



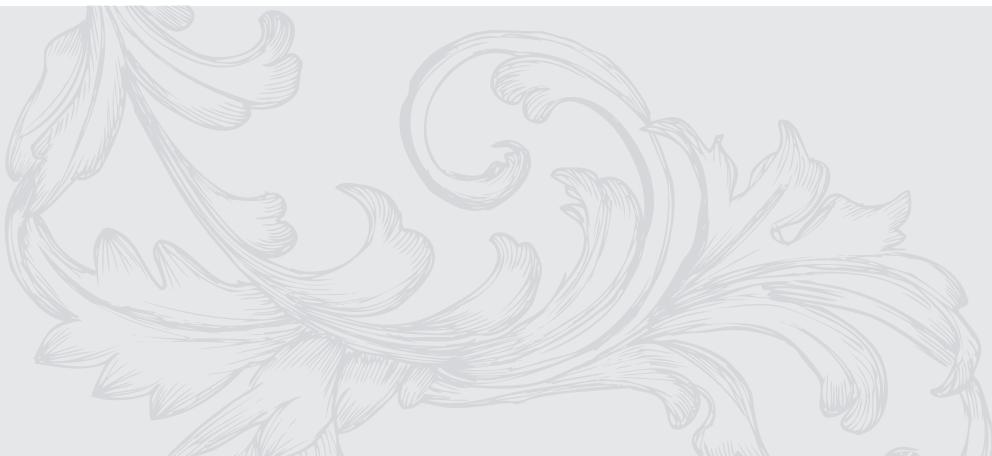
Pedoman Penapisan dan Tata Laksana Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Penyakit Reumatik yang Akan Mendapatkan Terapi DMARD Biologik



Rekomendasi
Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2017



Pedoman Penapisan dan Tata Laksana Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Penyakit Reumatik yang Akan Mendapatkan Terapi DMARD Biologik



Rekomendasi
Perhimpunan Reumatologi Indonesia
2017

Pedoman Penapisan dan Tata Laksana
Infeksi Tuberkulosis Laten
pada Pasien Penyakit Reumatik yang
Akan Mendapatkan Terapi DMARD Biologik

ISBN 978-979-3730-30-1

x + 25 halaman
150 x 210 cm

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
Dilarang memperbanyak, mencetak dengan menerbitkan sebagian atau seluruh isi
buku ini dengan cara dan bentuk apapun tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan oleh:
Perhimpunan Reumatologi Indonesia
Jl. Diponegoro 71 Jakarta Pusat 10430

KATA PENGANTAR

Puji Syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, telah dapat diselesaikan penyusunan buku rekomendasi *Pedoman Penapisan dan Tata Laksana Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Penyakit Reumatik yang Akan Mendapatkan Terapi DMARD Biologik* oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA).

Buku rekomendasi ini memuat uraian mengenai latar belakang mengapa diperlukan pemantauan medis ketat oleh dokter mengenai peningkatan risiko reaktivasi infeksi tuberkulosis laten (ITBL) pada penggunaan DMARD biologik, faktor reaktivasi ITBL, penapisan ITBL pada pasien yang akan mendapatkan DMARD biologik mulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, rontgen toraks, dan pemeriksaan penunjang lainnya. Selanjutnya, buku ini juga memuat rekomendasi tata laksana sampai dengan pemantauan pasien ITBL yang akan mendapatkan DMARD biologik.

Kami menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penyusunan buku rekomendasi ini. Saran dan kritik membangun tentunya sangat diharapkan untuk penyempurnaan dan perbaikan di masa mendatang.

Akhir kata, semoga buku ini dapat bermanfaat bagi dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi, dokter spesialis penyakit dalam, dan dokter spesialis lain yang terkait dalam melaksanakan pelayanan medis terbaik pada pasien.

Salam,

Tim Penyusun

SAMBUTAN KETUA UMUM PB PAPDI

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji dan syukur kita panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya atas diterbitkannya buku Pedoman Penapisan dan Tata Laksana Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) pada Pasien Penyakit Reumatik yang akan Mendapatkan Terapi *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARD) Biologik.

Artritis Reumatoid (AR) merupakan penyakit inflamasi sendi kronik yang sering mengakibatkan kerusakan sendi dan kecacatan pada penderitanya. Kerusakan sendi dan kecacatan akibat artritis reumatoid ini dapat dicegah dengan pengobatan yang tepat dan dilakukan pada masa awal perjalanan penyakit. DMARD biologik merupakan salah satu pilihan modalitas terapi penyakit reumatik autoimun salah satunya artritis reumatoid, yang tidak menunjukkan respons memuaskan dengan terapi DMARD konvensional. Namun demikian, penggunaan DMARD biologik berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya reaktivasi infeksi tuberkulosis laten (ITBL). Oleh sebab itu, perlu dilakukan penapisan pada pasien reumatik autoimun yang akan mendapatkan terapi DMARD biologik serta pemberian profilaksis TB pada pasien dengan ITBL sebelum menggunakan DMARD biologik. Langkah – langkah penapisan dan pemberian profilaksis TB perlu disusun dalam suatu pedoman yang dapat digunakan oleh dokter spesialis penyakit dalam, dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi dan dokter spesialis lain yang terkait, dalam penatalaksanaan pasien reumatik autoimun secara holistik.

Sehubungan dengan diterbitkannya buku rekomendasi Pedoman Penapisan dan Tata Laksana Infeksi Tuberkulosis Laten pada Pasien Penyakit Reumatik yang akan Mendapatkan Terapi DMARD Biologik, saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) atas karyanya yang komprehensif ini. Harapan saya atas terbitnya buku rekomendasi ini adalah buku rekomendasi dapat dijadikan panduan dalam tata laksana holistik pada pasien reumatik yang akan mendapat terapi DMARD biologik dan memperkaya khasanah ilmu kedokteran di Indonesia.

Semoga karya ini dapat menjadi acuan bagi dokter spesialis penyakit dalam, dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi dan dokter spesialis lain yang terkait untuk memberikan pelayanan kesehatan terbaik bagi pasien di Indonesia.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ketua Umum PB PAPDI

Prof. Dr. dr. Idrus Alwi, SpPD, K-KV, FINASIM, FACC, FESC, FAPSIC, FACP

SAMBUTAN KETUA UMUM PENGURUS BESAR PERHIMPUNAN REUMATOLOGI INDONESIA (IRA)

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmatnya sehingga buku Pedoman Penapisan dan Tata laksana Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) pada Pasien Penyakit Reumatik yang Akan Mendapatkan Terapi *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARD) Biologik ini dapat diterbitkan.

Penggunaan DMARD biologik khususnya anti TNF- α dan anti interleukin 6 (IL-6) pada penyakit reumatik di Indonesia telah mengalami peningkatan pada beberapa tahun terakhir. Penggunaan DMARD biologik khususnya anti TNF- α dapat meningkatkan risiko terjadinya reaktivasi infeksi tuberkulosis laten. Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan bahwa prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis tuberkulosis paru oleh tenaga kesehatan sebesar 0.4%, sedangkan prevalensi penduduk dengan gejala tuberkulosis paru batuk lebih dari 2 minggu 3.9%. Hal ini menunjukkan potensi terjadinya reaktivasi tuberkulosis laten pada pengguna agen biologi khususnya anti TNF- α di Indonesia cukup besar. Upaya penapisan dan terapi profilaksis tuberkulosis pada ITBL sebelum terapi DMARD biologik terbukti dapat mengurangi angka reaktivasi sampai 78%. Berdasarkan semua pertimbangan tersebutlah maka buku pedoman ini disusun.

