

# VALIDITAS DAN RELIABILITAS PEMERIKSAAN TST DAN T-SPOT.TB DALAM MENDETEKSI INFEKSI TB LATEN PADA PENDERITA INFEKSI HIV

Fransisca Sinaga<sup>1</sup>, Reviono<sup>2</sup>, Harsini<sup>3</sup>

## Abstrak

Latar belakang: Tuberkulosis (TB) adalah permasalahan global penyebab kematian kedua infeksi setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). *World Health Organization*(WHO) tahun 2014 mencatat 9,6 juta orang sakit TB dan 1,2 juta orang diantaranya terinfeksi HIV, dan 1,5 juta orang meninggal karena TB, termasuk diantaranya 0,4 juta orang dengan HIV positif.<sup>1,2</sup> Infeksi TB laten didefinisikan sebagai keadaan respons imun persisten dipicu oleh antigen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) tanpa bukti manifestasi TB aktif secara klinis.<sup>3</sup>*World Health Organization* mencatat sepertiga populasi dunia adalah infeksi TB laten, 5-20% akan menjadi TB aktif (reaktivasi atau *post primary* TB ) disepanjang hidup dengan sebagian besar perkembangan TB terjadi antara 2-5 tahun sejak infeksi awal (TB primer).<sup>1,4</sup>*World Health Organization* membuat panduan tatalaksana ITBL untuk memfasilitasi target WHO *End TB Strategy* untuk menurunkan 90% kejadian TB dan 95% kematian TB tahun 2035.<sup>5</sup>

Tujuan penelitian: Peneliti berharap penelitian dapat menambah informasi mengenai deteksi dini infeksi TB laten pada penderita infeksi HIV.

Hasil penelitian: Jumlah total subjek penelitian ini adalah 88 pasien penderita infeksi HIV positif. Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB didapatkan 26 (29,55%) pasien ITBL. Hasil pemeriksaan TST positif didapatkan 17 (19,31%) responden, dan hasil pemeriksaan T-SPOT.TB positif didapatkan 19 (21,59%) responden.

Metode penelitian: Penelitian ujiagnostik dengan rancangan penelitian potonglintang (*cross sectional*).

Kesimpulan: Terdapat derajat kesesuaian yang kurang baik antara pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dengan nilai kappa < 0,6. Pemeriksaan T-SPOT.TB mempunyai nilai sensitivitas (28,6%) dan spesifitas (81,7%) lebih tinggi dibandingkan nilai sensitivitas (14,3%) dan spesifitas (78,3%) pemeriksaan TST dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV. Nilai sensitivitas dan spesifitas TST dan T-SPOT.TB tidak memadai sehingga kedua uji diagnostik bukanlah uji yang baik dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV. Tidak terdapat hubungan antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV. Tidak terdapat hubungan antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.

Kata kunci: deteksi dini TB laten, pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB

## Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) adalah permasalahan global penyebab kematian kedua infeksi setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). *World Health Organization*(WHO) tahun 2014 mencatat 9,6 juta orang sakit TB dan 1,2 juta orang diantaranya terinfeksi HIV, dan 1,5 juta orang meninggal karena TB, termasuk diantaranya 0,4 juta orang dengan HIV positif.<sup>1,2</sup>

Infeksi TB laten didefinisikan sebagai keadaan respons imun persisten dipicu oleh antigen *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) tanpa bukti manifestasi TB aktif secara klinis.<sup>3</sup>*World*

*Health Organization* mencatat sepertiga populasi dunia adalah infeksi TB laten, 5-20% akan menjadi TB aktif (reaktivasi atau *post primary* TB ) disepanjang hidup dengan sebagian besar perkembangan TB terjadi antara 2-5 tahun sejak infeksi awal (TB primer).<sup>1,4</sup>*World Health Organization* membuat panduan tatalaksana ITBL untuk memfasilitasi target WHO *End TB Strategy* untuk menurunkan 90% kejadian TB dan 95% kematian TB tahun 2035.<sup>5</sup>

Infeksi HIV merupakan faktor risiko utama perkembangan infeksi TB laten menjadi TB aktif, karena karakteristik infeksi HIV adalah

penurunan dan perubahan fungsi sel limfosit T CD4+, menyebabkan gangguan kemampuan mengontrol infeksi Mtb. Pasien HIV dengan infeksi TB laten risiko tahunan untuk perkembangan TB aktif meningkat sekitar 5-15% per tahun.<sup>6,7,8</sup> World Health Organization membuat klasifikasi imunologis untuk menilai derajat imunodefisiensi menjadi empat kategori yaitu imunodefisiensi yang tidak signifikan/*no significant immunodeficiency* (CD4+  $\geq$  500 sel/mm<sup>3</sup>), imunodefisiensi ringan/*mild immunodeficiency* (CD4+ 350-499 sel/mm<sup>3</sup>), imunodefisiensi lanjut/*advanced immunodeficiency* (CD4+ 200-349 sel/mm<sup>3</sup>), dan imunodefisiensi berat/*severe immunodeficiency* (CD4+ < 200).<sup>9</sup>

Sel neutrofil berperan dalam pembentukan granuloma pada infeksi TB laten. Sel neutrofil pada infeksi HIV menekan sistem imun dengan karakteristik peningkatan *programmed death-1* (PD-1) dan menghambat fungsi sel T, menyebabkan penurunan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan gangguan dalam pembentukan granuloma sehingga menyebabkan reaktivasi TB.<sup>10,11</sup>

