gamma on clinical status, the score AUC 70.4% (CI 40.8% - 99.9%). Statistically value of 70.4% is quite strong used as a diagnosis. Cut off Point value IFN gamma in household contact with a pulmonary TB patient by taking statistically optimal in value ≥ 3.277 . Sensitivity and specificity results obtained respectively by 67.7%. The level of IFN gamma activity can be used in screening for early detection of Tb infection in housemate contacts. Recommended as a pilot project in areas with a high prevalence of Tb lung disease.

Keywords: pulmonary Tb diagnose, housemate contacts, levels of IFN gamma

PENDAHULUAN

Sesuai dengan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.364/MENKES/SK/V/2009 dinyatakan bahwa penyakit Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan masyarakat, dan salah satu penyebab kematian, sehingga perlu dilaksanakan program penanggulangan TB secara berkesinambungan. Strategi penemuan pasien TB baru tidak hanya melalui penemuan secara pasif, tetapi penemuan secara aktif juga sangat diperlukan.

TB merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh Mikobakterium Tuberkulosis, sebagian besar kuman menyerang paru tetapi dapat mengenai organ tubuh lain. Sebagai sumber penularan adalah pasien TB dengan BTA + (Basilus Tahan Asam). Apabila pasien dengan BTA+ bersin atau batuk dapat menyebarkan kuman melalui udara, dalam bentuk percikan ludah (*droplet nuklei*). Biasanya penularan terjadi di dalam ruangan dimana percikan dahak berada pada waktu yang lama.¹ Seseorang dapat tertular TB selain ditentukan oleh konsentrasi kuman yang terhirup, lama kuman terhirup, virulensi kuman, umur juga dipengaruhi oleh keadaan gen dari orang tersebut. Tidak semua kuman yang masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan sakit, hal ini tergantung dari kerentanan tubuh sebagai akibat interaksi beberapa faktor di dalam tubuh misalnya status gizi, imunisasi, kepadatan hunian dan gen individu tersebut.^{2,3}

Sesuai laporan WHO, kejadian Tb tertinggi adalah di Asia dan Afrika. India dan China merupakan penyumbang terbesar kasus Tb di dunia yaitu sebesar 40%. Sebesar 60% kasus Tb tersebar di Asia Tenggara, dan daerah Barat Pasific. Afrika merupakan benua yang menyumbangkan 24% kasus Tb di dunia, serta mempunyai kasus kematian perkapita tertinggi di dunia. Sedangkan Indonesia saat ini menduduki peringkat ke 3 (tiga) di dunia di dalam hal jumlah kasus TB secara keseluruhan.⁴ Apabila melihat target yang ditetapkan pada MDG'S bahwa pada tahun 2015 ditetapkan angka

kematian yang disebabkan oleh TB menurun 50% sejak tahun 1990, pada tahun 2011 sudah tercapai penurunan sebesar 41%, di seluruh dunia.⁴

ARTI (*Annual Risk of Tuberculosis Infection*) di Indonesia berkisar antara 1-3% , berarti 10-30 (sepuluh sampai tiga puluh) orang diantara 1000 penduduk berisiko terinfeksi Tb setiap tahun. Hal ini menunjukkan bahwa TB masih merupakan masalah besar di Indonesia.¹ Proporsi pasien TB dengan BTA+ diantara suspek yang diperiksa pada tahun 2009 masih di dalam rentang target yang diharapkan (5-15%), sedangkan pada tahun 2010 tribulan 1 besar proporsi adalah 11%. Angka ini dapat diartikan bahwa apabila sebesar $\leq 15\%$ penjarangan suspek terlalu longgar, tidak memenuhi kriteria suspek atau terdapat masalah di dalam pemeriksaan laboratorium (terdapat negatif palsu). Sebaliknya apabila proporsi adalah $>15\%$, dapat diartikan kemungkinan terdapat penjarangan terlalu ketat, atau terdapat masalah di dalam pemeriksaan laboratorium (terdapat positif palsu).¹ Angka penjarangan suspek di Propinsi Jawa Tengah tidak mengalami kenaikan pada tahun 2009 sebesar 186, pada tahun 2010 sebesar 144. Angka notifikasi kasus di Jawa Tengah mengalami peningkatan, pada tahun 2009 sebesar 36 untuk keseluruhan kasus, 14 untuk kasus BTA+, sedangkan tahun 2010 sebesar 13 untuk keseluruhan kasus dan 37 untuk kasus BTA+.⁵ Prevalensi Tb di Jawa Tengah tahun 2012 sebesar 60,87, sedangkan angka kesembuhan tahun 2012 sebesar 82,90% masih di bawah target nasional sebesar 85%, mengalami penurunan dibanding tahun 2011 sebesar 85,15%. Target nasional untuk CDR (penemuan pasien baru TB dengan BTA+) tahun 2012 adalah 70%, sedangkan Jawa Tengah tahun 2010 mencapai 55,38%. Tahun 2011 sebesar 59,52%, sedangkan tahun 2012 sebesar 58,48%. Kota Semarang tahun 2012 sebesar 68,1%, sedangkan Kabupaten Semarang sebesar 26,2%. (nomor 2 terendah di Propinsi Jawa Tengah).⁶

