

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-6 DAN LEPTIN SERUM  
PADA TUBERKULOSIS AKTIF, LATEN, DAN INDIVIDU SEHAT**

**ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LEVELS OF  
INTERLEUKIN-6 AND LEPTIN IN ACTIVE, LATENT TUBERCULOSIS,  
AND HEALTHY INDIVIDUALS**

**NURJANNAH**

**C085191010**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-6 DAN LEPTIN SERUM  
PADA TUBERKULOSIS AKTIF, LATEN, DAN INDIVIDU SEHAT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**NURJANNAH**

**C085191010**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## TESIS

### ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-6 DAN LEPTIN SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, LATEN, DAN INDIVIDU SEHAT

Disusun dan diajukan oleh:

**NURJANNAH**  
**NIM: C085191010**

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 01 Agustus 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat



Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes Sp.PK(K)  
NIP. 19670524 199803 2 001

Dr. dr. Nurahmi, M.Kes Sp.PK(K)  
NIP. 19670124 200003 2 002

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

dr. Uleha Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasylid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurjannah  
Nomor Pokok : C085191010  
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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 dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 29 juli 2023  
Yang menyatakan,



Nurjannah

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-6 DAN LEPTIN SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, LATEN, DAN INDIVIDU SEHAT”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini tidak luput dari kekurangan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati saya mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Saya juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, saya menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K), sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing Utama, Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Komisi Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah meluangkan waktu untuk memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar Departemen Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK-UNHAS), Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K) sebagai guru dan perintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK-UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal penulis memulai pendidikan, membimbing dengan penuh ketulusan hati, kasih sayang dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, sebagai guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K) guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberikan nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami yang bijaksana dan senantiasa membimbing, mengajar, memberikan ilmu yang tidak ternilai, memberi nasehat dan semangat serta memotivasi kepada penulis

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberikan bimbingan dan masukan serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru sekaligus Tim penilai penelitian saya yang senantiasa memberikan ilmu, bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2018-2021, dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi selama mengerjakan karya akhir ini.
9. Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat serta memotivasi penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Komisi Penasihat / Sekretaris Pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat serta motivasi penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini.
11. Pembimbing akademik saya, dr. Darwati Muhadi, Sp.PK(K), yang senantiasa memberikan bimbingan, nasehat dan semangat serta motivasi selama menjalani pendidikan ini.
12. Semua guru (Supervisor) di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS

yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.

13. Pembimbing metodologi penelitian, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
14. Dosen penguji Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu dan bimbingan dalam penyempurnaan tesis ini.
15. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
16. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur Unit Donor Darah PMI Kota Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam dan Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta seluruh staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
17. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani Pendidikan.
18. Koordinator HUM-RC FK-UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penelitian penulis.

19. Seluruh *volunteer* yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
20. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan (NS-1) yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
21. Seluruh teman-teman residen Patologi Klinik serta analis yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
22. Tim admin Prodi Ilmu Patologi Klinik lantai 4 RSUH Gedung A ; Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH, Indriaty S. Launtina, S.Si atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
23. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, (Alm) Muh. Yunus dan Debora Sannang Pali, serta seluruh keluarga besar atas doa, kasih sayang, bantuan, pengorbanan dan dukungan semangat, sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terkhusus pada suami tercinta Muhdi Late, S.Sos, M.Si yang penuh pengertian, dan anak saya tersayang ananda Nayyara Medina Muhdi, dengan

penuh kerendahan hati saya ucapkan terima kasih sebesar- besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya atas segala pengorbanan, pengertian, kesabaran, kasih sayang, dukungan dan doa yang tulus selama ini telah mengiringi penulis dalam menjalani Pendidikan. Semoga kebahagiaan senantiasa mengiringi perjalanan hidup kami

Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Aamiin aamiin aamiin Ya Rabbal Alaamiin

Makassar, Juli 2023



**NURJANNAH**

## ABSTRAK

**Nurjannah.** Analisis Hubungan Kadar Interleukin-6 dan Leptin Serum pada Tuberkulosis Aktif, Laten, dan Individu Sehat (dibimbing oleh Irda Handayani dan Nurahmi)