Diagnosis dan pengobatan infeksi TB laten adalah strategi utama WHO untuk pengendalian dan pencegahan kejadian TB di dunia. *Mycobacterium tuberculosis* dalam jumlah kecil menyebabkan diagnosis infeksi TB laten tergantung pada respons imun penderita dibandingkan bakteri itu sendiri. Dua pemeriksaan deteksi infeksi TB laten yang direkomendasikan WHO adalah *Tuberculin Skin Test* (TST) dan *Interferon- $\gamma$  Release Assays* (IGRAs), termasuk *QuantiFERON-TB Gold-in-tube* (QFT-GIT) dan T-SPOT.TB assay.<sup>6</sup> *Tuberculin Skin Test* dan IGRAs sama-sama mempunyai kelemahan dimana sensitivitas menurun pada kelompok gangguan imunitas seperti infeksi HIV. Reaksi TST berdasarkan reaksi hipersensitivitas tipe lambat pada pasien yang sebelumnya terinfeksi mikobakterium. *Tuberculin Skin Test* menggunakan *purified protein derivate* (PPD) yang terdiri dari 200 antigen, dimana spesifikasi TST berkurang karena tidak dapat membedakan antara infeksi Mtb dan *nontuberculous mycobacteria*

(NTM). Hasil TST > 5 mm dikatakan positif pada pasien HIV untuk meningkatkan sensitivitas.<sup>12,13,14</sup> Pemeriksaan T-SPOT.TB berdasarkan *enzyme linked immunosorbent spot/ELISpot* adalah pemeriksaan darah untuk mengukur efektor sel T memori spesifik Mtb sebagai respons imun didapat terhadap antigen Mtb yang mengindikasikan sebelumnya terpapar basil Mtb *in vivo*. Metode T-SPOT.TB mengukur jumlah IFN- $\gamma$  yang diproduksi oleh sel T, merupakan respons terhadap antigen Mtb (ESAT-6 dan CFP-10), dikode oleh *region of difference* (RD) 1 yang hanya ada pada Mtb.<sup>15,16</sup> Epidemiologi penentuan sensitivitas dan spesifisitas T-SPOT.TB belum lengkap, terutama untuk kelompok risiko tinggi TB. Pemeriksaan T-SPOT.TB sama halnya dengan TST dapat terganggu dengan rendahnya sensitivitas pasien kondisi imunodefisiensi berat. Respons IFN- $\gamma$  spesifik Mtb menurun pada pasien immunosupresif karena anergi sel T.<sup>15</sup>

Deteksi dini infeksi TB laten sangat penting untuk menurunkan angka kejadian TB aktif, oleh karena itu dibutuhkan suatu metode diagnostik terbaik untuk dapat menegakkan infeksi TB laten. Pemeriksaan baku emas untuk infeksi TB laten sampai saat ini masih belum ada, sehingga sulit menilai keakurasian TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi infeksi TB laten, terutama pada kelompok gangguan imunitas seperti HIV. Cara alternatif untuk mengevaluasi sensitivitas yang tidak bisa dinilai secara langsung, dapat dibandingkan risiko berkembangnya TB aktif pada subjek dengan risiko peningkatan progresivitas infeksi TB laten menjadi TB aktif.<sup>17</sup>

Penelitian mengenai TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi dini infeksi TB laten pada infeksi HIV masih terbatas, dan sejauh yang peneliti ketahui belum ada penelitian yang sama dilakukan di Indonesia. Peneliti berharap penelitian dapat menambah informasi mengenai deteksi dini infeksi TB laten pada penderita infeksi HIV.

## METODE PENELITIAN

Penelitian uji diagnostik dengan rancangan penelitian potonglintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di poliklinik *Voluntary Counseling Test* (VCT) Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta dimulai pada bulan Januari 2017 sampai didapatkan jumlah besar sampel penelitian. Populasi penelitian penderita infeksi HIV positif yang ditegakkan berdasarkan gejala klinis oleh klinisi dan pemeriksaan *rapid test* HIV, berusia  $\geq 18$  tahun yang menjalani rawat jalan di poli VCT RSDM.

Kriteria inklusi penelitian ini usia responden  $\geq 18$  tahun, tegak diagnosis HIV positif oleh klinisi, dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusif terdapat gejala/tanda klinis TB, riwayat menderita TB, dan riwayat minum obat antituberkulosis (OAT). Kriteria diskontinyu penelitian ini pasien tidak kembali dalam 48-72 jam untuk penilaian *Tuberculin skin test*, pasien tidak dapat mengeluarkan dahak, dan sampel darah lisis/*clotting*.

Analisis data derajat kesesuaian antara pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dihitung dengan *Test of Agreement* (Kappa Cohen), nilai *kappa*:  $> 0,8$  (kesesuaian sangat baik), *kappa*:  $0,6 - 0,8$  (kesesuaian memadai), dan *kappa*:  $< 0,6$  (kesesuaian kurang baik). Sensitivitas dan spesifitas TST dan T-SPOT.TB. Sensitivitas dan spesifitas TST dan T-SPOT.TB disajikan dalam tabulasi  $2 \times 2$ . *Spearman's rank correlation coefficient* untuk analisis hubungan sel CD4+ dan sel neutrofil dengan TST dan T-SPOT.TB. Hasil statistik dikatakan bermakna jika  $p < 0,05$ . Analisis data penelitian menggunakan program SPSS 1.9. *for windows*.

## HASIL PENELITIAN

Jumlah total subjek penelitian ini adalah 88 pasien penderita infeksi HIV positif. Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB didapatkan 26 (29,55%) pasien ITBL. Hasil pemeriksaan TST positif didapatkan 17 (19,31%) responden, dan hasil pemeriksaan T-SPOT.TB positif didapatkan 19 (21,59%) responden.

### Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik penderita infeksi HIV positif pada penelitian ini berdasarkan umur, jenis kelamin, riwayat kontak, *scar* BCG, stadium HIV, lama pengobatan ARV, jumlah sel neutrofil, dan jumlah sel CD4+. Usia responden rata-rata berumur 40,58 tahun dengan standar deviasi 9,248. Usia responden paling muda 20 tahun dan usia paling tua 58 tahun, median umur 41,50 tahun. Jenis kelamin laki-laki lebih banyak 51 (58%) responden dibandingkan perempuan 37 (42%) responden. Semua responden tidak mempunyai riwayat kontak dengan penderita TB paru. Responden yang memiliki *scar* BCG di lengan atas kanan sebanyak 86 (97,7%), hanya 2 (2,3%) responden tidak terdapat *scar* BCG di lengannya. Berdasarkan stadium klinis WHO, sebanyak 82 (93,2%) responden berada pada stadium I, dan sebanyak 6 (6,8%) responden berada pada stadium III. Responden yang telah menjalani pengobatan ARV lebih dari 1 tahun 49 (55,7%), sedangkan 37 (42%) responden baru menjalani pengobatan ARV kurang dari 1 tahun, dan hanya 2 (2,3%) responden belum menjalani pengobatan ARV.

