

Analisis Kadar Antibodi Anti ESAT-6 pada Pasien Tuberkulosis Paru

Emelia Afif, Taufik, Irvan Medison

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas,
Rumah Sakit Dr. M. Djamil, Padang

Abstrak

Latar belakang : Diagnosis tuberkulosis paru sampai saat ini masih menjadi masalah, karena sebagian kasus tuberkulosis paru didiagnosis dengan tuberkulosis paru BTA negatif. Berbagai metode terus dikembangkan untuk mendiagnosis tuberkulosis paru salah satunya adalah uji serologi. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dengan subjek kontrol dalam mendiagnosis tuberkulosis paru.

Metode : Case control study dengan menganalisis 50 pasien tuberkulosis paru dan 50 subjek kontrol yang dilakukan dari bulan Maret-Juni 2011 di poliklinik paru RS Dr. M. Djamil Padang dan BP4 Lubuk Alung Padang Pariaman.

Hasil : Kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru ditemukan tinggi dengan nilai rerata 0,106 (0,023-0,790) dan kadar antibodi anti ESAT-6 pada subjek kontrol ditemukan rendah dengan nilai rerata 0,021 (0,009-0,034) secara statistik berbeda bermakna dengan ($p < 0,001$) dengan nilai cut-off point 0,063. Tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar antibodi anti ESAT-6 dengan umur, nilai IMT dan gambaran radiologi.

Kesimpulan : Kadar antibodi anti ESAT-6 lebih tinggi ditemukan pada pasien tuberkulosis paru dibandingkan subjek kontrol dengan nilai cut-off point 0,063. (*J Respir Indo. 2013; 33:17-25*)

Kata kunci : Antibodi anti ESAT-6, tuberkulosis paru.

Analysis of Serum Level of ESAT-6 Antibody in Pulmonary Tuberculosis

Abstract

Background : The diagnosis of pulmonary tuberculosis is still become a great problem, because the majority of pulmonary tuberculosis diagnosis is established with negative AFB smears. A number of new methods has been developed to establish the diagnosis of pulmonary tuberculosis which one of them is serologic test. The aim of this study was to compare the level of ESAT-6 Antibody between pulmonary tuberculosis patients and control subject group.

Methods : We performed case control study to analyze fifty patients with pulmonary tuberculosis and fifty control subjects that had conducted from March 2011 to June 2011 at pulmonary clinic Dr. M. Djamil Hospital Padang and BP4 in Lubuk Alung Padang Pariaman.

Results : We found the high level of ESAT-6 Antibody in pulmonary tuberculosis patients with mean value 0.106 (0.023-0.790), but instead we found the low level of ESAT-6 Antibody in control subject with mean value 0.021 (0.009-0.034). Statistically, these differences was significant with $p < 0.001$ and the cut-off point value 0.063. We did not find significant relationship between the level of ESAT-6 Antibody with age, IMT and radiologic finding.

Conclusion : The level of ESAT-6 Antibody is higher in lung tuberculosis patients than control subject group, with the cut-off point value of 0.063. (*J Respir Indo. 2013; 33:17-25*)

Keywords : ESAT-6 Antibody, lung tuberculosis.

PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis paru merupakan penyakit menular yang masih menjadi masalah kesehatan yang serius di dunia karena angka morbiditas dan mortalitasnya masih tinggi.¹⁻⁵ Diagnosis tuberkulosis paru yang akurat menjadi faktor penting dalam mengendalikan penyakit ini. Sampai saat ini diagnosis tuberkulosis paru masih mengandalkan pemeriksaan BTA, meskipun murah dan mudah melakukannya tetapi sensitivitasnya masih rendah.^{1,3} Hal ini dapat dilihat dari penelitian Dhingra VK dkk⁶ yang menunjukkan

sensitivitas pemeriksaan apus BTA 62% dan spesifisitas pemeriksaan apus BTA adalah 99%. Begitu juga dengan hasil kultur BTA yang membutuhkan waktu lama hingga 8 minggu.^{1,3} Penelitian Nihad AM dan Al-Rashedi⁷ menunjukkan sensitivitas kultur BTA sebanyak 68% sedangkan spesifisitasnya 88%.

Tuberkulosis paru saat ini masih menjadi masalah oleh karena sebagian kasus tuberkulosis paru didiagnosis dengan tuberkulosis BTA negatif yang ditegakkan berdasarkan klinis dan foto toraks yang

mendukung ke arah tuberkulosis paru. Hasil foto toraks dengan gambaran tuberkulosis paru tidak menentukan seseorang sedang menderita tuberkulosis paru karena gambaran tersebut dapat ditemukan pada kasus paru yang lain sehingga radiologis tidak menjamin dalam menegakkan diagnosis tuberkulosis paru.^{1,3}

Permasalahan dalam menegakkan diagnosis penyakit yang disebabkan oleh tuberkulosis paru adalah sulitnya mendapatkan BTA sebagai standar diagnosis tuberkulosis paru. Tes tuberkulin merupakan satu-satunya metode yang digunakan secara luas untuk mengetahui seseorang sudah terinfeksi tuberkulosis paru yang sering dipakai pada anak-anak. Tes tuberkulin juga memiliki beberapa kelemahan yaitu kurang spesifik, tidak bisa membedakan antara infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan *Myobacterium bovis strain BCG*, tidak bisa membedakan antara seseorang pasien tuberkulosis paru atau laten, disamping itu membutuhkan dua kali kunjungan pasien dan kecakapan individu dalam menginterpretasikan.^{1,3,7,8}