Apabila melihat data-data tersebut kita optimis bahwa penanggulangan TB di dunia, Indonesia, serta khususnya di Jawa Tengah perkembangannya sudah cukup baik, akan tetapi belum optimal karena diperkirakan masih banyak kasus TB yang belum ditemukan.⁶ Dipandang perlu menetapkan suatu kebijakan baru di dalam penemuan kasus TB di masyarakat. Hasil penelitian sebelumnya tentang kadar IFN gamma pada kontak serumah dengan penderita TB, menggambarkan bahwa terdapat perbedaan bermakna rata-rata kadar IFN-gamma antara kelompok terpajan dengan kelompok tidak terpajan kontak serumah dengan penderita TB. Proporsi subyek dengan kadar IFN-gamma $\geq 15,7$ pg/ml pada kelompok terpajan (5,9%) lebih besar dibandingkan kelompok tidak terpajan (0,0%).³ Meskipun telah banyak penelitian

menyebutkan bahwa QFT-G, T-SPOT TB *assays*, dan IGRA dapat digunakan sebagai alat diagnostik untuk TB aktif atau laten dengan spesifitas dan sensitivitas yang telah diteliti.^{7,8}

CDC (*Centers of Disease Control and Prevention*) telah membuktikan *Human IFN-gamma Kit* mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tinggi.⁹ Mengingat harga Kit Human IFN-gamma tersebut jauh lebih mahal maka di dalam penelitian ini masih digunakan Kit IFN-gamma yang belum ditambahkan antigen TB. Di Luar negeri pun terdapat penelitian yang masih menggunakan Kit yang sama.

Penelitian ini meneruskan penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, bertujuan mengikuti perkembangan IFN-gamma pada kasus (individu terpajan) dan kontrol (individu tidak terpajan), kemudian dihitung *cut off point*. Di dalam penelitian ini juga diteliti perkembangan individu terpajan maupun tidak terpajan secara klinis dan bakteriologis (pemeriksaan BTA dari dahak). Keadaan sumber penularan (serumah) juga diperiksa untuk kelengkapan penelitian.

METODE

Subyek penelitian adalah individu kontak serumah dengan penderita TB paru dengan BTA+ yang mendapatkan terapi dengan strategi DOTS pada penelitian pertama, tahun 2011, ditetapkan sebagai kasus. Sedangkan kontrol adalah individu yang tidak pernah kontak serumah dengan penderita TB paru, serta menjadi sampel pada penelitian pertama sebagai kontrol. Rancangan penelitian adalah diagnostik dengan pendekatan kohort selama 2 tahun. Merupakan penelitian lanjutan, dimana pada penelitian lanjutan ini kasus dan kontrol diperiksa keadaan klinis oleh dokter Bagian Penyakit TB di BKPM Semarang, diperiksa dahak di Laboratorium BKPM, diambil darah 3 cc di BKPM, kemudian diukur kadar IFN-gamma di Laboratorium Gizi FK UNDIP, ditetapkan *cut off point* dari IFN-gamma dengan perhitungan ROC. Penelitian pertama meliputi tahap identifikasi kasus yang tinggal serumah minimal 6 bulan dengan penderita dan dilakukan pemeriksaan mantoux, sedangkan kontrol tidak tinggal serumah dengan penderita TB paru. Tahap kedua dilakukan pemeriksaan klinis dan kadar IFN-gamma. Analisis data menggunakan *tes Wilcoxon*.¹⁰

Pemeriksaan IFN-gamma dilakukan dengan menggunakan *Quantikine Human IFN- γ Immunoassay* Cat. No. DIF50, 96 *tests*. Darah di dalam vacutainer disentrifuge selama 10 menit pada 3000 Rpm. Kemudian serum dipisahkan sebanyak 1 cc,

disimpan di dalam *freezer* dengan suhu -80°C . Penyiapan reagen dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. *Wash buffer* – apabila masih dalam bentuk konsentrasi, panaskan sesuai suhu ruang dan campur hati-hati kristal tersebut sehingga mencair. Campur 20 mL *wash buffer Concentrate* dengan *deionized* atau air destilasi menjadi 500 mL *wash buffer*.
2. *Substrate solution* – *Color reagents* A dan B dicampur dengan volume yang sama dalam 15 menit. Hindari sinar. Tiap well berisi 200 μL campuran resultan.
3. IFN- γ standar- rujuk label vial untuk rekonstitusi volume. Rekonstitut IFN- γ dengan calibrator diluent RD6-21. Menghasilkan stok solution 1000 pg/mL. Biarkan minimal 15 menit. *Lipolized standar + calibrator diluent* RD6-21 sebanyak 5,4 mL. Standar 0 dari diluent RD6-21.
4. Dibuat 6 tube masing-masing diisi *diluent* RD6-21 500uL, masing-masing dengan konsentrasi 500 pg/mL; 250 pg/mL; 125 pg/mL; 62,5 pg/mL; 31,2 pg/mL; dan 15,6 pg/mL.
5. Dari *stock solution* diambil 500 uL dimasukkan ke tabung berisi 500 pg/mL; dicampur kemudian diambil lagi 500 uL dan dimasukkan ke tabung berikutnya demikian seterusnya.
6. Pemakaian *polypropylene tubes*. Pipet 500 uL dari *Calibrator Diluent* RD6-21 pada masing-masing tabung. Gunakan stok untuk memproduksi dilution series. Setiap tabung dicampur sebelum dipindah. *Undiluted* standar digunakan sebagai standar tinggi (1000 pg/mL) *Calibrator Diluent* RD 6-21 disediakan untuk standar 0 (0 pg/mL).

