

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN 6 TERHADAP  
KONVERSI SPUTUM PADA PENGOBATAN  
TUBERKULOSIS PARU**

*RELATION OF INTERLEUKIN 6 LEVELS WITH SPUTUM  
CONVERSION IN THE TREATMENT OF PULMONARY  
TUBERCULOSIS*

**DICKY WAHYUDI**

**C185172001**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN 6 TERHADAP  
KONVERSI SPUTUM PADA PENGOBATAN  
TUBERKULOSIS PARU**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar:

**DOKTER SPESIALIS 1 ILMU PENYAKIT PARU**

Disusun dan diajukan oleh

**DICKY WAHYUDI**

**C185172001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dicky Wahyudi  
NIM : C185172001  
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan 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, 1 November 2021

Yang menyatakan



Dicky Wahyudi

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**SEMINAR HASIL PENELITIAN**

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disetujui untuk diseminarkan : **HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN 6  
TERHADAP KONVERSI SPUTUM PADA  
PENGOBATAN TUBERKULOSIS PARU.**

Nama : dr Dicky Wahyudi  
Nomor Pokok : C 185172001  
Program Pendidikan : Dokter Spesialis-1 ( Sp-1) FK Unhas  
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Tahun Masuk : Januari 2018  
Hari /Tanggal : Kamis, 4 November 2021  
Tempat : Ruang Pertemuan Departemen Pulmonologi  
RSP Lantai 2

Makassar, 1 November 2021

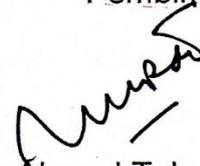
Komisi Penasihat

P embimbing 1



(Dr dr Irawaty Djaharuddin Sp.P (K))

Pembimbing 2



(Dr dr Nur Ahmad Tabri Sp.PD-KP, Sp.P (K))

**Mengetahui,**

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D

NIP. 19680518 199802 2 001

## KATA PENGANTAR

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. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** 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.
2. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD,K-P, Sp.P(K), FINASIM** 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.
3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr Muhammad Ilyas Sp.PD, K-P, Sp.P (K), FISR, FINASIM, Dr.dr. Jamaluddin Ma'dolangan, Sp.P (K) dan dr. Bulkis Natsir, Sp.P (K)**, sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemu

memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

4. Orang tua, istri, anak dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material, serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian penelitian ini.

Makassar, 1 November 2021

Penulis

## ABSTRAK

DICKY WAHYUDI. *Hubungan Kadar Interleukin 6 (Il-6) Terhadap Konversi Sputum Pada Pengobatan Tuberkulosis Paru* (dibimbing oleh Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR dan Dr.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD,K-P, Sp.P(K),FINASIM

Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia, *World Health Organization* (WHO) melaporkan secara global pada tahun 2020, diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB dengan Indonesia berada pada peringkat kedua penyumbang kasus TB terbanyak (8,5%) setelah India (26%). Pemeriksaan bakteriologis merupakan salah satu evaluasi pengobatan dalam menilai keberhasilan terapi TB, salah satunya dengan evaluasi pemeriksaan mikroskopis. Meskipun dengan berbagai kekurangan, penilaian dalam perubahan status sputum Basil Tahan Asam (BTA) setelah 2 bulan terapi masih digunakan sebagai marker respons terapi dan kesembuhan, hingga dinilai perlu dikembangkan pemeriksaan penunjang lain untuk memberikan informasi prognostik keberhasilan terapi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 terhadap waktu konversi sputum BTA pada pengobatan TB paru. Penelitian dilaksanakan di RSUD Labuang Baji Makassar dengan jenis penelitian yang digunakan kuantitatif menggunakan desain observasional dan pendekatan kohort retrospektif. Data analisis dengan menggunakan Uji regresi logistik digunakan untuk melihat hubungan antara kadar Interleukin-6 (Il-6) terhadap waktu konversi sputum pada pengobatan TB paru.

Berdasarkan hasil penelitian terhadap 51 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan hasil sebagai berikut : kadar Il-6 pada penelitian ini memiliki ambang batas 16,21 pg/ml dengan tingkat sensitivitas 92,31 % dan spesifisitas 89,47 % serta terdapat hubungan antara kadar Il-6 yang tinggi dengan tingkat kepositifan sputum BTA dan lama nya konversi sputum BTA pada pengobatan TB paru.

## ABSTRACT

DICKY WAHYUDI. Relation of Interleukin 6 (Il-6) Levels with sputum conversion in the treatment of pulmonary tuberculosis (supervised by Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR and Dr.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD,KP, Sp. P(K),FINASIM

Tuberculosis (TB) is still one of the public health problems in the world, the World Health Organization (WHO) reports globally in 2020, it is estimated that there are 10 million TB cases with Indonesia being the second largest contributor to TB cases (8.5. %) after India (26%). Bacteriological examination is one of the evaluations of treatment in assessing the success of TB therapy, one of which is by evaluating microscopic examination. Despite the various shortcomings, the assessment of changes in the sputum status of Acid-fast bacilli (BTA) after 2 months of therapy is still used as a marker of therapy response and healing, until it is considered necessary to develop other supporting examinations to provide prognostic information on the success of therapy.

This study aims to determine the relationship between IL-6 levels and the conversion time of AFB sputum in the treatment of pulmonary TB. 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-6 levels and sputum conversion time in pulmonary TB treatment.

Based on the results of the study on 51 samples that met the inclusion and exclusion criteria, the following results were obtained: Il-6 levels in this study had a threshold of 16.21 pg/ml with a sensitivity level of 92.31% and specificity 89.47% and there was a relationship between high levels of Il-6 with AFB sputum positivity and the duration of AFB sputum conversion in the treatment of pulmonary TB.

## DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GRAFIK	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>6</b>
2.1. Tuberkulosis Paru	6
2.2. Interleukin 6	22
2.3. Hubungan Pengobatan Tuberkulosis dengan Interleukin 6	27
2.4. Kerangka Teori Penelitian	30
2.5. Kerangka Konsep Penelitian	31
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	<b>32</b>
3.1. Rancangan Penelitian	32
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	32
3.3. Populasi Penelitian	32
3.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	33

3.5.	Perkiraan Besar Sampel Penelitian	33
3.6.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
3.7.	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	34
3.8.	Definisi Operasional	35
3.9.	Prosedur Penelitian	39
3.10.	Pengolahan dan analisis Data	39
3.11.	Alur Penelitian	41
3.12.	Izin Penelitian	42
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN</b>		<b>43</b>
<b>BAB V PEMBAHASAN</b>		<b>50</b>
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>		<b>58</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>		<b>59</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>		<b>67</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Dasar Patogenesis TB	9
Gambar 2.2 Imunitas <i>Innate</i> Terhadap Infeksi TB	11
Gambar 2.3 Imunitas <i>Adaptive</i> Terhadap Infeksi TB	13
Gambar 2.4 Mekanisme Sintesis IL-6	25
Gambar 2.5 Jalur Persinyalan IL-6	26
Gambar 2.6 Kerangka Teori Penelitian	30
Gambar 2.7 Kerangka Konsep Penelitian	31
Gambar 3.1. Alur Penelitian	41

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	43
Tabel 4.2. Karakteristik Pemeriksaan Penunjang	44
Tabel 4.3. Karakteristik Kadar IL-6	46
Tabel 4.4. Perbandingan Kadar IL-6 terhadap tingkat kepositifan sputum BTA.	46
Tabel 4.5. Perbandingan kadar IL-6 terhadap Konversi Sputum BTA	47
Tabel 4.6. Nilai Cut-off, AUC, Sensitifitas dan Spesifisitas IL-6	47
Tabel 4.7. Hubungan Antara kadar IL-6 dengan Konversi Sputum	49

