

**TESIS**

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN (IL-10) DAN  
FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KONVERSI  
SPUTUM PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS PARU  
RESISTEN OBAT (TBRO)**

*RELATION OF INTERLEUKINE (IL-10) LEVEL AND SPUTUM  
CONVERSION FACTORS INFLUENCE IN DRUG RESISTANT  
TUBERCULOSIS TREATMENT*

**ETIEN ANDRIANI**



**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2021**

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN (IL-10) DAN  
FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KONVERSI  
SPUTUM PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS PARU  
RESISTEN OBAT (TBRO)**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis

Program Studi  
Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan  
Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**ETIEN ANDRIANI**

Kepada

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**KARYA AKHIR**  
**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN (IL-10) DAN**  
**FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI KONVERSI**  
**SPUTUM PADA PENGOBATAN TUBERKULOSIS PARU**  
**RESISTEN OBAT (TBRO)**

Disusun dan diajukan oleh

**ETIEN ANDRIANI**

**C185171003**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas



Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping I

Dr.dr. Irawaty Diaharuddin, Sp.P(K)  
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Ketua Program Studi

Dr.dr. Irawaty Diaharuddin, Sp.P(K)  
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dr.dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD,K-P,  
NIP. 19750613 2008 12 1 002

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 1995 03 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Etien Andriani  
Nomor mahasiswa : C185171003  
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan  
Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan  
  
Etien Andriani

## PRAKATA

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. Yang terhormat Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof.dr.Budu,Ph.D.,Sp.M.,MMedEd.
2. Yang terhormat **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin,Sp.P(K)** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
3. Yang terhormat **Dr.dr.Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD,K-P** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
4. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan **Dr.dr.Nur Ahmad Tabri,Sp.PD,K-P,Sp.P(K)**, **Dr.dr. Erwin Arief,Sp.P,Sp.PD,K-P**, **Dr.dr.Jamaluddin Ma`dolan, Sp.P(K)**

sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemu memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

5. Yang terhormat kepada dr.Arif Santoso,Ph.D, Sp.P(K) selaku pembimbing akademik yang telah membimbing saya selama menempuh pendidikan.
6. Yang terhormat kepada Dr.dr.Muh. Ilyas, Sp.PD,KP,Sp.P(K) sebagai kepala intalansi *Infection Center*
7. Yang terhormat kepada para pengajar dosen Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang membimbing dan mengarahkan saya selama pendidikan.
8. Yang tersayang kepada Orang tua, Mertua, Suami, anak dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian usulan penelitian ini.

Makassar, November 2021

Etien Andriani

## ABSTRAK

ETIEN ANDRIANI. hubungan kadar Interleukin (il-10) dan faktor-faktor yang mempengaruhi konversi sputum pada pengobatan tuberkulosis paru resisten obat (TBRO)(dibimbing oleh dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K) dan Dr.dr. Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD,K-P).

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular penyebab utama dari salah satu 10 penyebab utama kematian di seluruh dunia. Tuberkulosis disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* yang tergolong *air bone disease*. Secara global, tahun 2019 diperkirakan 3,3 % pasien TB paru dan 17,7 % pasien riwayat pengobatan TB sebelumnya merupakan TB resisten obat. Hampir setengah juta orang berkembang menjadi TB yang resistan terhadap rifampisin (RR-TB), dimana 78% merupakan *Tuberculosis multidrug-resistant* (MDR-TB )

Penelitian ini bertujuan menilai kadar Interleukin 10 (IL-10) pada pasien pengobatan Tuberkulosis Paru Resistensi Obat (TBRO), menilai Karakteristik Faktor yang mempengaruhi konversi sputum pada Pasien Tuberkulosis Paru Resistensi Obat (TBRO), menganalisis hubungan kadar interleukin 10 (IL-10) dengan konversi sputum dan faktor – faktor yang mempengaruhi pengobatan Tuberkulosis Paru Resistensi Obat (TBRO)

Penelitian ini dilaksanakan di ruang infeksi dan poli Tuberkulosis resisten obat (TBRO) pada pasien rawat jalan maupun rawat inap di RSUD Labuang Baji Makassar. Jenis penelitian yang digunakan kuantitatif dengan desain observasional dan pendekatan kohort retrospektif. Data analisis dengan menggunakan Uji regresi logistik digunakan untuk melihat hubungan antara IL-10 dan Tuberkulosis resisten obat (TBRO).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IL-10 berhubungan dengan konversi sputum pasien TBRO. Kadar IL-10 meningkat akan mempercepat masa konversi sputum yang dipengaruhi beberapa faktor yaitu *bacterial load* dan komorbid diabetes mellitus (nilai  $p < 0,05$ ).

**Kata kunci :** *Interleukin 10, faktor pengaruh, konversi TBRO*

## **ABSTRACT**

ETIEN ANDRIANI. *Relation of Interleukine (il-10) level and sputum conversion factors influence in drug resistant tuberculosis treatment* (supervised by dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K) and Dr.dr. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp.PD, KP).

Tuberculosis (TB) is an infectious disease that is the leading cause of one of the top 10 causes of death worldwide. Tuberculosis is caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis* which is classified as an air bone disease. Globally, in 2019 it is estimated that 3.3% of pulmonary TB patients and 17.7% of patients with previous TB treatment history are drug-resistant TB. Nearly half a million people develop rifampin-resistant TB (RR-TB), of which 78% are multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB).

This study aims to assess the levels of Interleukin 10 (IL-10) in patients treated with Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis (TBRO), assess the Characteristics of Factors that affect sputum conversion in Patients with Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis (TBRO), analyze the relationship between levels of interleukin 10 (IL-10). with sputum conversion and factors influencing the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis (TBRO).

This research was carried out in the infection room and drug-resistant tuberculosis polyclinic (TBRO) in outpatients and inpatients at Labuang Baji Hospital Makassar. The type of research used is quantitative with an observational design and a retrospective cohort approach. Data analysis using logistic regression test was used to see the relationship between IL-10 and drug-resistant tuberculosis (TBRO). The results showed that IL-10 levels were associated with sputum conversion of TBRO patients. Increased levels of IL-10 will accelerate the sputum conversion period which is influenced by several factors, namely bacterial load and comorbid diabetes mellitus (p value <0.05).

**Key words** : *Interleukin 10, influence factor, TBRO conversion*

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>SAMPUL</b>	
<b>KATA PENGANTAR</b>	iv
<b>ABSTRAK</b>	vi
<b>DAFTAR ISI</b>	viii
<b>DAFTAR ISI GAMBAR</b>	xi
<b>DAFTAR ISI TABEL</b>	xii
<b>DAFTAR ISI GRAFIK</b>	x
<b>DAFTAR ISI DIAGRAM</b>	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Hipotesis penelitian	4
1.4 Tujuan penelitian	4
1.5 Manfaat penelitian	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Tuberkulosis Paru Resisten obat	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Epidemiologi	7
2.2. Respon Imunitas Alveolar	9

2.3. Molekuler resistensi obat	12
2.4 Mekanisme resistensi Mikobakterium Tuberkulosis	14
2.2.1 Resistensi Intrinsik	14
2.2.2 Resistensi didapat ( <i>Acquired drug resistance</i> )	21
2.5 Diagnosis Tuberkulosis Paru Resisten obat	24
2.5.1. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler	24
2.5.2. Pemeriksaan Mikroskopis	25
2.5.3. Pemeriksaan biakan	25
2.5.4. Pemeriksaan uji kepekaan secara fenotipik	26
2.5.5 Pemeriksaan Line probe assay (LPA) lini dua	27
2.6 Alur diagnosis Tuberkulosis Paru Resisten Obat	28
2.7 Evaluasi pengobatan tuberkulosis paru resisten obat	30
2.8 Interleukin 10 (IL-10)	33
2.9 Hubungan kadar Interleukin 10 dengan tuberkulosis resisten obat	42
2.10 Faktor yang mempengaruhi evolusi mikobakterium tuberkulosis	45
2.11 Faktor yang mempengaruhi konversi Tuberkulosis Paru Resisten Obat	
a. Bakterial Load	47
b. HIV	48
c. Kavitas	48
d. Diabetes Mellitus	50
e. Merokok	51
f. Malnutrisi	52
g. Alkohol	53

h. Riwayat konsumsi OAT sebelumnya	57
i. Pola resistensi Obat	57
2.11 Kerangka teori	59
2.12 Kerangka Konsep	60
<b>3. METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>61</b>
3.1. Desain Penelitian	61
3.2. Tempat dan waktu penelitian	61
3.3. Populasi penelitian	61
3.4. Sampel penelitian	62
3.5. Pemilihan Sampel	62
3.5.1. Kriteria inklusi	62
3.5.2. Kriteria Ekslusi	62
3.5.3. Variabel penelitian	62
3.5.4. Besar Sampel	63
3.6. Definisi Operasional	63
3.7. Pengumpulan dan pengolahan data	69
3.8. Alur Penelitian	71
<b>4. HASIL PENELITIAN</b>	<b>72</b>
<b>5. PEMBAHASAN</b>	<b>88</b>
<b>6. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>98</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>99</b>

## DAFTAR ISI GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Epidemiologi mikobakterium Tuberkulosis Paru Resisten Obat	8
Gambar 2. Komponen seluler dan humoral	10
Gambar 3. Regulasi respon imun IL-10 pada infeksi mikrobakteri	11
Gambar 4. Virulen strain menginduksi Th1	12
Gambar 5. Diagram skematis mekanisme resistensi obat	15
Gambar 6. Protein pompa eflux obat	20
Gambar 7. Interleukin 10 (stimulasi, sekresi, inhibisi)	34
Gambar 8. Jalur tirosin kinase JAK1 dan Tyk2	38
Gambar 9. M.Tuberkulosis menginduksi sekresi sitokin IL-10	44
Gambar 10 Faktor yang mempengaruhi evolusi M.Tb	46
Gambar 11. Kerangka teori	59
Gambar 12. Kerangka Konsep	60
Gambar 13. Alur Penelitian	71
Gambar 14. Alur subjek penelitian	72

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular dari 10 penyebab utama kematian di seluruh dunia. Tuberkulosis disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* yang termasuk *air bone disease* dimana penyebaran bakteri melalui udara dengan cara batuk, bicara dan bersin. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menginfeksi paru dan juga dapat menginfeksi organ lain (TB ekstra paru). Sekitar seperempat dari populasi dunia terinfeksi M. tuberculosis.<sup>1</sup>

Secara global, tahun 2019 diperkirakan 3,3 % pasien TB paru dan 17,7 % memiliki riwayat pengobatan TB sebelumnya resiko terjadinya TB resisten obat. Setengah juta orang berkembang menjadi TB resistan terhadap rifampisin (TB-RR), sebanyak 78% *Tuberculosis multidrug-resistant* (MDR-TB). Pada tahun 2017 hingga 2019, terjadi peningkatan sebesar 10 % pada 70 jumlah negara yang terdaftar dalam pengobatan TBRO. Lima negara dengan peningkatan jumlah absolut terbesar adalah (dalam urutan menurun) India, Cina, Federasi Rusia, Indonesia dan Angola.<sup>2,3,4</sup>

Para pakar menyetujui bahwa prevalensi TBRO menjadi tidak terkontrol di seluruh dunia. Beberapa negara bahkan menganggap sebagai

ancaman keamanan nasional. Semakin banyak strain yang resisten terhadap satu atau lebih obat anti tuberkulosis sebagai penyebab utama penurunan efisiensi pengobatan, peningkatan jumlahnya pasien dengan bentuk destruktif, peningkatan frekuensi residu pasca tuberkulosis serta peningkatan insiden tuberkulosis kasus kambuh. Keparahan tuberkulosis mencerminkan interaksi kompleks antara patogen dan inang<sup>2,4</sup>

Respon imun yang diperlukan untuk mengendalikan infeksi *M. tuberculosis* diatur oleh berbagai sitokin, kemokin dan elemen regulasi imun yang berpartisipasi mengatur kekebalan tubuh dan respon inflamasi yang berpengaruh pada penyakit.<sup>3</sup> Beberapa bukti yang menunjukkan bahwa ekspresi berlebih dari Sitokin Th2 meningkatkan keparahan TB, melalui pengamatan strain *Mtb* yang menginduksi ekspresi sitokin Th2, sedangkan kurang virulen strain menginduksi sitokin Th1, termasuk IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ . Ekspresi sitokin IL-10 selama respon imun terhadap *M. tuberculosis* muncul selama tahap selanjutnya, jika dibandingkan dengan sitokin lain yang berfungsi menekan berbagai sitokin inflamasi dan Th1. Sel dendritik, makrofag dan limfosit merupakan sumber utama IL-10 terdapat pada beberapa penyakit.<sup>4</sup>

Interleukin 10 (IL- 10) berfungsi untuk menurunkan regulasi sistem imun yang berperan pada sentral dengan meningkatkan kelangsungan hidup intraseluler mikrobakteri sebagai antibodi, menekan fungsi makrofag termasuk pelepasan sitokin tipe 1 yang diekpresikan sehingga terjadi

penurunan signifikan produksi TNF alfa dan peningkatan kadar IL-10 pada TBRO.

Lee dkk memperlihatkan dengan menetralkan IL-10 akan meningkatkan produksi TNF- $\alpha$  dan bersama-sama dengan IFN- $\gamma$  akan meningkatkan kemampuan makrofag untuk mengeradikasi Mikobakterium tuberkulosis. Penelitian Boakye dan kawan-kawan menyebutkan bahwa disregulasi profil sitokin serum pada pasien Tuberkulosis paru resistan obat serupa pada kasus TB paru yang berkontribusi sebagai biomarker dalam evaluasi manajemen dan monitoring respon terapi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, belum ada penelitian yang dilakukan berkaitan dengan sitokin anti inflamasi Interleukin 10 (IL-10) terhadap pengobatan pasien TBRO di lingkungan Rumah Sakit Umum Daerah Labuang Baji, maka dari itu kami melakukan penelitian ini.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Banyak strain resisten terhadap satu atau lebih obat anti Tuberkulosis merupakan penyebab utama penurunan efisiensi pengobatan, peningkatan jumlahnya pasien dengan bentuk destruktif, peningkatan frekuensi residu pasca tuberkulosis yang signifikan, perubahan dan peningkatan insiden tuberkulosis kasus kambuh. Keparahan tuberkulosis mencerminkan interaksi kompleks antara patogen dan inang. Sitokin Th2 meningkatkan keparahan TB, termasuk pengamatan bahwa strain Mtb yang mematikan menginduksi

ekspresi sitokin Th2, sedangkan kurang virulen strain menginduksi sitokin Th1, termasuk IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ .

Ekspresi sitokin IL-10 selama respon imun terhadap *M. tuberculosis* muncul selama tahap selanjutnya, jika dibandingkan dengan sitokin lain yang berfungsi menekan berbagai sitokin inflamasi dan Th1. Pada beberapa penelitian, kadar interleukin 10 (IL-10) mempengaruhi konversi sputum dalam pengobatan TBRO. Berdasarkan latar belakang dan masalah diatas maka ditetapkan pertanyaan penelitian apakah terdapat hubungan kadar Interleukin 10 (IL-10) dengan konversi sputum pengobatan TBRO.

### **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

Kadar Interleukin 10 (IL-10) yang tinggi mempercepat konversi sputum pengobatan TBRO.