Pedoman penapisan dan tata laksana ITBL berbeda antara satu pedoman dengan pedoman lainnya, disesuaikan dengan kondisi di masing-masing negara. Indonesia sebagai Negara dengan prevalensi tuberkulosis yang tinggi dan adanya program vaksinasi BCG memerlukan pedoman tersendiri serta mempertimbangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi hasil penapisan ITBL baik dengan cara tes tuberkulin maupun *Interferon-Gamma Release Assay* (IGRA).

Kami ucapan terima kasih dan apresiasi kepada Tim Penyusun, yang telah bekerja keras dan penuh dedikasi sehingga dapat tersusun buku pedoman ini dalam waktu yang relatif singkat. Ucapan terima kasih juga kami sampaikan kepada Perhimpunan Respirologi dan Penyakit Kritis, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, dan Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Indonesia yang telah mengirimkan perwakilannya dalam penyusunan buku pedoman ini. Terima kasih kami sampaikan juga kepada semua anggota IRA yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku pedoman ini.

Buku ini diharapkan dapat menjadi rujukan bagi dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi, dokter spesialis penyakit dalam dan dokter spesialis lain yang terkait untuk penapisan dan pengelolaan kasus tuberkulosis laten pada pasien penyakit reumatik yang memerlukan pengobatan agen biologik, sehingga diperoleh hasil pengobatan yang optimal dan dapat mencegah terjadinya reaktivasi tuberkulosis laten.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ketua Umum PB IRA

dr. Sumariyono, SpPD, K-R, MPH

DAFTAR ISI

	halaman
Kata Pengantar.....	iii
Kata Sambutan Ketua Umum PB PAPDI.....	v
Sambutan Ketua Umum PB IRA.....	vii
Daftar Isi	ix
Abstrak	1
Daftar Singkatan.....	2
Latar Belakang	3
Tujuan Pembuatan Rekomendasi	4
Target populasi	4
Fokus rekomendasi	4
Metoda	5
DMARD	5
Infeksi TB Laten dan Terapi DMARD Biologik	6
Penapisan	7
Tata laksana	11
Pemantauan	13
Penutup	13
Kesimpulan	14
Daftar Pustaka	15
Lampiran 1. Tes Tuberkulin	20
Lampiran 2. Pemeriksaan IGRA.....	23

PEDOMAN PENAPISAN DAN TATA LAKSANA INFEKSI TUBERKULOSIS LATEN PADA PASIEN PENYAKIT REUMATIK YANG AKAN MENDAPATKAN TERAPI DMARD BIOLOGIK

Pedoman ini dibuat dan disahkan oleh Perhimpunan Reumatologi Indonesia (IRA) yang bertujuan untuk memberikan panduan bagi praktisi medis dan tidak untuk mendikte praktisi medis dalam melakukan perawatan pada pasien. Kepatuhan terhadap pedoman ini bersifat sukarela dan aplikasi medis lanjutan dilakukan sesuai dengan keadaan masing - masing pasien. Pedoman dapat direvisi secara berkala sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan, teknologi dan praktik dalam ilmu kedokteran.

Abstrak

Latar Belakang: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARD) biologik merupakan salah satu pilihan modalitas terapi penyakit reumatik autoimun, terutama yang tidak menunjukkan respons memuaskan dengan DMARD konvensional. DMARD biologik berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya reaktivasi infeksi tuberkulosis laten (ITBL) sebesar 2–56 kali lipat lebih tinggi daripada populasi yang tidak mendapatkan DMARD biologik. Penapisan dan pemberian profilaksis TB pada penderita ITBL sebelum pemberian DMARD biologik terbukti dapat mengurangi kejadian reaktivasi TB.

Tujuan: Memberikan panduan penapisan dan tata laksana infeksi TB laten pada pasien yang akan mendapatkan terapi DMARD biologik.

Metode: Melakukan penelusuran dan telaah pustaka yang relevan dilanjutkan diskusi panel terhadap fokus rekomendasi oleh kelompok kerja multidisiplin.

Hasil: Telah tersusun Pedoman IRA dalam penapisan dan tata laksana infeksi tuberkulosis laten pada pasien yang akan mendapatkan terapi DMARD biologik.

Ringkasan: Pedoman penapisan dan tata laksana ITBL pada pasien penyakit reumatik yang akan mendapatkan terapi DMARD biologik diharapkan dapat mengurangi kejadian reaktivasi TB.

Daftar Singkatan

ABA	: Abatacept
ACPA	: Anti-citrullinated protein antibody
APC	: Antigen Presenting Cell
AR	: Arthritis Reumatoid
bDMARD	: biologic-DMARD
CD	: Cluster of Differentiation
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
cDMARD	: conventional-DMARD
CMV	: Citomegalovirus
CTLA	: Cytotoxic T-Lymphocyte associated protein
DMARD	: Disease Modifying Anti Rheumatic Drug
ELISPOT	: Enzyme Linked Immunospot Assay
ETN	: Etanercept
FDA	: Food and Drug Administration
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony- Stimulating Factor
HCQ	: Hidroxychloroquine
IFN	: Interferon
IGRA	: Interferon-Gamma Release Assay
IL	: Interleukin
ITBL	: Infeksi Tuberkulosis Laten
IU	: International unit
JAK	: Janus Kinase
JIA	: Juvenile Idiopathic Arthritis
KS	: Kortikosteroid
MTX	: Methotrexate
PPD	: Purified Protein Derivate
QFT	: Quantiferon
QFT-G	: Quantiferon Gold
QFT-GIT	: Quantiferon-Gold in Tube
RNI	: Reactive Nitrogen Intermediates
T-reg	: T regulator
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TCZ	: Tocilizumab
TU	: Tuberculin
UTK	: Ustekinumab
WHO	: World Health Organization

Latar Belakang

Tata laksana penyakit reumatis semakin berkembang seiring ditemukannya obat-obatan untuk mengontrol perjalanan penyakit, yang biasa dikenal sebagai *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARD), baik DMARD konvensional maupun DMARD biologik.¹ DMARD biologik merupakan salah satu modalitas, terutama pada kelompok pasien reumatik yang tidak menunjukkan respons memuaskan dengan DMARD konvensional tunggal maupun kombinasi.^{1,2} Golongan DMARD biologik bekerja spesifik menghambat sitokin tertentu seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), interleukin-1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), maupun menghambat sel misalnya limfosit B, dan limfosit T.¹ Penyakit-penyakit reumatik yang menggunakan DMARD biologik ini, antara lain: artritis reumatoid (AR), artritis psoriatik, spondilitis anquilosa dan spondiloarthritis lainnya, lupus eritematosus sistemik (LES), vaskulitis, dan *juvenile idiopathic arthritis* (JIA).²

Mengingat indikasi penggunaan DMARD biologik ini sangat selektif serta risiko efek sampingnya, maka penggunaannya harus tepat dan diawasi dengan ketat oleh dokter yang kompeten. Beberapa DMARD biologik dapat berkaitan dengan peningkatan risiko terjadinya reaktivasi infeksi tuberkulosis laten (ITBL) dan infeksi lain, seperti infeksi bakteri non spesifik, parasit, jamur, dan virus (hepatitis B, hepatitis C, herpes zoster, CMV, dan lain-lain).^{2,3} ITBL adalah keadaan dimana infeksi *Mycobacterium tuberculosis* tidak menimbulkan tanda dan gejala penyakit tuberkulosis, serta tidak dapat menginfeksi pejamu lain, namun sewaktu-waktu dapat berkembang menjadi penyakit tuberkulosis. DMARD biologik yang dilaporkan meningkatkan reaktivasi ITBL, diantaranya golongan anti TNF-α⁴ dan anti IL-6R,⁵ serta DMARD golongan terapi target seperti tofacitinib.^{6,7,8} Peningkatan risiko terjadinya reaktivasi ITBL pada pasien reumatik yang mendapatkan DMARD biologik banyak dilaporkan di seluruh belahan dunia.⁹