## DAFTAR GRAFIK

Grafik 5.1. Kurva ROC (Receiver Operating Characteristics) IL-6	48
---	----

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia, walaupun banyak negara yang telah menerapkan upaya pengendalian dengan strategi *Directly Observed Treatment Short-Course* (DOTS) sejak tahun 1995.<sup>(1)</sup> *World Health Organization* (WHO) melaporkan secara global pada tahun 2020, diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB dengan kasus terbanyak pada laki-laki dewasa yang menyumbang 56% dari seluruh kasus TB.<sup>(2)</sup> Angka keberhasilan (*Success Rate*) pengobatan TB sebesar 85% dan *Incidence rate* TB di dunia tahun 2019 berada pada kisaran 132 kasus per 100.000 orang serta hingga tahun 2019 tercatat sekitar 1.5 juta penduduk dunia meninggal akibat TB, berdasarkan jumlah tersebut, TB termasuk kedalam peringkat 10 besar penyakit penyebab kematian terbanyak di dunia.<sup>(4)</sup>

Berdasarkan *Global Tuberculosis Report 2020* yang diterbitkan WHO, pada tahun 2019 di Indonesia diperkirakan terdapat 845.000 kasus baru TB paru dengan *Incidence rate* sekitar 312 kasus per 100.000 penduduk, mengakibatkan Indonesia berada pada peringkat kedua dengan jumlah penyumbang kasus TB terbanyak (8,5%) setelah India (26%) dan disusul China (8,4%).<sup>(2-4)</sup> Sulawesi selatan berdasarkan Riskesdas pada

tahun 2019, memiliki jumlah penderita TB paru sebanyak 19.071 kasus, dengan laki-laki sebanyak 11.226 dan perempuan 7.845 orang, jumlah sputum basil tahan asam (BTA) positif sebesar 11.226 orang (60,17 %) yang terdaftar dan diobati, dengan kesembuhan pada tahun 2019 berjalan sebanyak 5.366 orang (46,75 %).<sup>(9)</sup>

Perubahan status sputum BTA setelah 2 bulan terapi TB masih digunakan sebagai marker terhadap respons terapi dan kesembuhan. Pemeriksaan apusan BTA dan kultur sputum *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) masih memiliki keterbatasan, lamanya waktu yang diperlukan untuk mendapatkan hasil kultur berdampak pada evaluasi diagnostik dan pengobatan menjadi kurang efisien. Pemeriksaan apusan BTA juga mempunyai keterbatasan sebagai evaluasi pengobatan, hampir sebagian besar pasien TB tidak dapat mengeluarkan dahak setelah 2 bulan mendapatkan terapi. Pemeriksaan penunjang spesifik sampai saat ini belum ada yang dapat dipakai untuk memonitor secara cepat respons terapi dan memberikan informasi prognostik terhadap pasien. <sup>(6)</sup>

Sitokin dan kemokin sebagai molekul kunci yang mengatur respons imun telah banyak diteliti secara luas terutama terhadap peran potensialnya sebagai pemeriksaan diagnostik dan prognostik pada TB.<sup>(4)</sup> Pemeriksaan yang ada saat ini belum dapat dijadikan sebagai indikator dalam memprediksi luaran klinis infeksi MTB.<sup>(7)</sup> Sejumlah sitokin pro inflamasi yang terlibat dalam proses infeksi MTB, salah satunya adalah interleukin-6 (IL-6), yang berperan penting dalam respons fase akut dan

transisi dari peradangan akut ke kronik. Disregulasi IL-6 adalah kontributor utama dalam patogenesis penyakit radang kronik, perubahan kadar sitokin dapat mencerminkan status suatu penyakit, sehingga memungkinkan untuk dijadikan sebagai pemeriksaan potensial untuk prognostik TB.<sup>(7)</sup>

Analisis yang dilakukan *Clifford* dkk, dari 7 penelitian yang mengevaluasi peran IL-6 dalam memantau pengobatan TB, 4 penelitian menunjukkan adanya penurunan kadar IL-6 dalam 2 bulan pertama selama pengobatan dan 3 penelitian lainnya (dua di antaranya dominan termasuk pasien HIV-positif) tidak menemukan perubahan kadar IL-6 selama pengobatan.<sup>(5)</sup> Penelitian yang dilakukan oleh *Ei* dkk, menunjukkan hasil bahwa terjadi penurunan signifikan pada kadar sitokin IFN- $\gamma$ , IL-6 dan IL-10, serta berbanding lurus dengan peningkatan durasi pengobatan TB. Studi ini menunjukkan bahwa IL-6 yang merupakan pemeriksaan penunjang dalam patogenesis TB dapat digunakan sebagai penanda prognosis dan diagnosis karena kadar sitokin ini menurun dengan meningkatnya durasi perawatan pasien.<sup>(6)</sup>

Penelitian oleh *Wahyu setiani* dari Surabaya membandingkan kadar IL-6 pada pasien TB paru rifampisin sensitif (RS) dan orang sehat, dimana terdapat kadar IL-6 penderita TB paru RS lebih tinggi dibandingkan dengan orang sehat, Oleh karena itu, IL-6 dapat dikembangkan sebagai pemeriksaan penunjang potensial untuk menilai prognostik keberhasilan pengobatan TB.<sup>(8)</sup> Penelitian tentang peran sitokin serum IL-6 terhadap respons terapi dan hubungannya dengan waktu konversi sputum belum

banyak dilakukan, maka atas dasar pemikiran tersebut, penelitian ini dilakukan dengan tujuan mengetahui hubungan kadar IL-6 terhadap konversi sputum pada pasien yang sedang menjalani pengobatan TB paru.<sup>(6)</sup>

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, dapat dibuat rumusan masalah dengan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah kadar IL-6 berhubungan dengan konversi sputum pada pengobatan TB paru.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar IL-6 terhadap konversi sputum pada pengobatan TB paru.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar IL-6 sebelum menjalani pengobatan TB paru.
- b. Menganalisis hubungan antara kadar IL-6 terhadap kepositifan sputum BTA.
- c. Menganalisis hubungan antara kadar IL-6 terhadap konversi sputum BTA.

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Kadar IL-6 yang tinggi akan menyebabkan konversi sputum BTA yang lebih lama.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

##### **1. Bagi Peneliti**

- a. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
- b. Sebagai sarana mengaplikasikan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan.

##### **2. Bagi Pasien**

Dapat dijadikan sebagai alternatif pemeriksaan penunjang untuk menilai prognostik keberhasilan terapi TB paru.

##### **3. Bagi Institusi**

- a. Memberikan informasi terkait kesesuaian kadar IL-6 dengan konversi sputum.
- b. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya terutama yang berkaitan dengan prediksi keberhasilan respons terapi pada pasien TB paru.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tuberkulosis Paru

##### 2.1.1. Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis complex*.<sup>(3)</sup> Kasus TB yaitu pasien TB dengan ditemukan MTB kompleks yang diidentifikasi dari spesimen klinik dan kultur, atau pasien yang setelah dilakukan pemeriksaan penunjang untuk TB sehingga didiagnosis TB oleh dokter maupun petugas Kesehatan dan diobati dengan paduan dan lama pengobatan yang lengkap. <sup>(2,3)</sup>

##### 2.1.2. Epidemiologi

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit epidemik yang menjadi fokus utama kesehatan dunia. Secara global, diperkirakan terdapat 10 juta orang yang terjangkit TB pada tahun 2020. Beban penyakit TB ini sangat bervariasi antar negara, setidaknya ada 5 hingga 500 kasus baru per 100.000 penduduk per tahun, dengan rata-rata global sekitar 130 kasus baru per 100.000 penduduk per tahun. Indonesia merupakan negara yang mempunyai beban TB yang terbesar kedua di dunia.<sup>(2)</sup> Indonesia pada tahun 2019 ditemukan jumlah kasus TB sebanyak 845.000 kasus, meningkat bila dibandingkan semua kasus TB yang ditemukan pada tahun