### **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

#### **1.4.1 Tujuan umum**

Mengetahui hubungan kadar Interleukin 10 (IL-10) dengan konversi sputum dan faktor-faktor yang mempengaruhi TBRO

#### **1.4.2 Tujuan khusus**

- 1) Menilai kadar Interleukin 10 (IL-10) pada pasien TBRO

- 2) Menilai karakteristik faktor yang mempengaruhi konversi sputum pada TBRO
- 3) Menganalisis hubungan kadar interleukin 10 (IL-10) dengan konversi sputum dan faktor – faktor yang mempengaruhi pengobatan TBRO

### **1.5 Manfaat Penelitian**

#### **Bagi peneliti**

- 1) Menambah pengetahuan dan meningkatkan kompetensi ilmiah berupa penelitian pada bidang ilmu kedokteran khususnya tentang Kadar IL-10 sebagai prediksi pada TBRO
- 2) Memberikan pengetahuan mengenai imunitas dan faktor yang mempengaruhi konversi sputum pengobatan TBRO.

#### **Bagi Instansi dan Rumah Sakit**

- 1) Diharapkan bermanfaat sebagai informasi mengenai Kadar Interleukin 10 (IL-10) dengan hasil pengobatan TBRO
- 2) Sebagai dasar penelitian lebih lanjut di masa yang akan datang.

#### **Bagi Pasien**

- 1) Mendapat pengetahuan dan informasi TBRO sehingga dapat mengontrol faktor yang dapat mempengaruhi hasil pengobatan.
- 2) Mendapatkan pengetahuan tentang pentingnya hasil pengobatan TBRO untuk mencegah penularan.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Tuberkulosis Paru Resisten Obat

##### 2.1.1 Definisi

Tuberkulosis Paru Resisten Obat (TBRO) adalah tuberkulosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang mengalami resistensi terhadap salah satu atau lebih obat anti tuberkulosis (OAT) lini pertama dan dapat juga terhadap salah satu atau lebih OAT lini kedua. Resistensi ini dapat disebabkan pengobatan yang tidak adekuat. Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis tahun 2020, terdapat enam kategori resisten obat berdasarkan hasil uji kepekaan antara lain:

- 1) ***Monoresistance*** : resisten terhadap salah satu jenis OAT lini pertama misalnya resisten isoniazid (H)
- 2) ***Polyresistance*** : resisten terhadap lebih dari satu OAT lini pertama selain dari kombinasi obat isoniazid dan rifampisin (HR), misalnya resisten isoniazid dan etambutol (HE), rifampisin etambutol (RE), isoniazid etambutol dan streptomisin (HES) atau rifampisin, etambutol dan streptomisin (RES)

- 3) **Multidrug Resistance (MDR)** : resistensi terhadap isoniazid dan Rifampisin (HR) dengan atau tanpa OAT lini pertama yang lain, misalnya resisten HR, HRE, HRES
- 4) **Pre-XDR** : Tuberkulosis MDR yang disertai resistansi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon atau salah satu dari OAT injeksi lini kedua (Kapeomisin, Kanamisisn dan Amikasin)
- 5) **Extensive Drug Resistance (XDR)** : TB MDR yang disertai resistensi terhadap salah satu obat golongan fluorokuinolon dan salah satu dari OAT injeksi lini kedua (kanamisin, kapeomisin dan amikasin)
- 6) **Resisten Rifampisin (TB-RR)** : resisten terhadap rifampisin baik menggunakan metode genotip (tes cepat) atau metode fenotip (konvensional) dengan atau tanpa resistensi terhadap OAT lain yang terdeteksi. (monoresisten, poliresisten, TB MDR, TB XDR yang terbukti resisten terhadap rifampisin)<sup>5</sup>

### 2.1.2 Epidemiologi

*World Health Organization* memperkirakan terdapat 10 juta kasus TB dengan 1,2 juta kasus kematian di dunia pada tahun 2018. Rata – rata terdapat 130 kasus per 100.000 populasi di dunia. Sekitar seperempat populasi di dunia yang terinfeksi *M. tuberculosis* dan berisiko berkembang menjadi penyakit TB aktif. Secara global, diperkirakan terdapat 484.000 kasus TB MDR dengan 214.000 kematian pada tahun 2018. Kasus TBRO di

Indonesia berada di ranking ke-5 di dunia pada tahun 2018 dengan jumlah 24.000 kasus yang berasal dari 2,4% kasus baru dan 13% kasus pengobatan ulang.<sup>6,7</sup>

Angka keberhasilan pengobatan TBRO secara global pada tahun 2018 dilaporkan sebesar 56 % sedangkan angka keberhasilan pengobatan TBRO berdasarkan triwulan 1-3 tahun 2017 sebesar 42%. Masalah lain menyangkut rendahnya pasien TBRO yang telah terdiagnosis namun tidak diikuti atau menerima pengobatan. Di tingkat global angka *enrollment* sebesar 84 %, sedangkan di Indonesia sendiri rata – rata angka *enrollment* dari tahun ke tahun (2009-2018) adalah 67 % (Gambar 1).<sup>7</sup>



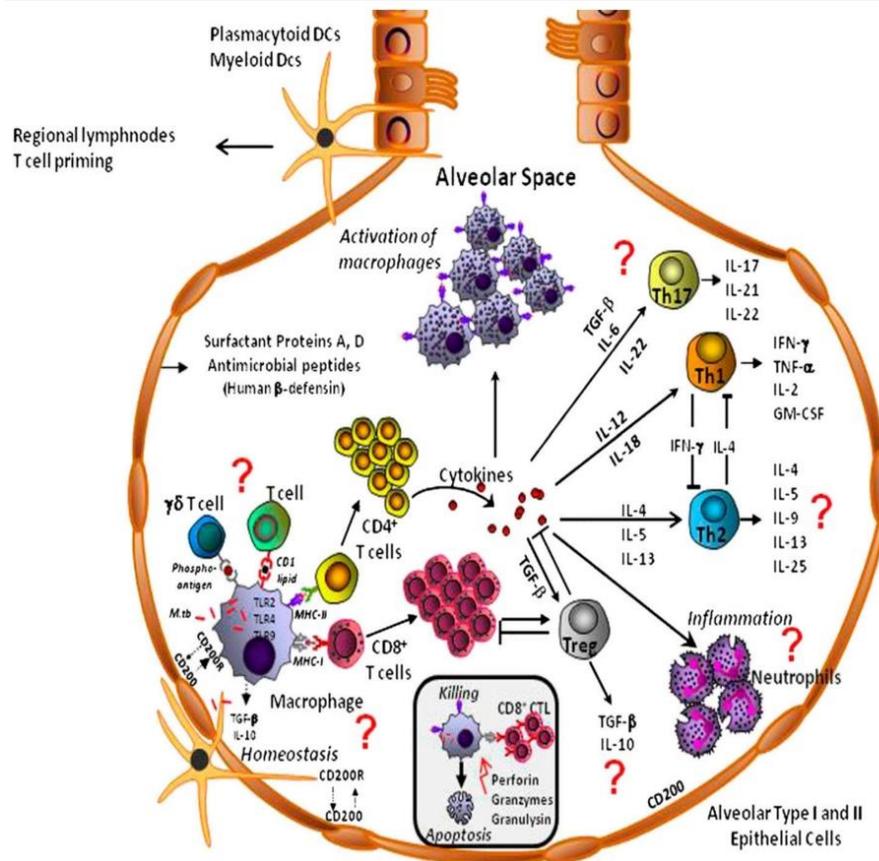
Gambar 1. Epidemiologi mikobakterium tuberkulosis paru resisten obat

Dikutip dari kepustakaan (6)

## 2.2. Respon Imunitas Alveolar

Saluran pernapasan mewakili kompartemen imunologi unik dimana sel – sel spesifik jaringan berinteraksi membentuk respon lini pertama terhadap M.Tb yang terhirup. Faktor humoral seperti surfaktan A-D dan molekul efektor lainnya dari epitel saluran pernapasan mengubah status aktivasi alveolar makrofag dan imunitas sebagai respon terhadap M.TB. Jenis interaksi bergantung pada kontak sel epitel tipe I dan II dengan makrofag dan sel dendritik yang mengatur dan membatasi proses inflamasi di *micorenvionement* alveolar melalui berbagai mekanisme termasuk reseptor CD200,IL-10 dan faktor pertumbuhan transformasi TGF $\beta$ . Demikian pula respon imun regional berada dibawah kontrol sel dendritik lokal dan aktivasi sel T inhibitor dari makrofag paru.<sup>33</sup>

Pada gambar 4 menjelaskan komponen seluler dan imunitas humoral antimikobakteri adaptif dan bawaan di bronkoalveolar. Sebagian besar interaksi seluler belum ditunjukkan dalam sel bronkoalveolar. Interaksi dengan sel epitel dapat dianggap jauh lebih kompleks, beragam dan faktor humoral yang memainkan peran penting dalam ruang bronkoalveolar.<sup>33</sup> Kegagalan respon imun bawaan dan adaptif dengan ditemukan tuberkulosis. Respon imun paru terlihat dari pemeriksaan radiografi dengan profil antigen spesifik sitokin T helper tipe 1(Th1) dan produksi kemokin yang meningkat.<sup>38</sup> Sebaliknya, imunitas sistemik (darah) menunjukkan pola imunosupresi.<sup>39</sup> Mayoritas sel T alveolar spesifik antigen M.tb diaktifkan, berkembang biak, CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>, alfa beta-TCR dengan memori fenotipe.<sup>40,41</sup>



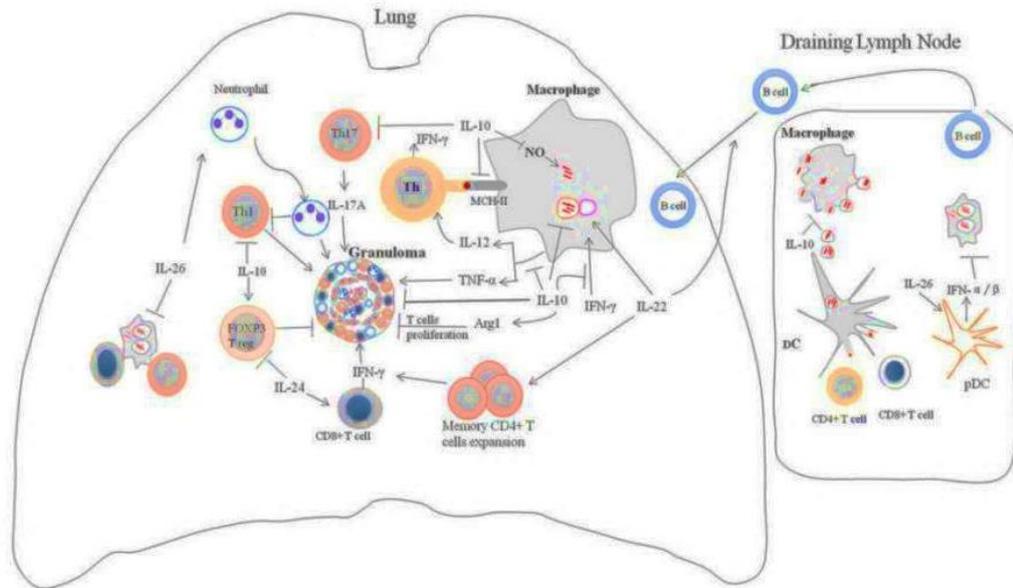
Gambar 2. Komponen selular dan humoral

Keterangan : Sel dendritic (DC) ; Faktor perangsang koloni granulosit-makrofag (GM-CSF) ; Mycobacterium tuberculosis (M.Tb) ; Faktor transformasi pertumbuhan-  $\beta$  (TGF- $\beta$ ); sel T Helper tipe 1, 2, dan 17 (Th1, 2, dan 17) ; Faktor Nekrosis Tumor-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ; Sel T regulasi (Treg).

Dikutip dari kepustakaan (35)

Sel T regulator memberikan efek modulasi pada kerusakan jaringan dari autoreaktif dan respon imun berlebihan (Gambar 2). Peran sel T regulator dalam imunitas antimikobakterial manusia tidak jelas, mengingat imunopatologi yang luas dan kerusakan pada paru manusia. Penekanan sel T dan gamma delta sel T M.tb oleh CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>FoxP3<sup>+</sup>Limfosit T melalui pelepasan antigen spesifik IFN- $\gamma$  secara in vitro. CD8<sup>+</sup> mengaktivasi limfosit gen 3 (LAG-3) Subset sel T regulasi CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> diidentifikasi pada

granuloma TB dan manusia yang terinfeksi *M.tb* yang menekan sebagian sel T melalui sekresi *Chemokine ligand-4* (CCL4, protein inflamasi makrofag-1a).<sup>32,45</sup>



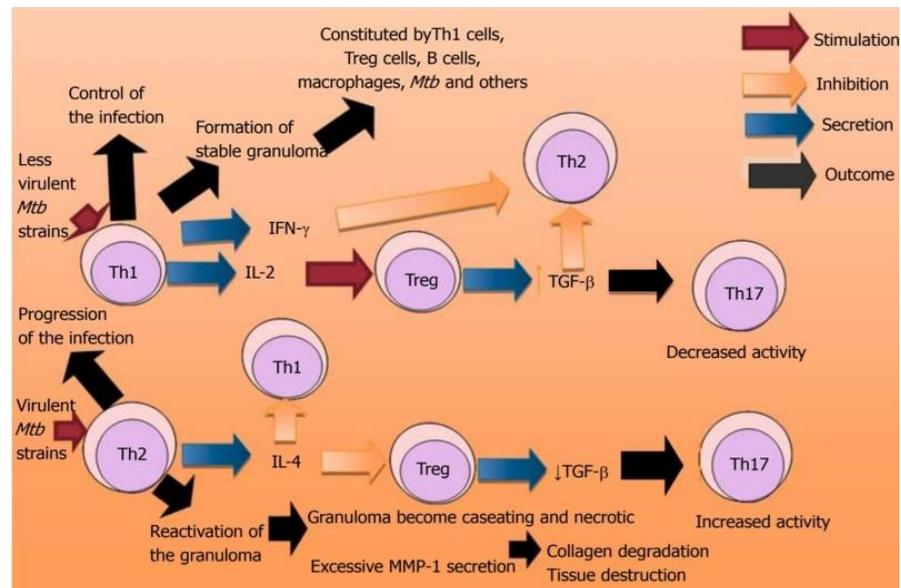
**Gambar 3.** Regulasi Respon Imun Interleukin 10 pada infeksi Mikrobakteri

Dikutip kepustakaan (32)

Pada penelitian Herrera dkk, ditemukan sitokin penekan (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) di Sampel BAC dan sputum yang diinduksi sebagai respon kekebalan *Host* terhadap *M.Tb*.<sup>38,40</sup> Penelitain Stephen dkk bahwa kondisi respon bronkoalveolar berbeda dari perifer autologus sel mononuklear darah dari segi kemampuan fungsional dan fenotipe. Infektabilitas makrofag alveolar lebih besar daripada monosit di darah tepi. Hal ini menjelaskan proses imunitas supresif di ruang bronkoalveolar selama infeksi tuberkulosis.<sup>32</sup>

### 2.3. Molekuler Resistensi Obat

Patogenesis TBRO sama dengan pada TB sensitif obat. Infeksi aktif berupa respon kekebalan imun terhadap tuberkulosis paru (TB) ditandai dengan terbentuknya granuloma di paru yang terdiri dari makrofag dan sel T teraktivasi memproduksi *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF-alfa) dan *Interferon Gamma* (IFN-Gamma) yang diperlukan untuk aktivasi fagosit dengan berbagai macam struktur granulomatosa termasuk banyaknya bakteri, lesi nekrotik (*caseating*) dan likuifikasi sentral (gambar 4). Mekanisme perkembangan lesi granulomatosa adalah dari partikel kecil dan aerosol dari *M.tuberculosis* yang mencapai alveoli melalui inhalasi kemudian menjalar ke jaringan dengan bantuan makrofag membentuk agregasi dengan sel imun.<sup>7,47</sup>



