

TESIS

**GAMBARAN KADAR *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1* PADA
TENAGA KESEHATAN DENGAN INFEKSI LATEN TUBERKULOSIS
DAN NON- LATEN TUBERKULOSIS (KONTROL SEHAT)**

*PROFILE PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN HEALTH WORKER
WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND NON-LATENT
TUBERCULOSIS (HEALTHY CONTROL)*

Disusun dan diajukan oleh

SAN RIO NEURU TONAPA

C015172013



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

**GAMBARAN KADAR *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1* PADA
TENAGA KESEHATAN DENGAN INFEKSI LATEN TUBERKULOSIS
DAN NON- LATEN TUBERKULOSIS (KONTROL SEHAT)**

*PROFILE PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN HEALTH WORKER
WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND NON-LATENT
TUBERCULOSIS (HEALTHY CONTROL)*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Penyakit Dalam

Disusun dan diajukan oleh :

SAN RIO NEURU TONAPA

C015172013

Kepada :

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**GAMBARAN KADAR PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1
PADA TENAGA KESEHATAN DENGAN INFEKSI LATEN TUBERKULOSIS
DAN NON-LATEN TUBERKULOSIS (KONTROL SEHAT)**

*PROFILE PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 IN HEALTH WORKER
WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND NON-LATENT
TUBERCULOSIS (HEALTHY CONTROL)*

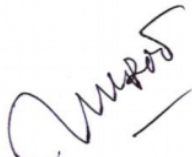
Disusun dan diajukan oleh :


SAN RIO NEURO TONAPA

Nomor Pokok : C015172013

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 04 Juli 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

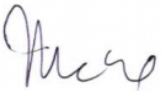
Menyetujui

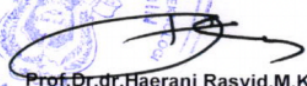

Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, KP, Sp.P(K)
NIP. 195904121985111001


Dr. dr. Sahyuddin, Sp.PD, K-HOM
NIP. 197201172002121004

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121001


Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda – tangan dibawah ini :

Nama : dr. San Rio Neuru Tonapa

NIM : C1015172013

Program Studi : Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul: “gambaran kadar *plasminogen activator inhibitor-1* pada tenaga kesehatan dengan infeksi laten tuberkulosis dan non- laten tuberkulosis (kontrol sehat) “adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Juli 2022

Yang menyatakan,



dr. San Rio Neuru Tonapa

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan Pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar,

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof.Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, MSc.** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, SpPD, K-GH, SpGK.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam dan juga selaku Sekretaris Program Studi Departemen Ilmu Penyakit Dalam sekaligus orang tua saya selama menjalani Pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terimakasih banyak senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi dan selalu membantu saya dalam melaksanakan Pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses Pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D.** Koordinator PPDS-1 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH.** Selaku mantan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih karena telah menjadi sosok orang tua dan guru, yang senantiasa memberikan ilmunya kepada saya.

5. **Prof.Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD.** Selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau menerima, mendidik, membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama saya menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi guru, orang tua untuk saya selama ini.
6. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH dan Dr. dr. Harun Iskandar, SpPD.K-P, SpP (K).** selaku Mantan Ketua Program Studi Sp-1 dan Ketua Program Studi Sp-1 terpilih Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. **Dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM,** selaku Sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK UNHAS atas bimbingannya selama saya menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
8. **Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD-KR.** Selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing, dan mengawasi kelancaran proses Pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, SpPD-KP, SpP.** dan Dr. dr. Sahyuddin Saleh, SpPD-KHOM, selaku pembimbing tesis saya yang senantiasa membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini..
10. Seluruh Guru Besar, Konsultas dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, tanpa bimbingan mereka mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
11. **Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.** selaku konsultan statistik atas kesediaanya membimbing dan mengoreksi dalam proses penyusunan karya akhir ini.
12. Para penguji : **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD. K-GH, dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD, K-HOM, Dr.dr. Fardah Akil, SpPD-KGEH**

13. **DR.dr.Andi Fachruddin Benyamin, SpPD-KHOM**, sebagai narasumber untuk tesis ini, terimakasih telah memberikan pencerahan kepada saya.
14. Kepada **dr. Akhyar Albaar, Sp.PD, K-GH** atas bimbingan dan nasehat-nasehatnya di dalam dan luar lapangan selama saya menjadi PPDS Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih banyak dokter, EWAKO KAISAR FC!!
15. Para Direktur dan Staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis, RS Ibnu Sina, RSI Faisal, RS Stella Maris atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
16. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas yang senantiasa turut membantu selama saya menjalani proses pendidikan sejak saya semester satu hingga sekarang. Kepada **Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Kak Yayuk, Kak Hari, Ibu Fira, serta Pak Razak**, terima terima kasih bantuannya selama ini.
17. Kepada teman-teman angkatan saya, **Januari 2018**. Terimakasih karena telah menjadi saudara dan keluarga yang selalu mendukung saya.
18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unhas atas bantuan jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
19. Kepada tim penelitian bersama **dr. Refi Yulistian, Sp.PD, dr. darariani iskandar**, terima kasih atas kerjasamanya ehingga penelitian ini bisa berjalan dengan lancar.
20. Kepada **dr. Akbar Iskandar, Sp.PD, dr. Resha Darmawansyah, SpPD, dr. Andi Nadya Febriama**, yang selalu memberikan motivasi.
21. Kepada **dr.Andika Hamdani, Dr. Desvita Gleditsia, dr. Ronald, dr. Muh Rifal dr. Abdul Mubdi, dr.Teguh Triananda Putra** terimakasih atas motivasi dan dukungan kalian.