2018 yang sebesar 360.565 kasus. Di Sulawesi Selatan sendiri terdapat 185 kasus di setiap 100.000 penduduk pada tahun 2018.<sup>(3)</sup>

### 2.1.3. Patogenesis

Tuberkulosis adalah penyakit yang menular melalui udara (*airbone disease*). Penularannya melalui partikel yang dapat terbawa melalui udara (*airbone*) yang disebut droplet nuklei, dengan ukuran 1-5 mikron. Bila droplet nuklei yang terinhalasi berjumlah sedikit, kuman TB yang terdeposisi pada saluran napas akan segera difagosit dan dicerna oleh sistem imun nonspesifik yang diperankan oleh makrofag melalui mekanisme fagositosis, Makrofag tersebut memiliki 3 fungsi utama, yaitu memproduksi enzim proteolitik dan metabolit lain yang memiliki efek mikobakterisidal, memproduksi sitokin sebagai reaksi terhadap MTB (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) dan membantu proses serta menyajikan antigen terhadap limfosit T, namun jika melebihi kemampuan makrofag untuk memfagosit dan mencerna, kuman TB dapat bertahan dan berkembang biak secara intraseluler didalam makrofag. Terdapat 2 fase yang dapat terjadi, yaitu fase laten TB dan fase aktif TB.<sup>(34-35)</sup>

Kuman yang berkembang biak secara intraseluler di dalam makrofag ini akan keluar saat makrofag mati. Sistem imun akan merespons dengan membentuk *barrier* atau pembatas disekitar area yang terinfeksi dan membentuk granuloma. Granuloma merupakan mekanisme pertahanan utama yang terdiri atas makrofag dan sel-T. Enkapsulasi oleh granuloma

juga dipengaruhi oleh fibrosis dan kalsifikasi serta terjadi nekrosis yang menurunkan pasokan nutrient dan oksigen, sehingga terjadi kematian MTB. Seringkali MTB tidak seluruhnya mati, sebagian MTB tetap hidup dan bertahan dalam bentuk dorman. Infeksi MTB yang terlokalisir granuloma ini sering tidak menimbulkan gejala klinis dan bisa bertahan dalam waktu yang lama, jika respons imun tidak dapat mengontrol infeksi ini, maka *barrier* ini dapat ditembus oleh kuman TB dan dengan bantuan sistem limfatik dan pembuluh darah, dapat tersebar ke jaringan dan organ yang lebih jauh. <sup>(35)</sup>

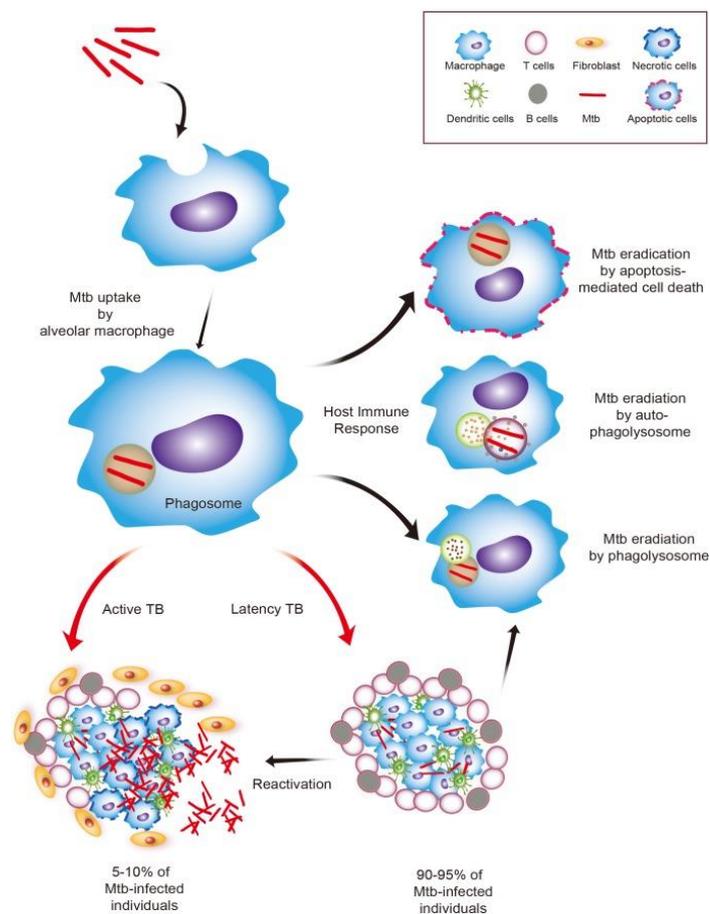
Fase aktif TB terjadi ketika tidak terbentuk granuloma atau terjadi perubahan sistem imun yang menyebabkan kerusakan granuloma. MTB akan menyebar secara hematogen dan limfogen sehingga menyebabkan penyakit dan menimbulkan gejala klinis. Kuman TB yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru sehingga akan terbentuk suatu sarang pneumoni, yang disebut fokus primer. Fokus primer ini dapat timbul di bagian mana saja dalam paru. Dari fokus primer akan terjadi peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfangitis regional). Fokus primer bersama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer ini akan mengalami salah satu kejadian sebagai berikut :

1. Sembuh dan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*restitution ad intergrum*).
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang Ghon,

garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus).

3. Menyebar dengan cara :

- a. Perkontinuitatum, menyebar ke sekitarnya.
- b. Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya atau tertelan
- c. Penyebaran secara limfogen ke kelenjar limfa sekitar dan dapat menyebabkan limfadenitis TB.
- d. Penyebaran secara hematogen.<sup>(3-4)</sup>

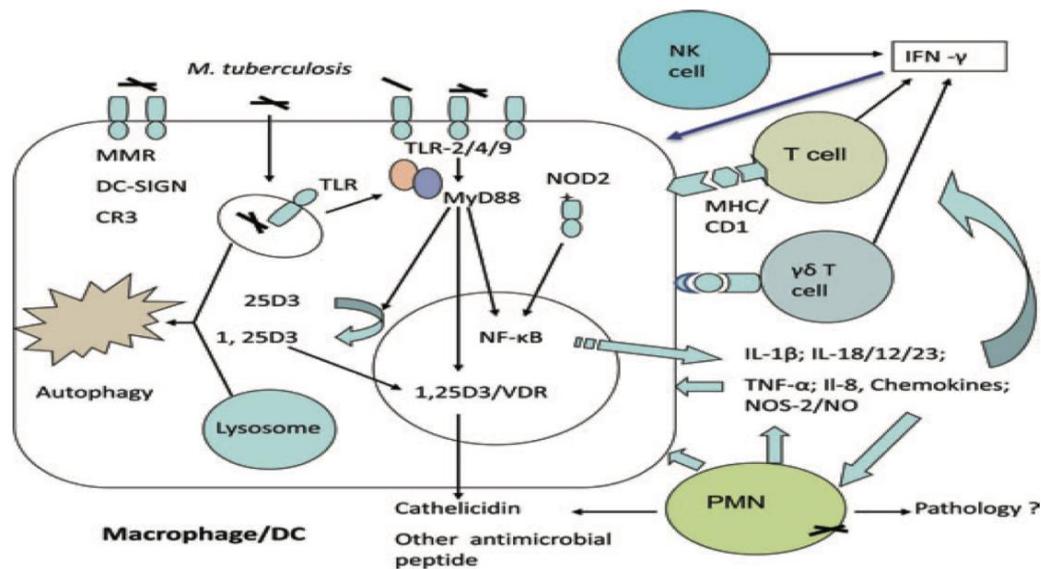


Gambar 2.1 Mekanisme dasar patogenesis TB <sup>(34)</sup>

#### 2.1.4. Immunopatogenesis

Mekanisme kekebalan tubuh merupakan bentuk dasar dari pertahanan alami, sistem kekebalan alami (nonspesifik) adalah pertahanan lini pertama tubuh terhadap infeksi yang diaktifkan bila ada patogen masuk melewati barrier pertahanan fisik, mekanik dan kimiawi. Patogen yang dimaksud termasuk salah satunya endotoksin *lipopolysaccharida* (LPS). Sistem kekebalan yang didapat (spesifik) akan membantu sistem kekebalan alami melalui aktivasi sel limfosit. Limfosit T bersifat seluler dan Limfosit B bersifat humoral. Respons imun terhadap infeksi TB ada 2 macam yaitu, respons imun seluler (sel T dan Makrofag yang teraktivasi) bersama sejumlah sitokin dan respons imun humoral (antibodi-mediated). Saat MTB masuk ke paru melalui inhalasi aerosol *droplet nuclei*, protein D surfaktan paru berikatan dengan *lipoarabinomannan* permukaan MTB dan menghambat pertumbuhan intraseluler dari MTB dengan meningkatkan fusi fagosom-lisosom.<sup>(36)</sup>