**Gambar 4.** Virulen strain menginduksi sitokin Th1

Dikutip dari kepustakaan (12)

Respon imun yang diperlukan untuk mengendalikan infeksi *M. tuberculosis* diatur oleh berbagai sitokin, kemokin dan elemen regulasi imun. Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa ekspresi berlebih dari sitokin Th2 meningkatkan keparahan TB termasuk pengamatan bahwa strain *Mtb* yang mematikan secara istimewa menginduksi ekspresi sitokin Th2 sedangkan kurang virulen strain menginduksi sitokin Th1, termasuk IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ .<sup>4749</sup>

Kaplan dan kawan-kawan menyebutkan pada kondisi immunokompeten, 90% dapat mengendalikan infeksi dan 10% diantaranya mengalami kegagalan. Hal ini karena terdapat morfologi heterogen dan distribusi basil tahan asam hanya di permukaan rongga, di granuloma dengan koneksi paten ke saluran udara terdapat banyak basil. Profil mutasi isolat strain *Mycobacterium tuberculosis* dapat mengalami perubahan genetik selama pengobatan, menyebabkan resistensi obat secara independen dalam bentuk berbeda.<sup>47</sup>

Ekspresi gen sitokin mengungkapkan bahwa kegagalan untuk mengontrol basil tidak terkait dengan penekanan sel kekebalan tubuh karena peningkatan mRNA sitokin diatur di semua lesi. Sebaliknya, tidak adanya CD4 dan Sel T CD8 tercatat di permukaan luminal rongga, mencegah interaksi langsung sel T-makrofag di situs ini, memungkinkan fagosit luminal tetap permisif untuk pertumbuhan basil. Sebaliknya, di zona perinekrotik granuloma, dua jenis sel yang terkolokalisasi dan jumlah basil secara

substansial lebih rendah, menunjukkan bahwa dalam lingkungan mikro ini populasi fagosit bakteriostatik atau bakterisida yang efisien dibuat.<sup>47</sup>

Ekspresi sitokin IL-10 selama respon imun terhadap *M. tuberculosis* muncul selama tahap selanjutnya, jika dibandingkan dengan sitokin lain yang berfungsi menekan berbagai sitokin inflamasi dan Th1.<sup>4</sup> Sel dendritik, makrofag, dan limfosit merupakan sumber utama IL-10 terdapat pada beberapa penyakit.<sup>24,51</sup>

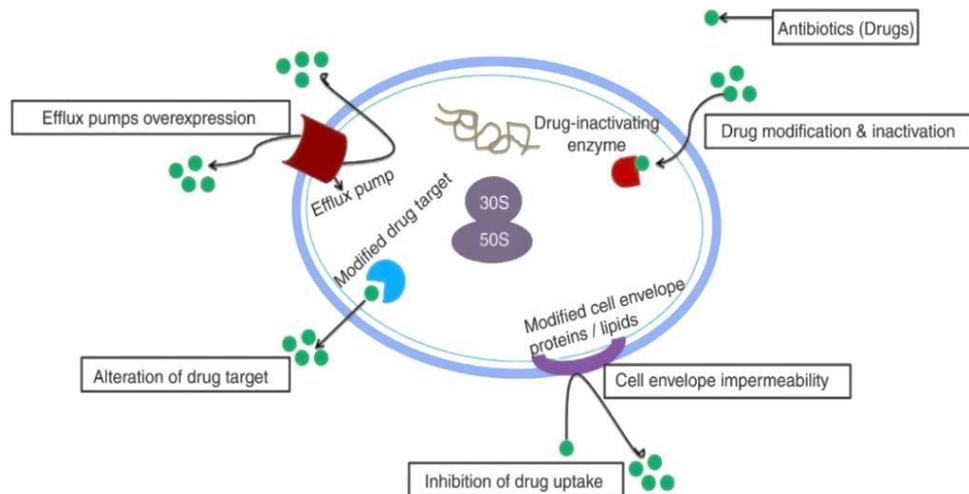
## **2.4 Mekanisme Resistensi Mikobakterium Tuberkulosis**

Nguyen dan kawan kawan menyebutkan kegagalan dalam pengobatan Tuberkulosis terjadi secara intrinsik (resistensi antibiotik tingkat tinggi yang terjadi secara alami) dan resistensi ekstrinsik antibiotik (mutasi yang baru didapat).<sup>8</sup> Berdasarkan Saeedi dan Hajoj-A terdapat beberapa mekanisme yang memfasilitasi evolusi resistensi obat pada Mikobakteri tuberkulosis, seperti evolusi kompensasi, epistasis, gangguan klonal, impermeabilitas selubung sel, *efflux pump*, degradasi dan modifikasi obat, target mimikri dan toleransi fenotipik obat (Gambar 2).<sup>9</sup>

### **2.2.1 Resistensi Intrinsik**

Mikobakterium tuberkulosis memiliki mekanisme molekuler yang memungkinkan untuk menetralkan sitotoksitas dari sebagian besar bahan kimia beracun termasuk antibiotik. Mekanisme resistensi intrinsik ini

memberikan kemampuan basil *M.tuberculosis* tidak hanya membatasi penggunaan antibiotik yang ada tetapi juga membuat pengembangan obat baru lebih sulit. Berikut adalah mekanisme yang berkontribusi dalam resistensi intrinsik *M.tuberculosis*.<sup>8,10</sup>



**Gambar 5.** Diagram skematis yang menunjukkan mekanisme resistensi obat pada *Mycobacterium tuberculosis*.

Dikutip dari kepustakaan (9)

### 1) Impermeabilitas dinding sel

Impermeabilitas dinding sel memiliki komposisi dan struktur lipid yang tidak biasa, berkontribusi terhadap virulensi dan resistensi obat secara intrinsik.<sup>8</sup> Dinding sel mikobakteri terdiri dari tiga bagian (kapsul, dinding sel dan membran sel).<sup>11</sup> Kapsul luar terdiri dari protein, glukosa dan sedikit lemak. Dinding sel terdiri dari *mycomembrane* luar (MM), *arabinogalactan* (AG) dan *inner peptidoglycan* (PG). *Mycomembrane* luar (MM) memiliki dua lapisan, bagian luar terdiri dari lipid seperti fosfolipid, *trehalose mycolates*,

*glycopeptidolipids*, *lipoglycans* dan lapisan bagian dalam tersusun dari *long chain mycolic acid (MA)*.<sup>8</sup>

Polimer peptidoglikan asam folat-arabinogalaktan membentuk lapisan hidrofobik yang berhubungan dengan lipid dan membran sitoplasma lainnya. Ruang periplasmik yang memisahkan dinding sel dari membran lipid bilayer melindungi sel dari tekanan lingkungan dan bertindak sebagai penghalang permeabilitas untuk antibiotik.<sup>8</sup> Selain itu, adanya beragam bentuk lipid membuat sel Mtb membungkus sangat tebal, sangat hidrofobik dan menghalangi difusi molekul hidrofobik termasuk antibiotik seperti rifampisin, makrolid, fluorokuinolones dan tetrasiklin.<sup>11,12,13</sup>

Fungsi hidrofobitas molekul hanya sampai batas tertentu dan melampaui batas, bahkan molekul yang sangat hidrofobik tidak dapat berdifusi dengan mudah melalui selubung sel Mtb.<sup>11</sup> Peran lipid dinding sel mikobakteri dalam mempengaruhi resistensi obat intrinsik ditunjukkan dengan baik menggunakan mutan yang rusak dalam lipid selubung sel di mana mutan ini menunjukkan peningkatan kerentanan terhadap antibiotik.<sup>8</sup>

Selain itu, struktur dan komposisi lipid cenderung mempengaruhi fluiditas dinding sel sehingga dapat mempengaruhi kerentanan obat. Cairan dalam Mtb sebagai fungsi struktur asam mikolik ditentukan oleh panjang asam mikolat dan kelompok fungsional. Setiap peningkatan fluiditas menggunakan obat membuat sel Mtb yang sebelumnya resisten menjadi rentan terhadap obat kelas lain.<sup>8</sup>

Fosfomisin antibiotik yang terjadi secara alami adalah penghambat spesifik MurA dan membentuk kovalen dengan residu sistein di situs aktif. Dengan mengubah residu sistein yang sesuai menjadi asam aspartat, Mtb menunjukkan resistensi intrinsik terhadap *fosfomycin*. *Proteins of antigen 85 complex* (Ag85) terlibat dalam sintesis *trehalose dimycolate* (TDM) yang penting untuk integritas dinding sel di Mtb. Inaktivasi gen Ag85 mempengaruhi konten mycolate dan mengubah kemampuan selubung sel Mtb. Dengan demikian, menghasilkan peningkatan kerentanan terhadap obat lini pertama dan spektrum luas lainnya antibiotik.<sup>12,14</sup>

Oleh karena itu, produksi TDM oleh Ag85 sangat penting untuk intrinsik resistensi Mtb. Inhibitor spesifik-Ag85 sendiri atau dalam kombinasi dengan antibiotik lain bisa menjadi efektif Strategi pengobatan TB. Contoh lain dari protein Mtb yang terlibat dalam integritas dinding sel termasuk GlmU, MurX, Alr, RmlC, Ddl, Pks12 dan accD6 dan mereka punya telah dibuktikan menjadi target yang menarik untuk pengembangan agen anti-TB.<sup>12,14</sup>

Porin adalah protein pembentuk pori yang terdapat pada lapisan luar dinding sel dan memfasilitasi masuknya hidrofilik senyawa, nutrisi dan molekul kecil untuk menopang Viabilitas dan replikasi Mtb.<sup>12,13,14</sup> terdapat banyak antibiotik yang hanya dapat melintasi dinding sel melalui porins. Sifat lipid dinding sel dan adanya porins berisi air dalam jumlah yang lebih rendah di dinding sel mencegah masuknya senyawa hidrofilik ke dalam bakteri sel. Meskipun Mtb mengkodekan dua porin seperti protein OmpA dan Rv1698,

peran porins dalam penyerapan antibiotik dan kerentanan belum langsung ditemukan di Mtb.<sup>12,14</sup>

## **2) Mekanisme Resistensi Khusus**

Dinding sel mikobakterial memperlambat penetrasi antibiotik, mekanisme resistensi khusus membantu mendetoksifikasi molekul obat yang berhasil mencapai ruang sitoplasma.<sup>8</sup>

## **3) Perubahan Target**

Salah satu strategi yang digunakan bakteri untuk menghindari aksi antibiotik adalah dengan memodifikasi struktur target obat sehingga mengurangi pengikatan antibiotik. Resistensi intrinsik terhadap makrolida dan linkosamid melalui mekanisme ini yaitu mengubah struktur ribosom. Ini menyebabkan menurunnya afinitas makrolida dan ribosom sehingga menurunkan aktivitas penghambatan obat pada sintesis protein.<sup>8,15</sup>

## **4) Mimikri Target**

Mimikri molekuler adalah mekanisme yang menarik yang digunakan oleh *M.tuberculosis* untuk menetralkan aksi fluorokuinolon, antibiotik yang penting dalam mengobati kasus Tuberkulosis Paru Resisten Obat. Resistensi intrinsik terhadap fluorokuinolon dikaitkan dengan protein pengulangan pentapeptide yang disebut *Mycobacterium fluoroquinolone resistensi protein A* (MfpA) yang menyerupai ukuran, bentuk dan permukaan DNA dupleks dengan struktur

3D dari DNA *double helix*. Strain resisten obat dari M.Tb mengembangkan mekanisme target mimikri untuk menghindari pembunuhan sel oleh antibiotik.<sup>8,15</sup>

### **5) Degradasi dan Modifikasi Obat**

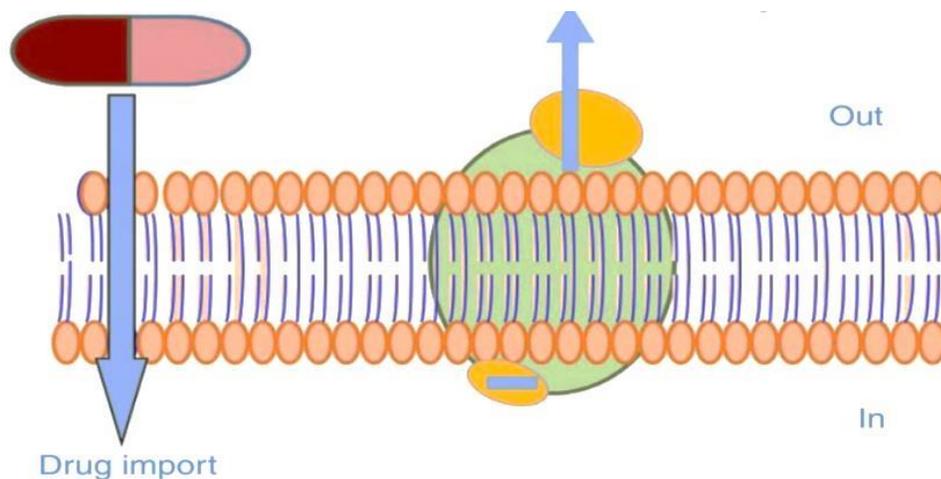
Spesies mikrobakterial juga dapat secara langsung menonaktifkan obat melalui modifikasi kimia seperti asetilasi M.tuberculosis mampu menonaktifkan aminoglikosida dengan asetilasi yang dilakukan oleh asetiltransferase (protein yang meningkatkan kelangsungan hidup intraseluler) yang dikode oleh gen Eis. Mutasi mengarah ke ekspresi berlebih dari Eis, menghasilkan resistensi level rendah terhadap kanamisin. Diantara enzim-enzim yang menonaktifkan obat,  $\beta$ -laktamase M.tuberculosis tidak lebih efektif daripada bakteri lain untuk menghidrolisis  $\beta$ -laktam, tetapi aktivitasnya ditambah dengan penetrasi lambat melintasi dinding sel dan afinitas rendah untuk mengikat penisilin membuat M.tuberculosis secara intrinsik resisten terhadap sebagian besar  $\beta$ -laktam.<sup>8,15</sup>

### **6) Pompa Efluks**

Distribusi obat anti tuberkulosis melintasi membran manusia dan bakteri mempengaruhi konsentrasi obat secara lokal dan sistemik yang menyebabkan hambatan besar dalam pengobatan TB. Suatu metode biasa digunakan oleh bakteri patogen untuk menghindari efek dari antibiotik dengan mengeluarkannya dari sitoplasma melalui pompa efluks. Protein

transmembran ini berperan penting dalam metabolisme normal dan fisiologi organisme seperti sinyal molekul di dinding sel, mengangkut racun, limbah dan transportasi nutrisi. Fungsinya dalam resistensi antibiotik mungkin bersifat sekunder karena aktivitas transportasi yang tidak spesifik.<sup>8,16,17</sup>

Obat pompa protein eflux (Gambar 3) merupakan mekanisme eflux aktif yang mengeluarkan molekul obat dengan memasuki sel bakteri.<sup>8,17</sup> Pompa pengeluaran protein ini bertanggung jawab atas resistensi intrinsik pada mikrobakteri terhadap beberapa obat anti-TB seperti fluorokuinolon, tetrasiklin, aminoglikosida. Protein ini merupakan protein yang merentang membran berperan penting dalam metabolisme bakteri, fisiologi, pengangkutan nutrisi, toksin, limbah atau molekul pemberi sinyal melalui selubung sel dan keluarnya antibiotik secara aktif dari bakteri sehingga resisten.