Pemeriksaan jumlah sel neutrofil didapatkan nilai rata-rata 55,14 dengan standar deviasi 12,1. Jumlah sel neutrofil minimal 26,00 dan jumlah maksimal 92,00, dengan median 54,10. Rata-rata jumlah sel CD4+ 334,36 dengan standar deviasi 226,327. Jumlah CD4+ paling rendah 1 sel/mm<sup>3</sup>, dan jumlah CD4+ paling tinggi 1030 sel/mm<sup>3</sup> dengan median 298,00. Jumlah sel CD4+ berdasarkan kriteria WHO didapatkan hasil jumlah sel CD4+  $\geq 500$  sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 20 (22,7%) responden, jumlah sel CD4+ 350-499 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 18 (20,5%) responden, jumlah sel CD4+ 200-349 sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 22 (25,0%) responden, dan jumlah sel CD4+  $< 200$  sel/mm<sup>3</sup> sebanyak 28 (31,8%) responden. Hasil pemeriksaan TST positif dengan pemeriksaan T-SPOT.TB negatif sebanyak 7 (7,95%) responden. Hasil pemeriksaan TST negatif dengan pemeriksaan T-SPOT.TB positif sebanyak 9 (10,22%) responden. Hasil pemeriksaan TST positif dengan pemeriksaan T-SPOT.TB positif sebanyak 10 (11,36%) responden. Hasil pemeriksaan TST negatif dengan

pemeriksaan T-SPOT.TB negatif sebanyak 62 (70,45%) responden. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

#### **Prevalensi hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB sesuai jumlah sel CD4+.**

Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB pada kategori jumlah CD4+  $\geq$  500 didapatkan TST (-) T-SPOT.TB (-) 16 (18,2%) responden, TST (-) T-SPOT.TB (+) 2 (2,3%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (-) 1 (1,1%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (+) 1 (1,1%) responden. Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB pada kategori jumlah CD4+ 300-499 didapatkan TST (-) T-SPOT.TB (-) 12 (18,2%) responden, tidak ada responden dengan hasil TST (-) T-SPOT.TB (+), TST (+) T-SPOT.TB (-) 2 (2,3%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (+) 4 (4,5%) responden. Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB pada kategori jumlah CD4+ 200-349 didapatkan TST (-) T-SPOT.TB (-) 16 (18,2%) responden, TST (-) T-SPOT.TB (+) 1 (1,1%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (-) 2 (2,3%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (+) 3 (3,4%) responden. Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB pada kategori jumlah CD4+ < 200 didapatkan TST (-) T-SPOT.TB (-) 18 (20,5%) responden, TST (-) T-SPOT.TB (+) 6 (6,8%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (-) 2 (2,3%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (+) 2 (2,3%) responden. Prevalensi hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB sesuai jumlah sel CD4+ berdasarkan kriteria WHO dapat dilihat secara rinci di tabel 2.

#### **Prevalensi hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB sesuai jumlah sel neutrofil.**

Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB pada kategori jumlah sel neutrofil kurang dari 50% didapatkan TST (-) T-SPOT.TB (-) 20 (22,7%) responden, TST (-) T-SPOT.TB (+) 1 (1,1%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (-) 1 (1,1%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (+) 4 (4,5%) responden. Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB pada kategori jumlah sel neutrofil  $\geq$  50% didapatkan TST (-) T-SPOT.TB (-) 42 (47,7%) responden, TST (-) T-SPOT.TB

(+) 8 (9,1%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (-) 6 (6,8%) responden, TST (+) T-SPOT.TB (+) 6 (6,8%) responden. Prevalensi hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB sesuai jumlah sel neutrofil dapat dilihat secara rinci di tabel 3.

#### **Derajat kesesuaian nilai diagnostik antara pemeriksaan TST dengan pemeriksaan T-SPOT.TB dalam mendiagnosis ITBL pada penderita infeksi HIV.**

Hasil penelitian ini didapatkan pemeriksaan TST positif dengan T-SPOT.TB positif pada 10 (11,36%) responden dan T-SPOT.TB negatif pada 7 (7,95%) responden. Pemeriksaan TST negatif dengan T-SPOT.TB positif pada 9 (10,23%) responden dan T-SPOT.TB negatif pada 62 (70,45%) responden seperti terlihat pada tabel 4.

Derajat kesesuaian (Kappa) nilai diagnostik pemeriksaan TST dengan pemeriksaan T-SPOT.TB pada penelitian ini adalah 0,442 (81,82%, 95%CI:0,212-0,672) dengan nilai  $p = 0,000$  signifikan secara statistik. Data diatas menunjukkan bahwa terdapat derajat kesesuaian yang kurang baik (Kappa < 0,6) dari kedua pemeriksaan tersebut sehingga pemeriksaan TST tidak dapat menggantikan pemeriksaan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.

#### **Hasil pemeriksaan TST terhadap jumlah sel CD4+ dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.**

Penelitian ini menunjukkan hasil pemeriksaan TST positif pada jumlah sel CD4+ < 200 mm<sup>3</sup> sebanyak 4 (4,5%) responden. Hasil pemeriksaan TST negatif pada jumlah sel CD4+ < 200 mm<sup>3</sup> sebanyak 24 (27,3%) responden. Hasil pemeriksaan TST positif terhadap jumlah sel CD4+  $\geq$  200 mm<sup>3</sup> sebanyak 13 (14,8%) responden. Hasil pemeriksaan TST negatif terhadap jumlah sel CD4+  $\geq$  200 mm<sup>3</sup> sebanyak 47 (53,4%) responden.