Pada saat yang berbahagia ini, tidak lupa saya ingin menyampaikan kepada orang tua yang sangat saya sayangi dan cintai Yulius Tonapa - Meriana Tikupadang, untuk semua cinta, kasih sayang, doa dan pengorbanan hingga saat ini, dan juga kepada saudara-saudara saya, santo imanuel tonapa dan yusuf tri Hartono tonapa, serta preicilia syarlin seroy yang senantiasa mendukung saya dalam proses Pendidikan dan keluarga besar atas dukungan moril serta tulus mendukung, medoakan dan memberi motivasi sela,a saya menjalani pendidikan ini.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin

Makassar, Juli 2022

San Rio Neuru Tonapa

DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK.....	xiii
<i>ABSTRACT</i>	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang	1
1.2.Rumusan Masalah.....	2
1.3.Tujuan Penelitian.....	3
I.3.1 Tujuan Umum.....	3
I.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4.Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
II.1 Tuberkulosis Laten.....	5
II.1.1 Definisi	5
II.1.2 Patogenesis Infeksi laten tuberkulosis.....	6

II.2	<i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>	9
II.3	Profil <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i> pada Infeksi Tuberkulosis Laten	12
BAB III	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL PENELITIAN, DAN HIPOTESIS	14
III.1	Kerangka Teori	14
III.2	Kerangka Konsep.....	15
III.3	Hipotesis Penelitian	15
BAB IV	METODOLOGI PENELITIAN	16
IV.1	Rancangan Penelitian.....	16
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	16
IV.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	16
IV.3.1	Populasi Penelitian.....	16
IV.3.2	Sampel Penelitian	16
IV.4	Besar Sampel	17
IV.5	Metode Pengambilan Sampel	18
IV.6	Prosedur pengambilan sampel	18
IV.7	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	18
IV.8	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	19
IV.9	Analisis Data.....	21
IV.10	Alur Penelitian	21
BAB V	HASIL PENELITIAN	22

V.1	Deskripsi Karakteristik Subyek Penelitian	22
V.2	Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat	23
V.3	Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat menurut Jenis Kelamin.....	24
V.4	Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat menurut umur	25
V.5	Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat menurut Status gizi.....	26
V.6	Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat dengan Riwayat COVID-19.....	29
BAB VI PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN.....		30
BAB VII PENUTUP		34
VII.1	Ringkasan Penelitian	34
VII.2	Kesimpulan Penelitian	35
VII.3	Saran Penelitian	35
DAFTAR PUSTAKA		36

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Sebaran karakteristik subjek.....	23
Tabel 2. Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat	24
Tabel 3. Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat menurut jenis kelamin ...	25
Tabel 4. Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat menurut umur	26
Tabel 5. Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat menurut status gizi	27
Tabel 6. Riwayat COVID-19	28
Tabel 7. Kadar PAI-1 pada ILTB dan kontrol sehat dengan riwayat COVID-19	29

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis Infeksi laten tuberkulosis	9
Gambar 2. Peran PAI-1 dalam Sistem Fibrinolitik	10

DAFTAR SINGKATAN

TB	: Tuberkulosis
MTB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ILTB	: Infeksi laten tuberculosis
TNF- α	: <i>tumor necrosis factor</i>
IL-6	: Interleukin - 6
IL-8	: Interleukin – 8
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor -1
tPA	: <i>tissue type plasminogen activator</i>
uPA	: <i>urokinase-type plasminogen activator</i>
IMT	: Indeks masa tubuh
NET	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
GM-CSF	: <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
DMT2	: Diabetes melitus tipe 2
COVID-19	: <i>Corona virus disease 2019</i>
RAAS	: renin aldosterone angiotensin system
ACE	: Angiotensin converting enzyme
TMPRSS 2	: Transmembran protease serin 2
CTL	: Cytotoxic T-lymphocyte
HRT	: Hormon replacement therapy
ELISA	: <i>enzyme linked immune sarbent essay</i>

ABSTRAK

Sanrio Tonapa: GAMBARAN KADAR *PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1* PADA TENAGA KESEHATAN DENGAN INFEKSI LATEN TUBERKULOSIS DAN NON- LATEN TUBERKULOSIS (KONTROL SEHAT).

latar belakang :Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksius akibat bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Meski *M. tuberculosis* telah dikenal sejak seratusan tahun yang lalu dan sejumlah usaha eradikasi telah dilakukan, penyakit ini tetap menjadi beban kesehatan global. Pada sebagian besar individu yang terinfeksi, tuberkulosis dapat bersifat laten secara klinis maupun mikrobiologi selama beberapa tahun. Kondisi ini dikenal sebagai infeksi laten tuberkulosis (ILTb). Infeksi *Mtb* menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi; interleukin IL-1, IL-6, IL-8 dan *tumor necrosis factor* (TNF- α), yang mempengaruhi hemostasis yaitu terjadi peningkatan aktivitas prokoagulasi, penurunan faktor-faktor antikoagulan dan supresi sistem fibrinolisis menyebabkan kondisi hiperkoagulasi.