Secara ringkas prosedur pengujian dilakukan pada suhu ruang dengan langkah-langkah sebagai berikut:

1. Siapkan semua reagen dan standar sesuai yang ditentukan,
2. Tambahkan 100 uL Assay Diluent RD1-51 pada setiap well I,
3. Tambahkan 100 uL standar, sampel atau kontrol ke setiap well selama 15 menit. Inkubasi 2 jam,
4. Aspirasi dan cuci 4 kali,
5. Tambahkan 200 uL conyugate ke masing-masing well lalu Inkubasi 2 jam.
6. Aspirasi dan cuci 4 kali,
7. Tambahkan 200 uL Substrate Solution ke setiap well kemudian dinkubasi selama 30 menit dan terhindar dari cahaya.

8. Tambahkan 50 uL STOP Solution ke setiap well. Baca pada 450 nm selama 30 menit *correction* 540 atau 570 nm.¹¹

Pemeriksaan Klinis dilakukan oleh Dokter di BKPM Kota Semarang. Gejala klinis tuberkulosis dibagi menjadi 2 golongan yaitu gejala lokal dan gejala sistemik. Gejala lokal pada TBC paru adalah gejala respiratorik, meliputi batuk > 2 minggu, batuk darah, sesak napas, serta nyeri dada. Gejala dapat sangat bervariasi, mulai dari tidak terdapatnya gejala sampai gejala yang sangat berat, tergantung dari luasnya lesi pada paru. Gejala sistemik pada TBC paru meliputi demam, malaise, berkeringat pada malam hari, anoreksia, dan berat badan turun.

Kelainan yang didapat pada TBC paru, tergantung dari luasnya kelainan struktur paru. Pada awal perkembangan penyakit umumnya sulit sekali ditemukan kelainan pada paru. Pada umumnya teretak pada lobus superior terutama pada daerah *apex lobus posterior*, serta *apex lobus inferior*. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan antara lain suara napas bronchial, suara napas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum. Apabila ditemukan pleuritis tuberkulosa, tergantung dari banyaknya cairan di rongga pleura. Pada perkusi ditemukan pekak, auskultasi suara napas melemah sampai tidak terdengar pada sisi terdapatnya cairan. Pada limfadenitis tuberculosis, terdapat pembesaran kelenjar getah bening tersering pada daerah leher, kadang-kadang di daerah ketiak. Pembesaran kelenjar getah bening dapat menjadi *cold abscess*.¹²

Pemeriksaan bakteriologi dilakukan secara mikroskopis dengan pewarnaan *Ziehl-Nielsen*. Interpretasi hasil pemeriksaan dahak dari 3 kali pemeriksaan. BTA positif jika 3 kali positif atau, 2 kali positif 1 kali BTA negatif. Jika 1 kali positif 2 kali negative maka ulang BTA 3 kali. Kemudian bila 1 kali positif 2 kali negative berarti BTA positif. Bila 3 kali negatif maka hasilnya BTA negatif. Menurut skala IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*)/ WHO:

1. Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang, disebut negative
2. Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang, ditulis jumlah kuman ditemukan
3. Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang, disebut + (1+)
4. Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut ++ (2+)
5. Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut +++ (3+)

Cara pengambilan dahak SPS meliputi; S (sewaktu) / spot, dahak sewaktu saat kunjungan P (pagi), keesokan harinya. S (sewaktu) /spot, pada saat mengantarkan dahak pagi atau setiap pagi 3 hari ber-turut turut. Bahan/specimen/dahak yang

berbentuk cair/kental, dimasukkan ke dalam pot bermulut lebar, berpenampang 6 cm atau lebih. Pot berulir, dari bahan yang tidak mudah pecah dan tidak bocor. Pot berisi dahak diperiksa di laboratorium BKPM, sudah diberi label. Apabila pot dikirim, telah dipastikan tidak tumpah, diberi label, kemudian ditempatkan pada wadah. Reagen Ziehl Neelsen merupakan reagen terdiri dari karbol fuchsin 0,3%, asam alkohol 3%, dan methylen blue 0,3%. Langkah-langkah pemeriksaan bakteriologis sebagai berikut:

1. Pembuatan preparat
 - a. Mengambil lidi dahak pada bagian purulen
 - b. Menyebarkan secara spiral kecil-kecil dahak pada permukaan kaca sediaan dengan ukuran 2x3 cm
2. Pengeringan
 - a. Mengeringkan dahak yang ada pada sediaan kaca pada temperatur kamar
 - b. Masukkan lidi bekas ke dalam wadah berisi desinfektan
3. Fiksasi
 - a. Menjepit sediaan kaca menggunakan pinset dan fiksasi 2-3 kali melewati api bunsen
 - b. Memastikan apusan menghadap ke atas
4. Pewarnaan
 - a. Meletakkan sediaan dengan bagian apusan menghadap ke atas pada rak pengecatan dengan jarak 1 jari antara satu sediaan dengan sediaan lainnya.
 - b. Menuanginya dengan carbol fuchsin 0,3 % melalui kertas saring sampai menutupi seluruh permukaan sediaan.
 - c. Memanaskan dengan sulut api di bagian bawah sediaan sampai timbul uap (tidak sampai mendidih).
 - d. Mendinginkannya selama 5 menit.
 - e. Membilas sediaan dengan air mengalir secara hati-hati.
 - f. Menggenangi sediaan dengan asam alkohol 3 % sampai semua warna merah fuchsi luntur.
 - g. Membilas sediaan dengan air mengalir secara hati-hati.
 - h. Menggenangi sediaan dengan methylen blue 0,3 % selama 10-20 detik.
 - i. Membilas sediaan dengan air mengalir secara hati-hati.
 - j. Mengeringkan sediaan pada rak pengering.
 - k. Memeriksa sediaan dengan menggunakan mikroskop dengan perbesaran objektif 100.

5. Pembacaan hasil

Membaca hasil melalui pengamatan mikroskop yang dibaca mulai dari ujung kiri ke ujung kanan minimal 100 lapangan pandang, pada garis horisontal terpanjang.

Hasil pemeriksaan Elisa (dengan *Human Interferon Kit*) untuk IFN gamma antara kasus (12) dan kontrol (13) akan diperbandingkan, kadar IFN gamma diikuti dari hasil pemeriksaan pada penelitian pertama kemudian hasil pemeriksaan yang didapat pada penelitian kedua, dianalisa dengan ROC, untuk menetapkan *cut off point*. Hasil pemeriksaan klinis bagi Kasus (12) dan Kontrol (13) dianalisa untuk melihat perkembangan klinisnya. Sebagai sumber penularan (8 orang) diperiksa keadaan klinis, bakteriologis (pemeriksaan BTA), serta dilakukan pengukuran kadar IFN-gamma. Hal ini dilakukan tidak untuk mengetahui perkembangan penyakit, oleh karena pada penelitian pertama tidak dilakukan pengukuran, akan tetapi melihat bagaimana keadaan pasien setelah selesai melakukan pengobatan dengan strategi DOTS dan dinyatakan sembuh.

HASIL

Semua (100%) pemeriksaan BTA (SPS) menunjukkan hasil yang negatif, baik pada kelompok orang yang kontak serumah dengan penderita Tb paru maupun tidak kontak serumah. Kondisi sebagian responden yang sehat (tidak mengalami gejala batuk) menyebabkan kesulitan dalam pengambilan dahak yang berkualitas untuk pemeriksaan BTA. Sedangkan hasil pemeriksaan klinis ditunjukkan pada tabel berikut:

Tabel 1
Distribusi Hasil Observasi Klinis Berdasarkan Status Responden

Status	Status Klinis				Total	
	Positif		Negatif		f	%
	f	%	f	%		
Kontak Serumah	3	25,0	9	75,0	12	100,0
Tidak Kontak serumah	0	0,0	13	100,0	13	100,0

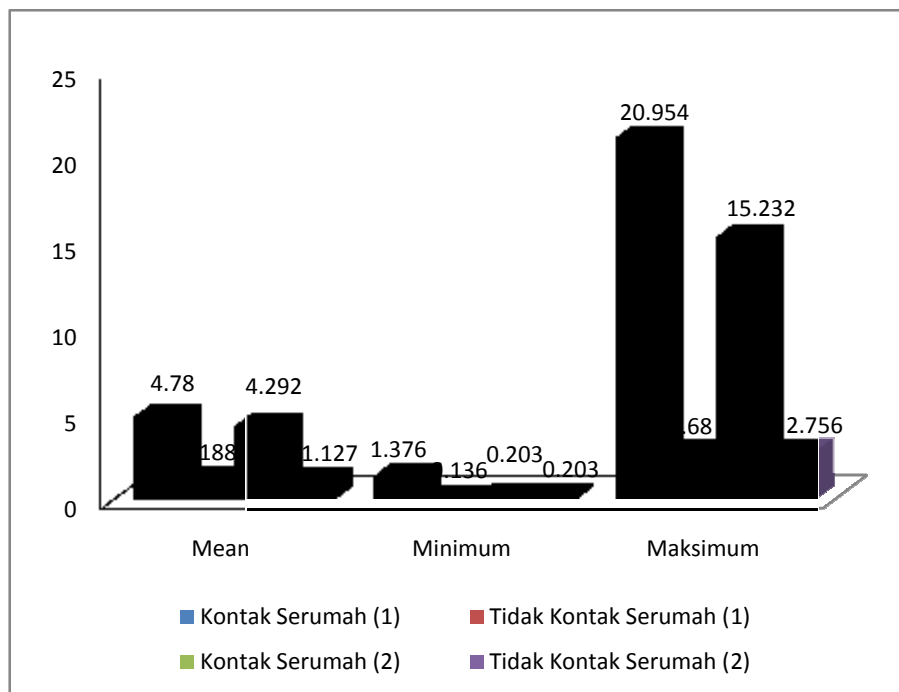
Setelah diikuti selama dua tahun, pada kelompok yang kontak serumah dengan penderita Tb paru terdapat 25% yang menunjukkan gejala klinis seperti batuk, nafsu makan berkurang, dan berkeringat dingin di malam hari. Gejala ini menunjukkan adanya suspek tuberkulosis. Sedangkan pada kelompok yang tidak kontak serumah dengan penderita tb paru, setelah diikuti selama dua tahun, semuanya tidak menunjukkan gejala klinis.