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular karena infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang organ paru-paru. Tuberkulosis merupakan salah satu masalah kesehatan di dunia yang membutuhkan upaya pengendalian yang utama. Interleukin-6 (IL-6) dan leptin mengalami hipersekresi pada penyaki kritis akut.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan 27 sampel pasien subjek TB paru aktif, 27 sampel TB laten, dan 27 sampel individu sehat. Kadar Interleukin-6 dan leptin serum, diperiksa menggunakan alat dengan metode ELISA dan seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian didapatkan rerata usia  $39,8 \pm 13,3$  tahun. rerata kadar IL-6 serum sebesar  $4,47 \pm 4,05$  pg/mL ( $p < 0,001$ ), dan rerata kadar leptin serum sebesar  $2059,88 \pm 1316,27$  pg/mL ( $p < 0,001$ ). Kadar IL-6 serum pada TB paru aktif lebih tinggi dibandingkan dengan TB laten dan individu sehat. Kadar Leptin serum pada TB paru aktif lebih rendah dibandingkan dengan TB laten dan individu sehat. Pada hasil uji korelasi terdapat korelasi negatif antara IL-6 dan leptin serum pada semua subjek ( $r = -0,377$ ;  $p < 0,001$ ).

Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar IL-6 serum pada semua subjek, terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar leptin serum pada semua subjek, dan terdapat korelasi sedang antara IL-6 dan leptin serum pada semua subjek.

Kata kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis Laten, Interleukin-6, Leptin

## ABSTRACT

Nurjannah, Analysis Of The Relationship Between Serum Levels Of Interleukin-6 And Leptin In Active, Latent Tuberculosis, And Healthy Individuals (Supervised by Irda Handayani and Nurahmi)

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by infection with the *Mycobacterium tuberculosis* bacteria that attacks the lungs. Tuberculosis is a health problem in the world that requires major control efforts. Interleukin-6 (IL-6) and leptin are hypersecreted in acute critical illness.

This study with a cross-sectional design used 27 samples of active pulmonary TB patients, 27 samples of latent TB, and 27 samples of healthy individuals. Serum Interleukin-6 and leptin levels were examined using an instrument using the ELISA method and all data obtained was processed using appropriate statistical methods.

The results showed that the average age was  $39.8 \pm 13.3$  years. average IL-6 serum levels of  $4.47 \pm 4.05$  pg/mL ( $p < 0.001$ ), and the mean serum leptin level was  $2059.88 \pm 1316.27$  pg/mL ( $p < 0.001$ ). Serum IL-6 levels in active pulmonary TB are higher than those in latent TB and healthy individuals. Serum leptin levels in active pulmonary TB are lower than latent TB and healthy individuals. In the results of the correlation test there was a negative correlation between IL-6 and serum leptin in all subjects ( $r = -0.377$ ;  $p < 0.001$ ).

It was concluded that there was a significant difference between serum IL-6 levels in all subjects, there was a significant difference between serum leptin levels in all subjects, and there was a moderate correlation between serum IL-6 and leptin in all subjects.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, active TB, latent TB, interleukin-6, leptin.

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL -----	ii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR -----	iii
PRAKATA-----	iv
ABSTRAK-----	ix
<i>ABSTRACT</i> -----	x
DAFTAR ISI -----	xi
DAFTAR TABEL -----	xii
DAFTAR GAMBAR -----	xiv
DAFTAR SINGKATAN-----	xv
BAB I PENDAHULUAN -----	1
A. Latar Belakang -----	1
B. Rumusan Masalah -----	7
C. Tujuan Penelitian -----	7
1. Tujuan Umum -----	7
2. Tujuan Khusus -----	7
D. Manfaat Penelitian -----	8
1. Manfaat Teoritis-----	8
2. Manfaat Aplikasi -----	8
E. Hipotesis-----	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA -----	9
A. Tuberkulosis Paru -----	9
1. Definisi -----	9
2. Epidemiologi -----	10
3. Etiologi -----	11
4. Penyebaran <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> -----	14
5. Faktor Risiko-----	15
6. Patogenesis Tuberkulosis -----	16