Nilai sensitivitas pemeriksaan TST dari data diatas sebesar 14,3% (95%CI: 4,0%-32,7%). Nilai sensitivitas tersebut berarti kemampuan pemeriksaan TST memberikan hasil positif ITBL pada kelompok pasien infeksi HIV sebesar 14,3% dan dipercaya bahwa 95% nilai

sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 4,0% sampai 32,7%.

Nilai spesifitas pemeriksaan TST dari data diatas sebesar 78,3% (95%CI:65,8%-87,9%). Nilai spesifitas tersebut berarti pemeriksaan TST memberikan hasil negatif bila dilakukan pada sekelompok subjek pasien infeksi HIV sebesar 78,3% dan dipercaya bahwa 95% nilai sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 65,8% sampai 87,9%.

Nilai prediksi positif pemeriksaan TST dari data diatas sebesar 23,5% (95%CI:9,9%-46,2%). Nilai prediksi positif tersebut berarti hasil pemeriksaan TST positif memprediksi 23,5% pasien infeksi HIV menderita ITBL dan dipercaya bahwa 95% nilai sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 9,9% sampai 46,2%.

Nilai prediksi negatif pemeriksaan TST dari data diatas sebesar 66,2% (95%CI:61,6%-70,6%). Nilai prediksi negatif tersebut berarti pemeriksaan TST negatif memprediksi 66,2% pasien infeksi HIV menderita ITBL dan dipercaya bahwa 95% nilai sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 61,6% sampai 70,6%.

### **Hasil pemeriksaan T-SPOT.TB terhadap jumlah sel CD4+ dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.**

Penelitian ini menunjukkan hasil pemeriksaan T-SPOT.TB positif pada jumlah sel CD4+ < 200 mm<sup>3</sup> sebanyak 8 (9,1%) responden. Hasil pemeriksaan T-SPOT.TB negatif pada jumlah sel CD4+ < 200 mm<sup>3</sup> sebanyak 11 (12,5%) responden. Hasil pemeriksaan T-SPOT.TB positif terhadap jumlah sel CD4+ ≥ 200 mm<sup>3</sup> sebanyak 20 (22,7%) responden. Hasil pemeriksaan T-SPOT.TB negatif terhadap jumlah sel CD4+ ≥ 200 mm<sup>3</sup> sebanyak 49 (55,7%) responden.

Nilai sensitivitas pemeriksaan T-SPOT.TB dari data diatas sebesar 28,6% (95%CI:13,2%-48,7%). Nilai sensitifitas tersebut berarti kemampuan pemeriksaan T-SPOT.TB memberikan hasil positif ITBL pada kelompok pasien infeksi HIV sebesar 28,6% dan dipercaya bahwa 95% nilai sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 13,2% sampai 48,7%.

Nilai spesifitas yang didapat dari data diatas sebesar 81,7% (95%CI:69,6%-90,5%). Nilai spesifitas tersebut berarti pemeriksaan T-SPOT.TB memberikan hasil negatif bila dilakukan pada sekelompok subjek pasien infeksi HIV sebesar 81,7% dan dipercaya bahwa 95% nilai sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 69,6% sampai 90,5%.

Nilai prediksi positif dari data diatas sebesar 42,1% (95%CI:24,8%-61,6%). Nilai prediksi positif tersebut berarti hasil pemeriksaan T-SPOT.TB positif memprediksi 42,1% pasien infeksi HIV menderita ITBL dan dipercaya bahwa 95% nilai sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 24,8% sampai 61,6%.

Nilai prediksi negatif dari data diatas sebesar 71,0% (95%CI:65,3%-76,1%). Nilai prediksi negatif tersebut berarti pemeriksaan T-SPOT.TB negatif memprediksi 71,0% pasien infeksi HIV menderita ITBL dan dipercaya bahwa 95% nilai sensitivitas yang mewakili responden ini terletak antara 65,3% sampai 76,1%.

Penelitian ini menunjukkan nilai sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif pemeriksaan T-SPOT.TB lebih tinggi bila dibandingkan pemeriksaan TST seperti terlihat secara rinci pada tabel 5.

### **Hubungan antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB**

Hubungan antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB diuji secara bivariat pada total subjek penelitian (88 responden) dengan uji korelasi non parametrik *spearman's rank* karena walaupun data berdistribusi normal, tetapi kedua variabel berskala ordinal dan numerik.

Uji korelasi antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST diperoleh nilai  $p = 0,733$  menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST, dengan nilai korelasi sangat lemah yaitu -0,037, serta arah korelasi negatif atau berlawanan arah. Koefisien korelasi bernilai negatif berarti bahwa bila jumlah sel CD4+ menurun maka hasil pemeriksaan TST positif.

Uji korelasi antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan T-SPOT.TB diperoleh nilai  $p = 0,658$  menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan T-SPOT.TB, dengan nilai korelasi sangat lemah yaitu  $-0,048$ , serta arah korelasi negatif atau berlawanan arah. Koefisien korelasi bernilai negatif berarti bahwa bila jumlah sel CD4+ menurun maka hasil pemeriksaan T-SPOT.TB positif.

#### **Hubungan antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB**

Hubungan antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB diuji secara bivariat pada total subjek penelitian (88 responden) dengan uji korelasi non parametrik *spearman's rank* karena data berdistribusi tidak normal.

Uji korelasi antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST diperoleh nilai  $p = 0,714$  menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST, dengan nilai korelasi sangat lemah yaitu  $-0,040$ , serta arah korelasi negatif atau berlawanan arah. Koefisien korelasi bernilai negatif berarti bahwa bila jumlah sel neutrofil menurun maka hasil pemeriksaan TST positif. Uji korelasi antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan T-SPOT.TB diperoleh nilai  $p = 0,972$  menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan T-SPOT.TB, dengan nilai korelasi sangat lemah yaitu  $0,004$ , serta arah korelasi positif atau searah. Koefisien korelasi bernilai positif berarti bahwa bila jumlah sel neutrofil menurun maka hasil pemeriksaan T-SPOT.TB akan negatif. Hubungan antara jumlah sel CD4+ dan jumlah sel neutrofil dengan hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dapat dilihat pada tabel 6.