Karena berbagai macam keterbatasan dalam mendiagnosis tuberkulosis paru, saat ini terus dikembangkan beberapa metode diagnosis tuberkulosis paru, salah satunya adalah uji serologi. Uji serologi adalah suatu pemeriksaan untuk mengetahui antibodi terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis*, dengan menggunakan teknik ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*).^{1,3,8-10} Keuntungan uji serologi adalah cepat memperoleh hasil pemeriksaan tetapi uji serologi juga mempunyai kerugian yaitu biaya pemeriksaannya masih mahal.¹¹

Untuk mengetahui sudah terbentuknya antibodi terhadap *Mycobacterium tuberculosis* pada tubuh seseorang ditandai dengan adanya rangsangan dari antigen *Mycobacterium tuberculosis*. Antigen dari *Mycobacterium tuberculosis* ada bermacam-macam, berasal dari dinding kuman tersebut yang terdiri dari sebagian besar lemak, polisakarida dan protein. Salah satu antigen *Mycobacterium tuberculosis* yang berasal dari protein dinding kuman tuberkulosis tersebut adalah ESAT-6 (*early secretory antigenic target-6*), menurut laporan beberapa penelitian bahwa antigen ESAT-6 mempunyai spesifisitas cukup tinggi dalam menegakkan diagnosis tuberkulosis paru.⁸⁻¹¹ *Early*

secretory antigenic target-6 merupakan antigen bersifat imunogenik.^{1,8}

METODE

Penelitian ini merupakan *case control study* dilakukan di poli paru RS Dr. M. Djamil Padang, BP4 Lubuk Alung Padang Pariaman dan laboratorium biomedik fakultas kedokteran Universitas Andalas. Penelitian dilakukan mulai bulan Maret sampai dengan Juni 2011. Subjek teliti dipilih secara *non probability sampling* dengan teknik konsekutif, sehingga semua penderita tuberkulosis paru dan kontrol dimasukkan ke dalam penelitian sampai 100 orang subjek terpenuhi.

Kriteria inklusi adalah pasien tuberkulosis paru kasus baru berdasarkan pemeriksaan klinis dicurigai tuberkulosis, BTA positif, laboratorium, radiologi sesuai gambaran tuberkulosis serta belum pernah mendapat pengobatan anti tuberkulosis. Kriteria eksklusi adalah pasien mengundurkan diri dari penelitian dan darah lisis sebelum melakukan pemeriksaan ESAT-6.

Pengambilan darah dilakukan terhadap 50 orang pasien tuberkulosis dan 50 orang subjek kontrol sebanyak 5 ml pada pembuluh vena volar lengan atas pada masing-masing pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol. Sebanyak 5 ml darah dari subjek penelitian dimasukan ke dalam konikal 15 ml lalu disentrifugasi selama 5 menit dengan kecepatan 5000 rpm. Darah yang telah disentrifugasi akan terpisah menjadi sel-sel dan serum darah. Serum darah disimpan dalam *microtube* lalu disimpan dalam pendingin dengan suhu -20°C sampai akan digunakan. Serum darah dikeluarkan dan didinginkan pada suhu kamar. Digunakan plat Elisa 96 sumuran. Tiap sumuran ditempelkan dengan protein ESAT-6 dan telah diinkubasi semalam. Pemeriksaan dilakukan dengan memasukan 100 µl serum ke dalam sumuran. Inkubasi 2 jam pada suhu ruang. Selanjutnya dicuci dengan *washing buffer* dan ditambahkan 100 µl *goat anti human IgG* yang telah dilabel dengan alkali fosfatase. Inkubasi 2 jam dan cuci 3 kali dengan *washing buffer*. Tambahkan 150 µl substrat nitrofenil fosfat, biarkan 15 menit. Kemudian dibaca dengan *Elisa Reader* pada panjang gelombang 450 nm.

Penentuan nilai *cut-off point* dilakukan dengan *software Stata* versi 6.0. Nilai bersifat dikotom, dimana di atas nilai adalah positif dan di bawah nilai adalah negatif. Perbandingan nilai kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dan kontrol dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji t tidak berpasangan (*independent test*). Untuk mengevaluasi data kuantitatif subjek penelitian dianalisis dengan menggunakan *Kolmogorof-Smirnov test*. Data kategori dianalisis dengan menggunakan *chi-square test*. Seluruh data diolah dengan menggunakan program *software SPSS (statistic package for social science) 15.0*.

HASIL

Pada penelitian yang kami lakukan sejak Maret sampai Juni 2011 di poliklinik paru RS Dr. M. Djamil Padang dan BP4 Lubuk Alung Padang Pariaman, dimana subjek penelitian dibagi atas 2 kelompok penelitian yaitu pasien tuberkulosis paru sebanyak 50 orang dan subjek kontrol sebanyak 50 orang, dengan jumlah total subjek penelitian adalah 100 orang.