7. Diagnosis-----	23
B. Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) -----	33
1. Definisi-----	33
2. Kelompok Risiko TB Laten menjadi TB Aktif-----	33
3. Diagnosis Infeksi TB Laten-----	34
4. Pemeriksaan Infeksi TB Laten -----	35
C. Interleukin-6 -----	37
D. Leptin -----	40
E. Hubungan Interleukin-6 dan Leptin dengan Penderita Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten -----	42
BAB III KERANGKA PENELITIAN -----	44
A. Kerangka Teori-----	44
B. Kerangka Konsep -----	45
BAB IV METODE PENELITIAN -----	46
A. Desain Penelitian-----	46
B. Tempat dan Waktu Penelitian-----	46
C. Populasi Penelitian -----	47
D. Sampel Penelitian-----	47
E. Perkiraan Besar Sampel-----	47
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi-----	48
G. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik -----	49
H. Pengumpulan Data -----	49
I. Prosedur Tes Laboratorium -----	50
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif -----	67
K. Analisis Data -----	68
L. Alur Penelitian -----	70
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN -----	71
A. Hasil Penelitian -----	71
B. Pembahasan -----	75
BAB VI PENUTUP -----	82
A. Kesimpulan -----	80

B. Saran-----	80
DAFTAR PUSTAKA-----	81

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 1 Perbedaan Infeksi TB Laten dan TB Aktif-----	35
Tabel 2 Persiapan Konjugat -----	53
Tabel 3 Nilai Rujukan dan Interpretasi Hasil <i>Interferon Gamma</i>	56
Tabel 4 Karakteristik Subjek Penelitian -----	71
Tabel 5.Perbandingan Kadar IL-6 Serum antara kelompok penelitian -----	72
Tabel 6 Perbandingan kadar IL-6 serum pada Tb aktif, TB laten, dan individu sehat -----	73
Tabel 7. Perbandingan Kadar Leptin serum antara kelompok penelitian -----	73
Tabel 8. Perbandingan kadar leptin serum pada TB akti, TB laten, dan individu sehat -----	74
Tabel 9. Korelasi kadar IL-6 serum dengan leptin pada semua subjek -----	74
Tabel 10. Korelasi kadar IL-6 serum dengan leptin serum pada TB paru aktif, TB laten, dan individu sehat -----	75

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 1 Jumlah Kasus TBC di 34 Provinsi Indonesia-----	11
Gambar 2 Struktur Bakteri Tuberkulosis -----	13
Gambar 3 Struktur dinding sel <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----	14
Gambar 4 Patogenesis Tuberkulosis -----	18
Gambar 5 Sitokin terlibat dalam sekresi antibodi pada infeksi <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> -----	20
Gambar 6 Role of interleukin-6 in the <i>Mycobacterium Tuberculosis Infection</i> -----	22
Gambar 7 Gambaran Mikroskopik <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	26
Gambar 8 Pembuatan Standar <i>Diluent</i> -----	53
Gambar 9 <i>Diluent Series</i> Pemeriksaan Interleukin-6 -----	58
Gambar10 <i>Diluent Series</i> Pemeriksaan Leptin -----	63

## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan Keterangan
BMI	: <i>Body mass index</i>
BTA	: Basil Tahan Asam
CFP-10	: <i>Culture filtrate protein-10</i>
DC	: Sel dendritik
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DOTS	: <i>Directly observed treatment short-course</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESAT-6	: <i>Early secreted antigenic target-6</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
ICT	: <i>Immunochromatographic</i>
IFN- $\gamma$	: Interferon- $\gamma$
IGRA	: <i>Interferon Gamma Release assay</i>
IL	: Interleukin
IUATLD	: <i>International Union Against Tuberculosis And Lung Disease</i>
LAM	: <i>Lipoarabinomannan</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
M.tb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
M.tbc	: <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>
NAAT	: Nucleic acid amplification test
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDGF	: <i>Platelet derived growth factor</i>
PIM	: Fosfatidil inositol mannosida
PMN	: Polimorfonuklear
PMO	: Pengawas Minum Obat
QFT-GIT	: <i>QuantIFERON-TB Gold-in-Tube test</i>
SPS	: Sewaktu-pagi-sewaktu
SPTB	: Survei prevalensi TB
TB	: Tuberkulosis
Th	: T helper
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor necrosing factor-<math>\alpha</math></i>
TST	: Tuberculin skin test
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ZN	: Ziehl-Neelsen

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. LATAR BELAKANG**

Tuberkulosis (TB) merupakan ancaman kesehatan global yang menyebabkan sekitar 9,8 juta kematian per tahun (WHO, 2021). *World Health Organization* (WHO), berdasarkan Laporan TB Global 2018, tuberkulosis (TB) adalah satu diantara 10 penyebab utama kematian di dunia. Laporan ini didasarkan pada data yang dikumpulkan setiap tahun dari 216 negara dan wilayah, termasuk ke-194 negara anggota WHO dan disimpan dalam *database* TB Global yang dikelola oleh Unit Program Pemantauan dan Evaluasi TB Global (WHO, 2018).

Data dari WHO menyebutkan bahwa pada tahun 2017, TB menyebabkan sekitar 1,6 juta kematian. Tahun 2020 terdapat total 10 juta orang penderita TB, diantaranya 5,8 juta pria, 3,2 juta wanita dan 1 juta anak-anak. Kejadian TB menurun sekitar 2% per tahun di seluruh dunia. Menurut WHO, secara regional penurunan tercepat dari 2013 hingga 2017 adalah di wilayah Eropa (5% per tahun), Afrika (4% per tahun) dan di Federasi Rusia (5% per tahun) (WHO, 2017, 2020).

Jumlah kasus TB terbanyak pada tahun 2018 di Indonesia tersebar di lima provinsi yaitu Jawa Barat menempati urutan pertama dengan 99.398 kasus, disusul dengan Jawa Tengah 67.063 kasus, Jawa Timur 36.241 kasus, DKI Jakarta 36.241 kasus dan Sumatera Utara 32.651

kasus. Total terdapat 511.873 kasus yang setara dengan 193 kasus per 100.000 penduduk di seluruh Indonesia (Kemenkes RI, 2019). Survei prevalensi TB (SPTB) di Indonesia tahun 2013-2014 menemukan prevalensi TB paru dengan konfirmasi bakteriologis sebesar 759 per 100.000 penduduk Indonesia yang berusia 15 tahun ke atas. (Pangaribuan et al., 2020).

Inflamasi oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) menyebabkan disregulasi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosing factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dan interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (Weiss G & Goodnough LT. 2005). Disregulasi dari sitokin seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  akan menginduksi sintesis protein fase reaktan, menghambat produksi serum albumin dan pergeseran konsentrasi plasma dari mikronutrien penting (Nagu TJ, et al. 2014). Tuberkulosis paru dapat menyebabkan malnutrisi dan anemia. Keadaan ini dapat meningkatkan keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien TB (Nasution, SD. 2015).

Interleukin-6 merupakan sitokin inflamasi pleiotropik. Produksi interleukin 6 dapat diinduksi oleh berbagai sitokin antara lain interleukin-1 (IL-1), *tumor necrosis factor* (TNF), *platelet derived growth factor* (PDGF), infeksi bakteri dan virus. Peningkatan kadar IL-6 berperan dalam patogenesis dari banyak penyakit-penyakit inflamasi kronik dan autoimun. (Burger R., 2013).