Ikatan *cystolic nucleotide* dan oligomerisasi reseptor yang berinteraksi dengan MTB bekerja sama dengan *toll-like receptors* (TLR) untuk mengaktifkan NF- $\kappa$ B, aktivasi ini menyebabkan produksi dan sekresi dari berbagai mediator inflamasi termasuk sitokin TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-12, IL-18 dan kemokin yang akan mengundang neutrofil, sel NK, sel T, sel dendritik dan makrofag ke lokasi infeksi. *Interferon- $\gamma$*  yang disekresikan dari sel T yang teraktivasi dan sel NK memiliki kemampuan untuk aktivasi makrofag dan maturasi fagosomal.<sup>(70)</sup>



Gambar 2.2 Imunitas *innate* terhadap infeksi TB <sup>(70)</sup>

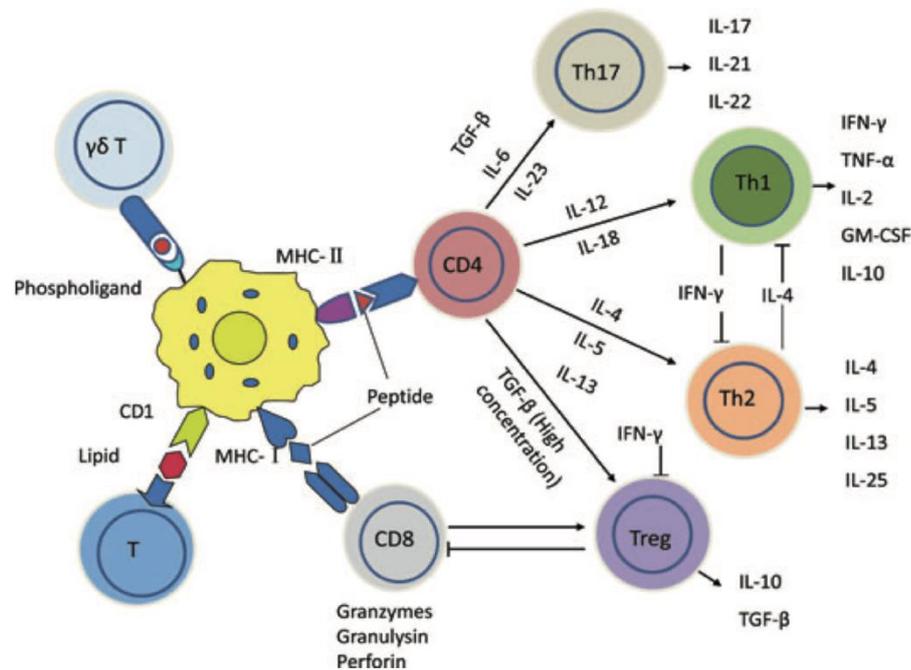
Makrofag alveolar adalah sel utama yang terlibat dalam penyerapan awal MTB, tetapi pada tahap selanjutnya, sel dendritik dan makrofag yang diturunkan oleh monosit juga berpartisipasi dalam proses fagositik. Interaksi antara MTB dan sel yang mempresentasikan antigen ini akhirnya mengaktifkan makrofag dan merangsang produksi sitokin dan kemokin, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, dan IFN- $\gamma$ . Sitokin ini lebih lanjut merangsang makrofag dan memainkan peran penting dalam respons inflamasi dan hasil infeksi mikobakteri.<sup>(60)</sup>

Patogenesis TB tergantung pada interaksi antara mekanisme yang terlibat dalam pertahanan inang (host) dan berbagai strategi pertahanan yang digunakan oleh MTB. Makrofag alveolar dapat memfasilitasi mekanisme pertahanan bawaan dan adaptif untuk melawan infeksi MTB.<sup>(48)</sup> Patogen difagositosis oleh sel fagosit (makrofag dan sel dendritik), serta

antigen bakteri diproses menjadi fragmen kecil dan disajikan ke limfosit. Limfosit T yang diturunkan dari timus mengenali antigen yang disajikan oleh *antigen presenting cells* (APC), seperti makrofag, sel dendritik dan limfosit B. Setelah pengenalan antigen, sel-T *naïve* diaktifkan dan berkembang menjadi sel T helper (CD4 +) atau sel T sitolitik (CD8 +). Mekanisme yang terlibat dalam pengembangan kekebalan adaptif terhadap MTB membutuhkan interaksi antara sel T CD4 + dan sel dendritik. <sup>(63)</sup>

Antigen MTB yang masuk ke dalam sel dendritik melalui jalur TLR akan mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B dan mengarah ke nukleus dari APC untuk merangsang produksi sitokin. Di sisi lain, fragmen antigen MTB yang masuk juga akan diikat oleh molekul kompleks histokompatibilitas utama kelas II (MHC kelas II). Kedua komponen yang bergabung ini disebut dengan kompleks MHC kelas II yang akan terpresentasi di membran APC dan mempresentasikan antigen ke sel T *naïve* melalui kompleks MHC kelas II yang akan berikatan dengan TCR dan CD80. Sitokin seperti IL-12, IL-6, TNF- $\alpha$ , dan kemokin juga akan menginduksi diferensiasi sel T *naïve* lalu akan berdiferensiasi menjadi Treg dan akan berlanjut menjadi beberapa jenis T helper atau CD4+. Treg akan berdiferensiasi menjadi Th 1, Th 2, dan Th 17. Sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, GM-CSF, IL-10 dan IL-2 akan dikeluarkan oleh Th 1 yang akan menginduksi aktivasi komponen imunitas seluler seperti sel T sitotoksik, sel B, makrofag, dan sel Th memori sedangkan Th 2 akan melepaskan sitokin seperti IL-4, IL-4, IL-5, IL-9, dan IL-13 yang akan merangsang pembentukan antibodi, serta sel Th 17 akan

melepaskan sitokin seperti IL-6, IL-17, IL-21, dan TNF- $\alpha$  untuk menarik sel inflamasi lainnya seperti monosit dan neutrofil.<sup>(4,66)</sup>



Gambar 2.3 Imunitas *adaptive* terhadap infeksi TB<sup>(70)</sup>.

