

Uji Diagnostik Interleukin-4 untuk Menentukan Aktivitas Penyakit pada Tuberkulosis Anak

Diagnostic Test of Interleukin-4 to Determine Disease Activity in Pediatric Tuberculosis

Karina Nilasari^{1*}, Agustin Iskandar², Ery Olivianto³

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Malang, Malang, Jawa Timur, Indonesia

² Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

³ Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RSUD dr. Saiful Anwar, Malang, Jawa Timur, Indonesia

*Corresponding author

Email: karina.nilasari.fk@um.ac.id

ABSTRACT

Keyword:
biomarker,
disease activity,
interleukin-4,
pediatric
tuberculosis,
ROC curve

Background: In 2024, an estimated 1.2 million children developed tuberculosis (TB) worldwide. Pediatric TB remains difficult to classify because symptoms and radiographic findings are nonspecific and microbiological confirmation is frequently unavailable. Interleukin-4 (IL-4) may reflect Th2-skewed immune responses during active disease. **Objective:** To evaluate the discriminatory performance of plasma IL-4 for classifying active pediatric TB. **Methods:** This exploratory, single-center diagnostic-accuracy study included 46 children with TB selected by nonprobability sampling: 31 active TB and 15 comparator cases recorded as latent TB infection or non-active TB. Active disease was classified from clinical assessment and chest-radiograph findings; IL-4 was measured by sandwich ELISA. Groups were compared using the Mann-Whitney U test. The ROC cut-off was selected by the maximum Youden index. **Results:** Mean IL-4 was 0.988 pg/mL in active TB and 0.625 pg/mL in the comparator group. The AUC was 0.624 (95% CI 0.440–0.807; $p=0.178$). At 0.448 pg/mL, sensitivity was 67.7% and specificity 60.0%. **Conclusion:** Plasma IL-4 did not demonstrate statistically significant discriminatory ability for active TB in this cohort and should not be used as a stand-alone marker.

ABSTRAK

Kata kunci:
aktivitas penyakit,
biomarker,
interleukin-4,
kurva ROC,
tuberkulosis anak

Latar belakang: Pada tahun 2024 diperkirakan 1,2 juta anak mengalami tuberkulosis (TB) di dunia. Klasifikasi TB anak tetap sulit karena gejala dan gambaran radiologis tidak spesifik serta konfirmasi mikrobiologis sering tidak diperoleh. Interleukin-4 (IL-4) dapat mencerminkan pergeseran respons imun ke arah Th2 pada penyakit aktif. **Tujuan:** Menilai kemampuan diskriminatif IL-4 plasma untuk mengklasifikasikan TB aktif pada anak. **Metode:** Penelitian eksploratif uji diagnostik satu pusat ini melibatkan 46 anak dengan TB melalui nonprobability sampling: 31 TB aktif dan 15 pembanding yang tercatat sebagai infeksi TB laten atau TB tidak aktif. Penyakit aktif diklasifikasikan berdasarkan penilaian klinis dan foto toraks; IL-4 diukur dengan ELISA sandwich. Perbandingan kelompok menggunakan uji Mann-Whitney U. Cut-off ROC dipilih berdasarkan indeks Youden maksimum. **Hasil:** Rerata IL-4 adalah 0,988 pg/mL pada TB aktif dan 0,625 pg/mL pada kelompok pembanding. AUC sebesar 0,624 (IK 95% 0,440–0,807; $p=0,178$). Pada cut-off 0,448 pg/mL, sensitivitas 67,7% dan spesifisitas 60,0%. **Kesimpulan:** IL-4 plasma belum menunjukkan kemampuan diskriminatif yang bermakna secara statistik untuk TB aktif dan tidak dapat digunakan sebagai penanda tunggal.

LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) tetap menjadi masalah kesehatan global. *World Health Organization (WHO)* memperkirakan 10,7 juta orang mengalami TB pada tahun 2024, termasuk sekitar 1,2 juta anak. Anak hanya mencakup 8,3% kasus TB baru atau berulang yang ternotifikasi pada tahun tersebut, sehingga kesenjangan antara estimasi beban dan deteksi kasus masih nyata. Indonesia termasuk negara dengan beban TB tinggi dan menyumbang bagian penting dari kesenjangan deteksi global.^{1,2}

Diagnosis TB anak lebih sulit dibandingkan TB dewasa karena gejalanya sering tidak spesifik, penyakit umumnya paucibacillary, anak kecil sulit menghasilkan sputum, dan sensitivitas pemeriksaan mikrobiologis terbatas. Foto toraks membantu penilaian, tetapi tidak mempunyai temuan yang sepenuhnya patognomonik serta memiliki variasi antarpemeriksaan. Oleh karena itu, WHO menganjurkan integrasi gejala, riwayat paparan, uji infeksi TB, pencitraan, dan pemeriksaan mikrobiologis bila tersedia.^{3,4,5,6} Keterbatasan tersebut mendorong penelitian biomarker berbasis respons pejamu yang dapat melengkapi, bukan menggantikan, penilaian klinis.

Respons protektif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* terutama melibatkan aktivasi makrofag dan respons sel T tipe 1. Interleukin-4 (IL-4) mendorong diferensiasi sel T helper tipe 2 dan dapat mengimbangi mekanisme tipe 1 yang diperlukan untuk pengendalian mikobakteri. Kajian sistematis menunjukkan bahwa profil sitokin terhadap *M. tuberculosis* sangat heterogen, dan satu sitokin umumnya belum cukup untuk membedakan infeksi TB dari penyakit aktif.⁷ Meta-analisis terbaru melaporkan peningkatan ekspresi IL-4 pada TB, tetapi variasi antarpopulasi, lokasi penyakit, status resistensi, metode pengukuran, serta terapi dapat memengaruhi hasil.⁸ Penelitian ini bertujuan menilai kemampuan diskriminatif IL-4 plasma dalam mengklasifikasikan TB aktif pada anak.

METODE

Desain, Tempat, dan Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksploratif uji diagnostik observasional satu pusat pada pasien anak usia <15 tahun dengan diagnosis TB yang menjalani rawat jalan atau rawat inap di Bagian Ilmu

Kesehatan Anak Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang. Sebanyak 46 peserta yang memenuhi kriteria dan tersedia selama periode penelitian direkrut dengan *nonprobability sampling*, terdiri atas 31 anak dengan TB aktif dan 15 anak dalam kelompok pembanding. Kriteria inklusi adalah usia < 15 tahun dan diagnosis TB berdasarkan integrasi temuan klinis dan pemeriksaan penunjang yang berlaku. Peserta dikeluarkan apabila orang tua/wali menolak partisipasi atau spesimen tidak memadai untuk pemeriksaan IL-4.

Tidak dilakukan perhitungan besar sampel a priori. Seluruh peserta yang memenuhi syarat dan tersedia selama periode penelitian dimasukkan; dengan demikian, penelitian ini harus dipandang sebagai studi eksploratif. Ukuran sampel yang kecil, khususnya kelompok pembanding, membatasi presisi estimasi akurasi diagnostik dan analisis subkelompok.

Definisi Operasional dan Standar Pembanding

TB aktif didefinisikan sebagai penyakit TB yang sedang berlangsung berdasarkan penilaian klinis dokter anak dan gambaran foto toraks yang mendukung aktivitas penyakit. Infeksi TB laten didefinisikan sebagai bukti infeksi TB tanpa gejala atau gambaran radiologis yang menunjukkan penyakit aktif. TB tidak aktif didefinisikan sebagai riwayat TB tanpa bukti klinis-radiologis aktivitas penyakit pada saat evaluasi. Dalam basis data penelitian awal, infeksi TB laten dan TB tidak aktif dicatat dalam satu kategori pembanding dan tidak tersedia pengodean terpisah yang memadai untuk analisis subkelompok. Keduanya karena itu dianalisis bersama berdasarkan kesamaan tidak adanya bukti aktivitas penyakit saat evaluasi, meskipun keduanya merupakan keadaan klinis dan biologis yang berbeda.