Tujuan : Melihat gambaran profil *plasminogen activator inhibitor-1* pada infeksi laten tuberkulosis.

Metode : Penelitian cross sectional dengan menggunakan data primer, yang melibatkan 80 subjek yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini dilakukan di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Balai Kesehatan Paru Masyarakat Sulawesi Selatan sejak September 2021 – Oktober 2021. Kadar PAI-1 diukur menggunakan teknik *enzyme linked immune sarbent essay* (ELISA). Hasil uji statistik signifikan bila nilai $p < 0.05$.

Hasil : rerata PAI-1 ditemukan lebih rendah pada ILTB (4,92 ng/mL) dibandingkan pada kontrol sehat (5,98 ng/mL), namun tidak signifikan secara statistik ($p > 0,05$). pada laki-laki didapatkan rerata PAI-1 lebih tinggi pada ILTB (6,19 ng/mL) dibandingkan dengan kontrol sehat (5,63 ng/mL), dengan nilai $p = 1,00$. pada jenis kelamin wanita

didapatkan rerata PAI-1 lebih rendah pada ILTB (4,58 ng/mL) dibandingkan dengan kontrol sehat (6,30) dengan nilai $p=0,445$. usia didapatkan pada subyek usia ≤ 32 tahun, rerata PAI-1 lebih rendah pada ILTB (4,58 ng/mL) dibandingkan dengan kontrol sehat (6,53 ng/mL) dengan nilai $p=0,414$, sebaliknya pada subyek usia > 32 tahun, ditemukan rerata PAI-1 lebih tinggi pada ILTB (5,54 ng/mL) dibandingkan kontrol sehat (5,03 ng/mL) dengan nilai $p=0,889$. Berdasarkan pada IMT, pada non obese ditemukan rerata PAI-1 lebih rendah pada ILTB (5,06 ng/mL) dibandingkan pada kontrol sehat (5,85 ng/mL) dengan nilai $p=0,765$. Pada obese, ditemukan rerata PAI-1 lebih rendah pada ILTB (3,59 ng/mL) dibandingkan pada kontrol sehat (4,57 ng/mL) dengan $p=0,527$. Pada masa pandemi COVID-19 ini banyak tenaga kesehatan yang terinfeksi COVID-19 dan pada anamnesis didapatkan dari subjek penelitian terdapat 46 orang. kelompok ILTB memiliki kadar PAI-1 yang tinggi pada kelompok Pernah COVID-19 (9,56 ng/mL) dibandingkan yang tidak pernah (2,35 ng/mL) nilai $p=0,004$. Pada subjek kontrol sehat kadar PAI-1 tinggi pada kelompok Pernah COVID-19 (6,71 ng/mL) dibandingkan tidak pernah (4,43 ng/mL) nilai $p=0,100$.

Kesimpulan : Kadar PAI-1 lebih rendah pada subjek ILTB dibandingkan kontrol sehat, kondisi ini disebabkan oleh karena pada kontrol sehat lebih banyak dengan riwayat infeksi COVID-19.

Kata kunci : Tb laten, PAI-1, COVID-19, tenaga kesehatan

ABSTRACT

Sanrio Tonapa : PROFILES OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 LEVELS IN HEALTHCARE WORKERS WITH LATENT TUBERCULOSIS AND NON-LATENT TUBERCULOSIS INFECTIONS (HEALTHY CONTROL)

Background: Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *Mtb* infection causes the release of proinflammatory cytokines; interleukin IL-1, IL-6, and IL-8, as well as tumor necrosis factor (TNF- α), affecting hemostasis, namely an increase in procoagulation activity, a decrease in anticoagulant factors, and suppression of the fibrinolytic system that causes hypercoagulable states.

Objectives: To observe the profile of plasminogen activator inhibitor-1 in latent tuberculosis infection.

Methods: This cross sectional study used primary data, involving 80 subjects who met the inclusion criteria. This study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar and the Center for Community Lung Health Makassar, South Sulawesi from September-October 2021. PAI-1 levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. The results of the statistical test were significant if the p values were <0.05 .