Karakteristik dasar

Nilai kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dan kontrol dianalisis secara statistik dengan menggunakan uji t tidak berpasangan (*independent t-test*). Tingkat kepercayaan yang dipakai adalah 95% CI (*confident interval*) yang bermakna secara statistik dengan nilai ($p < 0,05$). Untuk data kuantitatif dianalisis dengan *Kolmogorov-Smirnov test*. Data kategori dianalisis dengan menggunakan *chi-square test*. Umur rata-rata pasien tuberkulosis paru adalah $36,52 \pm 11,49$ dan pada subjek kontrol $30,86 \pm 8,5$ dengan umur termuda 17 tahun dan paling tua 50 tahun secara statistik berbeda bermakna dengan nilai ($p = 0,006$). Sedangkan distribusi kelompok umur pasien tuberkulosis paru tinggi didapat pada umur 20-29 tahun sebanyak 16 pasien (32%) dan pada subjek kontrol tinggi didapat pada umur 20-29 tahun sebanyak 20 pasien (40%) dan umur 30-39 tahun sebanyak 20 pasien (40%) secara statistik berbeda bermakna dengan nilai ($p = 0,006$). Jenis kelamin laki-laki banyak

ditemukan pada pasien tuberkulosis paru sebanyak 33 pasien (66%), sedangkan pada subjek kontrol banyak didapat perempuan sebanyak 26 pasien (52%), secara statistik berbeda tetapi tidak bermakna dengan nilai ($p = 0,106$). Berdasarkan nilai indeks massa tubuh (IMT) rata-rata pasien tuberkulosis paru adalah $1,28 \pm 0,45$ dengan subjek kontrol adalah $2,14 \pm 0,53$ secara statistik berbeda bermakna dengan nilai ($p = 0,000$). Pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol banyak ditemukan pada pasien bekerja sebanyak 37 (74%) dan 48 (96%) secara statistik berbeda bermakna dengan nilai ($p = 0,004$). Tingkat pendidikan rendah lebih banyak ditemukan pada pasien tuberkulosis paru sebanyak 39 orang (78%) tetapi sebaliknya pada subjek kontrol banyak didapat pasien dengan tingkat pendidikan tinggi sebanyak 44 (88%) secara statistik berbeda bermakna. Gambaran radiologi dengan lesi luas banyak didapat pada pasien tuberkulosis paru sebanyak 38 orang (66%), sedangkan pada subjek kontrol ditemukan semua pasien dengan gambaran radiologi normal 50 (100%) secara statistik berbeda bermakna (tabel 1).

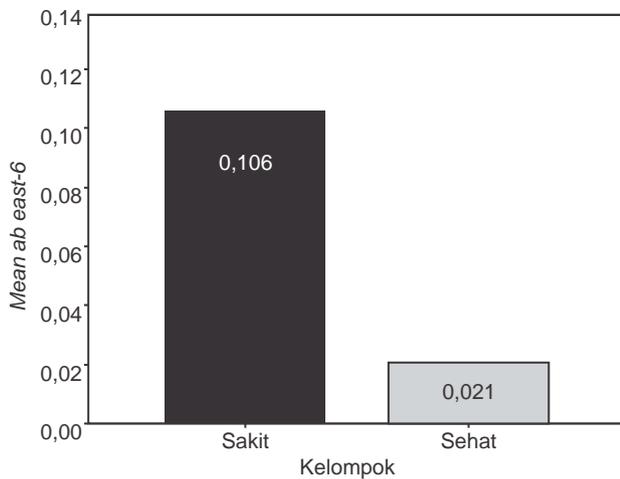
Antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol

Data hasil penelitian dianalisis dengan menggunakan uji t tidak berpasangan (*independent t test*). Tingkat kepercayaan yang dipakai adalah 95% CI (*confident interval*) dengan nilai ($p < 0,001$) bermakna secara statistik. Nilai rerata kadar antibodi anti ESAT-6

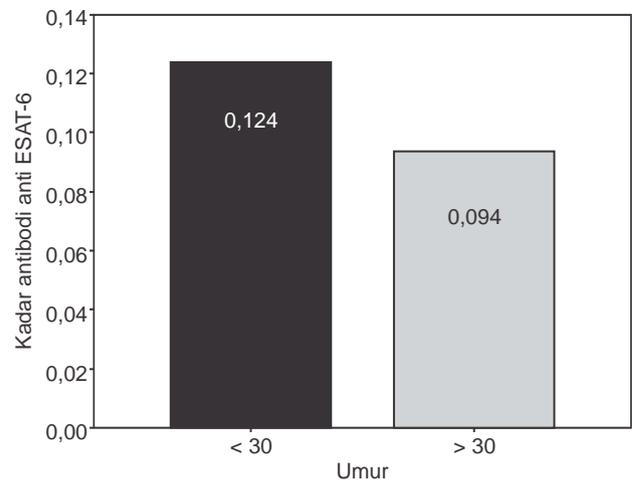
Tabel 1. Karakteristik pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol

Karakteristik	Pasien (50)	Kontrol (50)	P<0,05
Umur, <i>mean</i> \pm SD	36,52 \pm 11,49	30,86 \pm 8,56	0,006
< 20	3 (6)	2 (24)	0,006*
20-29	16 (32)	20 (40)	
30-39	6 (12)	20 (40)	
40-49	13 (26)	5 (10)	
> 50	12 (24)	3 (6)	
Laki-laki	33 (66)	24 (48)	0,106
IMT, <i>mean</i> \pm SD	1,28 \pm 0,45	2,14 \pm 0,53	0,000
Pekerjaan			
Bekerja	37 (74)	48 (96)	0,004*
Rendah	39 (78)	6 (12)	0,000*
Tinggi	11 (22)	44 (88)	
Radiologi			
Normal	0	50 (100)	0,000*
Lesi minimal	12 (24)	0	
Lesi luas	38 (76)	0	

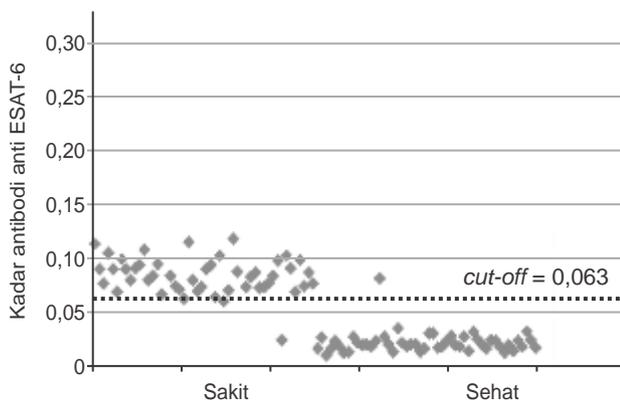
IMT : indeks massa tubuh; SD : standar deviasi



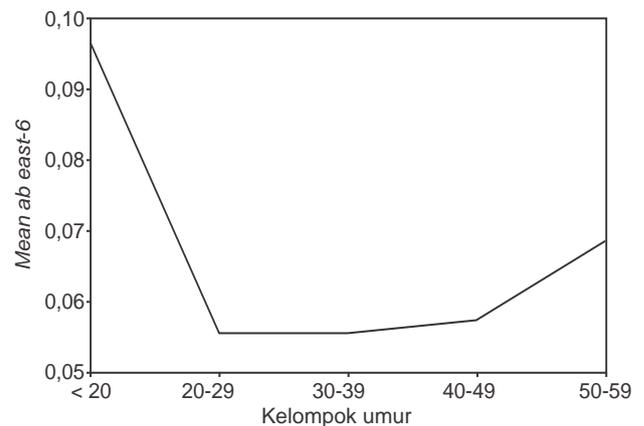
Gambar 1. Rerata anti ESAT-6 dengan 95% *confident interval* pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol



Gambar 3. Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan umur



Gambar 2. Kadar antibodi anti ESAT-6 dengan nilai *cut-off* = 0,063 pada pasien tubekulosis paru dan subjek kontrol



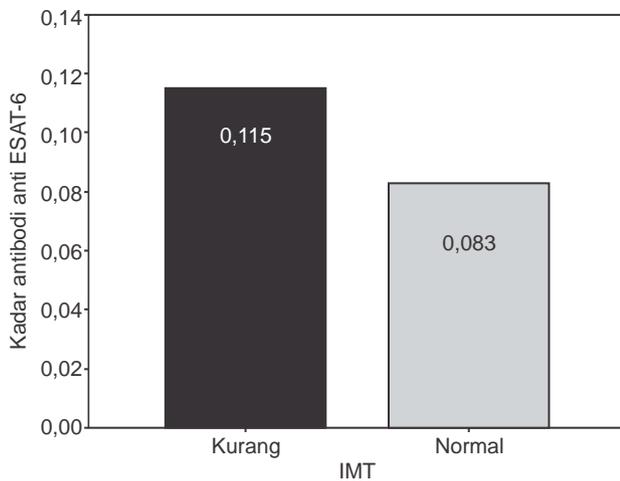
Gambar 4. Kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dengan kelompok umur

pada pasien tuberkulosis paru lebih tinggi dibandingkan nilai rerata pada subjek kontrol (gambar 1). Nilai rerata kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru adalah 0,106 (0,023-0,790) dan nilai rerata kadar antibodi anti ESAT-6 pada subjek kontrol (sehat) adalah 0,021 (0,009-0,034) Kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dibandingkan subjek kontrol secara statistik berbeda bermakna dengan nilai ($p < 0,001$).

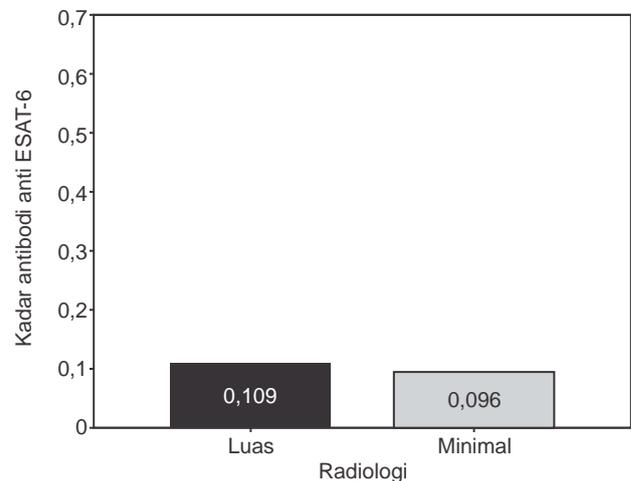
Pada gambar 2 dapat dilihat sebaran kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol. Kadar antibodi anti ESAT-6 berkisar antara nilai antara (0,009 – 0,790) dengan nilai *cut-off* adalah 0,063.

Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan umur

Data pasien tuberkulosis paru pada gambar 3 dikelompokkan berdasarkan umur yaitu kelompok umur 30 tahun (20 pasien) dan kelompok umur > 30 tahun (30 pasien). Pengelompokan ini bertujuan untuk melihat apakah ada hubungan antara umur dengan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru. Kelompok umur 30 tahun didapat kadar antibodi anti ESAT-6 dengan nilai rerata 0,124 dan kelompok umur > 30 tahun dengan nilai rerata 0,094, hal ini memperlihatkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar antibodi anti ESAT-6 ($p = 0,397$) antara subjek yang berumur di atas dan di bawah umur 30 tahun.



Gambar 5. Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan nilai IMT



Gambar 6. Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru berdasarkan gambaran radiologi

Sedangkan pada pengelompokan pasien tuberkulosis paru berdasarkan kelompok umur < 20 tahun, 20-29 tahun, 30-39 tahun, 40-49 tahun dan 50-59 tahun, terlihat penyebaran kadar antibodi anti ESAT-6 yang tinggi pada umur < 20 tahun, kemudian menurun pada umur 20-39 serta mulai meningkat lagi pada umur 40-59 tahun (gambar 4).

Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan nilai IMT

Kadar antibodi anti ESAT-6 ditemukan tinggi pada nilai IMT kurang dengan nilai rerata 0,115 dan rendah pada nilai IMT normal dengan nilai rerata 0,083 ($p=0,416$), hasil ini memperlihatkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna (gambar 5).

Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan radiologi

Data pasien tuberkulosis paru dikelompokkan berdasarkan luas lesi pada gambaran radiologi yaitu pada kelompok lesi minimal 12 pasien (24%) dan kelompok lesi luas 38 pasien (76%). Pada kelompok lesi luas didapat kadar antibodi anti ESAT-6 dengan nilai rerata 0,109 dan pada kelompok lesi minimal dengan nilai rerata 0,096 hal ini memperlihatkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar antibodi anti ESAT-6 ($p=0,746$) antara kelompok lesi minimal dan kelompok lesi luas (gambar 6).

PEMBAHASAN

Penelitian yang telah kami lakukan sejak Maret sampai Juni 2011 di poliklinik paru RS Dr. M. Djamil Padang dan BP4 Lubuk Alung Padang Pariaman, peserta penelitian dibagi atas 2 kelompok penelitian yaitu pasien tuberkulosis paru sebanyak 50 orang dan subjek kontrol sebanyak 50 orang, dengan jumlah total subjek penelitian adalah 100 orang.

Karakteristik dasar

Pada pasien tuberkulosis paru didapatkan umur rata-rata pasien tuberkulosis paru adalah $36,52 \pm 11,49$ dengan interval umur 17-50 tahun sedangkan pada subjek kontrol didapat umur rata-rata $30,86 \pm 8,56$ dengan interval umur 19-50 tahun. Hal ini sedikit berbeda dengan penelitian Greenaway dkk¹² yang mendapatkan umur rata-rata pasien tuberkulosis paru adalah $31,7 \pm 12,1$ dengan interval umur 16-70 tahun sedangkan pada subjek kontrol didapat umur rata-rata $32,3 \pm 10,2$. Laporan penelitian dari Kumar dkk¹³ didapatkan umur rata-rata pasien tuberkulosis paru adalah $32,6 \pm 13,2$ dengan interval umur 18-65 tahun dan pada subjek kontrol didapat umur rata-rata adalah $25,9 \pm 6,7$ dengan interval umur 22-52 tahun. Pada penelitian ini berdasarkan kelompok umur, pasien tuberkulosis paru tinggi didapat pada umur 20-29 tahun sebanyak 32%. Sedangkan pada penelitian Davidow dkk¹⁴ pasien tuberkulosis paru tinggi didapat pada umur

25-34 tahun sebanyak 30%. Persentase hasil penelitian kami ini lebih rendah dengan perkiraan insidens pasien tuberkulosis paru di Indonesia sekitar 75% ditemukan pada kelompok umur yang paling produktif secara ekonomi (15-54 tahun).¹⁵ Hal ini kemungkinan jumlah peserta penelitian kurang banyak sehingga tidak menggambarkan persentase perkiraan insidens pasien tuberkulosis pada subjek penelitian.

Berdasarkan jenis kelamin pada pasien tuberkulosis paru didapatkan jumlah laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan jumlah perempuan. Jumlah laki-laki adalah 33 pasien (66%) dan jumlah perempuan sebanyak 17 pasien (48%) dan pada subjek kontrol terbanyak adalah perempuan sebanyak 26 pasien (52%). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Greenaway dkk¹² dan Davidow dkk¹⁴ bahwa pada pasien tuberkulosis paru ditemukan jenis kelamin laki-laki sebanyak 68 pasien (68%) dan 227 pasien (64,3%). Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar dkk¹³ banyak didapat pasien tuberkulosis paru dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 32 pasien (60,4%). Keadaan ini sesuai literatur dan laporan berbagai penelitian sebelumnya yang mendapatkan angka kejadian tuberkulosis paru lebih banyak ditemukan pada laki-laki. Kemungkinan hal ini diduga ada hubungan dengan tingginya tingkat aktivitas dan pekerjaan laki-laki yang bekerja diluar rumah yang memungkinkan untuk mudah tertular dengan kuman *Mycobacterium tuberculosis*.