Berdasarkan penelitian Parkin J & Cohen B. (2001) menunjukkan bahwa interleukin-6 meningkat pada populasi pasien dengan tuberkulosis

aktif dibandingkan dengan individu kontrol yang sehat. Aktivasi makrofag oleh sitokin adalah mekanisme utama yang mendasari resistensi terhadap patogen (Parkin J & Cohen B. 2001). Telah dibuktikan bahwa IL-6 diperlukan untuk ekspresi cepat dari respon protektif awal IFN- $\gamma$  selama infeksi *M. tuberculosis* (Tsao TYC, et al. 1999). Respons awal ini terjadi di paru-paru dan penting dalam penahanan awal pertumbuhan mikobakteri di organ ini. (Correia JW, et al. 2008).

Sitokin memainkan peran penting dalam patogenesis TB. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sitokin yang meningkat pada pasien TB adalah IFN- $\gamma$ , IL-6, dan IL-10. Interleukin-6 meningkatkan pertumbuhan intraseluler mikobakteri dalam monosit. Ditemukan bahwa IL-6 tampaknya penting dalam resistensi terhadap TB. Dalam penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar serum IL-6 meningkat pada sebagian besar pasien dengan TB aktif. Rata-rata kadar serum IL-6 pada pasien aktif secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien selama terapi, pasien setelah pengobatan, pasien kontak TB, dan kontrol sehat (A Verbon, et al. 1999).

Pelepasan leptin mengalami supresi pada tuberkulosis aktif, konsentrasi leptin yang rendah ini dapat berkontribusi pada peningkatan kerentanan infeksi dan semakini sulitnya pemulihan pasien tuberkulosis yang memiliki lesi sekuele (Buyukoglan et al, 2007).

Leptin adalah hormon yang berasal dari adiposit sebagai respons terhadap status gizi, dan memberi sinyal ke sistem saraf pusat (SSP) dan

organ perifer (La Cava A & Matarese G. 2004). Kadar leptin berhubungan dengan jaringan lemak. Pada individu sehat, kadar leptin akan menurun pada saat puasa dan akan meningkat setelah makan. Kadar leptin mempengaruhi fungsi patofisiologis termasuk sistem imun, obesitas dan diabetes (Tang, CH, et al. 2005).

Tuberkulosis aktif berhubungan dengan kaheksia, penurunan berat badan, penurunan konsentrasi leptin serum. Leptin merupakan mediator utama antara nutrisi dan imunitas (Zheng Y, et al. 2013). Ketika muncul gangguan terhadap leptin, maka akan terjadi anoreksia yang memungkinkan terjadinya keadaan penurunan status nutrisi (Ramel A, et al. 2013). Anoreksia menyebabkan kelainan pada status nutrisi yang buruk dengan cara mengurangi intake energi (Kawai K, et al. 2011). Selain anoreksia, terganggunya absorpsi nutrisi dan peningkatan katabolisme berpengaruh terhadap status nutrisi yang buruk (Miyata S, et al. 2013).

Tuberkulosis dapat menyebabkan atau memperparah malnutrisi dengan cara mengurangi nafsu makan dan meningkatkan katabolisme (Bhargava A, et al. 2013). Keadaan ini berhubungan dengan keparahan penyakit TB dan prediktor kematian pada penderita TB. Penderita dengan kenaikan berat badan yang rendah selama terapi TB beresiko untuk gagal terapi dan relaps dari penyakit TB (Kawai K, et al. 2011).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Timor dan Pulau Rote Indonesia, pada 121 pasien TB dan 371 kontrol dengan rerata usia 30 tahun, dilaporkan bahwa 87% pasien mengalami malnutrisi dibandingkan

33% kontrol dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) pada penderita TB secara signifikan lebih rendah dibandingkan subjek kontrol (Pakasi,dkk.2009).

Hubungan antara leptin dan tuberkulosis paru tidak sepenuhnya dipahami. Sebuah penelitian lain menunjukkan leptin tampaknya bukan bagian dari respon sitokin proinflamasi pada tuberkulosis paru manusia. Perubahan leptin sepenuhnya sesuai untuk perubahan massa lemak tubuh dan keseimbangan energi. Oleh karena itu, perubahan aktivitas leptin tidak dapat serta merta dianggap bertanggung jawab atas penurunan berat badan dan anoreksia pada infeksi tuberkulosis (Schwenk, et al, 2003).