Hasil pemeriksaan kadar interferon gamma menunjukkan semua baik pada kelompok yang kontak serumah maupun tidak kontak serumah dengan penderita tb paru kadarnya di bawah 15,7 pg/ml. Perbandingan kadar IFN Gamma ditunjukkan pada tabel berikut ini.

Tabel 2
Tabel Perbandingan antara Kadar Interferon Gamma Antara Kelompok Terpapar dan Tidak Terpapar Kontak Serumah

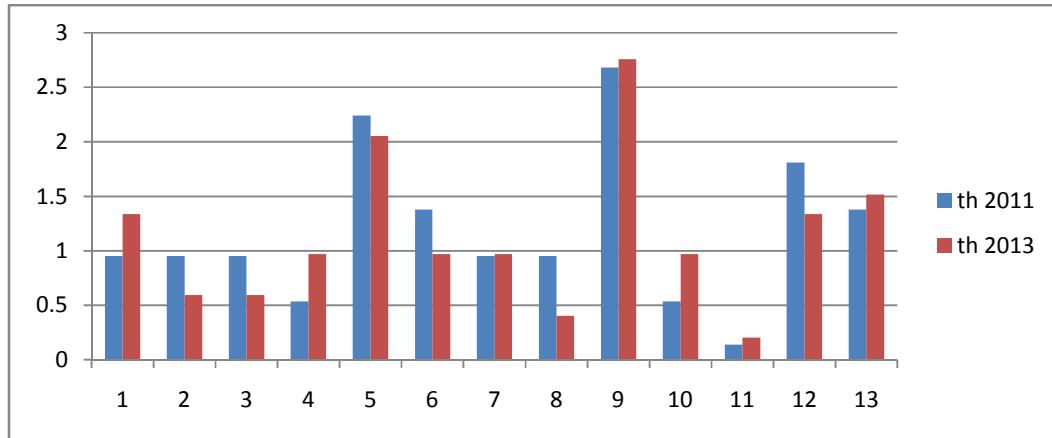
Kadar IFN Gamma (pg/ml)	Kelompok	
	Kontak Serumah	Tidak Kontak serumah
Rerata	4,292	1,127
Minimal	0,203	0,203
Maksimal	15,232	2,756

Rerata kadar interferon gamma pada kontak serumah dengan penderita tb paru lebih besar (hampir empat kali lipat) dibandingkan dengan kelompok yang tidak kontak serumah. Sedangkan nilai maksimal kadar Interferon gamma pada kontak serumah hampir tujuh kali lipat lebih besar dibanding pada kelompok yang tidak terpapar. Kadar IFN gamma berbeda secara signifikan (p value = 0,004) antara kelompok Kontak serumah dengan yang tidak kontak serumah (dengan penderita tb paru).

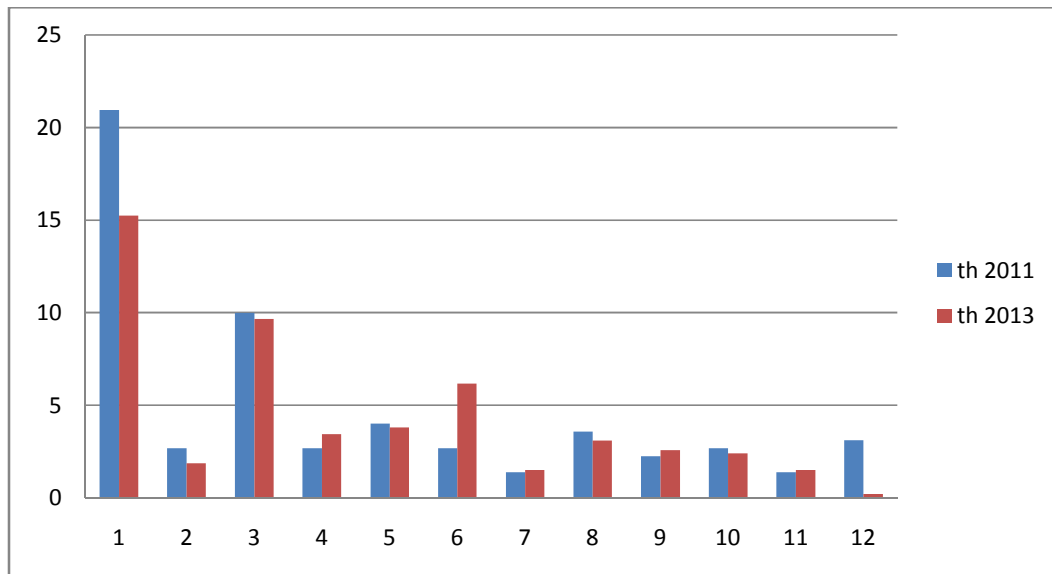


Grafik 1. Perbandingan IFN gamma antar kelompok pada tahun 2011 (1) dengan tahun 2013 (2)

Jika dibandingkan dengan pemeriksaan kadar interferon gamma dua tahun yang lalu, reratanya baik pada kontak serumah maupun tidak kontak serumah mengalami penurunan berkisar 12,5%. Demikian pula pada nilai minimum maupun maksimum, mengalami penurunan hampir sepertiganya. Namun pada kelompok yang tidak kontak serumah sedikit mengalami kenaikan berkisar 0,1 pg/ml baik pada nilai minimum maupun maksimum.