## **PEMBAHASAN**

### **Karakteristik subjek penelitian**

Karakteristik pasien infeksi HIV pada penelitian ini didapatkan 58% laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan sebesar 42%, dengan usia responden rata-rata 40 tahun. Karakteristik responden penelitian

ini sesuai dengan laporan *Global report WHO 2015* yang menyatakan penderita infeksi HIV di dunia lebih banyak pada laki-laki dibandingkan perempuan dan bermanifestasi pada usia produktif.<sup>1</sup> Pusat data dan informasi Kementerian Kesehatan RI tahun 2016 juga melaporkan penderita HIV/AIDS banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, dan banyak terjadi pada usia produktif antara usia 25-49 tahun.<sup>18</sup>

Semua responden pada penelitian ini tidak mempunyai riwayat kontak dengan penderita TB paru, dan 97,7% mempunyai riwayat imunisasi BCG pada waktu balita. Karakteristik responden yang tidak mempunyai riwayat kontak dengan penderita TB dapat mengatasi bias pada penelitian dengan memastikan bahwa ITBL bukan didapat dari hasil kontak dengan penderita TB paru. Karakteristik responden sebagian besar mempunyai riwayat imunisasi BCG dapat mengatasi bias penelitian karena ada beberapa pendapat berbeda bahwa imunisasi BCG mempengaruhi hasil pemeriksaan TST.

### **Derajat kesesuaian nilai diagnostik antara pemeriksaan TST dengan pemeriksaan T-SPOT.TB dalam mendiagnosis ITBL pada penderita infeksi HIV.**

Kesesuaian nilai diagnostik antara pemeriksaan TST dengan T-SPOT.TB dinilai derajat kesesuaian (kappa) antara kedua pemeriksaan tersebut. Suatu pemeriksaan dapat menggantikan pemeriksaan yang lain apabila mempunyai derajat kesesuaian yang sangat baik. Derajat kesesuaian (Kappa) nilai diagnostik pemeriksaan TST dengan pemeriksaan T-SPOT.TB pada penelitian ini adalah  $0,442$  ( $81,82\%$ ,  $95\%CI:0,212-0,672$ ) dengan nilai  $p = 0,000$  yang berarti signifikan secara statistik. Nilai  $\kappa$   $0,442$  berarti terdapat derajat kesesuaian yang kurang baik ( $Kappa < 0,6$ ) dari kedua pemeriksaan tersebut, sehingga pemeriksaan TST tidak dapat menggantikan pemeriksaan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian yang sudah ada sebelumnya. Penelitian Connell TG dkk tahun 2008 melaporkan derajat

kesepakatan yang kurang baik antara TST dan T-SPOT.TB (75%  $\kappa=0,51$ , 95% CI 0,35-0,55).<sup>19</sup> Penelitian Chkhartishvili N dkk tahun 2013 melaporkan derajat kesepakatan yang buruk antara TST dan T-SPOT.TB ( $\kappa=0,22$ , 95% CI 0,07-0,29).<sup>20</sup> Penelitian Simsek H dkk tahun 2010 melaporkan derajat kesepakatan yang kurang baik antara TST dan T-SPOT.TB ( $\kappa=0,24$   $p=0,004$ ).<sup>21</sup> Penelitian Clark SA dkk tahun 2007 menyatakan sebaliknya dimana terdapat derajat kesepakatan yang baik antara TST dan T-SPOT.TB (89%  $\kappa=0,74$ ) dan menyatakan bahwa terdapat kesepakatan yang baik antara TST dan T-SPOT.TB dalam mendiagnosis ITBL.<sup>22</sup>

Derajat kesesuaian yang kurang baik antara TST dan T-SPOT.TB dikarenakan nilai negatif palsu pada TST karena reaksi anergi pada kondisi immunosupresif dan nilai positif palsu pada TST karena reaksi silang dengan antigen *nontuberculous mycobacterial*.<sup>13</sup> Derajat kesesuaian yang kurang baik antara pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB menunjukkan kedua pemeriksaan tidak dapat saling menggantikan, sehingga masih diperlukan alat pemeriksaan baru yang lebih baik dalam mendeteksi ITBL pada penderita ITBL. Rekomendasi WHO menyatakan bahwa kedua pemeriksaan ini dapat digunakan untuk mendiagnosis ITBL dengan mempertimbangan biaya dan infrastruktur laboratorium yang ada. Pemeriksaan T-SPOT.TB sebaiknya tidak menggantikan TST terutama pada negara dengan pendapatan menengah kebawah.<sup>14</sup>

### **Hasil pemeriksaan dan nilai diagnostik pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB**

Pemeriksaan baku emas yang belum ada untuk mendeteksi ITBL, menyebabkan sulit menentukan sensitivitas dan spesifitas dari pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB. Menurut Diel dkk tahun 2011, cara alternatif untuk mengevaluasi sensitivitas yang tidak bisa dinilai secara langsung, dapat dibandingkan risiko berkembangnya TB aktif pada subjek dengan risiko peningkatan progresivitas ITBL menjadi TB aktif.<sup>17</sup> Pada penelitian ini digunakan pendekatan dengan menggunakan jumlah sel CD4+ sebagai

faktor risiko terjadinya ITBL dan berkembangnya ITBL menjadi TB aktif. Pendekatan yang dilakukan peneliti dengan menggunakan jumlah sel CD4+.