Nilai IMT rata-rata pasien tuberkulosis paru didapat adalah $1,28 \pm 0,45$ yang didominasi dengan nilai IMT kurang sebanyak 36 pasien (72%). Sedangkan pada subjek kontrol nilai IMT rata-rata adalah $2,14 \pm 0,53$ yang didominasi dengan nilai IMT normal sebanyak 35 (70%). Hasil penelitian ini sama dengan penelitian Greenaway dkk¹², bahwa nilai IMT pasien tuberkulosis paru tinggi dengan nilai IMT rendah dan rata-rata nilai IMT subjek kontrol adalah IMT normal. Hal ini sesuai dengan literatur bahwa salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya tuberkulosis adalah status gizi. Status gizi yang buruk akan menurunkan daya imunitas dan dapat meningkatkan risiko terhadap tuberkulosis paru.

Pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol lebih

banyak ditemukan bekerja dibandingkan dengan yang tidak bekerja yaitu 37 pasien (74%) dan 48 pasien (96%). Kemungkinan hal ini disebabkan kasus tuberkulosis paru banyak ditemukan pada umur produktif yang mempunyai tingkat aktivitas dan pekerjaan serta bergaul dengan masyarakat luas. Dampaknya adalah terganggunya situasi ekonomi penderita dan keluarga bahkan dapat mengganggu perekonomian negara.

Berdasarkan tingkat pendidikan, pasien tuberkulosis paru banyak ditemukan dengan tingkat pendidikan rendah 39 pasien (78%) sedangkan pada subjek kontrol banyak ditemukan pasien dengan tingkat pendidikan tinggi 44 pasien (88%). Hal ini sesuai dengan berbagai laporan lainnya yang mendapatkan jumlah pasien tuberkulosis paru terbanyak berasal dari golongan ekonomi lemah. Keadaan ini diduga berhubungan dengan tingkat pendapatan yang rendah yang berdampak pada ketidakmampuan keluarga untuk memenuhi tingkat pendidikan anggota keluarganya.

Dalam penelitian ini, pasien tuberkulosis paru terbanyak ditemukan dengan gambaran radiologi lesi luas sebanyak 38 (76%) dan pada subjek kontrol semuanya dengan radiologi normal 50 (100%). Penelitian Greenaway dkk¹² juga menemukan semua pasien tuberkulosis paru mempunyai gambaran radiologi dengan lesi luas sebanyak 62 (62%). Laporan penelitian Silva dkk¹⁶ juga menemukan sebagian besar pasien tuberkulosis paru mempunyai kelainan radiologi dengan lesi luas sebanyak 57 (81%). Kemungkinan hal ini berhubungan karena daya imunitas seseorang dan virulensi dari kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Semakin rendah daya imunitas dan virulensi seseorang terhadap kuman *Mycobacterium tuberculosis* semakin banyak terdapat kerusakan pada gambaran radiologinya.

Antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol

Kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru didapat dengan nilai rerata 0,106 (0,023-0,790) dan pada subjek kontrol dengan nilai rerata 0,021 (0,009-0,034). Berdasarkan analisis gambar 1 mengenai kadar antibodi anti ESAT-6 pada

pasien tuberkulosis paru dan subjek kontrol, bahwa terjadi peningkatan kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru yang bermakna secara statistik (nilai $p < 0,000$) dibandingkan dengan subjek kontrol. Perbandingan kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dengan subjek kontrol telah dianalisis oleh beberapa peneliti dengan hasil yang beragam. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Greenaway¹² didapatkan bahwa kadar antibodi anti ESAT-6 dengan nilai rerata 0,53 (0,04-2,56) dan pada subjek kontrol dengan nilai rerata 0,33 (0,05-1,98) yang bermakna secara statistik ($p < 0,01$). Hasil ini memperlihatkan bahwa kadar antibodi anti ESAT-6 tinggi pada pasien tuberkulosis paru. Sama dengan penelitian Azzurri dkk¹⁷ yang menilai kadar plasma antibodi dengan menggunakan 10 macam antigen yaitu 14kDa Ag, 19kDa Ag, AlaDH, MS, MPT83, ESAT-6, LAM, 38kDa Ag, anti-Rv2626c dan anti-fdxA pada pasien tuberkulosis paru dan kontrol. Hasilnya adalah sepuluh antigen yang digunakan terdapat respons antibodi yang berbeda-beda.

