

LAPORAN AKHIR
PENELITIAN UNGGULAN PERGURUAN TINGGI (M)



JUDUL

UJI DIAGNOSTIK ANTIGEN TUBERCULOSIS DAN INTERFERON GAMMA PADA PENDERITA
TUBERCULOSIS ANAK DENGAN METODE *RAPID DIAGNOSTIC*

Tahun ke-1 (satu) dari rencana 2 (dua) tahun

Ketua/Anggota Tim

dr. Agustin Iskandar, MKes (NIDN. 0017087303)
dr. Maimun Zulhaidah A, SpPK, MKes (NIDN. 0026057002)
Prof. Dr. dr. HMS Chandrakusuma, SpA(K)
dr. Ery Olivianto, SpA

Diblayai oleh :

Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi,
Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan, Melalui DIPA Universitas Brawijaya
Nomor : DIPA-023.04.2.414989/2013, Tanggal 5 Desember 2012, dan berdasarkan
SK Rektor Universitas Brawijaya Nomor : 153/SK/2013 tanggal 28 Maret 2013

UNIVERSITAS BRAWIJAYA
NOVEMBER 2013

HALAMAN PENGESAHAN

Judul : Uji Diagnostik Antigen Tuberculosis dan Interferon Gamma pada Penderita Tuberculosis Anak dengan Metode *Rapid Diagnostic*

Pemilik/Pelaksana

Nama Lengkap : Agustin Iskandar, dr, MKes
NIDN : 0017087303
Jabatan Fungsional : Staf Pengajar FKUB
Program Studi : Pendidikan Dokter
Number HP : 08125298643
Alamat surel (e-mail) : agustin_almi@yahoo.co.id

Anggota (1)

Nama Lengkap : Maimun Z Arthamin, dr, MKes, SpPK
NIDN : 0026057002
Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya
Anggota (2)

Nama Lengkap : Ery Olivianto, dr, SpA
NIDN : -
Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya
Anggota (3)

Nama Lengkap : HMS Chandrakusuma, Prof, DR, dr, SpA(K)
NIDN : -
Perguruan Tinggi : Universitas Brawijaya
Institusi Mitra (jika ada)

Nama Institusi Mitra : RS Syaiful Anwar Malang
Alamat : Jl. Jaks Agung Soeprato no 1 Malang
Penanggung Jawab : Direktur RSSA Malang
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke-1 dari rencana 2 (dua) tahun
Biaya Tahun Berjalan : Rp. 57.000.000,-
Biaya Keseluruhan : Rp. 127.000.000,-



DR.dr. Karyono Mintaroeam, SpPA
NIP.19501116 198002 1 001

Malang, 30 November 2013

Ketua

Agustin Iskandar, dr, MKes
NIP.19730817 199903 2 001



Menyetujui,
Pis Ketua LPPM UB

(Prof. Dr. Ir. Soepono, MS)
NIP.19530514 198002 2 001

ABSTRAK

Diagnosis TB pada anak sangat sukar karena gambaran klinis TB tidak spesifik dan foto paru juga sulit diinterpretasi. Sistem Skoring TB anak yang selama ini dipakai untuk diagnosa TB mempunyai nilai diagnostik yang rendah sehingga deteksi antigen TB merupakan hal yang sangat perlu dikembangkan untuk menentukan diagnosis TB pada anak.

Penelitian ini adalah penelitian diagnostik untuk mengetahui nilai diagnosis Rapid Diagnostic Test (RDT) antigen TB dibandingkan sistem skoring dan kadar IFN- γ . Subyek penelitian adalah anak berumur 0-14th yang datang ke RSSA Malang.

Hasil penelitian menunjukkan sensitivitas RDT serum adalah 16%, spesifisitas 7%, PPV 8% dan NPV 38%. Sedangkan sensitivitas RDT urine 84%, spesifisitas 36%, PPV 81% dan NPV 69%. Hasil independent sample t test menunjukkan didapatkan kadar IFN- γ yang lebih tinggi secara bermakna pada anak TB dengan anak bukan TB ($p=0,03, \alpha=0,05$).

Kesimpulan penelitian ini adalah nilai diagnostik RDT urine lebih tinggi daripada serum, sehingga perlu dikembangkan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui antigen apa saja yang terekspresi pada urine penderita TB.