Proses inflamasi pada paru yang disebabkan oleh proliferasi MTB, menyebabkan sel inflamasi perifer termasuk monosit, neutrofil, dan sel dendritik direkrut ke dalam paru. Sel dendritik diaktifkan melalui pensinyalan TLR dan monosit akan terdiferensiasi menjadi efektor makrofag yang menghasilkan zat mikrobisida termasuk TNF- $\alpha$  yang berkontribusi pada kontrol pertumbuhan MTB dan pembentukan granuloma.<sup>(64-69)</sup> Penghambatan proliferasi MTB dilakukan dengan interaksi sel inflamasi dan pembentukan granuloma yang ditandai dengan agregasi sel T dan makrofag terinfeksi membentuk kompleks yang menyebabkan pencegahan

proliferasi bakteri.<sup>(34)</sup> Reseptor pengenalan patogen (PRR) seperti TLR, *C-type lectin-like receptors*, dan *Nod-like receptors* di makrofag akan mengenali *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) yang ada di permukaan membran bakteri. PRR ini berperan penting dalam inisiasi respons imun bawaan. TLR4 akan berinteraksi dengan lipopolisakarida dari bakteri dan mengaktifkan jalur pensinyalan *MyD88-mediated nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B), sehingga akan menginduksi ekspresi sitokin dan kemokin proinflamasi.<sup>(72)</sup>

Interaksi MTB dengan PRRs dari sel imun bawaan menginduksi produksi sitokin dan kemokin pro serta anti-inflamasi. TNF- $\alpha$  adalah sitokin pro-inflamasi utama pada pembentukan granuloma yang diproduksi oleh sel bawaan dan imunitas adaptif setelah infeksi MTB. Interaksi MTB dengan PRRs menginduksi produksi kemokin seperti CCL5 (RANTES), CXCL9 (MIG), dan CXCL10 (IP-10) dari berbagai jenis sel imun. Kemokin ini mengikat masing-masing reseptor dan diekspresikan pada permukaan sel T yang telah diaktifkan, sel B, makrofag, dan neutrofil serta memediasi ekstrasvasi leukosit ke lokasi utama infeksi untuk membentuk granuloma. TNF- $\alpha$  juga menjaga integritas granuloma yang mencegah reaktivasi dan penyebaran bakteri.<sup>(75)</sup> Granuloma adalah struktur seluler yang terorganisasi dengan baik ditandai dengan adanya makrofag yang terinfeksi dan sel dendritik yang dikelilingi oleh sel raksasa berinti banyak dan limfosit (B dan T sel). Selama perkembangan penyakit, granuloma mengalami beberapa perubahan dalam struktur, komposisi dan fungsi sel imun.<sup>(67)</sup>

dalam granuloma, sel T CD4 + berada di pinggir makrofag yang terinfeksi dan umumnya mengeluarkan IFN- $\gamma$  sebagai kunci pengeluaran sitokin pro-inflamasi. Komponen ini akan mengaktifkan aktivitas antimikroba dari fagosit dan memfasilitasi respons sel T spesifik antigen. IL-6 diproduksi oleh fagosit setelah infeksi MTB memainkan peran penting dalam timbulnya inflamasi dini. <sup>(67)</sup>

#### 2.1.5. Diagnosis

Berdasarkan surat edaran Kementerian Kesehatan tahun 2021 tentang perubahan alur diagnosis dan pengobatan TB di Indonesia, maka TB paru di diagnosis dengan alur :

##### a. Gambaran klinis

Pasien TB paru mempunyai keluhan utama yakni batuk berdahak yang dialami selama 2 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, penurunan berat badan yang tidak disengaja, malaise, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam subfebris lebih dari 1 bulan dan nyeri dada. Selain gejala tersebut, harus yang harus diperhatikan mengenai faktor risiko, seperti riwayat kontak erat dengan pasien TB, tinggal di wilayah kumuh dan padat penduduk dan orang yang bekerja di lingkungan berisiko menimbulkan pajanan infeksi paru, misalnya tenaga kesehatan atau aktivis TB.<sup>(3)</sup>

## b. Pemeriksaan Fisis

Kelainan yang akan dijumpai tergantung dari organ yang terlibat. Pada tuberkulosis paru, kelainan yang didapat tergantung luas kelainan struktur paru. Pada permulaan (awal) perkembangan penyakit umumnya tidak (atau sulit sekali) menemukan kelainan. Kelainan paru umumnya terletak di lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior ( S1 dan S2 ), serta daerah apeks lobus inferior. Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronki basah kasar/halus, dan/atau tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum.<sup>(3)</sup>

## c. Pemeriksaan Bakteriologis

Pemeriksaan bakteriologis untuk menemukan bakteri tuberkulosis mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Bahan untuk pemeriksaan bakteriologi ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, liquor cerebrospinal, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar, urin, feses dan jaringan biopsi. Cara pengambilan dahak 2 kali minimal 1 dahak pagi hari, untuk pemeriksaan Tes Cepat Molekular (TCM) pemeriksaan dahak cukup 1 kali.<sup>(3)</sup>

### - Pemeriksaan mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopis dengan pewarnaan Ziehl-Nielsen untuk mikroskopis biasa dan pewarnaan auramin-rhodamin untuk

fluoresens, selain untuk menegakkan diagnosis, pemeriksaan ini juga berfungsi untuk menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan.<sup>(3)</sup>

- Pemeriksaan Tes Cepat Molekular (TCM) TB

Uji tes cepat molekular dapat mengidentifikasi MTB dan secara bersamaan melakukan uji kepekaan obat dengan mendeteksi materi genetik yang mewakili resistensi tersebut. Pemeriksaan tes cepat molekular yang umum digunakan adalah *GeneXpert MTB/RIF*, dapat digunakan untuk penegakan diagnosis, namun tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan.<sup>(3)</sup>

- Pemeriksaan Biakan

Pemeriksaan biakan bakteri merupakan baku emas (gold standard) dalam mengidentifikasi MTB. Biakan bakteri untuk kepentingan klinis umum dilakukan dengan menggunakan bahan media padat (Lowenstein-Jensen) dan dapat pula menggunakan bahan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*).<sup>(3)</sup>

- Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi standar pada TB paru adalah menggunakan foto toraks dengan proyeksi postero anterior (PA). Pemeriksaan radiologi juga diperlukan sebagai evaluasi pengobatan TB yang diperiksa sebelum pengobatan, setelah 2 bulan

pengobatan dan pada akhir pengobatan. Pemeriksaan lain sesuai atas indikasi klinis misalnya foto toraks proyeksi lateral, top-lordotik, oblik dan CT-Scan. <sup>(3)</sup>

#### 2.1.6. Tatalaksana

##### a. Prinsip pengobatan

Pemberian obat anti TB (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB dan merupakan cara yang paling efisien untuk mencegah transmisi TB. Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip:

- Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi.
- Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup, terbagi dalam 2 tahap yaitu tahap awal serta tahap lanjutan.
- Paduan OAT diberikan dengan dosis yang tepat
- Paduan OAT ditelan secara teratur dan diawasi oleh pengawas menelan obat (PMO) hingga masa pengobatan selesai.<sup>(3,4)</sup>

##### b. Tahapan pengobatan

Pemberian OAT pada tahap awal bertujuan untuk menurunkan secara cepat jumlah kuman TB yang terdapat dalam tubuh pasien dan

meminimalisir risiko penularan. Jika pada tahap awal OAT ditelan secara teratur dengan dosis yang tepat, risiko penularan umumnya sudah berkurang setelah 2 minggu pertama tahap awal pengobatan. Durasi pengobatan tahap awal pada pasien TB sensitif obat (TB-SO) adalah 2 bulan.<sup>(3)</sup>

Pengobatan dilanjutkan dengan tahap lanjutan. Pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh sisa kuman TB yang tidak mati pada tahap awal sehingga dapat mencegah kekambuhan. Durasi tahap lanjutan berkisar antara 4-6 bulan.<sup>(3-4)</sup>

#### c. Evaluasi pengobatan

Evaluasi pasien meliputi evaluasi klinis, bakteriologi, radiologi dan efek samping obat, serta evaluasi keteraturan pengobatan. Evaluasi bakteriologi bertujuan untuk mendeteksi ada tidaknya konversi dahak, pemeriksaan yang dilakukan adalah dengan evaluasi mikroskopis sebelum pengobatan dimulai, setelah 2 bulan pengobatan, pada bulan ke-3 jika hasil mikroskopis bulan ke-2 masih positif dan pada akhir pengobatan (0-2-3\* -6/8 bulan pengobatan).<sup>(3)</sup>