Hasil analisis uji diagnostik pemeriksaan TST didapatkan nilai sensitivitas 14,3%, nilai spesifitas 78,3%, nilai prediksi positif 23,5%, dan nilai prediksi negatif 66,2%. Sensitivitas TST pada penelitian ini jauh lebih rendah dari penelitian Cobelens dkk tahun 2006 yang melaporkan sensitivitas TST pada pasien infeksi HIV sebesar 71,2%.<sup>23</sup> Hasil analisis uji diagnostik pemeriksaan T-SPOT.TB didapatkan nilai sensitivitas 28,6%, nilai spesifitas 81,7%, nilai prediksi positif 42,1%, dan nilai prediksi negatif 71,0%. Pada penelitian ini didapatkan nilai sensitivitas lebih rendah dibandingkan data dari Trajman dkk tahun 2013 sebesar 68%. Penelitian ini didapatkan nilai spesifitas lebih tinggi dibandingkan data dari Trajman dkk tahun 2013 sebesar 61%.<sup>14</sup>

Penelitian ini sesuai dengan penelitian Talati dkk tahun 2011 yang melaporkan bahwa infeksi HIV positif menurunkan sensitivitas pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB. Hasil positif yang rendah sangat mungkin dipengaruhi reaksi anergi yang terjadi pada penderita infeksi HIV karena keadaan immunosupresif. Hasil negatif pada kedua pemeriksaan tidak menggambarkan bahwa penderita infeksi HIV pada penelitian ini bukan ITBL.<sup>24</sup> Penelitian ini walaupun menunjukkan sensitivitas dan spesifitas yang rendah pada kedua pemeriksaan, tetapi secara keseluruhan dapat dilihat nilai sensitivitas dan spesifitas T-SPOT.TB lebih baik dibandingkan TST. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Piana dkk tahun 2006 yang menyatakan T-SPOT.TB lebih sensitif dibandingkan TST pada kelompok immunosupresif, dan T-SPOT.TB tidak dipengaruhi oleh kondisi immunosupresif.<sup>25</sup>

Penurunan sensitivitas TST dan T-SPOT.TB pada penelitian ini sesuai teori dimana keadaan immunosupresif pada penderita infeksi HIV yang ditandai dengan jumlah sel CD4+ yang rendah akan menurunkan fungsi sel Th1 dalam mensekresi IFN- $\gamma$ . Penurunan jumlah IFN- $\gamma$  menyebabkan penurunan makrofag teraktivasi menarik monosit

kedalam jaringan melalui CCL2 sehingga tidak termanifestasi dalam bentuk indurasi pada pemeriksaan TST. Penurunan jumlah IFN- $\gamma$  juga menyebabkan penurunan jumlah *spot* yang dapat dibaca oleh T-SPOT.TB sehingga didapatkan hasil negatif.

Uji diagnostik untuk konfirmasi diagnostik diperlukan nilai sensitivitas yang tinggi dengan spesifitas yang cukup, sedangkan untuk menyingkirkan penyakit diperlukan spesifitas yang tinggi. Penelitian ini didapatkan sensitivitas dan spesifitas T-SPOT.TB lebih tinggi dibandingkan TST, tetapi sensitivitas dan spesifitas rendah pada kedua uji diagnostik, menunjukkan kedua uji diagnostik bukanlah uji yang baik untuk digunakan dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.

#### **Hubungan antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB**

Hasil uji korelasi antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST ( $r = -0,37, p = 0,733$ ) dan T-SPOT.TB ( $r = -0,048, p = 0,658$ ) menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna secara statistik, dengan nilai korelasi sangat lemah, serta arah korelasi negatif atau berlawanan arah antara jumlah sel CD4+ dengan kedua pemeriksaan. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Clark dkk tahun 2007 yang melaporkan korelasi yang lemah antara jumlah sel CD4+ dengan T-SPOT.TB ( $\rho=0,169, p=0,017$ ).<sup>22</sup>

Berdasarkan data hasil penelitian (tabel 4.2) terlihat bahwa hasil TST positif lebih tersebar pada jumlah sel CD4+ diatas 200 sel/mm<sup>3</sup>, dibandingkan hasil T-SPOT.TB positif yang lebih banyak didapatkan pada jumlah sel CD4+ dibawah 200 sel/mm<sup>3</sup>. Data dari penelitian ini memberi gambaran bahwa pemeriksaan T-SPOT.TB tidak dipengaruhi oleh jumlah sel CD4+ yang rendah atau kondisi immunosupresif penderita infeksi HIV. Pemeriksaan TST banyak terjadi pada jumlah sel CD4+ diatas 200 sel/mm<sup>3</sup>, menunjukkan pemeriksaan TST dipengaruhi oleh jumlah sel CD4+ atau kondisi immunosupresif penderita infeksi HIV, walau secara statistik tidak signifikan. Hasil penelitian ini sesuai dengan

penelitian Clark dkk tahun 2007 yang menyatakan bahwa pemeriksaan T-SPOT.TB tidak dipengaruhi jumlah sel CD4+ yang rendah.<sup>22</sup> Penelitian Talati dkk tahun 2011 melaporkan infeksi HIV positif dengan jumlah sel limfosit T CD4+ > 388sel/ $\mu$ l berhubungan dengan hasil positif TST, tetapi tidak berhubungan dengan hasil T-SPOT.TB.<sup>24</sup> Penelitian Leidl tahun 2009 menyatakan respons imun pasien infeksi HIV terhadap TST berhubungan dengan immunodefisiensi, sedangkan T-SPOT.TB tidak tergantung pada penurunan jumlah sel T CD4+.<sup>26</sup>

Berdasarkan hasil penelitian tidak terdapat hubungan signifikan secara statistik antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.