**Gambar 6.** Protein pompa efluks obat merupakan mekanisme eflux aktif yang mengeluarkan molekul obat yang memasuki sel bakteri

Dikutip dari kepustakaan (8)

Pompa pengeluaran obat di Mikrobakterium dapat dikelompokkan menjadi lima superfamili yaitu, (i) *ATP-Binding Cassette (ABC)* superfamili, (ii) *major fasilitator superfamili (MFS)*, (iii) *small multidrug resistance (SMR)*, (iv) *resistance-nodulation-cell division (RND)*, dan (v) *multidrug and toxic compound extrusion (MATE)*.<sup>18</sup> Pompa ABC adalah pengangkut utama menggunakan ATP sebagai sumber energi sedangkan MFS, SMR, RND dan pompa limbah MATE adalah pengangkut sekunder yang digunakan kedkuatan motif proton ( $H^+$  atau  $Na^+$ ) untuk mengeluarkan obat-obatan.<sup>8,14</sup>

### **2.2.2 Resistensi didapat (*Acquired drug resistance*)**

Resistensi obat yang signifikan secara klinis pada Tuberkulosis dapat berkembang selama pengobatan anti-TB (resistensi didapat). Bakteri mengalami resistensi antibiotik melalui mutasi atau transfer gen horizontal dimediasi melalui plasmid, elemen transposon atau fag, namun tidak terjadi pada *M.tb*. Resistensi obat di *Mtb* terutama muncul karena mutasi pada kromosom, gen yang mengkodekan target obat atau enzim pengaktif obat. Resistensi mutan obat berkembang akibat paparan terus-menerus terhadap rejimen pengobatan yang lama dan ketidakpatuhan terhadap obat rejimen. Oleh karena itu, konsentrasi obat merupakan penentu utama mutasi terkait dengan resistensi yang mengakibatkan penurunan pertumbuhan, kelangsungan hidup dan virulensi.<sup>8,9,19</sup>

Mekanisme resistensi ini dapat berkembang melalui evolusi kompensasi untuk memodulasi. Evolusi kompensasi dimediasi oleh akuisisi mutasi kedua yang meminimalkan efek merusak dari mutasi asli dan memungkinkan Mtb untuk meningkatkan kesesuaiannya dan tetap mempertahankan fenotipe resistensi. Evolusi kompensasi dapat dihasilkan dari mutasi tambahan atau alternatif yang terjadi di lokus intra atau ekstragenik.<sup>9</sup>

Mutasi kromosom (**Tabel 1**) yang terjadi secara spontan pada *Mycobacterium tuberculosis* diprediksi sebagai penyebab resistensi terhadap obat anti tuberkulosis.

**Tabel 1.** Gen yang terlibat dalam resistensi obat tuberkulosis

<b>Obat</b>	<b>Gen yang terlibat dalam resistensi obat</b>
Isoniazid	<i>Eonyl acp reductase (inhA)</i> <i>Catalase-peroxidase (katG)</i> <i>Alkyl hydroperoxidase reductase (ahpC)</i> <i>Oxydative stress regulator (OxyR)</i>
Rifampisin	<i>RNA polymerase subunit B (rpoB)</i>
Pirazinamid	<i>Pyrazinamidase (pncA)</i>
Streptomycin	<i>Ribosomal protein subunit 12 (rpsL)</i> <i>16s ribosomal RNA (rrs)</i> <i>Aminoglykocide phosphotranferase gene (strA)</i>
Etambutol	<i>Arabynosil tranferase (emb A,B dan C)</i>
Fluorokuinolon	<i>DNA gyrase (Gyr A and B)</i>

Dikutip dari kepustakaan (20)

Gambaran karakteristik mutasi yang terjadi tidak terputus, dengan demikian resistensi terhadap satu obat tidak berhubungan dengan obat lain yang tidak terkait. Sebuah kavitas biasanya berisi  $10^7$  sampai  $10^9$  basil. Jika

mutasi menyebabkan resistensi terhadap isoniazid terjadi pada sekitar 1 diantara  $10^6$  replikasi bakteri dan mutasi yang menyebabkan resistensi terhadap rifampisin terjadi pada sekitar 1 diantara  $10^8$  replikasi bakteri, kemungkinan mutasi spontan yang menyebabkan resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin adalah  $10^6 \times 10^8 = 1$  diantara  $10^{14}$ . Jumlah ini tidak dapat ditemukan meskipun pada pasien dengan kavitas yang luas, hal ini menyebabkan terjadinya resistensi ganda baik terhadap Isoniazid maupun Rifampisin. Berdasarkan fakta bahwa mutasi tidak terputus, maka hal ini yang menjadi dasar terpai anti-tubekulosis.<sup>20, 21,23, 24</sup>

Terdapat beberapa mutasi yang terjadi pada *Mycobacterium tuberculosis* yaitu; *rpoB* (rifampisin), *katG* dan *ribosomal binding site of inhA* (isoniazid), *gyr A* dan *gyr B* (ofloksasin), dan *rpsL* dan *rrs* (streptomisin). Mani dkk menganalisa mutasi *M. tuberculosis* yang resisten terhadap 44 macam obat dan 7 obat yang sensitif, yang diisolasi dari beberapa bagian di India. Diambil pada *regio 81-bp rifampisin resistant determining region* (RRDR) dari gen *rpoB* melalui *sequencing* DNA. Terdapat 53 mutasi dengan 18 bentuk yang berbeda, 17 terjadi titik mutasi dan satu delesi, yang diteliti pada 43 dari 44 isolat yang resisten.<sup>20</sup>

Tiga mutasi baru dan tiga alel baru dalam RRDR, serta dua mutasi baru di luar RRDR. Penelitian ini menunjukkan bahwa meskipun terjadi mutasi tertentu secara luas, namun besarnya polimorfisme yang terdapat pada suatu lokus menunjukkan perbedaan secara umum strain *M. tuberculosis* yang

resisten obat pada region ini. Selanjutnya, diteliti bahwa resistensi terhadap Rifampisin penting untuk diperiksa pada *M. tuberculosis*.<sup>20</sup>

## **2.5. Diagnosis Tuberkulosis Paru Resisten Obat**

Diagnosis TBRO ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan obat dengan metode standar yang tersedia di Indonesia. Uji kepekaan obat ini bertujuan untuk menentukan ada atau tidaknya resistensi *M. Tuberculosis* terhadap OAT. Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *M. Tuberculosis* dilakukan dengan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode konvensional dan metode cepat (*rapid test*). Berdasarkan petunjuk teknis penatalaksanaan tuberkulosis Resistan Obat di Indonesia tahun 2020 tentang penegakkan diagnosis TB resisten obat antara lain.<sup>25,26</sup>

### **2.5.1 Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler**

Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) dengan alat *Xpert MTB/RIF* merupakan metode tes cepat (*rapid test*) amplifikasi asam nukleat secara otomatis untuk deteksi bakteri *M. tuberculosis* kompleks dan gen resistansi terhadap rifampisin (*rpoB*). Hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam waktu kurang lebih 2 jam. Menurut Du dan kawan kawan *Gen Expert* digunakan untuk *real time* PCR (*Polymerase Chain Reaction*) amplifikasi asam nukleat yang dapat digunakan untuk mendeteksi *M. Tuberculosis* disertai uji resistensi terhadap Rifampisin (RIF). Hasil pemeriksaan TCM terdiri dari

MTb terdeteksi dengan hasil Rifampisin, MTb tidak terdeteksi atau hasil “negatif, Hasil gagal yaitu invalid, no result, atau error”<sup>25</sup>

### **2.5.2 Pemeriksaan Mikroskopis**

Pemeriksaan mikroskopis Basil Tahan Asam (BTA) dilakukan dengan pewarnaan *Ziehl-Neelsen*. Pemeriksaan ini merupakan bagian dari uji kepekaan yang dilakukan segera setelah pasien terkonfirmasi TB Rifampisin Resistan sebelum pasien memulai pengobatan TBRO. Selain itu, pemeriksaan mikroskopis juga dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan biakan follow up selama masa pengobatan yang dilakukan sesuai jadwal. Hasil pemeriksaan mikroskopis berupa hasil positif (dengan gradasi scanty, 1+, 2+, 3+) serta hasil negatif. Interpretasi hasil pemeriksaan mikroskopis dapat dilihat pada dokumen Petunjuk Teknis Pemeriksaan Mikroskopis TB.<sup>24</sup>

### **2.5.3 Pemeriksaan Biakan**

Pemeriksaan biakan bertujuan untuk menumbuhkan dan mengidentifikasi kuman MTb menggunakan media padat (*Lowenstein Jensen / LJ*) atau media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube / MGIT*). Pemeriksaan biakan merupakan metode konvensional digunakan untuk uji kepekaan terhadap OAT lini pertama dan OAT lini kedua.<sup>27</sup> Masing-masing metode tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan. Biakan menggunakan media padat relatif lebih murah dibanding media cair tetapi memerlukan waktu yang lebih lama yaitu 3-8 minggu. Sebaliknya bila menggunakan media cair hasil biakan

sudah dapat diketahui dalam waktu 1-2 minggu tetapi memerlukan biaya yang lebih mahal. Purohuit dkk mengungkapkan penggunaan media kultur cair (MGIT) meningkatkan kecepatan hasil sebesar 10% dibandingkan media konvensional padat LJ.<sup>28</sup> Hasil pemeriksaan biakan dengan media padat adalah hasil positif (dengan gradasi) maupun negatif, sedangkan hasil pemeriksaan biakan dengan media cair adalah hasil positif (tanpa gradasi) dan negatif.

#### **2.5.4 Pemeriksaan Uji Kepekaan secara Fenotipik**

Uji kepekaan *M. tuberculosis* kompleks dilakukan untuk mengetahui adanya resistansi kuman *Mtb* terhadap OAT. Pemeriksaan laboratorium untuk uji kepekaan *M. tuberculosis* complex dilakukan dengan metode standar yang tersedia di Indonesia yaitu metode fenotipik dan metode genotipik. Metode fenotipik menggunakan media padat (LJ) maupun cair (MGIT). Saat ini, pemeriksaan uji kepekaan secara konvensional dalam Program Penanggulangan TB hanya dilakukan menggunakan media cair (MGIT). Pemeriksaan ini harus dilakukan oleh laboratorium yang sudah tersertifikasi oleh laboratorium rujukan nasional TB. Program TB menggunakan paket standar uji kepekaan yang menguji 5 (lima) obat berikut INH (dosis rendah dan dosis tinggi), Ofloksasin / Levofloksasin, Kanamisin, Kapreomisin, Moksifloksasin (dosis rendah dan dosis tinggi).<sup>24,25</sup> Uji kepekaan terhadap etionamid/protionamide dapat disimpulkan dari hasil uji

kepekaan molekuler terhadap INH yaitu adanya mutasi pada gen *inhA* dengan LPA lini satu. Uji kepekaan fenotipik terhadap sikloserin/terizidone, etambutol, etionamid/prothionamide, imipenem/meropenem dan PAS tidak dikerjakan karena reliabilitasnya rendah.<sup>25</sup>

### 2.5.5 Pemeriksaan LPA Lini Dua

*Line Probe Assay* (LPA) Dikenal sebagai *Hain Lifescience GenoType MTBDR plus VER 2.0* (LPA lini pertama) dan *MTBDRsl VER 2.0* (LPA lini kedua). *Line probe assay* (LPA) merupakan metode tes cepat (*rapid test*) salah satu uji kepekaan menggunakan metode genotipik dengan mendeteksi adanya *M.Tuberculosis* disertai resisten terhadap RIF dan INH melalui identifikasi adanya mutasi pada gen *rpoB*, *katG* dan *inhA*. *Line Probe Assay* (LPA) lini pertama dapat mendeteksi resistansi terhadap obat rifampisin (*rpoB*), isoniazid (*inhA* dan *katG*) dan ethionamide/ prothionamide (*inhA*), sedangkan LPA lini kedua untuk mendeteksi resistansi pada obat golongan flurokuinolon (*gyrA* dan *gyrB*) dan obat injeksi TB lini kedua (*eis* dan *rrs*). Hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu kurang lebih 24-48 jam tergantung sarana dan sumber daya yang ada.<sup>29</sup>

Pada tahun 2008, WHO telah menyetujui penggunaan LPA untuk diagnosis TBRO. Hal ini disebabkan LPA secara keseluruhan menunjukkan akurasi yang tinggi untuk mendeteksi resistensi RIF serta memiliki spesifisitas tinggi untuk deteksi resistansi INH dengan sensitivitas yang baik. Akurasi LPA

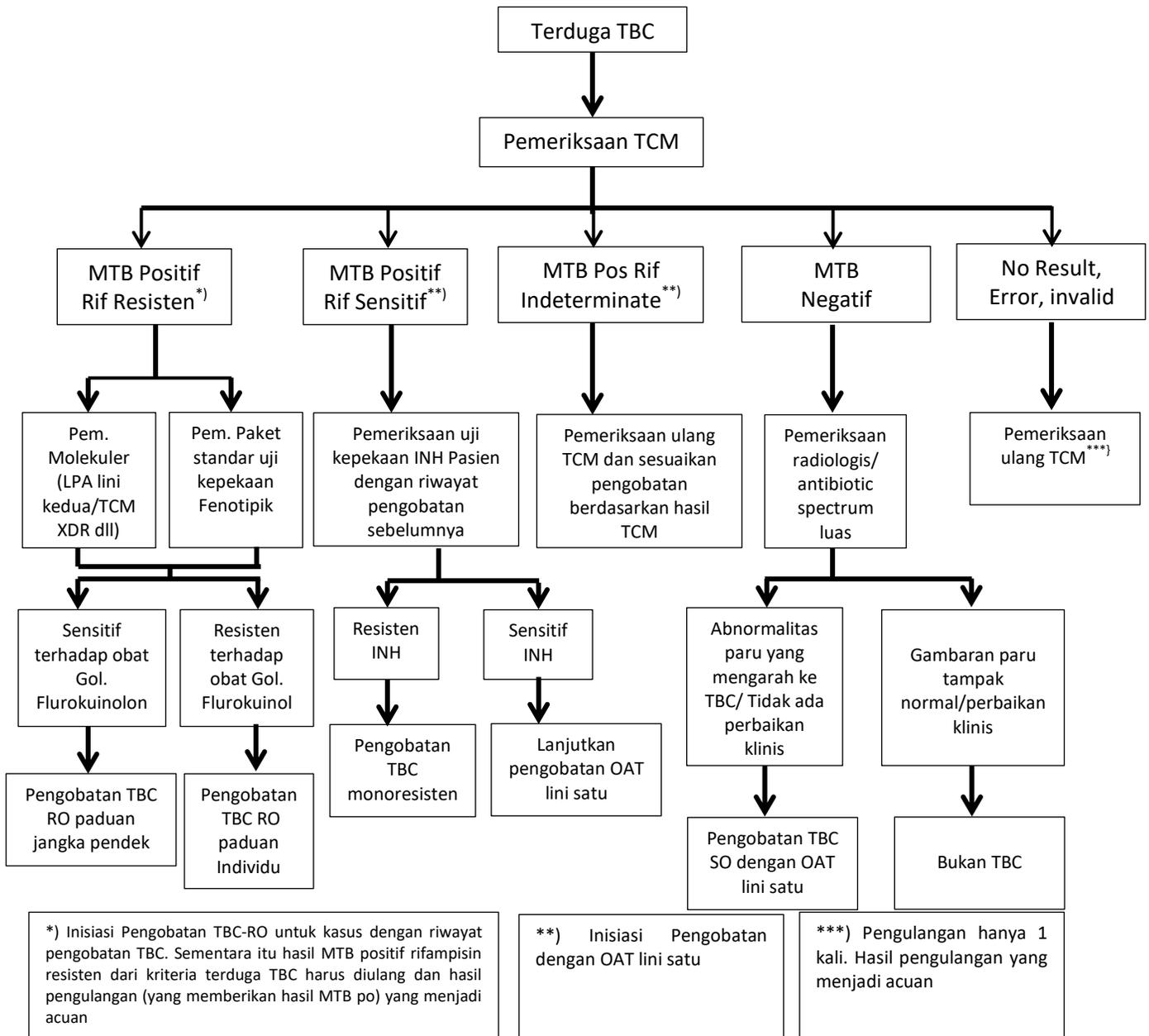
untuk deteksi *M. tuberculosis* pada spesimen BTA-positif tinggi, tetapi di bawah optimal pada sampel negatif.<sup>30</sup> Saat ini program TB hanya menggunakan LPA lini kedua. Hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu kurang lebih 48 jam. Laboratorium LPA akan melakukan pemeriksaan LPA sebanyak satu sampai dua kali dalam seminggu agar lebih efisien, sehingga *Turn Around Time* (TAT) pemeriksaan LPA adalah 2-5 hari kerja.