Mycobacterium tuberculosis diperkirakan telah menginfeksi sepertiga penduduk dunia dan 90% dari penderita yang terinfeksi akan mengalami ITBL. Diperkirakan 5–10% orang yang mengalami ITBL akan berkembang menjadi TB aktif bila tidak mendapatkan penanganan yang tepat.¹⁰ Salah satu faktor penting yang mempengaruhi perkembangan penyakit tersebut adalah status imunologis dari penderita. Pemberian DMARD biologik dapat menurunkan respons imun sehingga akan meningkatkan risiko terjadinya reaktivasi TB. Risiko terjadinya penyakit TB pada pasien yang mendapatkan terapi DMARD biologik inhibitor TNF-α 2–56 kali lipat lebih tinggi daripada

populasi biasa.^{9,10} Dengan terapi profilaksis yang tepat pada ITBL, reaktivasi TB dapat dicegah dengan rentang efikasi 60–90%,^{9,10} sedangkan pemeriksaan penapisan dan pemberian profilaksis TB pada pasien ITBL sebelum penggunaan DMARD biologik golongan anti-TNF α terbukti mengurangi kejadian reaktivasi TB hingga 78%.¹¹

Saat ini di Indonesia belum ada pedoman khusus untuk pemeriksaan penapisan ITBL pada populasi pasien yang direncanakan mendapat DMARD biologik. Mengingat angka kesakitan yang signifikan serta efektivitas terapi pencegahan pada penderita ITBL, maka diperlukan pedoman penapisan dan penatalaksanaan ITBL pada pasien yang akan mendapatkan terapi DMARD biologik.

Tujuan Pembuatan Rekomendasi

Memberikan panduan penapisan dan tata laksana infeksi TB laten pada pasien yang akan mendapatkan terapi DMARD biologik, sehingga dapat mencegah reaktivasi ITBL dan meningkatkan keamanan terapi DMARD biologik.

Target populasi

1. Dokter spesialis penyakit dalam konsultan reumatologi
2. Dokter spesialis penyakit dalam konsultan pulmonologi
3. Dokter spesialis paru
4. Dokter spesialis penyakit dalam
5. Dokter spesialis penyakit dalam konsultan terkait lainnya

Fokus rekomendasi

1. Siapa saja yang memerlukan penapisan ITBL, berkaitan dengan penggunaan DMARD biologik?
2. Apa pilihan modalitas penapisan ITBL yang dapat digunakan dan bagaimana penggunaannya?
3. Bagaimana tata laksana yang tepat bagi pasien ITBL yang akan mendapatkan pengobatan DMARD biologik?
4. Bagaimana pedoman penggunaan DMARD biologik pada pasien yang telah diketahui menderita ITBL?
5. Bagaimana melakukan pemantauan aktivitas penyakit ITBL, hasil terapi, serta parameter apa saja yang digunakan?

Metoda

1. Membentuk kelompok kerja multidisiplin.
2. Menentukan fokus rekomendasi.
3. Melakukan penelusuran dan telaah pustaka yang relevan.
4. Melakukan diskusi panel terhadap fokus rekomendasi.
5. Menyusun rekomendasi.

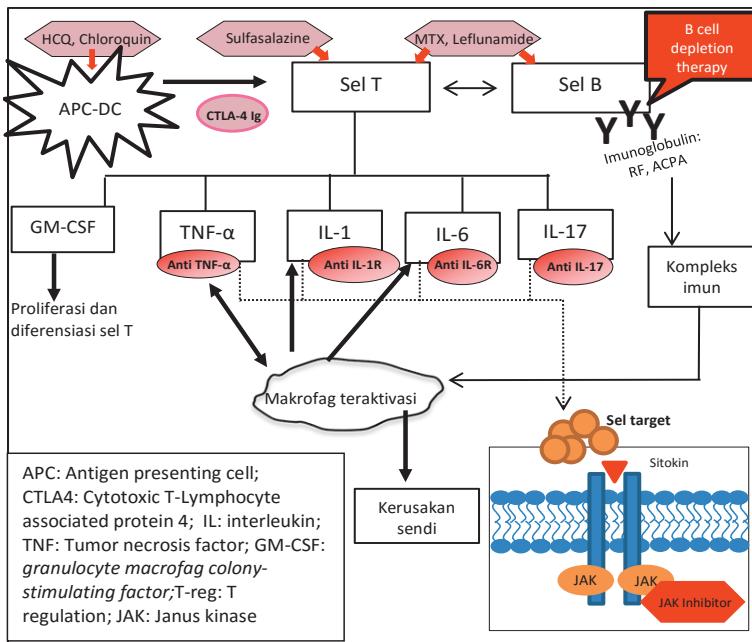
DMARD

Secara umum, DMARD diklasifikasikan menjadi dua, yakni DMARD konvensional (cDMARD) dan DMARD biologik (bDMARD):^{12,13}

- cDMARD merupakan DMARD kimia sintetik, termasuk didalamnya:
 - metotreksat,
 - sulfasalazin,
 - hidroksiklorokuin, dan
 - leflunomid.¹³
- bDMARD merupakan protein yang dirancang untuk mengikat target yang terletak di ekstraseluler (seperti: *extracellular adhesion protein*, reseptor, sitokin, dan kemokin), dengan tujuan menghambat aktivasi molekuler, sehingga dapat mencegah timbulnya reaksi imun yang diperantarai limfosit T dan atau limfosit B,¹² diantaranya:
 - TNF- α inhibitor
 - Anti TNF- α : adalimumab, infliximab, golimumab
 - Soluble TNF- α receptor: etanercept;
 - anti reseptor IL-6: tocilizumab;
 - antibodi monoklonal CD-20: rituximab;
 - CTLA-4 Ig: abatacept;
 - anti IL-17: secukinumab; dan
 - anti IL-12/23: ustekinumab.^{13,14}
- Tofacitinib, merupakan DMARD terbaru yang tidak dapat digolongkan sebagai cDMARD maupun bDMARD, bekerja dengan menghambat enzim janus kinase (JAK).¹⁵

Pasien yang direncanakan mendapat DMARD biologik TNF- α inhibitor, anti IL-6, anti IL-17, anti IL-12/23, anti CTLA-4 Ig, dan tofacitinib perlu dilakukan penapisan ITBL.³⁻⁸

Gambar 1. Cara kerja DMARD¹³⁻¹⁷



Reaktivasi ITBL dipengaruhi oleh aktivitas sel CD4+Th1 dan limfosit T sitotoksik CD8+. Kedua sel tersebut berperan dalam mengeliminasi *Mycobacterium tuberculosis* melalui proses fagositosis dan pembentukan granuloma.¹⁸ TNF- α merupakan sitokin utama yang memiliki peran pada awal aktivasi dan stimulasi berbagai sel imun, seperti makrofag, sel B, dan sel T. TNF- α juga bersinergi dengan IFN- γ untuk merangsang produksi *reactive nitrogen intermediates* (RNIs) yang berperan dalam fungsi tuberkulostatik makrofag. Penurunan respons imun dan produksi sitokin akan menurunkan efektivitas respon imun dalam mengendalikan infeksi *M. tuberculosis*, sehingga meningkatkan kejadian reaktivasi TB laten menjadi penyakit TB.^{19,20}