#### **Hubungan antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB**

Hasil uji korelasi antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST ( $r = -0,040, p = 0,714$ ) dan T-SPOT.TB ( $r = 0,004, p = 0,972$ ) menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna secara statistik, dengan nilai korelasi sangat lemah, serta arah korelasi negatif antara jumlah sel neutrofil dan TST dan arah korelasi positif antara jumlah sel neutrofil dan T-SPOT.TB. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Takenami dkk tahun 2012 yang melaporkan tidak ada hubungan antara TST atau IGRA dan jumlah sel neutrofil, sehingga diduga bahwa jumlah sel neutrofil bukan petanda dari ITBL dan tidak mempengaruhi tingkat IFN- $\gamma$  pada IGRA.<sup>27</sup>

Berdasarkan data hasil penelitian (tabel 4.3) terlihat bahwa hasil TST positif dan T-SPOT.TB positif tersebar baik di kondisi jumlah sel neutrofil  $\geq 50\%$  dan jumlah sel neutrofil < 50%. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori dimana sel neutrofil pada darah pasien infeksi HIV didapatkan ekspresi PD-L1 yang tinggi dan supresi fungsi sel T melalui ROS dan jalur PD-L1/PD-1, menyebabkan penurunan sekresi sitokin antara lain IFN- $\gamma$ .<sup>28</sup> Hal ini mungkin karena peran neutrofil yang berhubungan dengan sekresi IFN- $\gamma$  kecil



sehingga tidak terlalu memberikan pengaruh bermakna terhadap hasil pemeriksaan T-SPOT.TB, dan tidak berperan terhadap hasil TST.

Berdasarkan hasil penelitian tidak terdapat hubungan signifikan secara statistik antara jumlah CD4+ dengan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.

## KESIMPULAN

Terdapat derajat kesesuaian yang kurang baik antara pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dengan nilai kappa < 0,6. Pemeriksaan T-SPOT.TB mempunyai nilai sensitivitas (28,6%) dan spesifitas (81,7%) lebih tinggi dibandingkan nilai sensitivitas (14,3%) dan spesifitas (78,3%) pemeriksaan TST dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV. Nilai sensitivitas dan spesifitas TST dan T-SPOT.TB tidak memadai sehingga kedua uji diagnostik bukanlah uji yang baik dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV. Tidak terdapat

hubungan antara jumlah sel CD4+ dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV. Tidak terdapat hubungan antara jumlah sel neutrofil dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL pada penderita infeksi HIV.

## KETERBATASAN PENELITIAN

Keterbatasan penelitian ini adalah baku emas ITBL masih belum ada, peneliti menggunakan jumlah sel CD4+ sebagai pendekatan untuk mengisi kekosongan baku emas, sehingga hasil uji diagnostik tidak sepenuhnya menggambarkan keakurasian pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB dalam mendeteksi ITBL. Penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan pada kelompok imunokompeten sehingga tidak dapat dianalisis apakah kedua uji diagnostik dipengaruhi status imun seseorang.

Tabel 1. Karakteristik pasien penderita infeksi HIV positif

<b>Karakteristik</b>	<b>Jumlah subjek n (%)</b>
<b>Umur</b>	
Mean ± Std. deviation	
Median	40,58 ± 9,248 41,50 (20-58)
<b>Jenis kelamin</b>	
Laki-laki	51 (58%)
Perempuan	37 (42%)
<b>Riwayat kontak</b>	
Tidak ada	88 (100%)
<b>Scar BCG</b>	
Ada scar BCG	86 (97,7%)
Tidak ada scar BCG	2 (2,3%)
<b>Stadium HIV</b>	
Stadium I	82 (93,2%)
Stadium III	6 (6,8%)
<b>Lama pengobatan ARV</b>	
Belum ARV	2 (2,3%)
ARV ≤ 1 tahun	37 (42%)
ARV > 1 tahun	49 (55,7%)
<b>Jumlah sel neutrofil</b>	
Mean ± Std. deviation	55,1432 ± 12,15655
Median	54,1000 (26-92)

**Jumlah sel CD4+ berdasarkan kriteria WHO**

Jumlah sel CD4+ ≥ 500	20 (22,7%)
Jumlah sel CD4+ 350-499	18 (20,5%)
Jumlah sel CD4+ 200-349	22 (25,0%)
Jumlah sel CD4+ < 200	28 (31,8%)

**Jumlah sel CD4+**

Mean ± Std. deviation	334,36 ± 226,327
Median	298 (1-1030)

**Hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB**

TST (+) T-SPOT.TB (-)	7 ( 7,95%)
TST (-) T-SPOT.TB (+)	9 (10,22%)
TST (+) T-SPOT.TB (+)	10 (11,36%)
TST (-) T-SPOT.TB (-)	62(70,45%)

Tabel 2. Prevalensi hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB sesuai jumlah sel CD4+

Hasil pemeriksaan	Kategori jumlah sel CD4+ berdasarkan WHO				Jumlah
	≥ 500	300-499	200-349	< 200	
TST (-) T-SPOT.TB (-)	16 (18,2%)	12 (13,6%)	16 (18,2%)	18 (20,5%)	62 (70,5%)
TST (-) T-SPOT.TB (+)	2 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (1,1%)	6 (6,8%)	9 (10,2%)
TST (+) T-SPOT.TB (-)	1 (1,1%)	2 (2,3%)	2 (2,3%)	2 (2,3%)	7 (8,0%)
TST (+) T-SPOT.TB (+)	1 (1,1%)	4 (4,5%)	3 (3,4%)	2 (2,3%)	10 (11,4%)
<b>Jumlah</b>	20 (22,7%)	18 (20,5%)	22 (25,0%)	28 (31,8%)	88 (100%)

Tabel 3. Derajat kesesuaian nilai diagnostik antara pemeriksaan TST dengan pemeriksaan T-SPOT.TB dalam mendiagnosis ITBL pada penderita HIV positif.

Pemeriksaan TST	Pemeriksaan T-SPOT.TB		Jumlah
	Positif	Negatif	
Positif	10	7	17
Negatif	9	62	71
<b>Jumlah</b>	19	69	88

81,82%, κ = 0,442, 95% CI: 0,212-0,672

Tabel 4. Perbandingan nilai sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif antara pemeriksaan TST dengan T-SPOT.TB.