#### 2.1.7. Komorbid yang mempengaruhi respons terapi

Terdapat beberapa faktor komorbid yang dapat mempengaruhi respons terapi, yakni :

a. Malnutrisi

Sebanyak 25% pasien TB mengalami gizi kurang di seluruh dunia, disebabkan penurunan asupan nutrisi sehingga terjadi penurunan berat badan. Status nutrisi yang buruk pada pasien TB disebabkan anoreksia, absorpsi nutrisi terganggu, atau peningkatan katabolisme tubuh. Infeksi TB mengakibatkan penurunan asupan dan malabsorpsi nutrisi serta perubahan metabolisme tubuh sehingga terjadi proses penurunan massa otot dan lemak sebagai manifestasi malnutrisi energi protein. Infeksi TB juga menyebabkan gangguan sintesis hepatik pada protein reaktan fase akut, gangguan penyerapan, peningkatan laju metabolisme, dan menyebabkan pergeseran konsentrasi plasma mikronutrien. Sitokin yang dihasilkan dalam proses imunologi TB ( $\text{TNF}\alpha$  dan IL-6) akan merangsang jaringan adiposa untuk meningkatkan produksi leptin, suatu hormon anorektik yang berperan dalam pengaturan berat badan. Leptin akan menembus sawar darah otak dan akan bekerja pada nukleus arkuata di hipotalamus sehingga dapat memberikan efek sentral dan perifer, sebagai efek sentral, leptin dapat menyebabkan penurunan nafsu makan dan sebagai efek perifer adalah peningkatan metabolisme tubuh. Malnutrisi yang terjadi akan memperberat penyakit infeksi, sehingga status gizi menjadi penyebab terjadinya kegagalan respons terapi.<sup>(4)</sup>

b. Diabetes Mellitus

Diabetes pada TB adalah dua kondisi yang erat hubungannya, DM akan menyebabkan gangguan fungsi imunitas tubuh, defek fungsi sel imun dan mekanisme pertahanan tubuh, termasuk gangguan fungsi dari epitel pernapasan serta motilitas silia. Kelainan imunitas seluler pada DM akan berdampak pada berkurangnya limfosit Th1 termasuk produksi  $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$  dan  $IL-6$ . Perubahan patologis yang terjadi, adalah penebalan epitel alveolar dan lamina basalis kapiler paru yang merupakan akibat sekunder dari komplikasi mikroangiopati. Keadaan hiperglikemia juga menciptakan lingkungan yang mendukung untuk tumbuh dan berkembangnya MTB ditambah fungsi perlindungan sel yang berkurang meningkatkan kemungkinan timbulnya infeksi ditambah meningkatnya kadar gliserol dan nitrogen yang menjadi faktor pertumbuhan MTB. Sehingga International Diabetes Federation (IDF) tahun 2015 mengatakan bahwa dampak utama diabetes pada TB adalah adalah kegagalan terapi TB dan tingkat mortalitas yang tinggi selama terapi dibandingkan yang tidak menderita diabetes.<sup>(4)</sup>

c. *Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome* (HIV/AIDS)

Infeksi TB dan HIV bekerja sinergis menyebabkan immunosupresi. Pada pasien TB dan AIDS, granuloma didominasi oleh infiltrasi granulositik tanpa nekrosis kaseosa yang biasa dijumpai pada granuloma TB tanpa HIV. Hal ini berkaitan dengan hilangnya sel CD4

pada granuloma sehingga menyebabkan struktur granuloma gagal terbentuk dan infeksi tidak bisa dibatasi. Pasien dengan koinfeksi TB-HIV mempunyai *viral load* kurang lebih 1 log lebih besar, tingkat kepadatan ini ditambah juga pengaruh MTB terhadap produksi sitokin ( IL-1,IL-6 dan TNF $\alpha$  ), sitokin proinflamasi ini menginduksi aktivasi N $\kappa$ KB sehingga terjadi aktivasi provirus, serta percepatan replikasi HIV, sehingga mempengaruhi respons terapi TB.<sup>(4)</sup>

## 2.2. Interleukin 6

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin pleiotropik yang terlibat hampir pada setiap sistem organ, berfungsi dalam imunitas nonspesifik dan spesifik yang diproduksi fagosit mononuklear, sel endotel vaskular, fibroblas dan sel lain sebagai respons terhadap mikroba dan sitokin lain. Dalam imunitas nonspesifik, IL-6 merangsang hepatosit untuk memproduksi *Acute Phase Protein* (APP) dan bersama *Colony Stimulating Factor* (CSF) merangsang progenitor disussum tulang untuk memproduksi neutrofil. Dalam imunitas spesifik, IL-6 merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast yang memproduksi antibody. Selanjutnya IL-6 berperan dalam keseimbangan Th17 dan Treg, IL-6 menginduksi perkembangan sel Th17 dari sel T naif Bersama TGF- $\beta$ , sebaliknya IL-6 menghambat diferensiasi Treg yang diinduksi TGF- $\beta$ .<sup>(72)</sup>

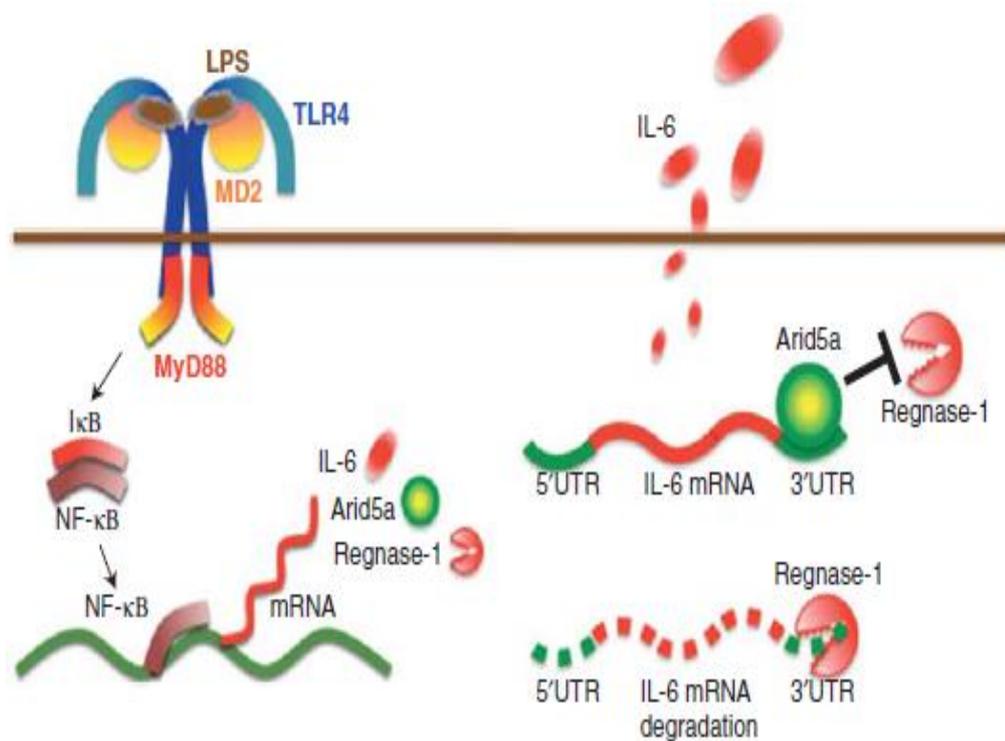
Sitokin ini terdiri dari 4-heliks dari 184 asam amino yang dapat disekresikan oleh banyak tipe sel pada stimulasi selama infeksi, peradangan atau kanker. IL-6 disekresikan oleh monosit dan makrofag setelah berikatan dengan reseptor TLRs contohnya, pada lipopolysaccharides (LPS); oleh fibroblas, keratinosit, astrosit dan sel endotel. Selain itu dapat disekresikan dari stimulasi IL-1 yang berkaitan dengan sel B yang diaktifkan, sel T dan sel mikroglial setelah adanya infeksi virus. IL-6 penting untuk mengatur respons sel B dan sel T untuk mengkoordinasikan aktivitas sistem imun bawaan dan adaptif.<sup>(79)</sup>