Infeksi TB Laten dan Terapi DMARD Biologik

Secara imunologis, ITBL merupakan keadaan dimana terjadi keseimbangan antara virulensi *M. tuberculosis* dengan sistem imunitas tubuh pejamu. Apabila terjadi penurunan atau gangguan pada sistem imunitas tubuh maka akan terjadi reaktivasi ITBL. Kondisi-kondisi yang meningkatkan risiko perkembangan ITBL menjadi TB aktif dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Faktor Risiko Reaktivasi ITBL^{9,10,12,21-24}

FAKTOR RISIKO MAYOR	FAKTOR RISIKO MINOR
<ul style="list-style-type: none">• Kontak erat dengan pasien TB aktif*• Riwayat infeksi TB dalam 2 tahun terakhir• Penyakit ginjal kronik stadium 4/5• Rontgen toraks yang tidak normal:<ul style="list-style-type: none">◦ Infiltrat fibronodular pada lobus atas,◦ Gambaran khas bekas TB• Pernah mendapatkan bDMARD sebelumnya• HIV/AIDS• Resipien transplantasi organ• Riwayat pengguna obat leflunomide dalam 1 tahun• Silikosis	<ul style="list-style-type: none">• Riwayat keluarga TB• Riwayat penyakit TB > 2 tahun• Merokok• Penyalahgunaan alkohol• Penyalahgunaan narkoba• Malnutrisi, BB rendah (IMT ≤ 20)• Artritis psoriasis/ psoriasis• Diabetes mellitus• RA• AS• Tunawisma, narapidana• Penggunaan obat:<ul style="list-style-type: none">◦ kortikosteroid **◦ MTX[†]◦ siklosporin◦ azatioprin

*: yang dimaksud kontak erat adalah seseorang yang tinggal serumah (menggunakan kamar tidur/dapur/ kamar mandi/ruang keluarga yang sama) atau berbagi ruangan dengan penderita TB aktif di rumah sakit, asrama, kelas, dan tempat kerja selama lebih dari 8 jam/hari.²⁵

**: setara prednison 15 mg/hari selama minimal 1 bulan,^{26,27}

†: Dosis 7,5mg/minggu²⁸

Pasien dengan risiko mayor memiliki risiko lebih dari sepuluh kali lipat untuk mengalami reaktivasi TB dibandingkan populasi normal. Pada pasien yang akan mendapatkan DMARD biologik, bila didapatkan satu faktor risiko mayor atau dua faktor risiko minor atau lebih, maka dianggap berisiko tinggi dan direkomendasikan untuk diberikan terapi profilaksis ITBL tanpa pemeriksaan khusus penapisan ITBL.

Penapisan

Pada setiap pasien yang akan mendapatkan bDMARD perlu dilakukan penapisan infeksi tuberkulosis, baik aktif maupun laten. Pemeriksaan penapisan infeksi tersebut meliputi:

A. Anamnesis^{29,30}

- Mencari atau menanyakan adanya gejala penyakit TB aktif seperti: batuk lebih dari 2 minggu, hemoptisis, sesak napas, nyeri dada pleuritik, demam, keringat malam, penurunan berat badan, dan pembesaran kelenjar getah bening.
- Riwayat penyakit TB dan pengobatannya
- Komorbiditas: HIV, silikosis, keganasan, resipien transplantasi organ, diabetes melitus, hepatitis, penyakit ginjal kronik, psoriasis, dan penyakit autoimun lainnya.
- Riwayat pengobatan: glukokortikoid dan imunosupresan.
- Riwayat keluarga: penderita TB aktif atau bekas TB
- Riwayat sosial: merokok, alkohol, penyalahgunaan obat (narkoba suntik), pekerjaan, kontak dengan TB aktif di tempat kerja atau lingkungan tempat tinggal.

B. Pemeriksaan fisis^{29,30}

Pemeriksaan fisis diarahkan untuk mencari tanda-tanda TB aktif paru dan ekstraparu, serta faktor-faktor risiko reaktivasi ITBL

C. Rontgen toraks

Pemeriksaan ini ditujukan untuk mencari gambaran penyakit TB. Pada penderita ITBL, hasil rontgen toraks dapat menunjukkan gambaran yang normal atau sesuai dengan bekas TB (fibrosis atau fibronodular).

D. Pemeriksaan penunjang lain

Pemeriksaan penunjang lain dilakukan sesuai dengan indikasi.

Bila telah dibuktikan tidak didapatkan TB aktif maka selanjutnya dilakukan pemeriksaan khusus penapisan ITBL meliputi uji tuberkulin dan pemeriksaan IGRA:

a) Uji Tuberkulin

Uji tuberkulin dilakukan menggunakan prinsip hipersensitivitas tipe lambat (tipe-IV).^{10,31} Uji tuberkulin dengan metode Mantoux dilakukan secara intrakutan menggunakan 0.1 mL larutan 5-TU (*tuberculin*) PPD di daerah volar lengan bawah dengan arah jarum mengarah ke kranial.³² Pembacaan dilakukan dalam 48 hingga 72 jam setelah injeksi intrakutan dengan cara mengukur diameter indurasi (bukan diameter eritema) secara transversal.^{10,31} Yang dimaksud dengan indurasi adalah area

yang menonjol pada perabaan. Pembacaan harus dilakukan oleh tenaga kesehatan terlatih, bukan oleh pasien atau anggota keluarga.¹⁰

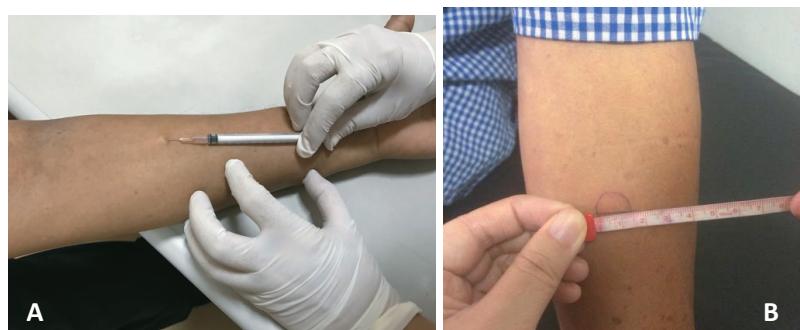
Interpretasi hasil uji tuberkulin pada pasien reumatik autoimun yang akan mendapat terapi DMARD biologik:^{9,10,33-36}

- Indurasi <5 mm = negatif
- Indurasi ≥5 mm = positif

Interpretasi ini didasarkan pada panduan interpretasi uji tuberkulin pada pasien pengguna imunosupresan^{9,10} dan kelompok pasien dengan penyakit autoimun reumatik.^{37,38}

Akurasi dan nilai kepercayaan dari uji tuberkulin secara signifikan dipengaruhi oleh terapi imunosupresan dan gangguan imunitas seluler dan humoral terkait penyakit reumatik autoimun.³⁸

Gambar 2. Teknik Injeksi Tes Tuberkulin (A) dan Teknik Pembacaan Tes Tuberkulin (B)



b) *Interferon-gamma release assay (IGRA).*

Pada pasien yang terinfeksi oleh M. tuberkulosis, limfosit T (CD4+, CD8+), yang sebelumnya telah mengenali antigen M. tuberculosis akan memproduksi IFN-γ.^{10,39} IGRA merupakan pemeriksaan kadar IFN-γ yang diproduksi oleh limfosit T, makrofag, dan sel NK sebagai hasil dari stimulasi antigen tuberkulosis.^{39,40}