Nilai diagnostik	Pemeriksaan TST	Pemeriksaan T-SPOT.TB
Sensitivitas	14,3%	28,6%
Spesifitas	78,3%	81,7%
Nilai prediksi positif	23,5%	42,1%
Nilai prediksi negatif	66,2%	71,0%

Tabel 5. Prevalensi hasil pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB sesuai jumlah sel neutrofil

Jumlah sel neutrofil	TST (-)	TST (-)	TST (+)	TST (+)	Jumlah
	T-SPOT.TB (-)	T-SPOT.TB (+)	T-SPOT.TB (-)	T-SPOT.TB (+)	
< 50%	20 (22,7%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	4 (4,5%)	26 (29,5%)
≥ 50%	42 (47,7%)	8 (9,1%)	6 (6,8%)	6 (6,8%)	62 (70,5%)
<b>Jumlah</b>	62 (70,5%)	9 (10,2%)	7 (8,0%)	10 (11,4%)	88 (100%)

Tabel 6. Hasil uji korelasi antara jumlah sel CD4+ dan sel neutrofil dengan pemeriksaan TST dan T-SPOT.TB

Korelasi	Koefisien Korelasi	p
Jumlah sel CD4+ dan TST	-0,037	0,733
Jumlah sel CD4+ dan T-SPOT.TB	-0,048	0,658
Jumlah sel neutrofil dan TST	-0,040	0,714
Jumlah sel neutrofil dan T-SPOT.TB	0,004	0,972

Keterangan: p < 0,05 berarti bahwa pengujian signifikan

## DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organization. Global tuberculosis report, 2015. [cited 2016September 10th]. Available from: <http://www.who.int>tb>pub>global>.
- Smits K, Corbiere V, Dirix V, Mekkaoui L, Wyndham-Thomas C, Libin M, et al. Immunological signatures identifying different stages of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection and discriminating latent from active tuberculosis in humans. *J Clin Cell Immunol*. 2015;6:1-9.
- Kizza FN, List J, Nkwata AK, Okwera A, Ezeamama AE, Whalen CC, et al. Prevalence of infeksi TB latent and associated risk factors in an urban Africa setting. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:1-8.
- Pawlowski A, Jansson M, Skold M, Rottenberg ME, Kallenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *Plos Pathogens*. 2012;8:1-7.
- Getahun H, Matteeli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015;46:1563-76.
- Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerging Microbes and Infections*. 2016;5:1-8.
- Toosi Z, Kizza HM, Hirsh CS, Edmonds KL, Spahlinger T, Hom DL, et al. Impact of tuberculosis (TB) on HIV-1 activity in dually infected patients. *Clin Exp Immunol*. 2001;123:233-8.
- Hannah P, Gideon, Flynn JL. Latent tuberculosis: what the host "sees"?. *Immunol Res*. 2011;50:202-12.
- World Health Organization. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance. [cited 2016September10th]. Available from: <http://www.who.int>hiv>pub>guidelines>.
- Bowers NL, Helton ES, Huijbregts RPH, Goepfert PA, Heath SL, Hel Z. Immune suppression by neutrophil in HIV-1 infection: Role of PD-L1/PD-1 pathway. *Plos Pathogens*. 2014;10:1-8.
- Dallenga T and Schaible UE, 2016. Neutrophil in tuberculosis-first line of defence or booster of disease and targets for host-directed therapy?. *Pathogens and Disease*, vol. 74, hlm. 1-8.

12. Sawhney CM, Sharma MGY. Significance of tuberculin in HIV infection: an Indian perspective. *MJAFI*. 2006;62:104-7.
13. Hauck FR, Neese BH, Panchal AS, El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection. *American Family Physician*. 2009;79:879-86.
14. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin testing for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an overview of the evidence. *Pulmonary Medicine*. 2013;1:1-12.
15. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. Tuberculosis* specific interferon- $\gamma$  test. *Respiratory Research*. 2006;7:1-9.
16. European centre for disease prevention and control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. *ECDC*. 2011;1:1-30.
17. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;37:88-99.
18. Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI, 2016. Situasi penyakit HIV AIDS di Indonesia. [cited 2017 Maret 5th]. Available from: <https://www.pusdatin.kemkes.go.id/structure-publikasi-pusdatin.html/>.
19. Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC. A three-way comparison of tuberculin skin testing, quantiFeron-TB gold and T-SPOT.TB in children. *Plos One*. 2008;3:1-8.
20. Chkhartishvili N, Kempker RR, Dvali N, Abashidze L, Gabunia P, Blumberg HM, et al. Poor agreement between interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test among HIV-infected individuals in the country of Georgia. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13:1-7.
21. Simsek H, Alpar S, Ucar N, Aksu F, Ceyhan I, Gozalan A, et al. Comparison of tuberculin skin testing and T-SPOT.TB for diagnosis of latent and active tuberculosis. *J. Infect. Dis*. 2010;.63:99-102.
22. Clark SA, Martin SL, Pozniak A. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clin Exp Immunol*. 2007;150:238-44.
23. Cobelens FG, Egwaga SM, Ginkel T, et al., 2006.. Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values. *Clinical Infection Diseases*, vol. 43, hlm. 634-9.
24. Talati NJ, Gonzales-Diaz E, Wendt J, Kilembe W, Mwananyanda L, Chomba E, et al. Diagnosis of Infeksi TB laten among HIV discordant partners using interferon gamma release assays. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:1-7.
25. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio O, Ferrarese M, Migliori GB, Barbarano L, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J*. 2006;28:31-4.
26. Leidl L, Kizza HM, Sotgiu G, Baseke J, Ernst M, Hirsch C, et al. Relationship of immunodiagnostic assays for tuberculosis and numbers of circulating CD4+ T-cells in HIV-infection. *European Respiratory Society*. 2009;1-25.
27. Takenami I, Loureiro C, Machado J A, Emodi K, Riley LW, Arruda S. Blood cells and interferon-gamma levels correlation in latent tuberculosis infection. *ISRN Pulmonology*. 2013;1-9.