Sistem imun bawaan, IL-6 menginduksi diferensiasi monosit ke makrofag. Banyak respons inflamasi dalam jaringan juga diperantarai oleh IL-6, yang mempromosikan infiltrasi dan aktivasi leukosit mononuklear sambil menekan infiltrasi neutrofil. Pensinyalan IL-6 dikaitkan dengan peningkatan faktor anti-apoptosis yang mempromosikan kelangsungan hidup sel T. Sintesis Immunoglobulin (Ig) juga diatur oleh IL-6, yang menginduksi diferensiasi sel B teraktivasi menjadi sel plasma dan memproduksi Ig serta mempromosikan diferensiasi sel helper folikel T dan produksi IL-21. Selain itu, IL-6 mengatur diferensiasi sel T CD4 + naif menjadi subset sel T efektor, seperti sel Th17 efektor spesifik-patogen, dan penghambatan perkembangan sel T regulator (Treg) yang diinduksi TGF- $\beta$ . Selama peradangan, IL-6 menstimulasi hepatosit dalam hati, menghasilkan produksi protein fase akut seperti CRP, serum amiloid A,

fibrinogen dan  $\alpha$ 1-antichymotrypsin, sementara produksi fibronektin, albumin, dan transferin berkurang.<sup>(80)</sup>

a. Sintesis IL-6

Fungsi IL-6 juga berperan sebagai mediator untuk persinyalan beberapa respons inflamasi. IL-6 dihasilkan dalam lesi infeksi dan mengirimkan sinyal peringatan ke seluruh tubuh. Sintesis IL-6 dimulai saat fragmen patogen eksogen akan dikenali oleh reseptor pengenalan PRRs pada lesi yang terinfeksi seperti monosit dan makrofag. PRRs akan berbagai jalur pensinyalan termasuk NF- $\kappa$ B, dan meningkatkan transkripsi mRNA sitokin inflamasi seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IL-1 $\beta$ , sitokin inflamasi TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  juga mengaktifkan faktor transkripsi untuk menghasilkan IL-6. Pada sintesis IL-6 yang berperan yakni TLR4 yang akan mengenali lipopolisakarida pada fragmen patogen. Setelah proses pengenalan maka akan menginduksi IL-6 mRNA melalui aktivasi jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B. Regnase-1 mempromosikan degradasi IL-6 mRNA, sedangkan Arid5a menghambat efek destabilisasi regnase-1. Keseimbangan antara Arid5a dan regnase-1 penting untuk pengaturan IL-6 mRNA, sehingga menyeimbangkan proses sintesis IL-6.<sup>(81)</sup>



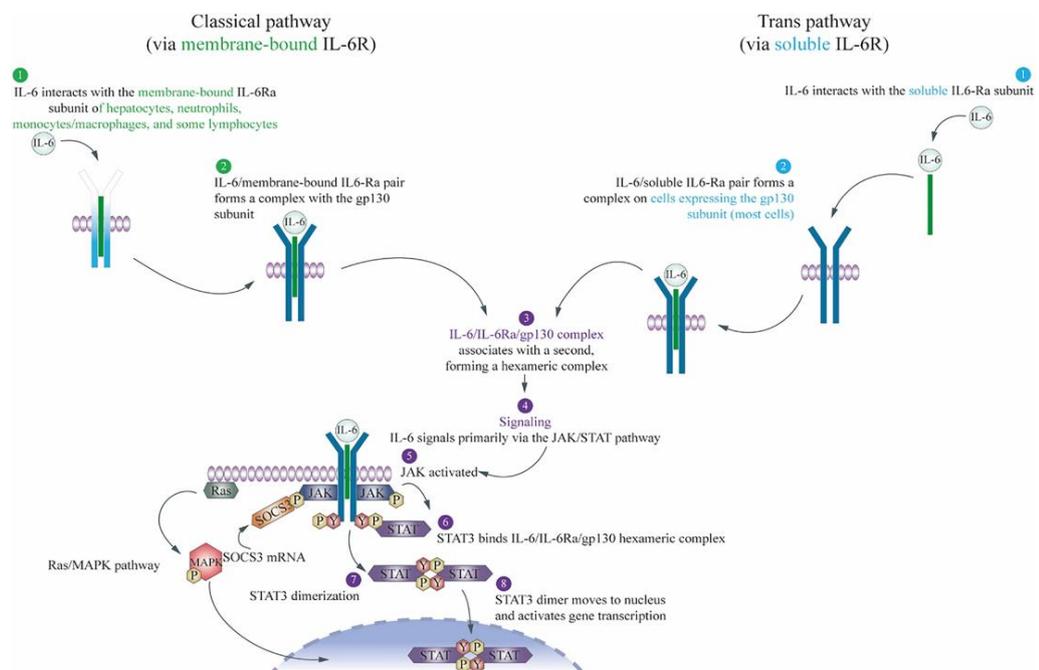
Gambar 2.4 Mekanisme sintesis IL-6 <sup>(81)</sup>.

#### b. Jalur persinyalan IL-6

Jalur persinyalan klasik IL-6 dimulai dengan pengikatan IL-6 dengan reseptornya yang ada di membran yakni IL-6R. Pada jalur trans, IL-6 akan berikatan dengan bentuk terlarut dari IL-6R. Dan pada jalur trans, presentasi IL-6 akan ditranslasikan dari sel dendritik melalui IL-6R yang terikat di membran ke sel T. Persinyalan jalur klasik dihalangi oleh antibodi terhadap IL-6 dan IL-6R. Pada jalur trans, presentasi hanya diblokir oleh antibodi terhadap IL-6R. Ketiga mode persinyalan ini konvergen pada membran plasma dalam homodimerisasi subunit reseptor transduksi sinyal gp130, lalu akan mengaktifkan kaskade

pensinyalan intraseluler Janus kinase (JAK) sebagai transduser sinyal.<sup>(80)</sup>

Interaksi antara MTB dan sel yang mempresentasikan antigen ini akhirnya mengaktifkan makrofag dan merangsang produksi sitokin dan kemokin, seperti TNF- $\alpha$ , IL-1B, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, dan IFN $\gamma$ . Sitokin ini lebih lanjut merangsang makrofag dan memainkan peran penting dalam respons inflamasi dan hasil infeksi mikobakteri.<sup>(34)</sup> IL-6 yang diproduksi oleh fagosit setelah terinfeksi MTB akan memainkan peran penting dalam timbulnya inflamasi dini. Sitokin ini mengatur infiltrasi neutrofil dan memediasi diferensiasi sel Th17, yang berkontribusi pada pembentukan respons inflamasi akut selama infeksi MTB.<sup>(67)</sup>



Gambar 2.5 Jalur Persinyalan IL-6 <sup>(81)</sup>.