Klasifikasi aktivitas terutama menggunakan foto toraks yang ditafsirkan dalam konteks klinis oleh klinisi/radiolog. Karena foto toraks tidak dapat secara mandiri membedakan TB aktif dari infeksi laten atau penyakit tidak aktif, klasifikasi ini merupakan standar pembanding klinis-radiologis, bukan baku emas mikrobiologis.^{3,4,5,6}

Pengambilan Spesimen dan Pemeriksaan IL-4

Sebanyak 3 mL darah vena diambil di Laboratorium Sentral RSUD dr.

Saiful Anwar. Plasma dipisahkan setelah sentrifugasi dan disimpan pada -80°C sampai pemeriksaan. Kadar IL-4 diukur secara kuantitatif menggunakan BioLegend LEGEND MAX™ Human IL-4 ELISA Kit dengan metode *sandwich enzyme-linked immunosorbent assay* sesuai petunjuk produsen. Berdasarkan kurva standar kit, seluruh hasil dilaporkan dalam pg/mL.

Waktu pengambilan darah terhadap inisiasi dan lama terapi antituberkulosis tidak terdokumentasi secara seragam dalam basis data analisis dan tidak dapat distratifikasi. Karena terapi dapat mengubah respons sitokin, status pajanan terapi diperlakukan sebagai sumber perancu yang tidak terukur dan dipertimbangkan dalam interpretasi hasil.

Analisis Statistik

Analisis dilakukan menggunakan SPSS versi 15 for Windows. Kadar IL-4 diringkas secara deskriptif dan dibandingkan antara kelompok TB aktif dan kelompok pembanding menggunakan uji *Mann-Whitney U* karena data sitokin umumnya tidak berdistribusi normal. Kemampuan diskriminatif dinilai dengan kurva *receiver operating characteristic* (ROC); *area under the curve* (AUC) dilaporkan bersama interval kepercayaan (IK) 95% dan diuji terhadap hipotesis nol $\text{AUC} = 0,50$. *Cut-off* eksploratif dipilih sebagai titik yang memaksimalkan indeks Youden ($\text{sensitivitas} + \text{spesifisitas} - 1$), dengan bobot yang sama untuk kesalahan positif dan negatif. Nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna. Analisis ini tidak disesuaikan terhadap perancu karena ukuran sampel dan data kovariat tidak memadai.^{9,10}

HASIL PENELITIAN

Sebanyak 46 anak dianalisis: 31 (67,4%) diklasifikasikan sebagai TB aktif dan 15 (32,6%) sebagai kelompok pembanding yang tercatat sebagai infeksi TB laten atau TB tidak aktif. Rerata IL-4 adalah 0,988 pg/mL pada TB aktif dan 0,625 pg/mL pada kelompok pembanding. Perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p = 0,178$).

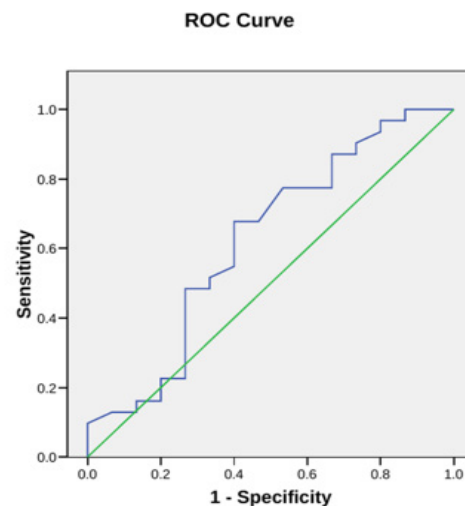
Tabel 1. Distribusi Kelompok dan Kadar Interleukin-4

Kelompok	n	%	IL-4 (pg/mL)
TB aktif	31	67,4	0,988
Pembanding	15	32,6	0,625
Total	46	100	—

Analisis ROC menghasilkan AUC 0,624 (IK 95% 0,440–0,807; $p=0,178$). Karena interval kepercayaan mencakup 0,50 dan uji AUC tidak bermakna, kemampuan diskriminatif IL-4 tidak berbeda secara statistik dari peluang acak pada kohort ini. *Cut-off* eksploratif berdasarkan indeks Youden maksimum adalah 0,448 pg/mL, dengan sensitivitas 67,7% dan spesifisitas 60,0%.