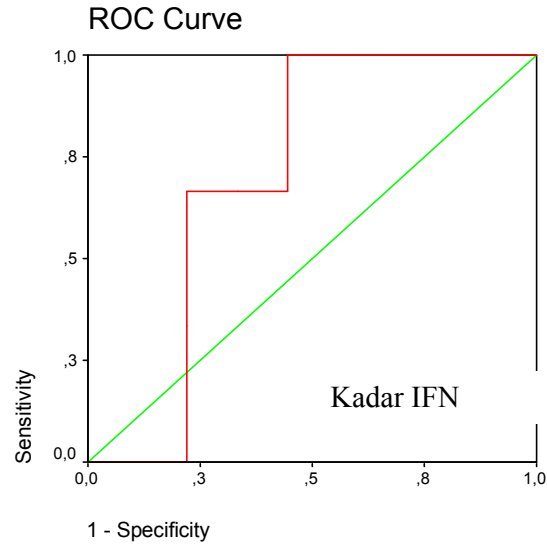


Grafik 2. Perbandingan Kadar IFN Gamma pada kelompok tidak Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru antara tahun 2011 dengan 2013



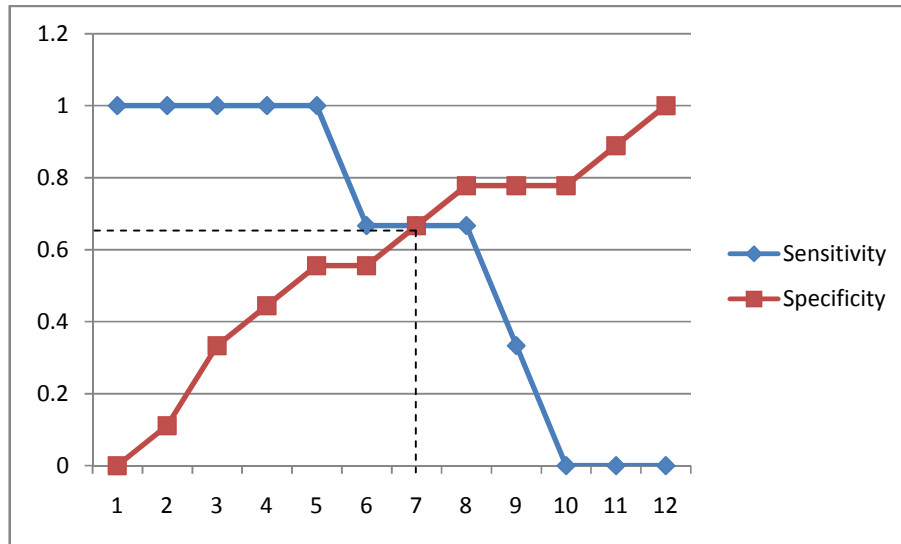
Grafik 3. Perbandingan Kadar IFN Gamma pada kelompok Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru antara tahun 2011 dengan 2013

Hasil perbandingan kadar IFN gamma pada kelompok Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru setelah dua tahun diikuti, sebagian besar (75%) mengalami penurunan. Demikian pula pada kelompok yang tidak kontak serumah, 65% mengalami penurunan pada kadar IFN gammanya.



Grafik 4. Kurva ROC Kadar IFN Gamma terhadap status Klinis pada Kelompok yang Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru

Grafik di atas menunjukkan bahwa kadar IFN gamma mempunyai nilai diagnostik yang cukup baik karena kurva jauh dari garis 50% dan mendekati 100%. Hasil analisis diperoleh *area under curve* (AUC) sebesar 70,4% (95%IK 40,8% - 99,9%). Secara statistik nilai 70,4% tergolong cukup kuat untuk mendiagnosis tuberkulosis. Ini berarti jika kadar IFN gamma digunakan untuk mendiagnosis tuberkulosis diantara 100 orang yang kontak serumah dengan penderita tb paru, maka kesimpulan yang tepat akan diperoleh pada 70 orang yang kontak serumah. Namun demikian hasil penelitian menunjukkan p value 0,309. Artinya AUC yang diperoleh belum berbeda secara bermakna dengan nilai AUC 50%. Secara klinis, nilai AUC kadar IFN gamma sudah memuaskan karena lebih besar dari yang diharapkan yaitu 70%.



Grafik 5. Kurva ROC Kadar IFN Gamma terhadap status Klinis pada Kelompok yang Kontak Serumah dengan Penderita Tb Paru

Guna keperluan skrining maka hasil analisis menunjukkan bahwa *cut off point* (titik potong) kadar IFN gamma pada kontak serumah dengan penderita tb paru diambil nilai dengan sensitifitas dan spesifitas yang optimal secara statistik yaitu pada nilai 3,277 dengan nilai sensitifitas dan spesifitas masing-masing sebesar 67,7%.