Kadar antibodi tinggi ditemukan pada pasien tuberkulosis paru yang menggunakan antigen ESAT-6, LAM dan 38kDa Ag dengan nilai ($p < 0,0001$), sedangkan sisa antigen yang lain menimbulkan respons antibodi yang sama antara pasien tuberkulosis paru dengan kontrol. Berbeda dengan penelitian Davidow dkk¹⁴ mendapatkan kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dengan nilai rerata 0,090 (0,01-3,86) dan pada subjek kontrol dengan nilai rerata 0,065 (0,01-2,26). Penelitian Silva dkk¹⁶ dari Kanada yang membandingkan respons antibodi dari tiga antigen yaitu ESAT-6, 38kDa dan 14kDa pada 383 pasien yang dianalisis dengan perincian sebagai berikut, 57 pasien tuberkulosis aktif, 225 pasien bekas tuberkulosis, 34 pasien tuberkulosis laten, 13 pasien NTM dan 54 pasien kontrol. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan bahwa respons antibodi terhadap antigen 38kDa tinggi pada pasien tuberkulosis aktif sedangkan respons antibodi terhadap antigen ESAT-6 dan 14kDa tinggi pada pasien tuberkulosis laten. Hasil ini memperlihatkan bahwa kadar antibodi anti ESAT-6 berkaitan dengan tuberkulosis tidak aktif dibandingkan tuberkulosis aktif.

Penelitian Wang dkk¹⁸ menemukan kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dengan nilai rerata 0,285 dan pada subjek kontrol dengan nilai rerata 0,437. Hasil penelitian yang berbeda didapat pada penelitian Araujo dkk¹⁹ yang meneliti tentang respons antibodi pada penderita tuberkulosis paru dengan mengevaluasi tanggapan sel B terhadap antigen ESAT-6 dan Ag85A peptida sintesis. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa respons antibodi yang menggunakan antigen ESAT-6 dan Ag85A peptida sintesis memperlihatkan spesifisitas yang rendah yaitu 40,0% dan 77,5%. Nilai *cut-off point* kadar antibodi anti ESAT-6 pada penelitian ini adalah 0,063 (gambar 2). Hasil ini berbeda dengan penelitian Kumar dkk¹³ yang mendapatkan nilai *cut-off point* kadar antibodi anti ESAT-6 adalah 0,331.

Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dengan umur

Pada penelitian ini ditemukan hubungan antara kadar antibodi anti ESAT-6 pada pasien tuberkulosis paru dengan faktor umur secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Kadar antibodi anti ESAT-6 pada umur 30 tahun dengan nilai rerata 0,124 dan kadar antibodi anti ESAT-6 umur > 30 tahun dengan nilai rerata 0,094 dengan nilai ($p = 0,397$). Hal ini juga ditemukan oleh Davidow dkk¹⁴, yang melakukan penelitian mengenai karakteristik profil antibodi pada status infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan hasil secara statistik tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara hubungan pasien tuberkulosis paru dengan faktor umur dengan nilai ($p = 0,29$). Hasil penelitian kami tidak sesuai dengan teori, menurut teori kadar antibodi seseorang sangat dipengaruhi oleh faktor umur. Kemampuan imunitas seseorang menurun sesuai dengan bertambahnya umur termasuk kecepatan respons imun melawan infeksi penyakit yang disebabkan oleh karena sel T atau limfosit T mulai kehilangan fungsi dan kemampuannya melawan penyakit.^{20,21} Kemungkinan hal ini disebabkan oleh karena pada penelitian kami tidak didapatkan subjek yang berumur lebih dari 65 tahun (gambar 4).

Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan nilai IMT

Hubungan antara kadar antibodi anti ESAT-6 dengan nilai IMT (gambar 5) pada hasil penelitian ini ditemukan secara statistik tidak bermakna dengan nilai $p=0,416$. Hasil penelitian menemukan kadar antibodi anti ESAT-6 tinggi pada pasien tuberkulosis paru yang mempunyai nilai IMT rendah dengan rerata 0,115 dibandingkan dengan nilai IMT normal dengan nilai rerata 0,083. Sampai saat ini belum ada laporan dari berbagai penelitian tentang hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 dengan nilai IMT.

Hubungan kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan radiologi

Data pasien tuberkulosis paru dikelompokkan juga berdasarkan gambaran radiologi yaitu pada kelompok lesi minimal sebanyak 12 pasien (24%) dan kelompok lesi luas sebanyak 38 pasien (76%). Pada kelompok lesi luas didapat kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan nilai rerata 0,109 dan pada kelompok lesi minimal dengan nilai rerata 0,096. Hal ini memperlihatkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai ($p=0,746$) antara radiologi lesi minimal dan lesi luas. Kemungkinan disebabkan oleh karena subjek penelitian ini kurang banyak. Berbeda dengan penelitian Davidow¹⁴ yang menggunakan enam antigen (38-kDa, Alanin Dehidrogenase, Rv2626c, 16-kDa, Ferredoxin A dan ESAT-6) memperlihatkan bahwa respons antibodi tinggi pada keenam antigen tersebut pada pasien tuberkulosis paru yang memiliki gambaran radiologi dengan lesi luas dibandingkan dengan pasien tuberkulosis paru yang mempunyai gambaran radiologi dengan lesi minimal secara statistik berbeda bermakna dengan nilai $p<0,01$. Hasil ini membuktikan bahwa kelompok tuberkulosis paru lebih mungkin membawa mutan antigen yang lebih tinggi, hal ini terlihat dengan luasnya kerusakan dari gambaran radiologinya. Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama tidak ada variasi konsentrasi antigen ESAT-6 yang dilakukan pada penelitian ini dalam melihat dan membandingkan kadar antibodi anti ESAT-6 pada subjek penelitian. Kedua adalah jumlah subjek

penelitian yang ikut dalam penelitian ini relatif sedikit.