Results: The mean PAI-1 level was found to be lower in LTBI group (4.92 ng/mL) than in healthy control group (5.98 ng/mL), but not statistically significant ($p>0.05$). In male subjects, the mean PAI-1 level was higher in LTBI group (6.19 ng/mL), compared to healthy control group (5.63 ng/mL), with p value = 1.00. Meanwhile, the mean PAI-1 level in female subjects was lower in LTBI group (4.58 ng/mL) than in healthy control group (6.30), with p value = 0.445. With regard to subjects' age, the mean PAI-1 level in subjects aged ≤ 32 years was lower in LTBI group (4.58 ng/mL) compared to healthy control group (6.53 ng/mL), with p value = 0.414. On the other hand, in subjects aged > 32 years, the mean PAI-1 level was found to be higher in LTBI group (5.54

ng/mL) than in healthy control group (5.03 ng/mL), with p value = 0.889. Based on BMI, in the non-obese category, the mean PAI-1 level was found to be lower in LTBI group (5.06 ng/mL) than in healthy control group (5.85 ng/mL), with p value = 0.765. Meanwhile, in the obese category, the mean PAI-1 level was found to be lower in LTBI group (3.59 ng/mL) than in healthy control group (4.57 ng/mL), with p value = 0.527. In addition, there were 46 people who have been infected with this virus. In this regard, LTBI subjects in the Infected with COVID-19 category had higher PAI-1 levels (9.56 ng/mL) than those who have never been infected (2.35 ng/mL), with p value = 0.004. Likewise in healthy control subjects, PAI-1 levels were higher in the Infected with COVID-19 category (6.71 ng/mL) compared to those who have never been infected (4.43 ng/mL), with p value = 0.100.

Conclusions: PAI-1 levels were lower in LTBI subjects than in healthy control subjects. This is due to more subjects in healthy control group having a history of COVID-19 infection.

Keywords: Latent TB, PAI-1, COVID-19, healthcare workers

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksius akibat bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Meski *M. tuberculosis* telah dikenal sejak seratusan tahun yang lalu dan sejumlah usaha eradikasi telah dilakukan, penyakit ini tetap menjadi beban kesehatan global. ¹

Secara global, diperkirakan terdapat 10 juta kasus baru tuberkulosis pada tahun 2017.² Kurang dari 10 kasus baru yang terjadi per 100.000 populasi pada negara maju, sementara pada negara dengan beban tuberkulosis yang tinggi termasuk Indonesia angka ini mencapai 150-500 per 100.000 populasi. Indonesia menyumbang 8% dari seluruh kasus tuberkulosis di seluruh dunia.³ Pada tahun 2017, tercatat 420.994 kasus baru tuberkulosis di Indonesia, dengan prevalensi sebesar 759 per 100.000 penduduk berusia 15 tahun ke atas pada tahun 2013-2014.³

Pada sebagian besar individu yang terinfeksi, tuberkulosis dapat bersifat laten secara klinis maupun mikrobiologi selama beberapa tahun. Kondisi ini dikenal sebagai infeksi laten tuberkulosis (ILT).⁴ Akan tetapi, apabila terjadi kegagalan sistem imun, multiplikasi dari basil berlangsung dan menyebabkan perkembangan dari infeksi laten menjadi kasus tuberkulosis aktif.⁴ Infeksi laten tuberkulosis diperkirakan diderita oleh 1,7 juta orang di seluruh dunia.⁵ Prevalensi ILTB dalam satu studi cross-sectional oleh

Hamidah dkk (2020) pada dua rumah sakit di kota Jember Indonesia terhadap 128 tenaga kesehatan, didapatkan 61.7% (n=79) yang terdiagnosa TB laten.⁵

Infeksi *Mtb* menyebabkan pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi; interleukin IL-1, IL-6, IL-8 dan *tumor necrosis factor* (TNF- α), yang mempengaruhi hemostasis yaitu terjadi peningkatan aktivitas prokoagulasi, penurunan faktor-faktor antikoagulan dan supresi sistem fibrinolisis menyebabkan kondisi hiperkoagulasi.⁶ Sitokin proinflamasi ini merupakan stimulator penting dari ekspresi PAI-1.⁷

Plasminogen activator inhibitor-1 merupakan suatu regulator inflamasi dan fibrinolisis yang penting. Plasminogen activator inhibitor-1 berperan sebagai penghambat aktivasi plasminogen, *tissue type plasminogen activator* (tPA) dan *urokinase-type plasminogen activator* (uPA) serta meregulasi mekanisme fibrinolisis sistemik.⁷ Peningkatan aktivitas PAI-1 dapat dipengaruhi beberapa faktor diantaranya usia, jenis kelamin, obesitas.⁸