FDA telah menyetujui empat teknik komersial pemeriksaan IGRA, yakni pemeriksaan Quantiferon (QFT), Quantiferon-Gold (QFT-G), Quantiferon-Gold In Tube (QFT-GIT), dan T-SPOT® TB. Pemeriksaan QFT

awalnya hanya menggunakan antigen *mycobacterium* yang nonspesifik sehingga spesifisitasnya rendah. QFT-G menggunakan antigen ESAT-6, CFP-10, dan TB7.7, yang lebih spesifik terhadap *M. tuberculosis*. T-SPOT® TB test sedikit berbeda dengan QFT, tes ini mengukur jumlah sel T yang memproduksi IFN-γ menggunakan teknik ELISPOT (*enzyme-linked immunospot assay*).^{10,41,42} QFT-GIT memiliki sensitivitas 70–81% dan spesifitas 99%.⁴³ Sementara tes T-SPOT® TB memiliki sensitivitas 90.0–94.7% dan spesifitas 84.1–88.0%.^{43,44} Dengan kombinasi T-SPOT® TB dan tes tuberkulin, spesifitas dapat mencapai 95%.⁴⁴

Tabel 2.Kriteria interpretasi hasil pemeriksaan QFT-GIT⁴³

Hasil	Konsentrasi IFN- γ (IU/ml)		
	Nil	Respon TB	Respon mitogen
Positif*	≤ 8.0 IU/ml	≥ 0.35 IU/ml dan $\geq 25\%$ di atas kontrol negatif	Berapapun nilainya
Negatif**	≤ 8.0 IU/ml	< 0.35 IU/ml dan $< 25\%$ di atas kontrol negatif	≥ 0.5 IU/ml
<i>Indeterminate</i> ***	≤ 8.0 IU/ml	< 0.35 IU/ml dan $< 25\%$ di atas kontrol negatif	< 0.5 IU/ml
	> 8.0 IU/ml	Berapapun nilainya	Berapapun nilainya

Nil: kontrol negatif. Respon TB: IFN-γ pada tabung uji dikurang kontrol negatif.

Respon mitogen: kadar IFN-γ pada tabung kontrol positif dikurang kontrol negatif.

Interpretasi hasil:

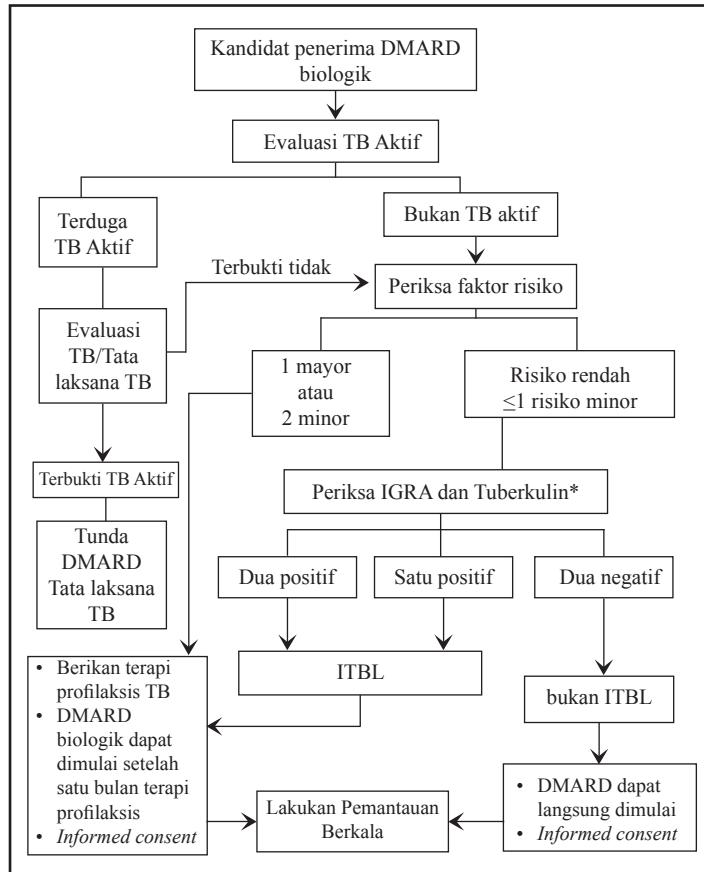
*: kemungkinan besar infeksi *M. tuberculosis*;

**: kemungkinan besar tidak infeksi *M. tuberculosis*;

***: tidak dapat ditentukan adanya infeksi *M. tuberculosis*

Hasil negatif palsu pada IGRA dapat ditemukan pada pasien dengan jumlah CD4+ yang rendah (kurang dari 50 sel/mm³). Sementara hasil indeterminate pada IGRA dapat terjadi akibat kesalahan teknik sampling atau dapat pula ditemukan pada pasien yang mendapatkan terapi imunosupresi atau terapi lain yang dapat menurunkan sistem imun, pasien penyakit kronis, pasien malnutrisi, dan kondisi dimana terdapat peningkatan kadar IFN-Y yang bersirkulasi atau keberadaan antibodi heterofilik. Pada kasus-kasus tersebut, bila IGRA menunjukkan hasil *indeterminate* maka keputusan untuk mengulang uji IGRA atau langsung memberikan profilaksis TB ditentukan oleh dokter yang menangani. Untuk lebih lengkap dapat dilihat pada lampiran 2.

Gambar 3. Algoritma Penapisan ITBL



Keterangan:

*: Periksa IGRA dan tuberkulin bersamaan.^{35,44,45} Bila kedua pemeriksaan tersebut tidak dilakukan bersamaan, lakukan pemeriksaan IGRA terlebih dahulu sebelum pemeriksaan tuberkulin. Jika tidak memungkinkan dilakukan kedua pemeriksaan, maka lakukan minimal salah satu pemeriksaan tersebut.

Tata laksana

Tata laksana non-farmakologis ITBL meliputi:

- Edukasi kepada pasien

Edukasi yang harus diberikan meliputi:

- gejala dan tanda TB aktif,
- kepatuhan minum obat.

- c. efek samping obat
 - d. menghindari kontak dengan penderita TB, terutama TB paru aktif.
2. Pola hidup sehat⁴⁷
- a. Tidak merokok dan menghindari konsumsi alkohol
 - b. Nutrisi seimbang,
 - c. Aktivitas fisik yang cukup
 - d. Istirahat yang cukup

Tata laksana farmakologis ITBL meliputi:

Tabel 3. Regimen terapi profilaksis TB/Terapi ITBL^{6,32}

Regimen	Dosis			
	Anak-anak:	Dewasa:	Maks/hari	Durasi
Isoniazid	10mg/kg/hari	5mg/kg/hari	300 mg/hari	6 bulan – 9 bulan
Rifapentine:				
	10–14 kg : 300 mg			
	14.1–25 kg : 450 mg			
Rifapentine dan Isoniazid	25.1–32 kg : 600 mg			3 bulan (12 dosis)
	32.1–49.9 kg : 750 mg		900 mg/mgg	
Isoniazid				
	15mg/kg	15mg/kg	900 mg/mgg	

Profilaksis TB/terapi ITBL dengan regimen isoniazid selama 6 bulan, isoniazid selama 9 bulan, dan 12 dosis kombinasi rifapentin dan isoniazid menunjukkan efikasi yang ekuivalen.^{9,46} Kombinasi rifapentin dan isoniazid dilaporkan memiliki hepatotoksitas yang lebih rendah.⁴⁶ Rifapentin saat ini belum tersedia di Indonesia.