PEMBAHASAN

Riwayat kontak serumah dengan penderita Tb paru memberikan kontribusi terhadap perkembangan Tb dalam tubuh orang yang sehat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar interferon sebagian besar mengalami penurunan selama dua tahun. Hal ini seiring dengan sumber kontak yang telah mendapatkan pengobatan dan rerata kadar IFN gamma pada sumber kotak serumah sebesar 3,48 pg/ml. Kadar tersebut juga lebih rendah dari rerata IFN gamma pada saat sakit yaitu 23,70 pg/ml. Hal ini juga selaras dengan hasil penelitian yang menyebutkan bahwa kontribusi riwayat kontak memberikan kontribusi terhadap hasil tes tuberkulin positif sebesar 90,7%.¹³

Negara-negara maju di dunia pada umumnya telah melakukan metode skrining untuk kelompok-kelompok individu yang patut diduga dapat terinfeksi Tb paru. Di Jepang telah dilakukan penelitian yang mendapatkan hasil bahwa deteksi dini melalui investigasi pada pekerja kesehatan yang kontak dengan Tb paru atau untuk mengobati para penderita Tb laten diperlukan pemeriksaan IFN gamma/kuantifikasi dengan IGRA

Assay yang menggunakan Quanti Feron–TB Gold.¹⁴ Penelitian di Portugis menyatakan bahwa sepanjang belum ditemukan pengetahuan tentang bagaimana perkembangan QFT + untuk individu secara pasti, harus dilakukan tes ulang sebelum diberikan pengobatan secara preventif.¹⁵

Pada keadaan dimana kita tidak dapat memperoleh data penyebab (*limited evidence*) misalnya pasien *extra pulmonary* tuberkulosis, Tb paru dengan BTA negatif atau kultur negatif, serta Tb pada anak, IGRA dapat berkontribusi sebagai *supplementary information*. Hasil negatif IGRA tidak dapat diartikan tidak menderita Tb aktif. Dinyatakan bahwa IGRA tidak dapat menggantikan sebagai diagnostik standar seperti pemeriksaan mikrobiologi, tes klinis pemeriksaan radiologis untuk mendiagnosis Tb aktif.¹⁶ NCE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) menerbitkan suatu panduan yang menyatakan tata cara diagnose dan deteksi dini untuk Tb, diantaranya adalah pada pekerja kesehatan apabila dilakukan tes Mantoux dan hasilnya negatif perlu dilakukan tes IFN gamma.¹⁷ Minnesota *Department Health* menetapkan pemeriksaan darah untuk kegiatan preventif pada penanggulangan TB yaitu dengan 3 Kit : QFT-Tb Gold, QFT- Tb Gold In tube dan T. Spot-Tb.¹⁸

Hal ini sesuai dengan telah ditemukan *cut off point* untuk pemeriksaan QFT-Tb Gold in Tube sebesar $\geq 0,35$ IU/ml. dari 105 pasien ditemukan 10 pasien positif dengan TST ≥ 10 mm, apabila diperiksa dengan QFT-Tb Gold In Tube dengan *cut off point* $\geq 0,35$ IU/ml didapatkan 11 positif.¹⁸ Sedangkan pada penelitian ini diperoleh *cut off point* sebesar $\geq 3,277$ pg/ml dan nilai sensitifitas dan spesifisitas 67,7%. Ini hampir sama dengan sensitifitas pada tes Mantoux (66,7%) dan QFT-G (70,1%).¹⁹ Meskipun WHO telah menetapkan bahwa sensitifitas dan spesifisitas IGRA lebih tinggi dibanding TST akan tetapi sehubungan dengan belum adanya gold standar, belum dapat ditentukan akurasi dari IFN gamma pada spesifik populasi, termasuk pada penderita dengan HIV atau pasien *immunocompromised*, anak-anak, *extra pulmonary* Tb, serta kasus MDR (*multi drug resistant*). Juga belum pernah dihitung *cost benefit* dari pengukuran IFN gamma. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut pada negara-negara dengan prevalensi Tb yang tinggi, Negara-negara dengan minimnya dana, sarana serta prasarana. IGRA dianjurkan dilakukan di laboratorium klinik rutin bukan di laboratorium khusus Tb.²⁰

Dengan melihat masalah–masalah tersebut maka pemeriksaan IFN gamma sebagai sarana deteksi dini disarankan dilakukan sebagai *pilot project* pada suatu

daerah terlebih dahulu. Keuntungan memakai kit ini, jauh lebih murah dibandingkan kit-kit yang disarankan.

KESIMPULAN

Penelitian ini menemukan perbedaan bermakna rerata kadar IFN gamma antara kelompok kontak dengan kelompok tidak kontak serumah dengan penderita Tb paru (p value 0,004) . Rerata kadar IFN-gamma pada kontak serumah setelah dua tahun mengalami penurunan pada sebagian besar kasus (75%). Sedangkan 25% menunjukkan gejala klinis suspek Tb paru. Didapatkan hasil pemeriksaan mikrobiologis (BTA) menunjukkan 100% negatif (pada kelompok kontak dan tidak kontak). Hasil analisis ROC (*Receive Operating Characteristic*) kadar IFN gamma terhadap status klinis, didapatkan nilai AUC (*Area Under Curve*) sebesar 70,4 % (95% IK 40,8% - 99,9%). Secara statistik nilai 70,4% tergolong cukup kuat dipergunakan sebagai diagnosa. Nilai *Cut off Point* (titik potong) IFN gamma pada kontak serumah $\geq 3,277$ pg/ml. Diperoleh hasil sensitifitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 67,7%.