Hasil pemeriksaan LPA dapat menunjukkan: antara lain *Mycobacterium tuberculosis detected* atau *Mycobacterium tuberculosis not detected*, Sensitif atau resistan fluorokuinolon (levofloksasin, moksifloksasin dosis rendah, dan moksifloksasin dosis tinggi), sensitif atau resistan obat injeksi lini kedua (kanamisin, amikasin dan kapreomisin).<sup>30</sup>

## **2.6 Alur Diagnosis Tuberkulosis Paru Resistan Obat**

Diagnosis TB resistan obat dipastikan berdasarkan uji kepekaan *M. tuberculosis* kompleks, baik menggunakan metode fenotipik maupun genotipik. Perubahan penegakkan dalam diagnosis TBC dan TBC RO yang harus dilakukan sedini, lebih akurat untuk semua jenis, tipe penyakit TBC serta deteksi yang cepat. Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor HK.02.02/III/1/936/2021, Perubahan Alur Diagnosis dan Pengobatan Tuberkulosis di Indonesia yang telah direkomendasikan oleh WHO tahun 2020 dalam buku *WHO operational handbook on tuberculosis-module 3: rapid diagnostics for tuberculosis*. Tes Cepat Molekuler merupakan alat diagnosis utama yang digunakan untuk penegakkan Tuberkulosis (**Tabel 2**).<sup>31</sup>

Tabel 2. Alur diagnosis Tuberkulosis



Dikutip dari Kepustakaan (25)

Jumlah spesimen dahak yang diperlukan untuk pemeriksaan TCM sebanyak 2 (dua) dahak dengan kualitas yang bagus. Kualitas dahak yang baik adalah dahak mukopurulen. Jumlah spesimen dahak yang diperlukan untuk pemeriksaan TCM sebanyak 2 (dua) dahak dengan kualitas yang bagus. Kualitas dahak yang baik adalah dahak mukopurulen dengan volume 3-5 ml. Dahak dapat berasal dari pengambilan Sewaktu-Pagi, Pagi-Sewaktu maupun Sewaktu-Sewaktu dengan syarat jarak pengambilan minimal 2 jam. Satu dahak diperiksa TCM, satu dahak lain akan disimpan jika diperlukan pengulangan TCM yaitu pada hasil *indeterminate*, *invalid*, *error*, *no result*, serta pada hasil Rif Resistan pada kelompok risiko rendah TBRO.<sup>31</sup>

Berdasarkan faktor risiko kejadian TBRO, terdapat kelompok risiko tinggi TB RO (berasal dari kriteria terduga) dan risiko rendah (berasal dari selain kriteria terduga). Pasien dengan hasil Mtb Resistan Rifampisin dari kelompok risiko rendah TBRO harus dilakukan pemeriksaan TCM ulang menggunakan dahak kedua yang berkualitas baik di fasyankes TCM asal.

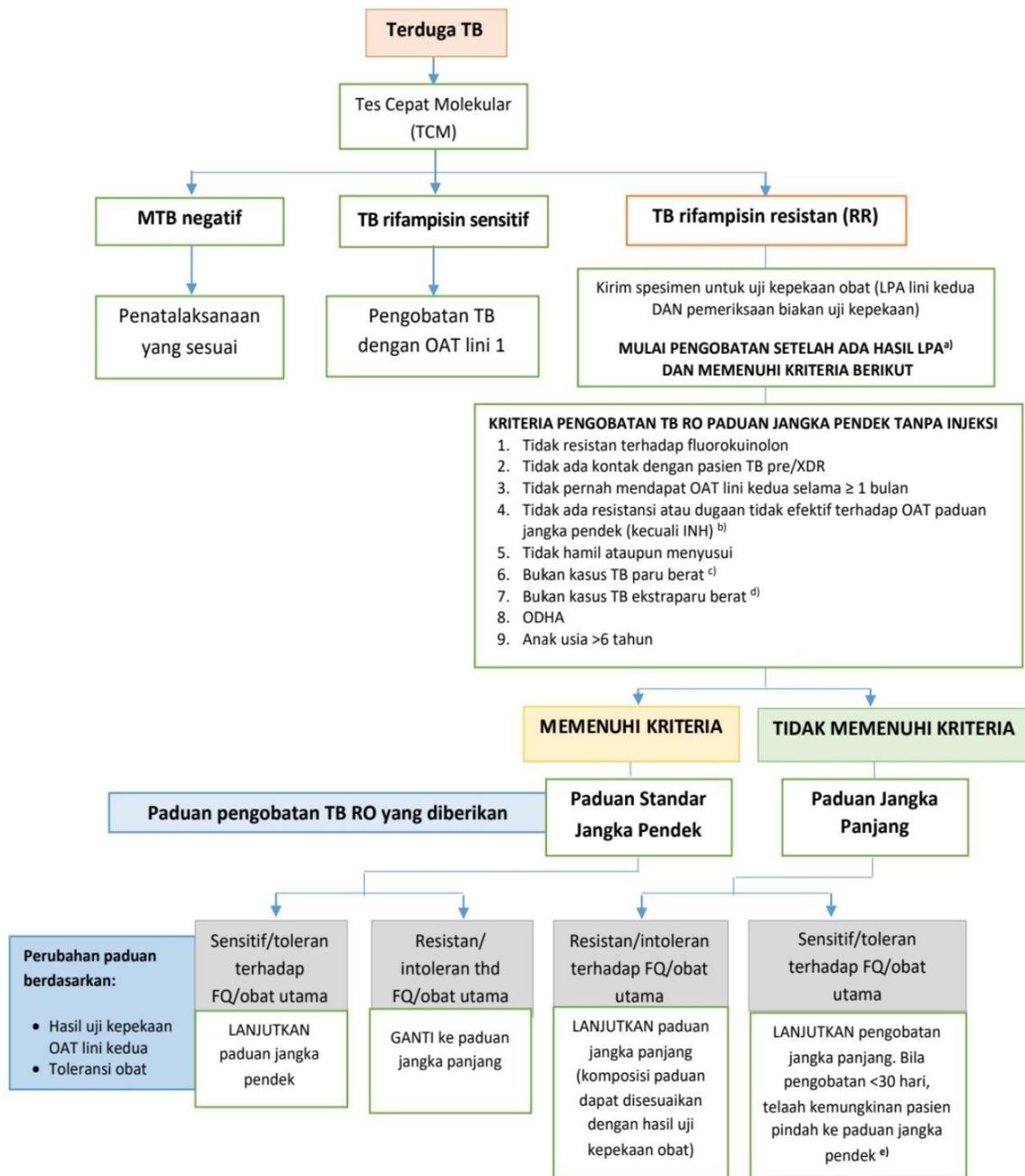
## **2.7 Evaluasi pengobatan Tuberkulosis Paru Resistan obat**

Pengobatan TBRO terdapat 2 pilihan berdasarkan rekomendasi WHO yang terakhir yaitu paduan jangka pendek dan paduan jangka panjang atau disebut juga sebagai paduan individual. Beberapa kriteria untuk penggunaan paduan jangka pendek pada TBRO antara lain hasil TB rifampisin resisten (TB-RR) berdasarkan *geneXpert* dan tidak ada bukti resisten terhadap fluorokuinolon dan atau obat TB injeksi lini kedua, tidak ada

kontak dengan pasien TB pre/XDR, tidak pernah mendapat pengobatan OAT lini kedua selama  $\geq 1$  bulan, tidak terapat intoleransi terhadap obat-obat pada paduan jangka pendek, tidak hamil dan bukan kasus TB ekstra paru berat. Berdasarkan Peraturan kemeterian kesehatan 2019, pasien yang tidak memenuhi kriteria pemberian pengobatan jangka pendek maka selanjutnya akan mendapat pengobatan dengan paduan individual. Tahap Awal pada pengobatan paduan jangka pendek diberikan setiap hari selama 4-6 bulan.<sup>25</sup>

Evaluasi pengobatan dengan hasil konversi. Menurut Buku petunjuk teknis penatalaksanaan tuberkulosis resistan obat di Indonesia tahun 2020, definisi konversi ialah bila terjadi perubahan hasil pemeriksaan mikroskopis atau biakan sputum dari positif menjadi negatif, pada 2 kali pemeriksaan berturut-turut dengan jarak 30 hari. Hasil pemeriksaan negatif pertama merupakan waktu konversi. Waktu konversi BTA diperlukan untuk menentukan lama tahap awal pengobatan jangka pendek. Durasi pengobatan adalah 9-11 bulan dengan tahap awal 4 bulan (bila terjadi konversi BTA pada atau sebelum bulan keempat) dan tahap lanjutan selama 5 bulan.<sup>25</sup>

**Tabel 3.** Alur pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat (TBRO)



Dikutip dari kepustakaan (25)

Pasien dengan hasil pemeriksaan BTA atau biakan awal negatif dapat diberikan tahap awal selama 4 bulan. Bila belum terjadi konversi pada bulan keempat, tahap awal pengobatan dapat diperpanjang sampai bulan kelima atau bulan keenam (tergantung pada waktu konversi BTA). Pemeriksaan LPA lini kedua dan uji kepekaan obat harus diulang bila hasil BTA pada bulan keempat masih positif. Bila tidak terjadi konversi BTA pada bulan keenam, pengobatan paduan jangka pendek harus dihentikan dan hasil pengobatan pasien dicatat sebagai gagal pengobatan.<sup>25</sup>

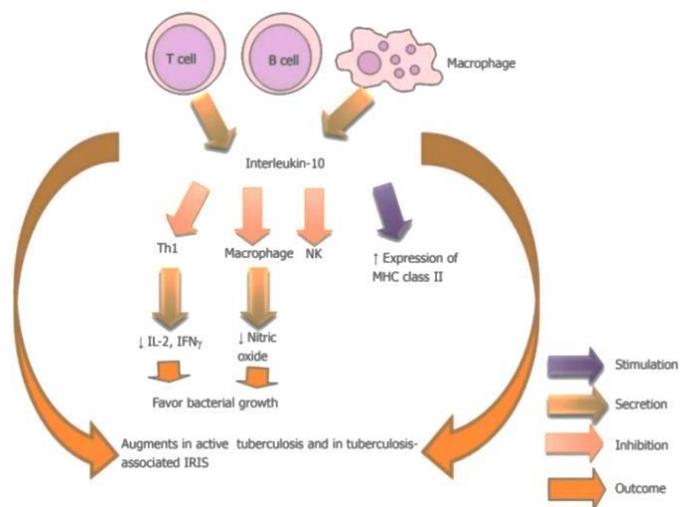
Bila pasien sudah mengalami konversi biakan, maka durasi pengobatan jangka panjang dapat dilanjutkan dengan menghitung bulan pengobatan yang sudah dijalani (misalnya pasien sudah berobat 3 bulan dan konversi pada bulan ke-2, maka lanjutkan pengobatan sampai mencapai durasi total 18 bulan). Bila pasien belum mengalami konversi biakan, maka pengobatan dengan paduan jangka panjang harus dimulai dari awal.<sup>25</sup>

## **2.8 INTERLEUKIN 10**

Interleukin 10 atau *cytokines synthesis inhibitory factor* merupakan anggota dari *4-helix bundle family* sitokin, protein yang larut dan terdiri dari 160 asam amino dengan berat molekul sekitar 18kD. Interleukin 10 (IL-10) terdiri dari dua ikatan disulfide intramolekul dan bersifat labil lebih didominasi oleh struktur alfa helix merupakan bagian IL-2, IL-4, IFN-gamma. Gen pengkode IL-10 terletak pada kromosom 1(1q31-1q32). Polimorfisme IL-10 -

1082 G/A (rs 1800896), -819 C/T (rs 1800871) dan -592 C/A (rs 1800872) di regio proksimal mempengaruhi transkripsi mRNA IL-10 dan ekspresi dari IL-10 secara *in vitro*.<sup>53</sup>

Interleukin 10 diproduksi oleh berbagai macam sel berasal dari hematopoietik dan non hematopoietik yang ekspresinya diatur secara transkripsi maupun pada tingkat stabilitas mRNA.<sup>53</sup> Produksi sitokin IL-10 dikendalikan pada tingkat transkripsional. Tingkat aktivasi transkripsi gen bergantung pada ikatan faktor regulator dengan pengenalan sekuensi spesifik pada promoter.<sup>54,55</sup> Sekresi sitokin ini berasal dari sel T helper 2(Th2), sel B, subset dari sel T regulator (*Treg*) (Tr1,Th1 dan Th17), monosit, makrofag, sel mast, sel eosinofil, keratonosit hepatosit, sel epitel, sel astrodit.<sup>37,56</sup> Sel Th1 dan sel Th17 mampu memproduksi IL-10 melalui mekanisme stimulus kuat sel B sumber penting penyakit menular sebagai mekanisme homeostatis untuk mencegah aktivasi sel yang tidak terkontrol.<sup>57,58</sup>



**Gambar 7.** Interleukin 10 (stimulasi, Sekresi, Inhibisi)  
Dikutip dari kepustakaan (12)

Sel B berpotensi menjadi sumber utama IL-10, seperti juga beberapa granulosit termasuk eosinofil dan sel mast (gambar 7). Sumber sel non-imun dari IL-10 termasuk keratinosit, sel epitel, dan bahkan sel tumor.<sup>53</sup> Sel T CD8<sup>+</sup>, Monosit, makrofag dan beberapa subset *dendritic cell* (DC) menstimulasi produksi IL-10 melalui *Ligan Toll-like receptor* (TLR2). Aktivasi *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK) *ekstraseluler signal-regulated kinase* (ERK) melalui regulasi makrofag yang menyebabkan produksi tinggi IL-10.<sup>59,60</sup>

Petrolani dan kawan kawan tahun 1999 menyatakan bahwa TNF alfa, IL-6, IL-12, IFN, glukokortikoid, adrenalin, prostaglandin E, penyakit paru lain (PPOK) dapat meningkatkan regulasi sintesa IL-10 dari sel makrofag dan sel T. Interleukin 10 menunjukkan aktivitas imuno stimulator dimulai sejak IL-10 meningkatkan proliferasi dan aktivitas sitosolik sel limfosit T serta merangsang kemotaktan. Secara bersamaan dikatakan bahwa IL-10 dapat merangsang aktivasi sel Natural Killer dan meningkatkan rangsangan IL-2 terhadap proliferasi sel NK serta sitotosisitas dan pengeluaran sitokin lain. Interleukin 10 (IL-10) merupakan sitokin yang potensial terhadap proliferasi dan faktor diferensiasi terhadap limfosit B dalam mempromosikan sintesa IgM, IgG dan IgA. Semua peran tersebut merupakan tugas IL-10 dalam meningkatkan regulasi reseptor ekpresi dalam monosit disamping meningkatkan *antibody-mediated cellular cytotoxicity*.<sup>61,62</sup>