Keywords: antigen, tuberculosis, childhood, rapid diagnostic

ABSTRACT

Childhood Tuberculosis (TB) Diagnosis is difficult due to nonspecific clinical picture and difficulties in interpreting lung photo. TB Scoring System which had been used for the diagnosis of TB has a low diagnostic value so that TB antigen detection is very need to be developed to determine the diagnosis of childhood TB. This study is a diagnostic study to determine the diagnostic value of Rapid Diagnostic Test (RDT) TB antigens compared to the scoring system and the levels of IFN- γ . Subjects were children aged 0 - 14th coming into RSSA Malang. The results showed serum RDT sensitivity was 16%, specificity of 7%, 8% PPV, and NPV 38%. While the urine RDT sensitivity 84%, specificity 36%, PPV 81% and NPV 69%. The results of independent sample t test showed the levels of IFN- γ are significantly higher in children compared to non TB ($p = 0.03, \alpha = 0.05$). The conclusion of this research is the diagnostic value of urine RDT higher than the serum RDT, so that further research needs to be developed to determine what antigens are expressed in the urine of TB patients.

Keywords: childhood tuberculosis, antigen, diagnostic

RINGKASAN

Diagnosis TB pada anak sangat sukar karena gambaran klinis TB tidak spesifik dan foto paru juga sulit diinterpretasi. Walaupun ditemukannya kuman merupakan standar baku emas sebagai diagnosis pasti TB tetapi pada anak-anak cara ini sangat tidak mungkin oleh karena penyakit TB pada anak jumlah kumannya sangat sedikit. Sehingga skenario diagnosis TB pada anak seringkali didasarkan atas keluhan dan gejala yang timbul, foto paru, tes tuberkulin dan adanya kontak dengan penderita dewasa, atau yang lebih dikenal dengan Sistem Skoring TB anak (IDAI,2007).

Teknik diagnosis TB secara serologis memberikan banyak keuntungan karena mudah dikerjakan, dengan biaya yang murah, cepat memberikan hasil dan tersedia dimana-mana, serta tidak memerlukan spesimen dari jaringan yang sakit. Salah satu teknik serologis yang mulai dipakai adalah deteksi antigen TB, yang dapat dilakukan baik dengan metode ELISA maupun ICT. Pemeriksaan antigen ini mempunyai banyak kelebihan antara lain tidak adanya reaksi silang dengan mycobacterium non tuberculosis dan tidak dipengaruhi oleh vaksinasi BCG seperti pada tes tuberkulin.

Penelitian ini adalah penelitian diagnostik menggunakan desain cross sectional/ studi potong lintang. Subyek penelitian adalah semua anak yang berumur 0-14th yang datang ke poliklinik Anak RS Syaiful Anwar Malang pada bulan Mei – Desember 2013. Selanjutnya dilakukan serangkaian pemeriksaan pada penderita yaitu darah lengkap, Uji mantoux/ Tuberculin Skin Test, Foto Thorax dan kultur sputum. Setelah data lengkap, maka dilakukan skoring TB pada penderita berdasarkan panduan dari IDAI. Uji diagnostik antigen TB dilakukan menggunakan alat Rapid Diagnostic Test/ POCT (Point of Care Testing). Uji antigen ini dilakukan pada sampel darah dan urine penderita. Sedangkan pemeriksaan IFN- γ dilakukan menggunakan metode ELISA.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa RDT serum mempunyai sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif yang sangat rendah. Dengan sensitivitas yang hanya 16% dan spesifisitas 7%, maka pemeriksaan antigen TB serum dengan metode rapid diagnostic tidak dapat dijadikan sebagai alat diagnostik

untuk mendeteksi Tuberculosis pada anak. Hal ini terjadi karena antigen TB memang berada pada serum dengan konsentrasi yang sangat sedikit dan berada dalam waktu yang sangat singkat dalam darah. Pemeriksaan RDT serum juga tidak dianjurkan dalam diagnosis TB anak karena hasil penelitian menunjukkan nilai nilai ramal positif 8% dan nilai ramal negatif 38% dengan akurasi yang hanya 44%.

Hasil yang berbeda ditunjukkan pada pemeriksaan antigen TB urine. Pemeriksaan antigen TB di urine menunjukkan sensitifitas 86%, spesifisitas 36%, nilai ramal positif 81% dan nilai ramal negatif 69%. Akurasi pemeriksaan RDT urine juga lebih tinggi daripada pemeriksaan RDT serum, yakni 69%. Hal ini berarti bahwa pemeriksaan RDT urine dapat dijadikan sebagai salah satu alat untuk skrining TB pada anak, walaupun spesifisitasnya yang rendah.