SARAN

Pemeriksaan kadar IFN gamma dapat digunakan dalam kegiatan skrining untuk mendeteksi secara dini penularan pada kontak serumah dengan penderita Tb paru. Diusulkan Departemen Kesehatan dapat melaksanakan sebagai *pilot project* disuatu daerah dengan prevalensi Tb Paru yang tinggi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu hingga dapat selesainya penelitian ini. Terutama kepada Direktorat Pendidikan Tinggi Kemendikbud RI yang telah mendukung pendanaan penelitian ini, kemudian Ka BKPM Semarang dan Ka. Laboratorium Gizi FK Undip Semarang yang telah mengijinkan penelitian dilakukan. Juga kepada Ka Lab BKPM, dan staf Lab Gizi FK Undip Semarang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis. Dep. Kes. RI. Jakarta, 2009.
2. Hadisaputro S, Nizar M, Suwandono A. Epidemiologi Manajerial. Teori dan Aplikasi. Badan Penerbit Universitas Diponegoro. Semarang, 2011; 28-50
3. Indreswari SA, Suharyo. Kadar Interferon-gamma pada Kontak Serumah dengan Penderita Tuberkulosis. Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional. Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia. Jakarta, 2012; 6(5): 212-218
4. World Health Organization. WHO Report 2011 Global Tuberculosis Control. Geneva: WHO; (cited 2013 August 10. Available from: <http://www.who.int/tb/data>.
5. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Epidemiologi Tb Indonesia 2010. www.tbindonesia.id (cited 2013 August 10).
6. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Buku Profil Kesehatan Provinsi Jawa Tengah tahun 2012. Din Kes Prov Jateng. Semarang. 2012.
7. Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Obr Mh, YM, Lim, et all. Comparson of two commercial interferon gamma assay for diagnosis Mycobacterium Tuberculosis infection. Eur Re 17(p J; 28(1): 24-30. 2006
8. Koksall D, Unsal E, Poyraraz B, Kaya A, Savas H, Sipit T, Gonullu U. The Value of serum interferon-gamma level in the differensial diagnosis of active and inactive pulmonary tuberculosis. Tuberk Toraks; 54(1): 17-21.2006
9. Soysal A, Torun T, Efe S, Gencer H, Tahaoqlu K, Bakir M. Evaluation of cut off values of Interferon gamma based assays in the diagnosis of m. tuberculosis infectin. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008; 12(1):50-6
10. Dahlan MS. Penelitian Diagnostik. Dasar-dasar teoritis dan Aplikasi dengan Program SPSS dan Stata. Salemba Merdeka. Jakarta, 2009; 103-122.
11. Quantikine Human IFN- γ Immunoassay. For the quantitative determinations in cell culture supernates, serum, and plasma. Catalog Number DIF 50. R&D Systems Inc 614 McKinley place NE Minneapolis MN 55413. United States of America.
12. Tom Mori. Usefulness of Interferon gamma release assay for diagnosing Tb infection and problems with these assays. J .Infect. Chemother (2009) 15:143-155.doi 10.1007/s 10156-009-0686-8
13. Sidi DP. Riwayat kontak tuberkulosis sebagai faktor risiko hasil uji tuberkulin positif. <http://st283875.sitekno.com/?pg=articles&article=2590>. Diunduh tanggal 28 Oktober 2013
14. Jose Torres Costa, Rui Silva, Raul Sa, Mario Joao Cardoso-albert NienHans. Serial testing with Interferon gamma release assay in Portuguse health workers. Springlink. Com . 9 August 2010 (cited July 26, 2013)
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Use Interferon Gamma Release Assay in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC ; 2011.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guideline 117. March 2011.www.evidence.nhs.uk (cited July 30, 2013)
17. Minnesota Department of Health TB Prevention and Control Program. June 2011

Guidelines for Tb Blood Testing.

18. Legesse M, Ameni G, Mamo G, Medhin G, Bjune G, Abebe F. Community-based cross-sectional survey of latent tuberculosis infection in Afar pastoralists Ethiopia using Quantiferon-TB Gold In-Tube and tuberculin skin test. *BMC Infect Dis.* 2011;11(89).
19. Sandeep Dogra, Pratibha Narang, Deepak K, Mandiratta, Puspha Chaturvedi, Arthur L. Reingold, John m Colford Jr, Lee W Riley, Madhukar Pai. Comparison of whole blood Interferon gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *Journal of Infection* (2007)54, 267-276
20. Linda M. Parsons, Akos Somoskovi, Cristina Gutierrez, Evan Lee, C.N. Paramasivan, Alash Abinuku, Steven Spector, Giorgio Roseigno, John Nkengasong. Laboratory Diagnosis of Tuberculosis in Resource-Poor Countries: Challenges and Opportunities. *Clin . Mikrobiol.Rev.* april 2011. Vol 24 No 2, 314-350. Doi: 10, 1128/CMR.00059-10.