Dalam konsentrasi yang rendah aktivitas IL-10 hampir sama dengan glukokortikoid dengan menurunkan ekpresi CD40 dan mempercepat

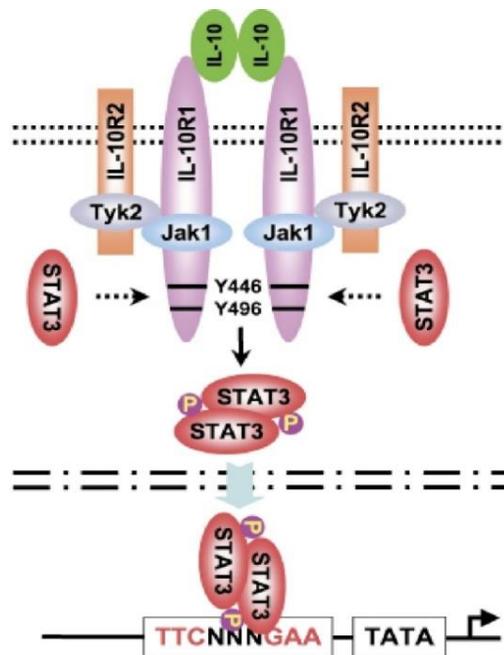
kematian sel eosinofil. Walaupun sampai sekarang efek IL-10 terhadap terjadinya apoptosis masih kontroversial. Namun menurut Petrolani, IL-10 dapat memperbesar harapan hidup sel dengan cara meningkatkan protein apoptosis Bcl2. Interleukin 10 tidaklah merupakan sitokin yang khusus/ senyawa berasal dari Th2 dan gambaran ekspresinya lebih menyerupai IL-6 daripada IL-4 atau IL-5. Hampir sebagian besar proses inflamasi, golongan sel monosit merupakan sumber terbesar dari IL-10. Interleukin 10 dapat diinduksi oleh kuman – kuman patogen yang akan mengaktivasi monosit maupun makrofag seperti halnya komponen dinding bakteri, parasit intra seluler, jamur, immunodefisiensi pada manusia, kondisi stress seluler.<sup>59,37</sup>

Sitokin IL-10 merupakan regulator utama dari respons imun alamiah dan respons imun adaptif. Pengaruh langsung IL-10 pada sel T *cluster of differentiation* (CD)<sup>4+</sup> antara lain menghambat ekspresi IL-2, *Tumor Necrotizing Factor* (TNF)- $\alpha$ , IL-5, dan reseptor kemokin (CXCR)-4. Aktivasi sel T karena IL-10 memicu non-responsivitas atau anergi yang tidak dapat dilawan oleh stimulasi IL-2. Sitokin IL-10 juga memicu sel B dengan meningkatkan ekspresi molekul *major histocompatibility* (MHC) kelas II dan meningkatkan kemampuan untuk bertahan hidup.<sup>63</sup> Sitokin IL-10 menghambat fagositosis dan *microbial killing*. Hambatan *microbial killing* oleh IL-10 melalui pembatasan produksi ROS dan RNS. Maturasi fagosom dihambat oleh IL-10 pada respons imun alamiah terhadap *M. tuberculosis*. Hambatan maturasi fagosom meningkatkan daya tahan dan pertumbuhan *M. tuberculosis*.<sup>63,64</sup>

Interleukin 10 (IL-10) merupakan sitokin immunosupresif yang dapat menghambat produksi sitokin dan kemokin pro inflamasi, menjaga respon imun, mencegah peradangan yang berlebihan yang dipicu oleh patogen, menekan perkembangan penyakit dan memainkan peran pertahanan sentral. Sel Tr1 muncul di perifer ketika sel T CD4<sup>+</sup> naif diaktivasi oleh toleransi *Antigen Presenting Cell* (APC) dengan adanya IL-10. Sel Tr1 yang dihasilkan mengatur respons imun dengan mengeluarkan IL-10 dan mengubah *Growth Factor b* (TGF-b) dan memiliki kapasitas untuk menekan respons sel T naif dan memori in vivo dan in vitro.<sup>66</sup> Sel Tr1 secara khas menghasilkan produksi sangat banyak IL-10 dan salah satu mediator sel T utama dari regulasi kekebalan yang bergantung pada sitokin.<sup>63</sup>

Reseptor fungsional untuk IL-10 terdiri dari heterodimer antara IL-10R1 dan IL-10R2, bersama dengan reseptor interferon yang merupakan bagian dari keluarga reseptor sitokin kelas II.<sup>53</sup> Sitokin dalam kelompok ini memiliki aktivitas biologis yang berbeda, sebagian besar ditentukan oleh sel yang memproduksi sitokin, sel yang meresponsnya, dan lingkungan yang terpengaruh tempat mereka tidak dapat dilepaskan IL-10R1 mengikat IL-10 dengan afinitas yang relatif tinggi (50-200 pM), dan perekrutan IL-10R2 ke kompleks reseptor hanya membuat kontribusi marginal untuk pengikatan ligan. Namun, keterlibatan reseptor kedua ini ke kompleks memungkinkan transduksi sinyal mengikuti pengikatan ligan. Jadi, reseptor fungsional terdiri dari dimer heterodimer IL-10R1 dan IL-10R2.<sup>45,54</sup>

Sitokin ini memiliki kelompok genom intron-ekson (urutan nukleotida dalam rantai RNA) yang serupa, mengikat penerima dengan struktur serupa dalam beberapa komponen serta semua *activate Janus kinase* (JAK) / transduser sinyal dan *signal transducer and activator of transcription* (STAT) (**Gambar 8**).<sup>54</sup> Deskripsi lebih rinci dari masing-masing sitokin individu ini dapat ditemukan di tempat lain. Sitokin dalam kelompok ini memiliki aktivitas biologis berbeda, sebagian besar ditentukan oleh sel yang memproduksi sitokin, sel yang meresponsnya, dan lingkungan kekebalan tempat mereka dilepaskan.<sup>67</sup>



**Gambar 8.** Jalus tirosin kinase JAK1 dan Tyk2 berasosiasi dengan ekor sitoplasma reseptor dan fosforilasi residu tirosin dalam IL-10R1, yang direkrut STAT3.

Dikutip dari kepustakaan (54)

Sebagian besar sel hematopoietik secara konstitutif mengekspresikan tingkat IL-10R1 yang rendah dan ekspresi reseptor seringkali dapat diatur secara cepat oleh berbagai rangsangan. Sel non-hematopoietik seperti fibroblas dan sel epitel, juga dapat merespons rangsangan dengan meningkatkan IL-10R1. Interleukin 10 reseptor 2 (IL-10R2) diekspresikan pada sebagian besar sel dan oleh karena itu sejumlah besar sel yang beragam memiliki kemampuan untuk mengikat dan mengonsumsi IL-10. Hal ini merupakan masalah untuk pemberian terapeutik rekombinan IL-10 (rIL-10), karena banyak sitokin dapat dialihkan ke sel non-imun sehingga mengurangi dosis efektif yang diberikan. Efek ini hampir pasti berkontribusi pada keberhasilan marginal dari beberapa uji klinis awal di mana IL-10 diberikan secara subkutan di lokasi distal ke lokasi inflamasi.<sup>45,46</sup>

Pengikatan IL-10 ke kompleks reseptor mengaktifkan *Janus tirosin kinase*, JAK1 dan Tyk2 terkait dengan IL-10R1 dan IL-10R2 dimana masing-masing untuk memfosforilasi ekor sitoplasma reseptor. Hal ini menghasilkan perekrutan STAT3 ke IL-10R1 Situs perekrutan STAT3 dipertahankan antara reseptor manusia dan murine dan digunakan bersama oleh reseptor perekrutan STAT3 lainnya, termasuk gp130, IL-20R1, dan IL-22R1. Homodimerisasi STAT3 menghasilkan pelepasannya dari reseptor dan translokasi homodimer STAT ke dalam nukleus, di mana akan mengikat elemen pengikat STAT dalam promotor berbagai gen. Salah satu gen ini adalah IL-10 itu sendiri, yang diatur secara positif oleh STAT3. Signal transducer and activator of transcription 3 juga mengaktifkan penekan

pensinyalan sitokin 3 (suppressor of cytokine signaling 3/SOCS3), yang mengontrol kualitas dan kuantitas aktivasi STAT.<sup>47</sup>

*Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3)* diinduksi oleh IL-10 dan memberikan efek regulasi negatif pada berbagai gen sitokin. Yang penting, IL-10R tidak memiliki situs pengikatan SOCS dan oleh karena itu tidak tunduk pada regulasi oleh SOCS3 bahwa reseptor sitokin lain mungkin.<sup>47</sup> Protein SOCS mengandung dua domain utama antara lain domain Src Homology 2 (SH2) yang mengikat substrat dan kotak Socs yang kompleks dengan longin Band C, cullin dan Rbx2, untuk membentuk ligase ubiquitin E3. Telah dijelaskan bahwa setelah SOCS mengikat substrat mereka melalui domain SH2, aktivitas E3 mengarahkan substrat untuk ubiquitination dan degradasi yang dimediasi proteasome. Namun, bukti langsung yang mendukung degradasi ini masih kurang dan tidak ada bukti bahwa SOCS3 dapat mengikat reseptor IL-10 dan mengarahkannya ke degradasi.<sup>47,49</sup>

Jalur phosphoinositide 3-kinase (PI3K) diaktifkan oleh IL-10. Sebuah EpoR yang direkayasa yang mengaktifkan STAT3 mengaktifkan respons anti-inflamasi yang identik dengan IL-10, tetapi STAT3 lainnya mengaktifkan reseptor, seperti IL-6R, gagal untuk menggunakan respon anti-inflamasi. Aktivasi STAT3 diperlukan tetapi tidak cukup untuk aktivitas anti-inflamasi IL-10.<sup>47</sup>

Regulasi diferensial pensinyalan oleh protein SOCS juga dapat berkontribusi pada perbedaan antara IL-6 dan IL-10R.<sup>65</sup> Beberapa kelompok telah menunjukkan bahwa pengobatan IL-10 menghasilkan pengurangan

aktivasi faktor-kB (NF-kB) nuklir sebagai respons terhadap berbagai rangsangan yang berbeda, meskipun efek ini mungkin spesifik untuk tipe sel.<sup>63</sup> Hal ini dapat terjadi melalui penekanan aktivitas inhibitor NF-kB (IkB) kinase (IKK) oleh IL-10, yang mengakibatkan retensi subunit NF-kB dalam sitoplasma. IL-10 juga dapat menghambat translokasi NF-kB ke nukleus dan pengikatan DNA, dan penghambatan ini mungkin spesifik untuk subunit p65, menghasilkan induksi preferensial dari monomer dan homodimer p50.<sup>68</sup> Penghambatan NF-kB oleh IL-10 akan menjelaskan sejumlah besar gen respon imun yang kurang responsif terhadap rangsangan setelah pengobatan IL-10.<sup>63</sup>

Aktivasi NF-kB yang rusak juga akan mencegah pematangan sel dendritik (DC) dan mengurangi fungsionalitas *antigen-presenting cell* (APC), yang keduanya dikaitkan dengan IL-10. Dalam monosit manusia, penghambatan IL-10 mungkin tidak bekerja pada tingkat penghambatan NF-kB, dan oleh karena itu mekanisme molekuler lain mungkin ikut terlibat. Kemungkinan ini mungkin termasuk penghambatan MAPK dan / atau aktivasi PI3K / AKT penghambat jalur.<sup>69</sup>

Beberapa jenis Treg berbeda pada manusia termasuk subset khusus dari CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup> ganda negatif, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-</sup>, sel gamma T dan *Natural Killer cell* (NKT). Dua jenis utama Treg CD4<sup>+</sup> yang dapat dimanipulasi secara terapeutik pada penelitian manusia yaitu *forkhead box protein 3* (FOXP3)<sup>+</sup> Tregs dan interleukin-10 (IL-10) produk Treg tipe 1 (sel Tr1).<sup>63</sup>

Supresi oleh sel T regulasi (Tr) sangat penting untuk induksi toleransi perifer. Banyak jenis sel CD4<sup>+</sup> Tr telah dideskripsikan dalam sejumlah sistem, dan meskipun mekanisme tepat yang memediasi efeknya masih belum ditentukan, sudah jelas bahwa dapat menekan respons imun melalui interaksi sel-sel dan / atau produksi sel. interleukin-10 (IL-10) dan mengubah faktor pertumbuhan- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Sel T regulator (Tr1) tipe 1 ditentukan oleh kemampuannya untuk menghasilkan IL-10 dan TGF- $\beta$  tingkat tinggi dan sitokin ini memediasi kemampuannya untuk menekan respon imun patologis dalam pengaturan transplantasi, alergi dan penyakit autoimun. Aktivitas sel Tr1 tidak selalu bermanfaat, dan mereka juga dapat menekan respon imun terhadap antigen dari tumor dan patogen.<sup>60,63</sup>

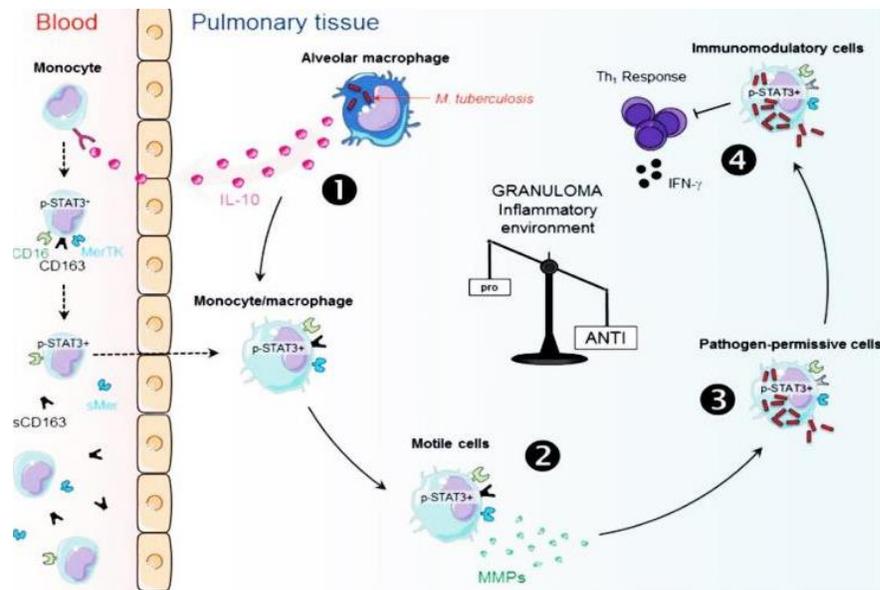
Secara *in vivo*, diferensiasi sel Tr1 kemungkinan besar dikendalikan oleh sel dendritik tertentu yang mendorong produksi IL-10 dan dapat mengekspresikan molekul kostimulatori tolerogenik. Bagian lain dari sel CD4 + Tr ditentukan oleh ekspresi konstitutif CD25, dan meskipun CD4 + CD25 + Tr ini sel tampaknya menekan melalui mekanisme yang ada.<sup>62</sup>

## **2.9 HUBUNGAN IL-10 DENGAN TUBERKULOSIS PARU RESISTEN OBAT**

Infeksi akut *Mycobacterium* menginduksi polarisasi makrofag menuju Fenotip M1 yang mensekresi sejumlah besar mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, CCL5, dan CXCL18 dan menekan produksi IL-10,

sehingga memberikan sifat makrofag mikrobisida dan mengurangi proliferasi *M. tuberculosis* intraseluler.<sup>87</sup>