Bila dibandingkan dengan test mantoux, pemeriksaan RDT urine memiliki sensitivitas 92%, spesifisitas 75%, Nilai ramal positif 48% dan nilai ramal negatif 80%. Pemeriksaan RDT urine lebih baik nilai diagnostiknya bila dibandingkan dengan Test mantoux dalam mendiagnosis Tuberculosis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan antigen TB di urine lebih mempunyai nilai diagnostik bila dibandingkan dengan Test Mantoux.

Rerata kadar IFN- γ pada pasien dengan diagnosis TB lebih tinggi daripada kelompok yang didiagnosis bukan TB. Hasil Uji t tidak berpasangan menunjukkan nilai signifikansi 0,03 ($\alpha=0,05$). Karena nilai $p<0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan rerata IFN- γ antara kelompok TB dengan kelompok bukan TB. Pada kelompok TB kadar IFN- γ lebih tinggi secara bermakna daripada kelompok bukan TB.

SUMMARY

Childhood TB is difficult to diagnose. The clinical and radiological features of childhood TB are often non-specific and subject to variable interpretation. Although microbiological confirmation is a gold standard in diagnosing tuberculosis, but it is unlikely because of very little amount of bacteria can be found. So that the diagnosis of TB in children is often based on symptoms and signs, chest x ray, tuberculin skin test and history of contact with adult patients, or more commonly known as TB Children Scoring System (IDAI 2007).

Serological diagnosis of TB has more advantages because it is easy to perform, has low cost, fast results and widely available. One of a technique recently used is the serological detection of TB antigen, which can be done either by ELISA or ICT. This antigen test has more advantages such as the absence of cross-reaction with non tuberculosis mycobacterium and is not affected by BCG vaccination.

The study was a diagnostic study using cross-sectional design. The subjects were children aged 0 – 14 years who came to Syaiful Anwar Hospital during May - December 2013. Based on a series of examinations (including CBC, Tuberculin Skin Test, chest X ray and sputum cultures), the TB scoring was determined. TB antigen was determined using blood and urine samples by Rapid Diagnostic Test/ POCT (Point of Care Testing). While IFN- γ level was performed using an ELISA method.

The results showed that serum RDTs had very low sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value. The sensitivity of only 16 % and a specificity of 7 % , so that the rapid diagnostic test of TB antigen in serum can not be used as a diagnostic tool for the detection of tuberculosis in children. It occurred because the TB antigen which located on serum have very little concentration and are in a very short time in the blood . Examination of serum RDT is also not recommended in the diagnosis of childhood TB because the results showed positive predictive value of 8 % and negative predictive value of 38 % with only 44% accuracy.

The different results shown in the urine antigen test , TB antigens in urine showed sensitivity 86 % , specificity 36 % , positive predictive value 81 % and

negative predictive value of 69 % , RDT accuracy of urine was also higher than RDT of serum. Although the specificity of this test is low, the RDT examination of urine can be used as a screening tool for TB in children.

When compared with the Mantoux test , urine examination RDT has a sensitivity of 92 % , spesifiitas 75% , positive predictive value 48 % and negative predictive value of 80 % . Examination of urine RDT have better diagnostic value when compared with the Mantoux test in the diagnosis of tuberculosis . It can be concluded that the TB antigen test in urine has higher diagnostic value when compared with the Mantoux Test.

The result also show that the level of IFN - γ in TB patients is higher than non TB patients. Independent sample t test result show the significant value of 0.04 ($\alpha = 0.05$) . Because the value is less than 0,05, it can be concluded that there is a difference of IFN - γ level between TB patients compared to non TB patients. The level of IFN - γ in TB patients was higher than non TB patients.

- Pai M. Alternative to tuberculin skin test : Interferon - γ assays in the diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection. *Indian J Med Microbiol* 2005 ; 23 : 151 – 158
- Palomino JC. Nonconventional and new methods in the diagnosis of tuberculosis : feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J* 2005 ; 26 : 339 – 350
- Smith I. Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence. *Clin Microbiol Rev* 2003 ; 16 (3) : 463 – 469
- Takeuchi M, Alard P, Streilein JW. TGF - β promotes immune deviation by altering accessory signals of antigen – presenting cells. *J Immunol* 1998 ; 160 : 1589 – 1597
- Ukk Respiriologi PP IDAI. Pedomana Nasional Tuberculosis Anak, 2007. Ed 2.
- Van Crevel R, Ottenhoff THM, Vd Meer JWM. Innate immunity to mycobacterium tuberculosis. *CMR* 2002 ; 15 (2) : 294 – 309
- World Health Organization. Global tuberculosis control : Surveillance, planning, financing. WHO Report. Geneva, WHO / HTM / TB / 2004. 331, 2004