Lama pemberian DMARD disesuaikan dengan aktivitas penyakit dan keputusan klinisi sesuai dengan panduan pada masing-masing penyakit. Belum ada rekomendasi mengenai penghentian atau penyesuaian dosis DMARD biologik apabila terjadi reaktivasi TB pada pasien (ITBL atau tidak ITBL) selama mendapatkan terapi DMARD biologik.

Pemantauan

Pasien yang telah didiagnosis ITBL dan mendapatkan terapi profilaksis TB, serta dalam terapi DMARD biologik maka pemantauan harus dilakukan dengan:^{13,50}

- a) Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang terarah pada setiap kunjungan (sekurang-kurangnya setiap dua bulan)
- b) Pemeriksaan rontgen toraks setiap 6 bulan atau bila ada kecurigaan klinis

Pemantauan pada pasien yang telah terbukti mengalami ITBL bertujuan untuk menapis adanya reaktivasi ITBL. Uji kulit tuberkulin dan IGRA berulang tidak disarankan karena tidak akan membantu dalam diagnosis TB.^{13,50}

Pasien dengan risiko rendah yang menunjukkan hasil negatif pada pemeriksaan penapisan ITBL cukup dilakukan pemantauan kemungkinan terjadinya infeksi selama pasien mendapatkan terapi DMARD biologik. Penggunaan DMARD biologik dilaporkan meningkatkan insiden infeksi TB 2–4 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi yang tidak mendapatkan terapi imunosupresif.¹³ Pemantauan yang dimaksud, sebagai berikut:^{13,50,51}

- a) Anamnesis dan pemeriksaan fisik yang terarah pada setiap kunjungan (sekurang-kurangnya setiap dua bulan)
- b) Pemeriksaan rontgen toraks setiap 6 bulan atau bila ditemukan tanda dan gejala yang mengarah ke infeksi TB
- c) Pemeriksaan imunologi: uji IGRA dilakukan setiap tahun pada pasien yang sebelumnya menunjukkan pemeriksaan IGRA dan uji tuberkulin negatif.

Penutup

Penapisan ITBL penting dilakukan pada pasien-pasien yang berisiko mengalami reaktivasi TB, salah satunya adalah pasien-pasien penyakit reumatik yang direncanakan mendapatkan terapi DMARD biologik. Menggunakan modalitas-modalitas pemeriksaan yang sudah tersedia saat ini, diharapkan kejadian reaktivasi TB dapat dihindari. Namun kami menyadari masih adanya kemungkinan terjadi penyakit TB meskipun telah dilakukan pemeriksaan penapisan sebelumnya. Oleh sebab itu diperlukan pemantauan berkala serta *inform consent* pada pasien-pasien penyakit reumatik yang akan mendapatkan terapi agen biologik.

Kesimpulan

1. DMARD biologik yang dilaporkan meningkatkan reaktivasi ITBL adalah golongan anti TNF- α dan anti IL-6R, anti IL-17, anti IL-12/23, anti CTLA-4 Ig, dan golongan target terapi tofacitinib. Pasien yang direncanakan mendapat DMARD tersebut perlu dilakukan penapisan ITBL.
2. Pada pasien yang akan mendapatkan DMARD biologik harus dipastikan tidak mendapatkan TB aktif
3. Pada pasien yang akan mendapatkan DMARD biologik dan tidak terdeteksi TB aktif bila didapatkan satu faktor risiko mayor atau dua faktor risiko minor atau lebih, maka dianggap berisiko tinggi dan direkomendasikan diberikan terapi profilaksis ITBL.
4. Pada pasien dengan risiko rendah apabila dibuktikan tidak TB selanjutnya dilakukan penapisan khusus ITBL menggunakan uji tuberkulin dan pemeriksaan IGRA secara bersamaan. Bila tidak memungkinkan, lakukan pemeriksaan IGRA terlebih dahulu sebelum pemeriksaan tuberkulin, atau minimal dilakukan salah satu pemeriksaan.
5. Pasien didiagnosis ITBL bila ditemukan hasil positif pada satu atau seluruh pemeriksaan khusus pada penapisan ITBL (tuberkulin dan atau IGRA). Pasien dengan ITBL direkomendasikan untuk mendapatkan terapi profilaksis TB selama satu bulan sebelum mendapatkan terapi DMARD biologik.
6. Pemantauan pada pasien yang terdeteksi ITBL dan mendapatkan DMARD biologik meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik setiap kunjungan; rontgen toraks setiap 6 bulan sekali atau bila ditemukan tanda dan gejala reaktivasi ITBL.
7. Pemantauan pada pasien yang tidak terdeteksi ITBL dan mendapat DMARD biologik meliputi anamnesis dan pemeriksaan fisik setiap kunjungan; rontgen toraks setiap 6 bulan sekali atau bila ditemukan tanda dan gejala infeksi TB; dan pemeriksaan imunologi IGRA setiap tahun apabila hasil uji IGRA dan tuberkulin sebelumnya negatif.

Daftar Pustaka

1. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis.* 2013; 0:h.1-18. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204573
2. Perhimpunan Reumatologi Indonesia. Rekomendasi diagnosis dan pengelolaan artritis reumatoid. Jakarta: Perhimpunan Reumatologi Indonesia; 2014: h.9-12
3. Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis Reactivation During Immunosuppressive Therapy in Rheumatic Diseases: Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Medscape. DCurr Opin Rheumatol.* 2008;20(4): h. 443-9.
4. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al. The risk of tuberculosis in patients with Rheumatoid Arthritis with Tumor Necrosis Factor- α antagonist: a metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol.*2015;42(12):h.2229-37. DOI: 10.3899/jrheum.150057.
5. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with Non-Anti-Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *The J Rheum.* 2014; 91:h.56-64. DOI: 10.3899/jrheum.140103
6. Maiga M, Lun S, Guo H, Winglee K, Ammerman NC, Bishai R. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis.* 2012; 205(11):h. 1705-8. DOI: 10.1093/infdis/jis269
7. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel A, Gomez-Reino M, De Leon JJ, et al. Tuberculosis and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis&Rheum.* 2012; 64 Suppl 10 :1278. DOI: 10.1002/art.39010
8. Winthrop KL, Park SH, Gul A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, et al. Tuberculosis and other opportunistic infection in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*2015; 0:h.1-6. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-207319.
9. WHO. Guideline on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
10. CDC. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2013
11. Isman MD. Mycobacterial infections in era of modern biologic agents. *Am J Med Sci.* 2011;341:h.278-80.
12. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev.*2015;14:h.503-9.
13. Tandon VR, Mahajan A, Khajuria V, Kapoor V. Biologics and challenges ahead for the physician. *JIACM.* 2006;7:h.334-43.