### c. Faktor yang Mempengaruhi Sintesis IL-6

Peningkatan IL-6 dapat terjadi pada kondisi inflamasi akibat infeksi patogen seperti pada kasus infeksi bakteri, virus, jamur dan parasit. Saat adanya patogen eksogen masuk ke dalam tubuh, terjadi pengenalan PAMPs oleh PRR akan mendorong terjadinya pembentukan IL-6 sebagai respons imunitas terhadap patogen eksogen melalui jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B. Kematian sel akan mengaktifkan jalur pensinyalan inflamasi yang dimediasi reseptor *Damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dan / atau yang dimediasi TLR. DAMPs adalah molekul yang dilepaskan oleh sel-sel yang mengalami kerusakan atau kematian. Peristiwa ini selanjutnya menginduksi sitokin pro-inflamasi termasuk IL-6 melalui aktivasi NF- $\kappa$ B.<sup>(81)</sup>

### 2.3. Hubungan Pengobatan TB dengan Interleukin 6

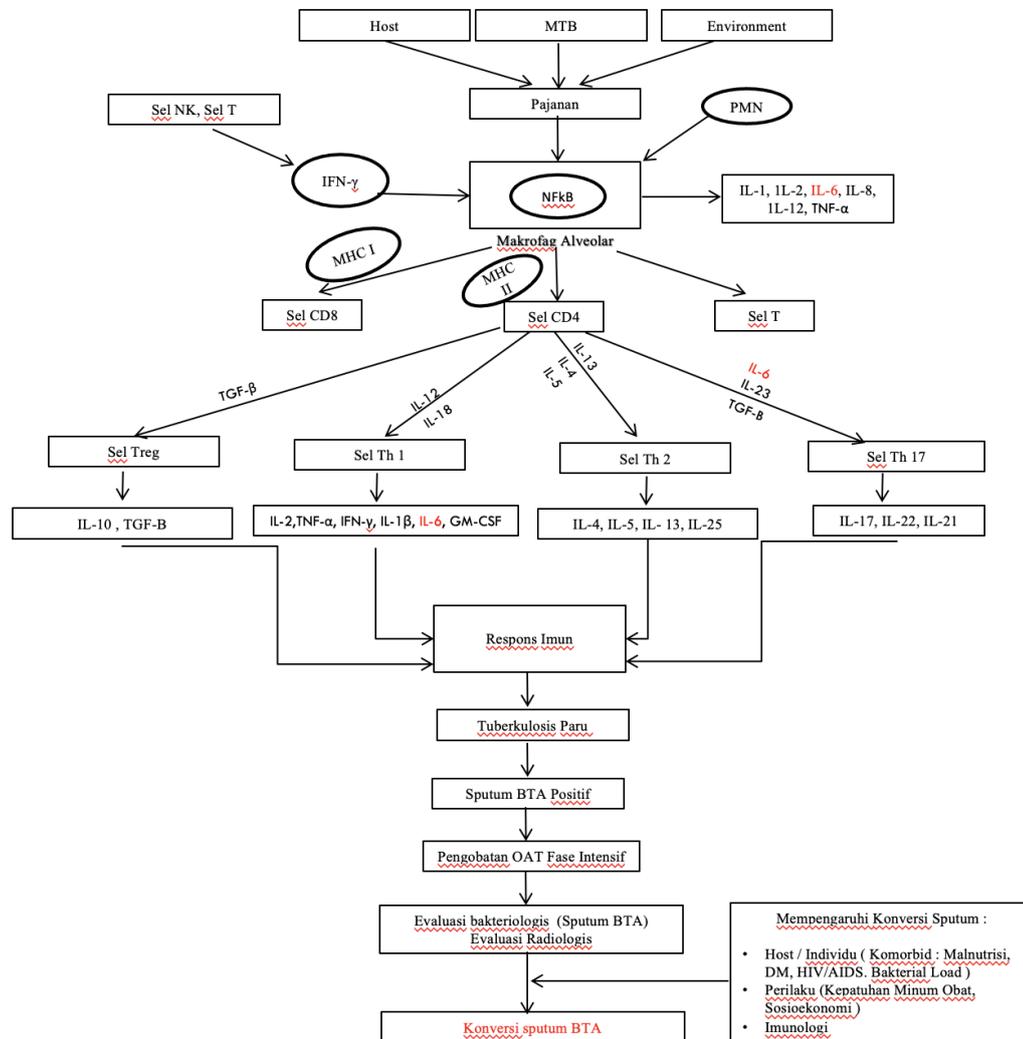
Sistem imun memiliki peran penting dalam imunopatogenesis TB. Respons protektif terhadap TB melibatkan sekresi sitokin proinflamasi (seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17) dan untuk mencegah kerusakan berlebihan akibat faktor proinflamasi tersebut, tubuh mensekresi sitokin antiinflamasi (seperti TGF- $\beta$ , IL-10) yang berperan penting dalam sistem imun. Peran sitokin sebagai biomarker konversi sputum, merupakan biomarker yang tepat untuk memonitor respons terapi.<sup>(78)</sup>

Peranan IL-6 dinilai penting dalam patogenesis TB, sitokin ini mampu mengatur aktivitas antibakteri dan proses inflamasi untuk melawan infeksi lebih lanjut dari MTB. IL-6 berfungsi sebagai mediator untuk persinyalan beberapa respons inflamasi. Pada TB sintesis IL-6 diproduksi setelah pengenalan fragmen bakteri basil dengan TLR dan memainkan peran penting dalam timbulnya inflamasi dini. Sitokin ini mengatur infiltrasi neutrofil dan memediasi diferensiasi dan pemeliharaan Sel Th17, sel ini berkontribusi pada pembentukan respons inflamasi akut selama infeksi MTB. Sehingga jika tidak terjadi replikasi dari bakteri basil, maka TLR akan hanya mengenali sedikit fragmen bakteri yang tersisa dan sintesis IL-6 pun berkurang.<sup>(67)</sup>

Peningkatan awal IL-6 sangat penting sebagai respons awal MTB, produksi IL-6 memiliki proporsi langsung dengan beban bakteri. Peningkatan IL-6 berkaitan dengan perburukan proses infeksi yang menjadi berbahaya pada penderita TB, IL-6 yang meningkat dapat mengakibatkan ketidakmampuan respons imun seluler untuk membasmi infeksi TB dengan menghambat produksi IFN-  $\alpha$ , merupakan molekul yang dibutuhkan untuk mengaktifasi respons imun adaptif dan merangsang makrofag untuk membunuh MTB. Peningkatan produksi IL-6 terjadi sebagai akibat peningkatan sintesis endotoksin MTB, peningkatan intoksikasi endogen dan peningkatan hipoksia sitotoksik. Kadar IL-6 yang meningkat menunjukkan respons inflamasi yang tinggi dan di ekspresikan secara maksimal pada penderita TB.<sup>(78)</sup>

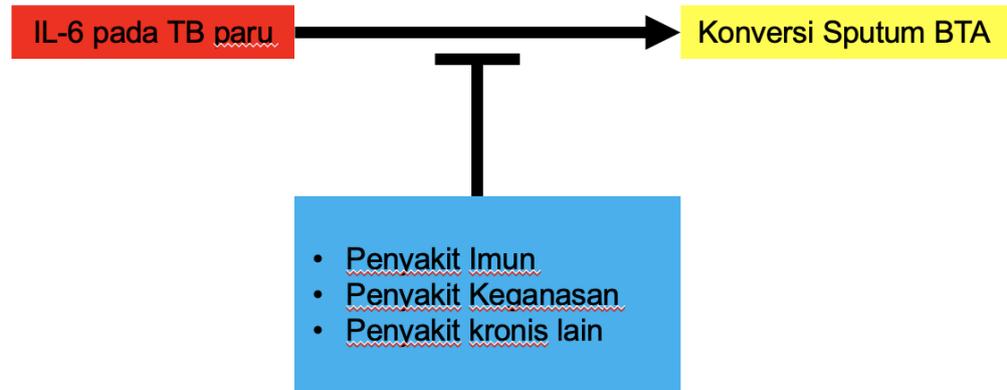
Penurunan kadar IL-6 juga dapat disebabkan aktivitas proinflamasi mulai menurun oleh karena mulai ditekannya fungsi inflamasi oleh sitokin antiinflamasi, juga dapat mencerminkan mulai melemahnya respons imun Th1 terhadap infeksi MTB, maka penurunan kadar IL-6 serum selama terapi OAT dapat dipertimbangkan sebagai salah satu pemeriksaan penunjang untuk menilai prognostik keberhasilan terapi pada pasien TB paru.<sup>(78-81)</sup>

## 2.4. Kerangka Teori Penelitian



Gambar 2.6 Kerangka Teori Penelitian

## 2.5. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.7 Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

- = Variabel bebas
- = Variabel tergantung
- = Variabel perancu