Tabel 2. Kinerja Diskriminatif Interleukin-4 terhadap Aktivitas TB Anak

Parameter	Nilai	IK 95%	p
AUC	0,624	0,440–0,807	0,178
<i>Cut-off</i> IL-4	0,448 pg/mL	—	—
Sensitivitas	67,7%	—	—
Spesifisitas	60,0%	—	—



Gambar 1. Kurva ROC IL-4 untuk Mengklasifikasikan TB Aktif pada Anak

PEMBAHASAN

Kadar IL-4 rata-rata lebih tinggi pada kelompok TB aktif, tetapi perbedaan antarkelompok dan kemampuan diskriminatifnya tidak signifikan secara statistik. AUC 0,624 dengan IK 95% yang lebar (0,440–0,807) menunjukkan ketidakpastian yang besar; batas bawah bahkan berada di bawah 0,50. Oleh karena itu, data penelitian ini tidak mendukung penggunaan IL-4 plasma sebagai biomarker tunggal untuk membedakan TB aktif dari kategori pembanding pada anak.

Secara biologis, IL-4 tetap relevan karena mendorong diferensiasi Th2 dan dapat memodulasi respons makrofag. Namun, respons pejamu terhadap TB

bersifat multidimensi. Kajian sistematis terhadap sitokin spesifik *M. tuberculosis* menunjukkan bahwa kombinasi penanda cenderung lebih informatif dibandingkan dengan satu sitokin.⁷ Studi biomarker pediatrik juga menunjukkan bahwa panel beberapa sitokin atau rasio biomarker dapat memberikan diskriminasi yang lebih baik, sehingga hasil IL-4 tunggal yang lemah pada penelitian ini konsisten dengan kompleksitas imunologi TB anak.^{11,12}

Variabilitas IL-4 tidak hanya dapat dijelaskan oleh ukuran sampel. Usia memengaruhi maturasi imun dan spektrum klinis TB; anak kecil lebih sering mengalami penyakit paucibacillary atau diseminata. Status gizi juga penting karena malnutrisi mengubah fungsi imun bawaan dan adaptif serta berhubungan dua arah dengan TB.¹³ Durasi penyakit, berat dan lokasi penyakit, beban mikobakteri, serta koinfeksi, terutama HIV atau infeksi lain yang menggeser respons Th1/Th2, dapat mengubah konsentrasi sitokin. Paparan obat antituberkulosis juga dapat memodifikasi IL-4 selama terapi.^{8,14} Karena usia terperinci, status gizi, durasi gejala, koinfeksi, bentuk penyakit, dan status terapi tidak tersedia secara lengkap untuk analisis multivariat, residual confounding sangat mungkin berkontribusi terhadap variasi kadar IL-4 dan interval kepercayaan yang lebar.

Kelompok pembanding juga heterogen. Infeksi TB laten menggambarkan infeksi persisten tanpa penyakit klinis, sedangkan TB tidak aktif merujuk pada penyakit terdahulu tanpa bukti aktivitas saat ini. Penggabungan kedua keadaan tersebut mungkin menyamarkan pola biologis yang berbeda. Analisis terpisah akan lebih bermakna, tetapi tidak dapat dilakukan karena kategori awal tidak dikodekan secara terpisah dan jumlah peserta terbatas. Penelitian berikutnya perlu menentukan kategori prospektif yang saling eksklusif serta melaporkan hasil untuk TB aktif, infeksi TB laten, TB tidak aktif pascaterapi, dan kontrol non-TB.