14. Burke RA, White ND. Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. PSAP.2014:h.9-28.
15. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, Kumar A, Leong KP, Li Z, Lichauco JJ, Louthrenoo W, Luo SF, Nash P, Teck C, Park SH, Suryana BPP, Suwannalai P, Wijaya LK, Yamamoto K, Yang Y, danYeap SS. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. Int J Rheum Dis. 2015; 18: h.685-713.
16. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reaction to biologic agents and their medical management. Nature review Rheumatology. 2014; 10: h.621-7. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.123
17. Feist E, Burmester GR. Small molecules targeting JAKs : a new approach in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology. 2013; 52(8):h.1352-7.
18. Du Plessis WJ, Kleynhans L, du Plessis N, Stanley K, Malherbe ST, Maasdorp E, et al. The function response of B cells to antigenic stimulation: a preliminary report of latent tuberculosis. PLoS One. Apr 2016; 11(4): e0152710. DOI: 10.1371/journal.pone.0152710
19. Sakamoto K. The pathology of Mycobacterium tuberculosis infection. Vet Path. 2012 Jan; 49 (3): h. 423-39. DOI: 10.1177/0300985811429313
20. Cavalcanti YVN, Brelaz MCA, Neves JKAL, Ferraz JC, Pereira VGA. Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis. Pulmonary Med. Okt 2012; 2012: h.1-10, ID 745483. DOI: 10.1155/2012.745483
21. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk faktors for latent tuberculosis reactivation and their managements. EmergMicrob Infect. 2016;5:h.1-8.
22. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis inQuebec, Canada. Arthritis Rheum. 2009;61:h.300-4
23. Wu PH, Lin YT, Yang YH, Lin YC, Lin YC. The increase risk of active tuberculosis disease in patients with dermatomyositis-a nationwide retrospective cohort study. Scientific Reports. 2015; 5: 16303. DOI: 10.1038/srep16303
24. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, Vaquero JM, Cantisan S, Vidal E, et al. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use. Transpl Infect Dis. 2016; 18(4): h.512-9. DOI: 10.1111/tid.12555.
25. Department of Health, Government of Western Australia. Policy 6.1 Contact tracing for tuberculosis. Goverrn Australia, Department of Health. Policy 6.1 Contact tracing for tuberculosis.ma) dan memiliki pajanan jangka panjang,ent of Western Australia. 2012. Diunduh tanggal 6 Februari 2017 melalui <http://ww2.health.wa.gov.au/>
26. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum. 2006;55(1): h.19-26.

27. Dixon WG, Suissa S, Hudson M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R139. DOI: 10.1186/ar3453.
28. Binymin K, Cooper RG. Letters to editor: late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2001;40:h.341-59
29. Herchline TE, Amorosa JK. Tuberculosis. Stuart M, editor. Medscape. Disadur pada 31 Januari 2017, emedicine.medscape.com/article/230802.
30. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta; Kemenkes RI; 2014
31. Mota LMHD, Cruz BA, Brenol CV, Pollak DF, pinheiro GDRC, Laurindo IMM, et al. Safe use of biological therapies for the treatment of rheumatoid arthritis and spondyloarthritides. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55:h.281-309.
32. CDC. Fact sheets: Tuberculin skin testing. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2011. Diunduh tanggal 6 Februari 2017 pada <https://www.cdc.gov/tb>
33. Tamborenea MN, Tate G, Mysler E, Debonis J, Schijedman A. Prevalence of positive ppd in a cohort of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2010; 30(5):h.613-6. DOI: 10.1007/s00296-009-1027-z.
34. Inanc N, Aydin SZ, Karakurt S, Ataqunduz P, Yavuz S, Direskeneli H. Agreement between Quantiferon-TB gold test and tuberculin skin test in the identification of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2009; 36(12):h.2675-81.
35. Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gomez-Reino J, de Longueville M, Weinblatt M, et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD open.* 2015; 1(1):e000044. DOI: 10.1136/rmdopen-2014-000044.
36. Kerkhoff AD, Gupta A, Samandari T, Lawn SD. The proportion of people living with HIV in low and middle-income countries who test tuberculin skin test positive using either a 5mm or a 10 mm cut-off: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2013; 13:307. DOI:10.1186/1471-2334-13-307.
37. Lee H, Park HY, Jeon K, Jeong BH, Hwang JW, Lee J, et al. QuantiFERON-TB Gold In Tube Assay for screening arthritis patients for latent tuberculosis infection before starting anti-Tumor Necrosis Factor treatment. *PLoS ONE.* 2015;10(3): e0119260. DOI:10.1371/journal.pone.011926
38. Corrigall VM, Garyfallos A, Panayi GS. The relative proportions of secreted interleukin-2 and interleukin-10 determine the magnitude of rheumatoid

- arthritis T-cell proliferation to the recall antigen tuberculin purified protein derivate. *Rheumatology* 1999;38:h.1203-7
- 39. Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JFL, Spoorenberg JPL, Jansen TLTA. A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis faktor α inhibitor. *Clin Rheum*.2011;30:h.505-10.
 - 40. Scrivo R, Sauzullo I, Mengioni F, Laiani G, Vestri AR, Priori R, et al. Serial Interferon- γ release assays for screening and monitoring of tuberculosis infection during treatment with biologic agent. *ClinRheumatol*. 2012;31:h.1567-75.
 - 41. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J. Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. *J MicrobiolImmunol Infect*.2014;47:h.268-74. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.03.005
 - 42. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States, 2010. *MMWR*. 2010; 59 (RR-5): h. 5-12
 - 43. Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, Wu WK, Tam LS, Lee N, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon Y release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016;71(1):h.64-72. DOI:10.1136/thoraxjnl-2015-207811.
 - 44. Yun F, Ni D, Shao LY, Jing W, Zhang S, Jin JL, et al. Interferon-Gamma Release Assay Performance in Pulmonary and Extrapulmonary tuberculosis. *PlosOne*. 2012; 7(3): e32652
 - 45. Ruan QL, Zhang S, Ai JW, Shao LY, Zhang WH. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-Y release assays in rheumatic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Feb; 35(2):417-25.
 - 46. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk faktors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *EmergMicrob Infect*. 2016;5:h.1-8.
 - 47. Thorn P. Being cured of TB. Dalam buku: Overcoming Tuberculosis: A handbook for patients, the tuberculosis survival project. Geneva: Stop TB Partnership; 2007: h. 19-21
 - 48. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Oct;44(10):1205–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kei103
 - 49. Denis B, Lefort A, Flipo RM, Tubach F, Lemann M, Ravaud P, et al. Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)-alpha antagonist therapy: safe re-initiation of TNF-alpha blockers after appropriate anti-tuberculous treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(2): h.183-6.

50. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:h.625-39.
51. Iannone F, Cantini F, danLapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol*. 2014; 91:h.41-6.

Lampiran 1. Tes Tuberkulin

Alat dan Bahan

1. Sarung tangan
2. Spuit 1 cc dengan jarum 27-G
3. Kapas alkohol
4. Tuberkulin PPD
seperti pada gambar 4.

Gambar 4. Alat dan Bahan Tes Tuberkulin



Administrasi

1. Bersihkan daerah kulit yang akan diinjeksikan, bagian volar lengan bawah. Hindarkan daerah lengan bawah yang terdapat ruam, pembuluh darah, dan banyak bulu.
2. Siapkan injeksi tuberkulin menggunakan jarum 27-G.
3. Usap dengan kapas/swab alkohol, biarkan mengering
4. Injeksikan 0.1 ml larutan tuberkulin-*purified protein derivative* (PPD) intrakutan, hingga 6–10 mm area kulit terangkat dan tampak batas indurasi yang tegas. (Gambar 5) Bila bekas suntikan membentuk indurasi kurang dari 6 mm maka tes harus diulang secepatnya, paling tidak berjarak 2 inch (5 cm) dari tempat suntikan sebelumnya, atau pada lengan lainnya.
5. Jangan memberikan tekanan atau bebat atau verban di atas bekas suntikan. Catat tanggal, waktu, dan lokasi pemberian suntikan dalam rekam medis dan kartu pasien.

6. Bila terjadi perdarahan minor, tekan lokasi suntikan dengan kapas. Edukasi pasien jangan menggaruk lokasi bekas suntikan bila gatal, tapi dapat menggunakan kompres dingin. Kontrol kembali dalam 2–3 hari (48–72 jam) untuk pembacaan hasil.