Usia memiliki hubungan yang erat dengan trombosis, dimana terjadi penurunan dari sistem fibrinolitik yang berakibat ke perubahan protrombotik dalam mekanisme hemostasis.⁸ Glerup dkk (1995) yang melihat pengaruh usia terhadap fungsi trombosit dan aktivitas fibrinolisis, pada penelitian ini memperlihatkan pada laki-laki usia 44-72 tahun (n=12) terjadi penurunan sistem fibrinolisis yang ditandai dengan pemanjangan *euglobulin cloth lysis time* (ECLT) dan peningkatan PAI-1 dan t-PA yang bermakna secara statistik ($p < 0.01$).⁹ Hal ini terjadi karena resiko kondisi metabolik yang meningkat seperti resistensi insulin, aterotrombotik. Kelebihan jaringan adiposa meningkatkan produksi PAI-1 karena Sebagian diproduksi dan dilepaskan di jaringan

adiposa, Eriksson dkk (1998) melaporkan pada penelitiannya yang melihat aktivitas PAI-1 pada jaringan adiposa dengan subjek obesitas dan non-obesitas dimana didapatkan sekresi PAI-1 pada jaringan adiposa meningkat pada subjek dengan obesitas.¹⁰ Berdasarkan jenis kelamin PAI-1 pada wanita dikaitkan dengan peranan hormon esterogen terhadap sistesis nitrit oksida, keseimbangan fibrinolitik, metabolisme lipid dan produksi matriks ekstraseluler.¹¹

Melihat peranan PAI-1 yang penting pada sistem fibrinolisis serta penelitian yang sama di Indonesia sepanjang penelusuran kepustakaan belum pernah dilaporkan. inilah yang mendasari penelitian ini dilakukan.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Bagaimana gambaran profil *plasminogen activator inhibitor-1* pada tenaga kesehatan pada infeksi laten tuberkulosis.

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Melihat gambaran profil *plasminogen activator inhibitor-1* pada infeksi laten tuberkulosis

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan kadar PAI-1 pada kelompok subyek Tb laten dan kontrol sehat
2. Mengidentifikasi korelasi kadar PAI-1 berdasar jenis kelamin ,umur, IMT , pada kelompok subyek Tb laten dan kontrol sehat

I.4 Manfaat Penelitian

Memberikan informasi mengenai gambaran profil *plasminogen activator inhibitor-1* pada infeksi laten tuberkulosis, sehingga dapat menjadi acuan penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Tuberkulosis Laten

II.1.1 Definisi

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Penyakit ini dapat ditularkan melalui udara (*droplet nuclei*) saat penderita TB batuk dan percikan ludah yang mengandung *Mtb* terhirup orang lain saat bernapas. Apabila penderita batuk, bersin atau berbicara saat berhadapan dengan orang lain, *Mtb* dapat tersembur dan terhisap ke dalam paru orang sehat. Basil *Mtb* masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernapasan dan bisa menyebar ke bagian tubuh lain melalui peredaran darah, pembuluh limfe, atau langsung ke organ terdekatnya. Masa inkubasi antara 3 hingga 6 bulan.¹²

Infeksi TB laten merupakan kondisi di mana seseorang terinfeksi *Mtb*, namun tidak menunjukkan gejala TB aktif. Beberapa kelompok yang berisiko menderita TB laten yaitu.^{13,14} :

- a. Bayi, anak-anak, maupun remaja yang memiliki kontak langsung dengan orang dewasa yang berisiko tinggi menderita TB.
- b. Karyawan yang telah bekerja dalam jangka waktu lama di instansi kesehatan, rumah sakit, klinik, atau laboratorium kesehatan.
- c. Orang asing yang berasal dari daerah dengan prevalensi TB tinggi.

- d. Orang-orang yang memiliki kontak dekat dengan orang yang diketahui menderita TB aktif minimal selama 12 jam. Orang-orang yang bekerja atau tinggal di tempat seperti penjara, panti jompo, bangsal perawatan, maupun tempat penampungan tunawisma.