Keterbatasan lain adalah tidak adanya perhitungan besar sampel a priori, rekrutmen satu pusat, ketidakseimbangan ukuran kelompok, penggunaan standar pembanding klinis-radiologis yang rentan terhadap salah klasifikasi, dan waktu pengambilan sampel terhadap terapi yang tidak seragam. Foto toraks tidak cukup sebagai baku emas tunggal karena temuan bersifat tidak spesifik dan interpretasi dapat bervariasi.^{3,4,5,6}

Penelitian validasi perlu menggunakan desain prospektif, perhitungan sampel berbasis presisi AUC atau sensitivitas/spesifisitas, rekrutmen konsekutif, pembacaan radiologi tersamar oleh lebih dari satu penilai, dan standar rujukan komposit yang mengintegrasikan mikrobiologi, klinis, radiologi, serta tindak lanjut. Pengambilan darah idealnya dilakukan sebelum terapi dan faktor perancu utama dicatat untuk analisis tersesuaian.

KESIMPULAN

Pada kohort 46 anak ini, IL-4 plasma tidak menunjukkan kemampuan diskriminatif yang bermakna secara statistik untuk membedakan TB aktif dari kelompok pembanding yang terdiri atas infeksi TB laten dan TB tidak aktif (AUC 0,624; IK 95% 0,440–0,807; $p=0,178$). *Cut-off* 0,448 pg/mL hanya menghasilkan sensitivitas 67,7% dan spesifisitas 60,0%. IL-4 tidak dapat direkomendasikan sebagai pemeriksaan tunggal untuk menentukan aktivitas TB anak. Temuan eksploratif ini memerlukan validasi pada kohort yang lebih besar dengan kategori pembanding terpisah, standar rujukan komposit, pengambilan sampel praterapi, dan pengendalian faktor perancu.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada RSUD dr. Saiful Anwar Malang, Laboratorium Sentral, Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Malang, serta seluruh peserta dan pihak yang membantu pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2025. Geneva: World Health Organization; 2025.
2. World Health Organization. Tuberculosis fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2026.
3. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022.
4. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: Diagnosis. Geneva: World Health Organization; 2025.
5. Bijker EM, Horn L, LaCourse S, et al. The

- inclusion of children and adolescents in tuberculosis diagnostic development and evaluation: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2024.
6. Thomas TA. Pediatric tuberculosis diagnostics: present and future. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2022;11(Suppl 3):S85–S93.
 7. Sudbury EL, Otero L, Tebruegge M, Messina NL. Mycobacterium tuberculosis-specific cytokine biomarkers to differentiate active TB and latent TB infection: a systematic review. *J Infect*. 2020;81(6):873–81.
 8. He J, Song L, Zheng P. Interleukin-4 expression is increased in patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(24):e34041.
 9. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6:e012799.
 10. Çorbacioğlu ŞK, Aksel G. Receiver operating characteristic curve analysis in diagnostic accuracy studies: a guide to interpreting the area under the curve value. *Turk J Emerg Med*. 2023;23(4):195–8.
 11. Kumar NP, Moideen K, Nancy A, et al. Discovery and validation of a three-cytokine plasma signature as a biomarker for diagnosis of pediatric tuberculosis. *Front Immunol*. 2021;12:653898.
 12. Olbrich L, Gavilán C, Lacoma A, et al. Diagnostic potential of combining plasma biomarkers of tissue damage and inflammation in pediatric tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43:937–946.
 13. Vonasek BJ, Radtke KK, Vaz P, et al. Tuberculosis in children with severe acute malnutrition. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(3):273–84.
 14. Luo Y, Xue Y, Guo X, et al. Value of serum cytokine biomarkers TNF- α , IL-4, sIL-2R and IFN- γ for monitoring bacterial load and anti-tuberculosis treatment progress. *Cytokine*. 2020;132:154966.