Interleukin-10 (IL-10) adalah sitokin anti inflamasi yang memiliki peran penting dalam mencegah inflamasi, autoimun patologis dan alergi. Defisiensi atau penurunan ekspresi IL-10 dapat meningkatkan respon inflamasi terhadap mikroba tetapi di sisi lain, itu juga dapat menyebabkan perkembangan penyakit menular seperti TB dan beberapa penyakit autoimun. Interleukin 10 meningkatkan kelangsungan *M. tuberculosis* dan pertumbuhannya dalam makrofag dengan menekan pematangan parsial fagosom yang tergantung pada aktivitas transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3). Saat ini, IL-10 meningkatkan kelangsungan hidup dan pertumbuhan intraseluler Mikrobakterium dengan menekan respon bawaan dan imun adaptif. Pada tuberkulosis resistensi rifampisin terjadi: mutasi pada kromosom bakteri (*rpoE* gen). Mutasi pada gen ini akan menyebabkan perubahan dalam struktur dan aktivitas target obat yang menghasilkan bakteri *M. tuberculosis* yang tidak dapat dihilangkan dengan menggunakan rifampisin yang berdampak pada peningkatan jumlah bakteri dalam tubuh inang.<sup>88</sup>



**Gambar 9.** Mikobakterium Tuberkulosis menginduksi sekresi sitokin IL-10.

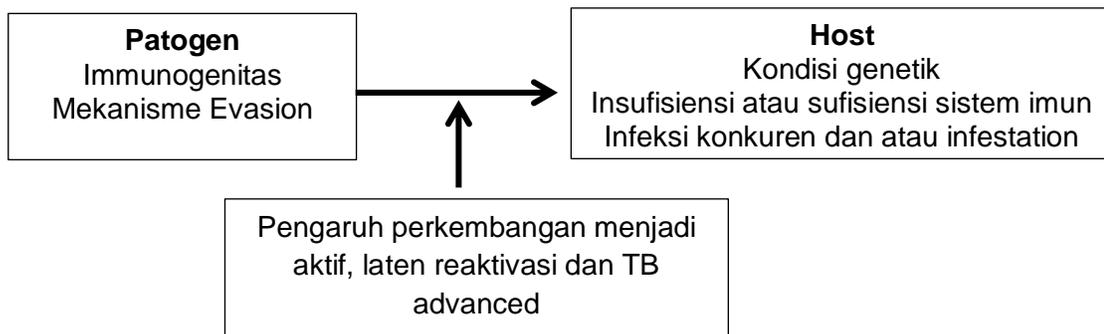
Dikutip dari kepustakaan (89)

Pada **gambar 9**, ilustrasi infeksi Mtb yang mempengaruhi diferensiasi monosit manusia menuju makrofag seperti M2 sehingga mengubah pertahanan inang selama infeksi. Makrofag alveolar adalah salah satu leukosit pertama mampu mengenali dan memfagosit Mtb saat masuk ke sistem pernapasan. Makrofag yang terinfeksi membentuk kembali lingkungan mikro dengan mensekresikan banyak faktor terlarut termasuk sitokin dan kemokin, yang sebagian besar bertanggung jawab atas infiltrasi leukosit selama tahap awal infeksi. Namun, Mtb memiliki kapasitas untuk memodulasi respon makrofag dan untuk menginduksi sekresi sitokin anti-inflamasi, seperti IL-10. Interleukin 10, memiringkan, melalui efek pengamat, monosit menuju program makrofag mirip M2 (CD16<sup>+</sup> CD163<sup>+</sup> MerTK<sup>+</sup> pSTAT3<sup>+</sup>) dalam ketergantungan STAT3 tata krama.

Dalam darah, reseptor CD163 dan MerTK dibelah, dan konsentrasi bentuk larutnya berkorelasi positif dengan keparahan penyakit. CD163<sup>+</sup> MerTK<sup>+</sup> pSTAT3<sup>+</sup> akuisisi fenotipe disertai dengan (2) peningkatan motilitas yang bergantung pada protease melalui aktivitas *matriks metaloprotease* (misalnya, MMP-1), yang memungkinkan *remodeling* matriks ekstraseluler dan secara hipotetis migrasi trans-tissular. Akuisisi fenotipe ini juga membuat (3) monosit-makrofag permisif untuk Pertumbuhan Mtb intraseluler dan (4) imunomodulator dalam hal penurunan kemampuannya untuk mengeluarkan sitokin pro-inflamasi (mis., TNF $\alpha$  rendah) dan mengaktifkan respons T-helper 1 (Th1) melalui pensinyalan kostimulatori (misalnya, rasio tinggi PD-L1/CD86). Secara kolektif, aktivasi pengamat yang diturunkan dari Mtb dari STAT3 dalam monosit mempengaruhi program diferensiasi mereka terhadap makrofag populasi yang pada akhirnya menggeser lingkungan mikro (misalnya, granuloma tuberkulosis) demi ketahanan mikroba di inang.<sup>89</sup>

## **2.10 FAKTOR YANG MEMPENGARUHI EVOLUSI MIKOBACTERIUM TUBERKULOSIS**

Beberapa faktor yang dapat mengubah respons imun dalam berbagai patologi antara lain agen etiologi dan imunogenisitasnya, mekanisme penghindaran dari patogen, jenis patologi, fase entitas klinis, infeksi, kondisi genetik inang dan kecukupan atau ketidakcukupan kekebalan sistem antara lain. (Gambar 10).



**Gambar 10.** Faktor yang mempengaruhi evolusi mikrobakterium tuberkulosis

Dikutip dari kepustakaan (49)

Faktor utama penyebab terjadinya resistensi kuman terhadap OAT adalah akibat tata laksana pengobatan pasien TB yang tidak adekuat atau tidak sesuai standar. Resistensi OAT dapat disebabkan oleh 3 faktor berikut :

Pemberi jasa (petugas kesehatan) antara lain diagnosa tidak tepat, pengobatan tidak menggunakan paduan yang tepat dosis, jenis, jumlah obat dan jangka waktu pengobatan tidak adekuat, penyuluhan kepada pasien yang tidak adekuat. Pasien yaitu karena tidak mematuhi anjuran dokter/ petugas kesehatan, tidak teratur menelan OAT, menghentikan pengobatan secara sepihak sebelum waktunya, memiliki gangguan penyerapan obat. Program pengendalian TB yaitu persediaan OAT yang kurang rendahnya kualitas OAT yang disediakan

## 2.11 Faktor yang mempengaruhi konversi Tuberkulosis Paru Resisten Obat

Konversi dahak digunakan secara rutin sebagai indikator kemajuan pengobatan TBRO.<sup>71</sup> Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan keadaan spesifik atau faktor-faktor yang dapat memperpanjang waktu konversi dahak seperti status gizi, kategori pengobatan, lesi foto toraks. Komorbid diabetes mellitus, merokok, riwayat konsumsi alkohol, pola resisten, *bacterial load* di awal pengobatan, kavitas paru, merokok, gejala kronik, keterlibatan laring, umur, pengobatan yang kurang tepat. Beberapa penelitian mendapatkan hasil yang berbeda untuk faktor-faktor tersebut sesuai metode penelitian yang dilakukan

### a. Bakterial load

*Bacterial load* tinggi (3+ atau 4+) diawal pengobatan konversinya lebih sulit dibandingkan dengan yang rendah (1+ atau 2+). Rieder melaporkan konversi pada 2 bulan yang terjadi pada *bacterial load* lemah sebesar 90,9%, sedang 77,9%, dan tinggi sebesar 61,7%.<sup>72</sup> Banyak penelitian melaporkan tingginya *bacterial load* merupakan faktor yang signifikan dalam konversi. Kidola menemukan dahak dengan BTA 3+ merupakan faktor yang signifikan dalam mempengaruhi konversi di Tanzania. Penelitian lain di Kamerun mendapatkan banyaknya bakteri di awal pengobatan (3+) merupakan faktor independen tidak konversinya dahak di akhir pengobatan bulan kedua TB. Wang menemukan bahwa pasien dengan *bacterial load* yang tinggi memiliki

waktu yang lama konversi dahaknya.<sup>73</sup> Hal ini disebabkan grading apusan yang tinggi memiliki beban basil yang tinggi menunjukkan infektivitas yang lebih kuat dan membutuhkan masa isolasi dan perawatan yang lebih intensif. Sehingga membutuhkan waktu untuk membersihkan basil jika beban basil tinggi.<sup>74</sup> Hal ini dikaitkan dengan berkurangnya efek bakterisid bakteri dan aktivitas sterilisasi obat anti Tuberkulosis berkurang sehingga membutuhkan waktu untuk terjadinya konversi kultur dahak.<sup>75</sup>

#### **b. HIV**

Perkumpulan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia (PPTI) melaporkan bahwa penyakit lain yang menyertai DM dan infeksi HIV dapat menyebabkan kegagalan pengobatan TB paru. Infeksi HIV mengakibatkan kerusakan luas sistem daya tahan tubuh seluler (*cellular immunity*) sehingga jika terjadi infeksi oportunistik seperti TB atau pneumonia maka yang bersangkutan akan menjadi sakit parah bahkan mengakibatkan kematian. Hal ini tergambarkan dengan jumlah limfosit, albumin dan perhitungan CD4. Bila jumlah orang terinfeksi HIV meningkat maka jumlah penderita TB paru akan meningkat. Efeknya penularan TB paru di masyarakat juga akan meningkat.<sup>76</sup>

#### **c. Kavitas**

Selama penyakit aktif granuloma menjadi likuid (nekrosis atau abses) oleh proses yang akan membentuk lubang-lubang. Lubang tersebut berfungsi

sebagai media yang kaya, bakteri hidup dan mereplikasi secara tidak terkendali. Beberapa kavitas bergabung dengan saluran udara, bronkus sehingga dapat menyebabkan batuk. Peristiwa ini akan berkembang dalam kondisi sistem imun yang menurun yang disebabkan oleh obat immunosupresif, infeksi HIV, malnutrisi, penuaan atau faktor lainnya. Dalam satu penelitian ditemukan tidak ada hubungan terdapatnya kavitas walaupun setengah pasien memilikinya. Hubungan kavitasi dan tingkat konversi dahak pada dua bulan tidak signifikan secara statistik. Berbeda pada beberapa penelitian lain menemukan bahwa kehadiran kavitas paru pada pasien dengan TB paru dikaitkan dengan lamanya konversi dahak atau persisten BTA (+) dalam program DOTS. Demikian juga pada segi konversi biakan, dua peneliti di Afrika Selatan menemukan hubungan luasnya kavitas dalam parenkim dengan semakin lamanya waktu konversi dahak.<sup>73</sup>

Tuberkulosis Paru Resisten Obat yang pada awal memiliki kavitasi mengalami keterlambatan waktu konversi. Adanya kavitasi di paru yang menurunkan penetrasi dan aktivitas antibakteri obat. Kehadiran konsolidasi pada radiografi dada dikaitkan dengan waktu untuk konversi kultur sputum awal dibandingkan dengan pasien TBRO yang tidak konsolidasi dasar. Konsolidasi terjadi melalui akumulasi eksudat sel inflamasi di alveoli dan duktus yang berdekatan. Cairan tersebut dapat berupa edema paru, eksudat inflamasi, nanah, air yang dihirup, atau darah (dari cabang bronkial atau perdarahan dari arteri pulmonalis). Ini meminimalkan respons terhadap pengobatan TBRO dan dapat menunda waktu konversi budaya.<sup>78</sup>

#### **d. Diabetes Melitus**

Pasien TB dengan DM mengalami keterlambatan konversi biasanya disebabkan oleh karena bacterial load yang banyak pada pemeriksaan awal, respons imun yang lambat dan interaksi metabolisme rifampisin. Blanca dkk pernah melakukan penelitian pada pasien TB dengan DM memiliki waktu konversi lebih lama dibandingkan dengan yang tidak memiliki komorbid DM. Hal ini diduga tidak hanya akibat DM tetapi juga pada pasien tersebut ditemukan resisten terhadap OAT. Terdapatnya komorbid DM pada pengobatan TB memberikan dampak yang negatif seperti konversi yang lebih lama, gagal pengobatan, timbulnya komplikasi yang lebih sering dan meningkatkan angka mortalitas. Timothy dkk melakukan penelitian untuk menilai waktu yang dibutuhkan untuk konversi dahak dan biakan M tb pada pasien TB MDR.<sup>71</sup>

Peradangan kronis tingkat rendah memainkan peran penting dalam pengembangan dan perkembangan resistensi insulin dan diabetes tipe 2 (T2D). Lingkungan pro-inflamasi di T2D ditandai dengan peningkatan sirkulasi sitokin pro-inflamasi dan reaktan fase akut, peningkatan penanda aktivasi leukosit, dan peningkatan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa dan jaringan lain. Peningkatan glukosa adalah konsekuensi metabolik langsung resistensi insulin, dan hiperglikemia telah terbukti meningkatkan inflamasi seluler pada monosit yang bersirkulasi, makrofag, dan adiposit yang berkontribusi pada patogenesis T2D dan komplikasinya.<sup>79</sup>

Kondisi diabetes memiliki respons imunologis yang lemah membuat individu immunocompromised. Dalam studi in vitro pada sel diabetes, tingkat fagositosis terhadap MTB berkurang yang diamati pada monosit diabetes. Hal ini karena perubahan dalam monosit diabetes dan komponen C3 dari sistem komplemen terutama bertanggung jawab untuk fagositosis MTB.<sup>80</sup> Penelitian pada tikus yang terinfeksi DM selama 2 minggu menyebabkan penurunan respon terhadap MTB melalui makrofag dengan tertunda atau hilangnya kekebalan bawaan terhadap MTB pada kondisi diabetes dan keterlambatan ini membuat pasien DM berisiko tinggi terkena TB.<sup>78</sup>

Selain itu, tidak hanya kekebalan bawaan tetapi juga kekebalan adaptif terkena DM lebih dari kondisi normal. Kondisi hiperglikemi menghambat aktivasi STAT3 yang melalui IL-10 yang merupakan kunci dalam transduksi sinyal IL10 intraseluler. Kondisi ini merusak kemampuan IL10 untuk mengaktifkan STAT3 intraseluler. Hiporesponsif terhadap IL10 pada infeksi virus ini tidak terkait dengan penurunan ekspresi mRNA dari reseptor IL10 untuk menekan sekresi TNF- $\alpha$  dan IL6 yang diinduksi Ig manusia.<sup>79</sup>

#### **e. Merokok**

Asap merokok mengandung sejumlah besar kimia beracun. Makrofag pada alveolar merupakan sistem pertama yang melawan infeksi dengan membentuk tuberkel. Asap rokok mengaktifkan makrofag alveolar menghasilkan lokal respon inflamasi tetapi nikotin menekan fungsi presentasi antigen untuk membentuk imun spesifik dan menginduksi sel T. Penelitian

Metanat dkk mendapatkan 53% pasien TB yang perokok memiliki dahak BTA yang masih (+) di akhir bulan ke-2. Sementara di akhir bulan ketiga 19% pasien perokok masih BTA (+).