Gambar 5. Teknik Penyuntikan pada Tes Tuberkulin (A); Hasil Penyuntikan Intrakutan (B)



Pengukuran

Pengukuran dilakukan pada daerah yang mengalami indurasi, bukan pada daerah yang kemerahan. Palpasi area yang mengalami indurasi dengan ujung jari. Tandai daerah yang indurasi dengan pulpen. Ukur diameternya sejajar dengan aksis lengan. Gunakan penggaris khusus untuk tes tuberkulin atau penggaris yang memiliki skala milimeter untuk mengukur diameter indurasi kulit. (Gambar 6)

Gambar 6. Pengukuran Hasil Tes Tuberkulin



Pencatatan dan Dokumentasi

Lakukan pencatatan pada tes tuberkulin, meliputi:

1. Tanggal administrasi suntikan
2. Jenis, merk, No. Lot, pabrik, tanggal kadaluarsa dari larutan PPD yang digunakan
3. Hasil reaksi kulit (indurasi) dalam satuan milimeter, bila tidak terdapat indurasi dicatat sebagai 0 mm.
4. Tanggal, waktu, dan pemeriksa yang membaca hasil tes tuberkulin

Penyimpanan

Larutan PPD harus disimpan dalam kulkas pada suhu 4–8°C, hindari suhu yang berfluktuasi. Hindari penyimpanan pada pintu kulkas. Suntikan disiapkan segera sebelum administrasi. Simpan dan transportasi tuberkulin dalam wadah gelap, hindari pajanan matahari. Larutan PPD sebaiknya tidak disimpan bersamaan dengan vial obat atau vaksin lain untuk menghindari kesalahan.

Lampiran 2. Pemeriksaan IGRA

Quantiferon-Gold In Tube (QFT-GIT)

Alat dan Bahan

1. *Quantiferon-Gold In Tube (QFT-GIT) Kit*, terdiri dari:
 - i. Tabung I merupakan tabung uji yang berisi campuran dari 14 peptida yang merepresentasikan sekuen asam amino dari ESAT-6 dan CFP-10 dan TB7.7.
 - ii. Tabung II merupakan kontrol negatif yang berisi heparin
 - iii. Tabung III merupakan kontrol positif yang berisi mitogen (heparin, dekstrosa, fitohemagglutinin)
2. Darah segar sebanyak 3 ml, 1 ml untuk setiap tabung.

Cara kerja

1. Persiapkan 1 ml darah segar pada masing-masing tabung yang terdapat pada QFT-GIT *kit*.
2. Campurkan darah dengan reagen yang sudah terdapat dalam *kit*.
3. Inkubasi selama 16–24 jam
4. Ukur IFN- γ yang terdapat dalam cairan plasma dengan metode ELISA.

Selama inkubasi, plasma akan terpisah dengan sel-sel darah. Sel-sel darah yang bereaksi dengan reagen yang berisi antigen TB akan memicu produksi IFN- γ , sehingga akan didapati peningkatan kadar IFN- γ dalam plasma. Konsentrasi IFN- γ yang terdapat dalam plasma kemudian diukur menggunakan metode ELISA.

Respon terhadap antigen TB dihitung sebagai selisih kadar IFN- γ pada plasma dari tabung uji dengan kadar IFN- γ pada plasma dari tabung kontrol negatif. Sebagai pembanding juga dilakukan penghitungan respon mitogen / kontrol positif yang didapatkan dari hasil penghitungan selisih kadar IFN- γ pada plasma dari tabung yang berisi mitogen dengan tabung kontrol negatif. Interpretasi hasil seperti yang ditampilkan pada tabel di bawah ini

Hasil	Konsentrasi IFN- γ (IU/ml)		
	Nil	Respon TB	Respon mitogen
Positif*	≤ 8.0 IU/ml	≥ 0.35 IU/ml dan $\geq 25\%$ di atas kontrol negatif	Berapapun nilainya
Negatif**	≤ 8.0 IU/ml	< 0.35 IU/ml dan < 25% di atas kontrol negatif	≥ 0.5 IU/ml
<i>Indeterminate</i> ***	≤ 8.0 IU/ml	< 0.35 IU/ml dan < 25% di atas kontrol negatif	< 0.5 IU/ml
	> 8.0 IU/ml	Berapapun nilainya	Berapapun nilainya

T-SPOT® TB Test

Alat dan Bahan:

1. T-SPOT® TB Test Kit, yang terdiri dari:
 - a. Material kontrol positif (heparin)
 - b. Material kontrol negatif (mitogen)
 - c. Bahan yang diujikan
 - i. Peptida yang merupakan sekuens asam amino ESAT-6
 - ii. Peptida yang merupakan sekuens asam amino CFP-10
2. Darah segar yang mengandung PBMC (*peripheral blood mononuclear cells*)

Cara kerja:

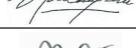
1. Inkubasi PBMC dalam tabung yang berisi material kontrol dan material uji.
2. Menggunakan teknik *enzyme-linked immunospot assay*, dilakukan identifikasi jumlah sel yang mensekresikan IFN- γ setelah mendapatkan stimulasi.
3. Laporkan hasil dalam satuan titik/spot untuk setiap sel yang mensekresikan IFN- γ .
4. Hitung respon TB dan respon mitogen.

Respon TB adalah jumlah sel mononuklear yang mensekresikan IFN- γ pada tabung yang berisi material tes dikurang material kontrol positif.

Respon mitogen adalah jumlah sel mononuklear yang mensekresikan IFN- γ pada tabung yang berisi material kontrol negatif.

Kriteria interpretasi hasil pemeriksaan T-SPOT® TB yang disetujui FDA berbeda di setiap negara.

Tim Penyusun Rekomendasi

No	Nama	Institusi	Tanda Tangan
1	dr. Sumariyono, SpPD-KR, MPH	IRA JAKARTA	
2	Prof.Dr.dr. Joewono Soeroso, MSc., SpPD, K-R	IRA SURABAYA	
3	Prof.Dr.dr. Harry Isbagio, SpPD, K-R, K-Ger	IRA JAKARTA	
4	Prof.Dr.dr. Handono Kalim, SpPD, K-R	IRA MALANG	
5	dr. Bambang Setyohadi, SpPD, K-R	IRA JAKARTA	
6	Prof.dr. Zuljasri Albar, SpPD, K-R	IRA JAKARTA	
7	dr. Rachmat Gunadi Wachjudi, SpPD, K-R	IRA BANDUNG	
8	dr. Rudy Hidayat, SpPD,K-R	IRA JAKARTA	
9	Dr.dr. Faridin, SpPD, K-R	IRA MAKASSAR	
10	dr. Dalima AW Astrawinata, SpPK(K), MEpid	PDS PATKLIN	
11	dr. Nyoman Suarjana, SpPD, K-R	IRA BANJARMASIN	
12	dr. Laniyati Hamidjoyo, SpPD, K-R	IRA BANDUNG	
13	dr. C. Singgih Wahono, SpPD, K-R	IRA MALANG	
14	dr. Bachti Alisjahbana, Sp.PD-KPTI, Ph.D	RSHS UNPAD	
15	dr. RM. Suryo Anggoro Kusumo Wibowo, SpPD, K-R	IRA JAKARTA	
16	dr. Anna Ariane, SpPD	IRA JAKARTA	
17	dr. Gurmet Singh, SpPD	PERPARI	
18	dr. Mira Yulianti, SpPD-KP	PERPARI	
19	dr. Diah Handayani, SpP	PD PI	
20	dr. Perdama Aditya Rahman, SpPD	IRA MALANG	



ISBN 978-979-3730-30-1