II.1.2 Patogenesis Infeksi laten tuberkulosis

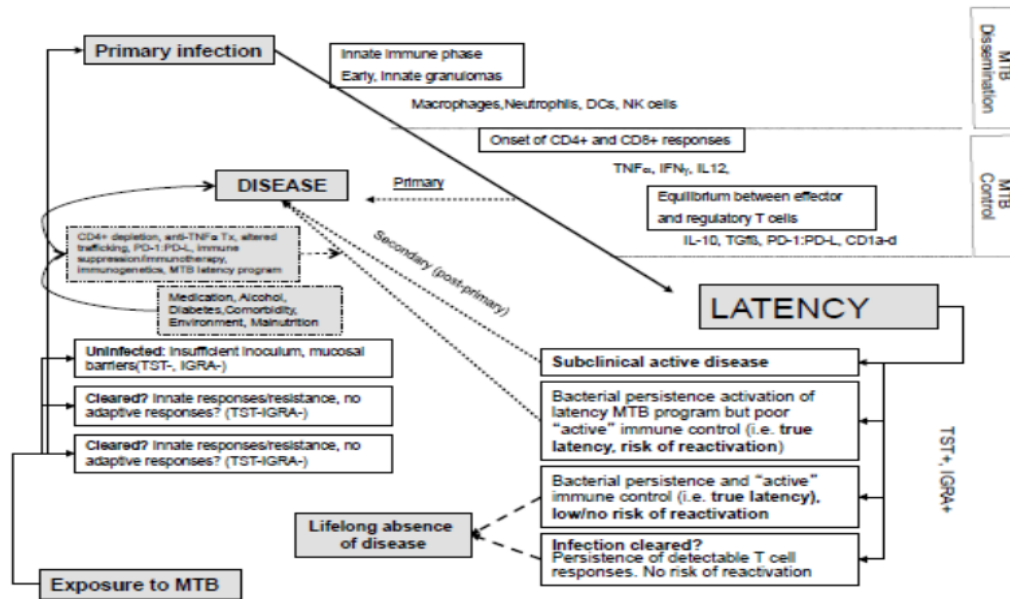
Respons imun terhadap TB melibatkan interaksi antara makrofag, berbagai sel T dan sitokin. Imunitas terhadap *Mtb* sangat bergantung pada sitokin, terutama IFN- γ yang diproduksi oleh makrofag dan sel T antigen-spesifik.¹⁵ Terdapat dua macam respons imun pertahanan tubuh terhadap infeksi TB yaitu respons imun selular (sel T dan makrofag teraktivasi) bersama sejumlah sitokin dan pertahanan secara humoral (*antibody-mediated*). Respons imun selular lebih banyak berperan dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi TB. Pertahanan secara humoral tidak bersifat protektif tetapi lebih banyak digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis. Setelah terinfeksi *Mtb*, maka respons imun akan bekerja mengaktivasi limfosit T CD4 untuk memproduksi IFN- γ yang lebih lanjut akan mengaktivasi makrofag sehingga meningkatkan kemampuan fagositosis. Selain itu, juga diproduksi TNF- α oleh limfosit T dan makrofag yang berperan dalam aktivasi makrofag dan reaksi inflamasi lokal. Basil ini mampu hidup di dalam makrofag karena dapat mencegah penggabungan antara lisosom dengan vakuola fagositik (fagosom), sehingga tidak pernah terbentuk fagolisosom terhadap *Mtb*.¹⁶

Makrofag berperan pada respons awal terhadap infeksi *Mtb*. Bersama sel dendritik dan monosit, makrofag bekerja dalam proses fagositosis terhadap *Mtb*. Sel-sel fagositosis berperan dalam menginisiasi dan mengarahkan imunitas sel T melalui presentasi antigen *Mtb* dan ekspresi sinyal ko-stimulator serta sitokin. Respons makrofag dan sel dendritik terhadap *Mtb* menyebabkan terjadinya reaksi inflamasi yang melibatkan berbagai sitokin inflamasi, sehingga respons imun tubuh yang lain seperti formasi granuloma, kemotaksis, respons sel T antigen spesifik, serta respons imun adaptif dapat bekerja sama untuk menahan infeksi *Mtb* bahkan memusnahkannya.¹⁷

Pada beberapa orang yang terinfeksi *Mtb*, basil *Mtb* masih berada di dalam tubuh orang tersebut, namun tidak mengalami perkembangan menjadi TB. Hal ini disebabkan basil *Mtb* tersebut terkandung dalam makrofag yang berada di dalam granuloma. Granuloma merupakan formasi berstruktur yang mengandung makrofag terinfeksi *Mtb*, terkumpul pada daerah pusat dikelilingi makrofag yang tidak terinfeksi dan limfosit T. Hal ini terjadi pada fase dorman TB. Makrofag yang tidak terinfeksi dapat mempresentasikan antigen *Mtb* pada sel T di sekitarnya, sehingga sel T yang teraktivasi akan mensekresikan sitokin ataupun kemokin yang dapat mempertahankan aktivasi makrofag untuk merangsang sel imun lain menuju daerah terinfeksi.¹⁸ Sel T CD4 merupakan sumber utama IFN- γ dan IL-2 yang memiliki efek sitotoksik terhadap bakteri *Mtb*. Selain itu, sel T CD4 juga mampu menginduksi aktivitas sel T memori, respons hipersensitivitas, dan mengatur respons sel T CD8. Sel T CD8 dapat mengenali

antigen spesifik *Mtb* seperti ESAT-6, antigen 19 kD, dan antigen *Mtb* 39 serta dapat menstimulasi produksi IFN- γ dan TNF- α .¹⁹

Sel T *helper*-1 (Th1) CD4 lebih kuat dalam menginduksi IFN- γ dibanding sel T CD8. Kurangnya jumlah sel T CD4 mengakibatkan hambatan distribusi sel-sel T CD8 dari kelenjar getah bening menuju organ terinfeksi sehingga menghambat respons imun protektif. Sel T CD8 sitolitik mensekresi granulin, *granzyme*, dan perforin untuk membunuh sel-sel yang terinfeksi *Mtb*. Sel Th CD4 dapat berdiferensiasi menjadi Th1, Th2, Th17, serta sel T regulator (Treg). Sel-sel Th1 memproduksi berbagai sitokin, terutama IFN- γ , TNF- α , IL-2, limfotoksin, dan GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) yang dapat mendorong stimulasi sel Th1, CTL, serta pematangan dan aktivasi makrofag maupun granulosit. Sel-sel Th2 memproduksi faktor-faktor stimulator sel B seperti IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13 yang dapat menginduksi produksi antibodi, namun di sisi lain dapat pula menekan respons imun tipe Th1.¹⁹