Merokok dilaporkan berhubungan dengan lamanya konversi. Dalam sebuah penelitian di India perokok empat kali lebih mungkin untuk meninggal akibat TB dibandingkan dengan nonperokok.<sup>80</sup> Merokok dapat menyebabkan sistem imun di paru menjadi lemah sehingga mudah untuk perkembangan bakteri mycobacterium.<sup>76</sup>

Nikotin adalah immunosupresif, seperti yang diketahui: (1) menghambat sel mononuklear darah perifer produksi IL-12, TNF-a, dan IFN-g; (2) menghambat fungsi dan proliferasi sel T; (3) menekan produksi peptida antimikroba, cathelicidin; (4) mengaktifkan jalur kolinergik immunosupresif; (5) menghambat aktivasi sel dendritik dari sel Th; (6) meningkatkan kapasitas immunosupresif Treg; (7) menghambat pembentukan granuloma; dan (8) memusuh apoptosis, sebuah efektor mekanisme yang diketahui membunuh MTB intraseluler dalam makrofag.<sup>80</sup>

#### **f. Malnutrisi**

Gizi buruk mengurangi daya tahan tubuh terhadap penyakit TB, *Crofton* melaporkan faktor kelaparan atau gizi buruk pada masyarakat miskin, baik pada orang dewasa maupun pada anak mengurangi daya tahan terhadap penyakit TB. Status gizi berpengaruh pada cara tubuh dalam melawan bakteri tuberkel. Apabila gizi yang masuk dalam tubuh cukup maka

akan berpengaruh pada daya tahan tubuh sehingga tubuh akan tahan terhadap infeksi bakteri TB paru. Apabila keadaan gizi buruk atau dengan indeks massa tubuh (IMT) kurang maka akan mengurangi daya tahan tubuh terhadap penyakit karena kekurangan kalori dan protein serta kekurangan zat besi dapat meningkatkan risiko terjadi TB paru.<sup>76</sup>

Penderita TB terjadi gangguan asupan dan kelainan metabolisme berupa peningkatan proteolysis dan lipolysis sehingga mengganggu sintesis protein dan lemak endogen yang menyebabkan *resting energy expenditure (REE)* meningkat. Keadaan ini disebut blokade formasi energi (*anabolic block*). Kondisi ini berhubungan dengan IMT dengan albumin. Albumin merupakan salah satu protein darah ketika terjadi suatu infeksi berkepanjangan maka terjadi proses katabolisme protein untuk memperbaiki sel dan jaringan rusak akibat infeksi, membentuk imunitas tubuh serta untuk menetralkan radikal bebas.<sup>104</sup>

#### **g. Alkohol**

Penelitian epidemiologi lain melaporkan bahwa penggunaan alkohol berat merupakan faktor risiko untuk kejadian dan reinfeksi TB. Efek alkohol mempengaruhi fungsi sel-sel yang memediasi respons imun terhadap mikroorganisme tertentu dan sistem imun. Akibatnya, pecandu alkohol memiliki kerentanan yang tinggi terhadap penyakit yang disebabkan oleh infeksi bakteri seperti TB dan pneumonia. Penurunan sistem imun ini juga dapat mempengaruhi lamanya konversi.<sup>81,82</sup>

Selain itu, tertunda konversi sputum diakibatkan sejumlah besar penderita TBRO konsumsi alkohol memiliki multikavitas. Alasan kedua dapat dikaitkan dengan status gizi yang buruk, dan efek toksik langsung etanol pada sistem kekebalan tubuh atau kepatuhan yang lebih buruk terhadap pengobatan anti-tuberkulosis. Alasan ketiga mungkin alkoholisme menyebabkan resistensi obat dengan menurunkan status kekebalan.<sup>83</sup>

Konsumsi alkohol (etanol) menurunkan respon pertahanan *Host* paru dan sistemik terhadap infeksi, termasuk mikobakterium tuberkulosis, sebagian dengan menekan fungsi makrofag alveolus. Makrofag alveolus penting dalam pencegahan dan pengendalian infeksi mikrobakteri tuberkulosis paru. Paparan makrofag terhadap etanol secara invitro mengganggu respon terhadap sitokin yang ditimbulkan oleh mikrobakteri, meningkatkan ekspresi protein yang dimunculkan oleh MAC terkait virulensi bakteri dan meningkatkan kelangsungan hidup intraseluler MAC dalam makrofag.<sup>83</sup> Mikrobakteri dan toksinnya menginduksi sintesis nitrat oksida (NO) di perifer dan alveolar rophages.<sup>84</sup>

Enzim yang dapat diinduksi Nitrat Oksida sintesis II (iNOS) mengubah 1-arginin menjadi citrulline dan NO. Terdapat dua isoform utama NOS, termasuk aktivasi Ca<sup>2+</sup>-calmodulin, konstitutif NOS I dan III di neuron, sel endotel, sitokin dan lipopolisakarida (LPS) yang menginduksi Calcium independen NOS I1 (iNOS) dalam makrofag, neutrofil, dan sel lain tidak diyakini untuk bertindak sebagai modulator langsung atau tidak langsung dari fagosit-dimediasi pembunuhan mikobakteri intraseluler dan ekstraseluler.<sup>83,84</sup>

Konsumsi etanol secara langsung merusak mekanisme pertahanan inang dan secara tidak langsung memodulasi status kekebalan dengan mengganggu status gizi alkoholik animal. Makrofag alveolar membunuh sebagian mikobakteri melalui aksi radikal oksigen toksik spesies, seperti anion superoksida dan hidrogen peroks Oksida oksigen ini [reactive oxygen inter mediates (ROI)] dan NO berinteraksi secara timbal balik sehingga kelebihan ROI menekan level NO gratis radikal, sedangkan kelebihan NO menekan produksi dan konsentrasi ROI. Etanol-menghambat alveolar produksi ROI makrofag in vivo dan in vitro harus menghasilkan peningkatan regulasi NO bebas dengan minimal perubahan RNI. Dengan demikian, tidak mungkin bahwa etanol yang diinduksi downregulasi ROI dapat menjelaskan kemampuannya untuk menurunkan produksi RNI dan ekspresi gen untuk iNOS. Peningkatan regulasi sistem NO yang diinduksi oleh mikobakteri tidak disertai dengan pelepasan TNF-a.<sup>84</sup>

Kemampuan mikobakteri untuk menginduksi iNOS dan produksi NO adalah kontroversial. bentuk mikobakteri tampak resisten terhadap bakterisida atau aksi bakteriostatik. Hal ini menyebabkan konsep bahwa fungsi yang dihasilkan mikobakteri NO adalah untuk: (1) membatasi pertumbuhan mikroorganisme intraseluler yang mungkin bersaing dengan mikobakteri untuk nutrisi seluler atau (2) menurunkan motilitas dan dengan demikian fagositosis dan pembunuhan mikobakteri. Namun, Demikian menunjukkan bahwa interferon- $\gamma$  (1FN- $\gamma$ )- makrofag murine yang diobati melepaskan RNI yang menghambat pertumbuhan basil tuberkel manusia. Ini

menunjukkan bahwa basil MTB virulen manusia sensitif terhadap cytocidal dan/atau aktivitas sitostatik NO. Namun, mereka mungkin tidak dapat meningkatkan regulasi sistem NO.

Gen iNOS makrofag mengandung dua daerah yang dapat diaktifkan secara berbeda oleh IFN- $\gamma$  atau endotoksin untuk menginduksi mRNA untuk iNOS. TNF- $\alpha$  tidak dapat menginduksi RNI pelepasan dari makrofag yang kekurangan reseptor IFN- $\gamma$  atau tidak responsif terhadap IFN- $\gamma$ , tetapi meningkatkan endotoksin atau produksi RNI yang dimediasi IFN- $\gamma$  pada makrofag normal. Secara spekulatif, kemampuan MTB untuk meningkatkan regulasi sistem NO dalam studi in vivo ini berbeda dengan efeknya yang tidak konsisten dalam vitro dapat dihasilkan dari kemampuannya untuk meningkatkan regulasi in vivo produksi IFN- $\gamma$  atau sitokin lain yang kekurangan lingkungan eksternal dari sistem kultur sel.

Kemampuan dari etanol untuk melemahkan upregulasi yang diinduksi mikobakteri sistem iNOS dapat dihasilkan dari supresi IFN- $\gamma$ . yang diinduksi etanol pelemahan respons sistem NO makrofag terhadap mikobakteri tidak dapat ditentukan sampai peran NO dalam patogenesis tuberkulosis manusia didefinisikan. Namun, alkoholisme meningkatkan kerentanan manusia terhadap infeksi mikobakteri, dan mikobakteri menimbulkan peningkatan awal dalam sistem NO dalam alveolus. makrofag paru. Jadi, supresi yang diinduksi etanol dari sistem NO yang dapat diinduksi dalam makrofag alveolar dapat berkontribusi pada efek immunosupresan etanol pada infeksi mikobakteri.

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengevaluasi validitas spekulasi tersebut.

#### **h. Riwayat konsumsi OAT sebelumnya**

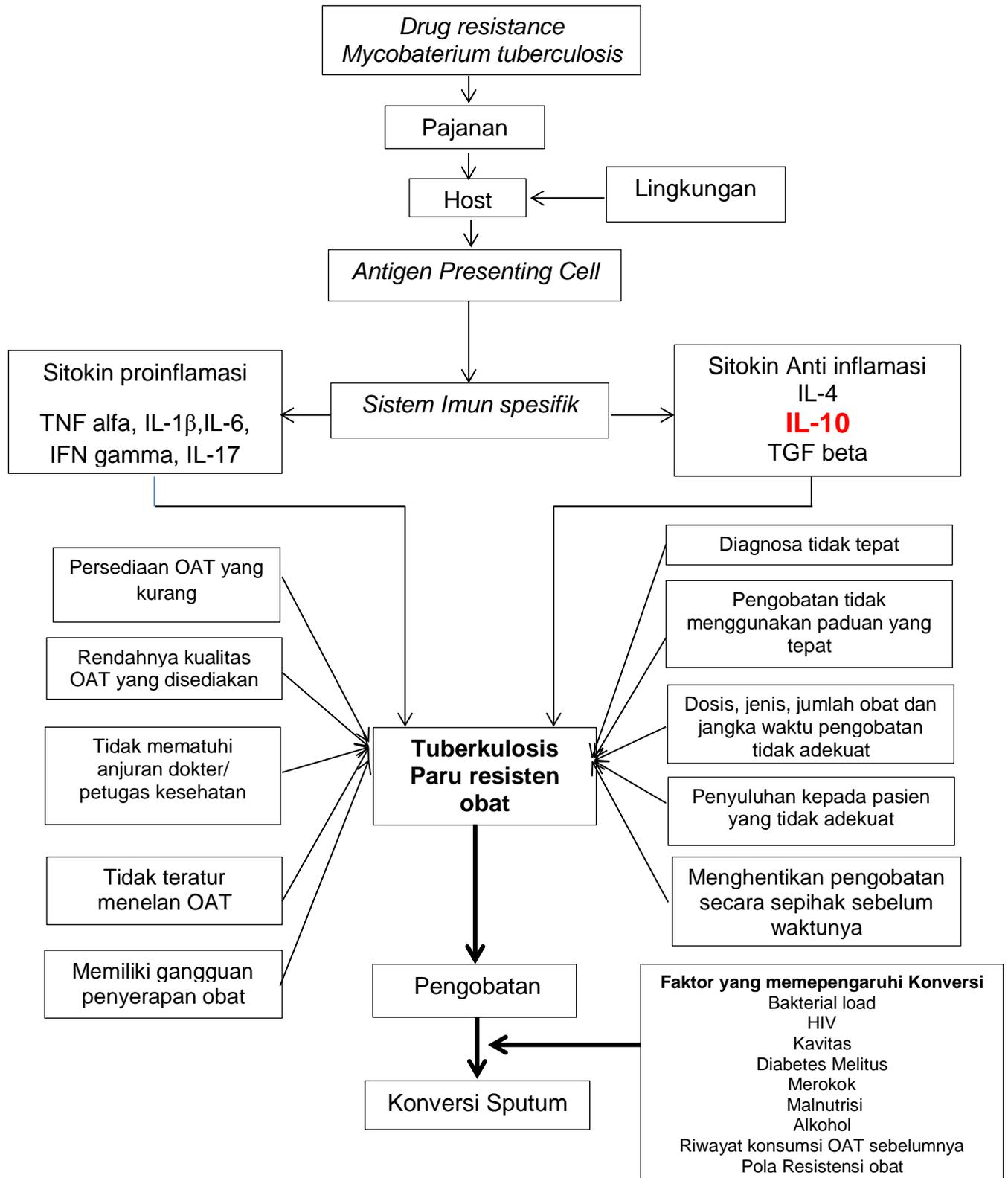
Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi waktu konversi adalah riwayat TB sebelumnya. Dalam beberapa penelitian lain riwayat TB MDR maupun riwayat penggunaan OAT sebelumnya juga dapat mempengaruhi waktu konversi menjadi lebih lama (lebih dari 2 bulan). Pasien dengan riwayat TB sebelumnya dapat mempengaruhi lamanya konversi. Parikh dkk dalam penelitiannya melaporkan bahwa pasien yang memiliki riwayat TB sebelumnya, kavitas di foto toraks, dan bacterial load 3+ secara signifikan koversinya menjadi lebih lama.<sup>82</sup> Penelitian yang dilakukan Timothy dkk juga mendapatkan lamanya waktu konversi dahak dipengaruhi oleh riwayat pengobatan TB MDR yang didapat pasien sebelumnya.<sup>81</sup>

#### **i Pola Resistensi obat**

Resistensi obat berkaitan erat dengan lamanya konversi biakan yang lebih dari 8 minggu. Pasien dengan resistensi obat tersebut diisolasi dalam waktu lama. Identifikasi dini terhadap obat yang resisten harus dilakukan sesuai dengan peraturan pengendalian infeksi rumah sakit. Mengidentifikasi kasus yang berpotensi bahaya sangat direkomendasikan untuk mengetahui resistensi obat dari dahak BTA (+) dengan teknik laboratorium modern. Kriteria yang ketat untuk penilaian infeksi dengan pemeriksaan dahak tiga

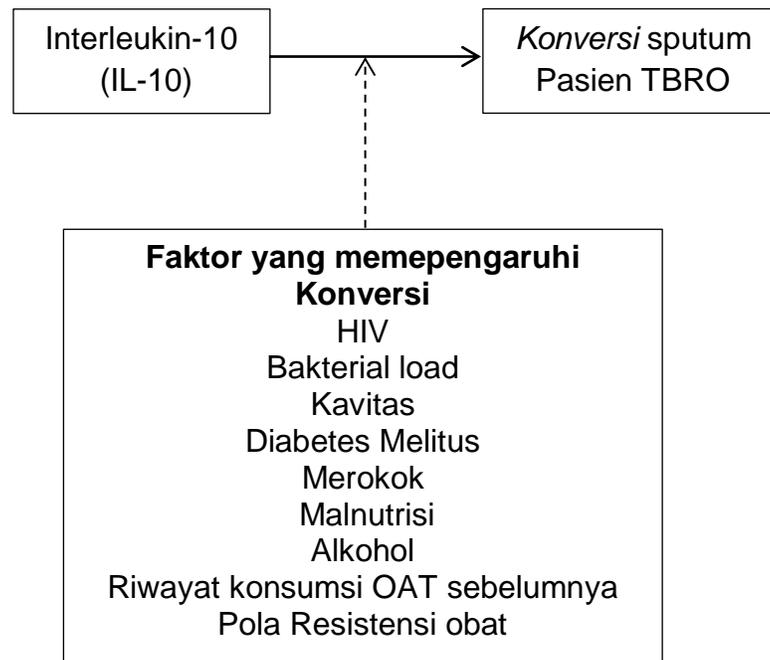
kali BTA (-) pun perlu untuk dinilai apakah memiliki resistensi obat.<sup>86</sup> Timothy dkk melaporkan resistensi beberapa obat pada pengobatan inisial yaitu resisten pirazinamid atau kanamisin

## 2.11 Kerangka Teori



**Gambar 11.** Kerangka Teori

## 2.12 Kerangka Konsep



**Gambar 12.** Kerangka Konsep

**KETERANGAN :**

**Variabel Bebas (Independen) : Interleukin 10**

**Variabel Tergantung (Dependen) : Konversi sputum**

**Variabel kontrol : Faktor yang mempengaruhi konversi**