KESIMPULAN

1. Kadar antibodi anti ESAT-6 tinggi ditemukan pada pasien tuberkulosis paru.
2. *Cut-off point* kadar antibodi anti ESAT-6 antara pasien tuberkulosis paru dengan kontrol adalah 0,063.
3. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar antibodi anti ESAT-6 pasien tuberkulosis paru dengan umur, IMT dan gambaran radiologi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Palomino JC. Nonconventional and new methods in Diagnosis of tuberculosis. Feasibility and applicability in the field. *Eur Respir J*. 2005;26:339-50.
2. Ernesto M, Rodolfo R. Global burden of tuberculosis. In : Palomino JC, Leao SC, Ritacco V, editors. *Tuberculosis 2007 from basic science to patient care*. 1st eds. Antwerp-Sao Paulo-Buenos Aires: Emma Raderschadt; 2007.p.263-81.
3. Andersen P, Munk ME, Doherty TM, Pollock JM. Specific immune based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000;353:1099-104.
4. Perkins MD. New diagnosis for tuberculosis. In : Schaaf HS, Zumla AI, Grange JM, Raviglione MC, Yew WW, Starke JR, editors. *Tuberculosis a comprehensive clinical reference*. 1st eds. Amsterdam : Elsevier Science Publisher; 2009.p.227-35.
5. Alamelu R. Immunology TB. *Indian J Med Res*. 2004; 120: 213-32.
6. Dhingra VK, Nishi A, Pal R, Aggarwal JK, Gaur SR. Validity and reliability of sputum smear examination as diagnostic and screening test tuberculin. *Indian J Allergy Asthma Immunol*. 2003; 17(2): 67-9.
7. Nihad AM, Rashedi A. Confirmation of positive acid fast bacilli samples by tuberculosis bacilli culture. *Arab Medical Microbiology*. 2009;15:1-5.
8. Kenyorini, Suradi, Surjanto E. Uji tuberkulin. *Jurnal Tuberkulosis Indonesia*. 2006;3(2):1-5.
9. Ulrichs T, Anding P, Porcelli S, Kaufmann SHE,

- Munk ME. Increased numbers of ESAT-6 and purified protein derivative specific gamma interferon-producing cells in subclinical and active tuberculosis infection. *Infect Immun*. 2000;68(10): 6073-6.
10. Hoff ST, Abebe M, Ravn P, Range N, Malenganisho W, Rodrigues DS, et al. Evaluation of mycobacterium tuberculosis-specific antibody responses in populations with different levels of exposure from Tanzania, Ethiopia, Brazil and Denmark. *Clin Infect Dis*. 2007;45(5):575-82.
 11. Mahavir S, Clara E. Immunological diagnosis. In : Palomino JC, Leao SC, Ritacco V, editors. *Tuberculosis 2007 from basic science to patient care*. 1st eds. Antwerp-Sao Paulo-Buenos Aires: Emma Raderschadt; 2007.p. 425-40.
 12. Greenaway C, Lienhardt C, Adegbola R, Brusasca P, McAdam K, Menzies D. Humoral response to mycobacterium tuberculosis antigens in patients with tuberculosis in the Gambia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(10):1112-9.
 13. Kumar G, Dagur PK, Singh PK, Shankar H, Yadav VS, Katoch VMK, et al. Serodiagnostic efficacy of mycobacterium tuberculosis 30/32-kDa mycolyl transferase complex, ESAT-6 and CFP-10 in patients with active tuberculosis. *Arch Immunol Ther Exp*. 2010;58:57-65.
 14. Davidow A, Kanaujia GV, Bo SL, Kaviar J, Dong GX, Sung N, et al. Antibody profiles characteristic of mycobacterium tuberculosis infection state. *Infect Immun*. 2005;73(10):6846-51.
 15. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman nasional penanggulangan tuberkulosis*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. 2007
 16. Silva VMC, Kanaujia GV, Gennaro L, Menzies D. Factors associated with humoral respond to ESAT-6, 38kDa and 14kDa in patients with a spectrum of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(5):478-84.
 17. Azzurri A, Kanaujia GV, Sow OY, Bah B, Diallo A, Prete GD, et al. Serological markers of pulmonary tuberculosis and of response to anti-tuberculosis treatment in a patient population in Guinea. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2006;19(1):199-208.
 18. Wang BL, Xu Y, Li ZM, Xu YM, Weng XY, Wang HH. Antibody respond to four secretory protein from mycobacterium tuberculosis and their complex antigen in TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(12):1327-34.
 19. Araujo Z, Giampietro, Larrea CFD, Isern J, Dinis J, Patarroyo MA, et al. Differential B-cell responses are induced by mycobacterium tuberculosis ESAT-6 and Ag85A synthetic peptides. *Rev Salud Publica*. 2010;12:71-2.
 20. Tiawanti, Fakhurrozi M, Waspada C. Perubahan indeks massa tubuh penderita tuberkulosis paru setelah mendapatkan obat anti tuberkulosis fase intensif. *Berita Kedokteran Masyarakat*. 2005;21(3) :117-23.
 21. Fatmah. Respon imunitas yang rendah pada tubuh manusia usia lanjut. *Makara Kesehatan*. 2006;10(1) : 47-53.