Gambar 1. Patogenesis Infeksi laten tuberkulosis.²

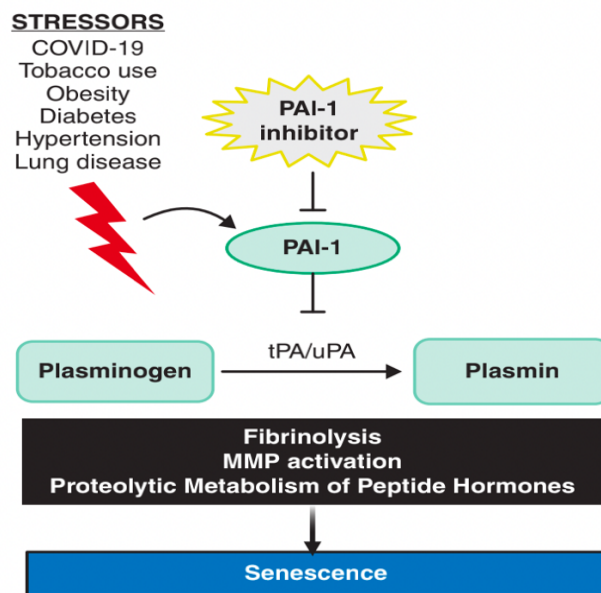
II.2 Plasminogen Activator Inhibitor-1

Plasminogen Activator Inhibitor-1 merupakan suatu glikoprotein rantai tunggal 50-kDa, PAI-1 adalah inhibitor dari sistem aktivasi plasminogen (PAS).²⁰ Plasminogen dapat dikonversi ke enzim aktif, plasmin. Selanjutnya plasmin akan mendegradasi fibrin menjadi fibrin larut.¹²¹ Terdapat dua aktivator plasminogen fisiologis yaitu plasminogen aktivator tipe jaringan (tPA) dan plasminogen aktivator tipe urokinase (uPA).^{22,23}

Sistem fibrinolitik terdiri oleh spektrum yang luas dari enzim proteolitik yang terlibat dalam banyak proses (misalnya, keseimbangan hemostatik, perbaikan jaringan, invasi tumor, angiogenesis, reproduksi). PAI-1 tidak hanya meningkat pada orang tua, tetapi juga secara signifikan meningkat dalam berbagai kondisi klinis yang khas dari

proses penuaan (misalnya, obesitas, resistensi insulin, stres psikososial, penurunan respon imun, meningkatkan peradangan, sclerosis pembuluh darah /remodelling).^{8,24}

Plasminogen activator inhibitor-1 dapat disintesis di berbagai jaringan dan jenis sel seperti hati, limpa, adiposit, hepatosit, trombosit, megakariosit, makrofag, sel otot polos, plasenta, dan sel endotel. PAI-1 membentuk ikatan kovalen dengan t-PA dan u-PA (rasio molar 1:1) dan memblokir degradasi fibrin aktif dengan mencegah pembentukan plasmin (protease fibrinolisis) dari prekursor plasminogen yang tidak aktif. PAI-1 memiliki peran penting dalam kejadian trombotik akut seperti *Deep Vein Thrombosis* dan *Miocard Infarction*, diabetes melitus tipe-2, kanker, dan gangguan fibrotik termasuk aterosklerosis dan fibrosis ginjal dan paru. PAI-1 adalah penghambat fisiologis langsung terpenting dari t-PA dan u-PA dan pengatur utama sistem fibrinolitik.²⁵



Gambar 2. Peran PAI-1 dalam Sistem Fibrinolitik.²⁶

Inflamasi adalah mekanisme pertahanan normal host terhadap stressor internal dan eksternal yang mendasari penuaan dan penyakit terkait usia. Hubungan antara inflamasi dan sistem fibrinolitik sangat erat hubungannya. Pada penelitian *in vivo* yang dilakukan pada model hewan serta manusia telah menunjukkan bahwa TNF- α dan IL-6 merupakan kontributor utama peningkatan PAI-1. Diantara sitokin pro inflamasi yang paling banyak diteliti adalah TNF- α , ini adalah stimulator penting dari ekspresi PAI-1. Demikian pula IL-6, adalah protein reaksi inflamasi yang diproduksi setelah stimulasi TNF- α . IL-6 menginduksi sintesis CRP, haptoglobin, dan fibrinogen serta menghambat sintesis reaktan lain (antithrombin dan albumin) IL-6 memiliki efek protrombotik yang mendorong agregasi trombosit.⁸ Obesitas, kelebihan jaringan adiposa meningkatkan produksi PAI-1 dan menyebabkan gangguan sistem fibrinolitik. Selain itu, obesitas saat ini dianggap sebagai kondisi inflamasi tingkat rendah dan bertanggung jawab atas pelepasan sitokin proinflamasi dalam hal ini IL-6 dan TNF- α yang mampu menginduksi ekspresi berlebih PAI-1. Pada obesitas dikaitkan dengan peningkatan infiltrasi dari makrofag pada jaringan adiposa, dan sekitar sepertiga konsentrasi IL-6 yang bersirkulasi dan disintesis pada jaringan adiposa.⁸ Pada wanita, PAI-1 pada wanita dikaitkan dengan peranan hormon esterogen terhadap sistesis nitrit oksida, keseimbangan fibrinolitik, metabolisme lipid dan produksi matriks ekstraseluler.¹¹

Tissue type plasminogen activator (t-PA) dan PAI-1 secara langsung mempengaruhi pembentukan dan degradasi trombus dan dengan demikian berisiko untuk trombosis arteri. PAI-1 adalah molekul prokoagulan, proinflamasi, dan

profibrotik. PAI-1 sering diekspresikan pada jaringan yang cedera termasuk miokardium dan otak dan rasio PAI-1/tPA menunjukkan keseimbangan fibrinolitik pasien yang dapat menunjukkan risiko trombus dan stroke. *Plasminogen activator inhibitor -1* juga memiliki peran penting dalam imunitas bawaan dengan mengatur migrasi sel dan fagositosis. PAI-1 merangsang migrasi monosit dan makrofag dengan berinteraksi dengan tPA. *Plasminogen activator inhibitor -1* juga mendorong migrasi limfosit dan neutrofil ke tempat inflamasi. Melalui pengaturan aktivator plasminogen tipe urokinase dan jaringan, *plasminogen activator inhibitor-1* berperan dalam proses fisiologis seperti penyembuhan luka dan pembentukan jaringan.²⁵

II.3 Profil *Plasminogen Activator Inhibitor-1* pada Infeksi Tuberkulosis

Homeostasis sitokin dan kemokin pada TB merupakan area yang banyak diteliti secara intensif, karena saling mempengaruhi dalam proses interaksi antara sel T dengan makrofag terinfeksi *Mtb*. Dua macam sitokin yang berperan dalam respons imun terhadap *Mtb*, yaitu sitokin proinflamasi dan anti inflamasi. Beberapa sitokin proinflamasi yang terlibat yaitu TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-8, IL-15 dan IFN- γ . Sitokin anti inflamasi yang terlibat yaitu IL-10, TGF- β dan IL-4.²⁷

Di antara sitokin pro-inflamasi yang paling banyak dipelajari, TNF- α adalah salah satu yang paling relevan. Ini adalah stimulator penting dari ekspresi PAI-1 di jaringan adiposa. Pemberian TNF- α pada tikus kurus secara signifikan meningkatkan PAI-1 mRNA dalam jaringan adiposa, yang mengarah ke pola yang mirip dengan yang ditemukan pada tikus gemuk. IL-6 adalah protein reaksi inflamasi fase akut yang

diproduksi setelah stimulasi TNF- α dan IL-1. IL-6 memiliki efek protrombotik yang relevan dan meningkatkan agregasi platelet. Telah dilaporkan bahwa injeksi IL-6 secara signifikan meningkatkan antigen PAI-1 dan konsentrasi tPA pada model hewan. Pengobatan sel jaringan adiposa manusia dengan IL-6 menghasilkan peningkatan PAI-1 mRNA dan pelepasan antigen sepuluh kali lipat.²⁸

Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa terjadi peningkatan kadar PAI-1 sebesar 0,9-1,5 ng/ml pada tikus dengan infeksi TB dibandingkan tikus yang normal. Infeksi *M. tuberculosis* berhubungan dengan peningkatan kadar PAI-1 secara signifikan setelah 2-5 minggu pasca infeksi. Selain itu, PAI-1 berperan dalam menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis* pada paru selama fase awal infeksi. Pada penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa jumlah leukosit setelah 2 minggu pasca infeksi meningkat seiring dengan peningkatan kadar PAI-1 karena terjadi peningkatan jumlah makrofag dan limfosit. Pada 2 minggu pasca infeksi, PAI-1 meningkatkan persentase sel T CD8 pada paru dan akan menurun setelah 5 minggu.²⁹

Penelitian sebelumnya menunjukkan sistem koagulasi teraktivasi selama fase infeksi TB. Tuberkulosis paru telah terbukti berhubungan dengan kondisi hiperkoagulasi, dengan peningkatan fibrinogen plasma dan agregasi trombosit, aktivasi fibrinolisis dan *downregulation* faktor antikoagulan seperti antitrombin dan PC.²⁹ Adanya hubungan antara TB dan trombosis vena dalam telah terbukti dalam beberapa laporan kasus, dimana menyatakan bahwa pasien infeksi TB cenderung dalam kondisi prokoagulasi.³⁰