Konsentrasi plasma leptin pada pasien TB dapat dipengaruhi oleh dua mekanisme yang berlawanan, yaitu inflamasi kronis yang menyebabkan hilangnya massa lemak tubuh, sehingga mengurangi produksi leptin, dan respons inflamasi akut penjamu yang meningkatkan kadar leptin, secara teoritis menyebabkan penekanan nafsu makan, anoreksia, dan penurunan massa tubuh. Kadar leptin yang rendah dapat memperburuk prognosis TB karena leptin berperan penting dalam imunitas seluler, cara tubuh menyerang *Mycobacterium tuberculosis* (Maria Mexitalia et al. 2017).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada pasien TB paru, korelasi antara peningkatan kadar leptin dan peningkatan konsentrasi tumor necrosis factor alpha (TNF -  $\alpha$ ) telah ditunjukkan (Cakir Bm et al. 1999). Di sisi lain, satu penelitian menunjukkan bahwa kadar IL -6 lebih

terkait untuk anoreksia dan sindrom TB konsumtif dari konsentrasi plasma leptin (van LM, et al. 2005). Penelitian Skupien E, et al. 2018 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar serum leptin, TNF- $\alpha$  dan IL-6.

Leptin dan interleukin-6 (IL-6) mengalami hipersekresi pada penyakit kritis akut. Leptin diproduksi oleh adiposit, menghambat nafsu makan dan merangsang sistem saraf simpatik, sehingga mengurangi massa adiposa. Interleukin-6 diproduksi oleh sel imun dan adiposit, mengurangi produksi sitokin inflamasi lainnya dan merangsang pelepasan protein fase akut oleh hati, berpartisipasi dalam pengendalian peradangan. Leptin menghambat, sedangkan IL-6 merangsang aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal. Sementara kadar IL-6 yang tinggi dikaitkan dengan hasil yang buruk pada pasien yang sakit kritis, peran leptin pada penyakit kritis dan kepentingannya untuk kelangsungan hidup tidak diketahui (Torpy D, et al. 1998).

Leptin Pada makrofag/monosit dapat meningkatkan fungsi fagosit melalui aktivasi fosfolipase juga melalui sekresi IL-6 dan sitokin proinflamasi lainnya (Matarese G, et al. 2005). Interleukin-6 juga merupakan mediator yang penting untuk beberapa penyakit infeksi dan penyakit autoimun. Leptin dapat mengurangi lemak tubuh yang merupakan penghasil IL-6 pada percobaan *in vivo* (Fantuzzi G & Faggioni R. 2000) dimana sepertiga dari konsentrasi IL-6 pada sirkulasi diperkirakan berasal dari jaringan lemak (Fruhbeek G, et al. 2001; Daniel Setiawan, et al. 2014).

Penelitian yang terkait dengan kadar IL-6 dan leptin serum pada penderita tuberkulosis aktif, laten dan individu sehat belum ada di Indonesia termasuk di kota Makassar, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini.

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

**“Bagaimana hubungan kadar IL-6 serum dan leptin serum pada penderita tuberkulosis aktif, laten, dan individu sehat ?”**

## **C. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 serum dan leptin serum pada penderita tuberkulosis aktif, laten, dan individu sehat.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Diketuainya kadar IL-6 serum pada penderita tuberkulosis aktif, tuberkulosis laten dan individu sehat.
- b. Diketuainya kadar leptin serum pada penderita tuberkulosis aktif, tuberkulosis laten dan individu sehat.
- c. Membandingkan kadar IL-6 dan leptin serum pada penderita tuberkulosis aktif, tuberkulosis laten dan individu sehat.

d. Diketuinya hubungan antara kadar IL-6 dan leptin serum pada tuberkulosis aktif, tuberkulosis laten dan individu sehat

#### **D. MANFAAT PENELITIAN**

##### **1. Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi dan pengetahuan mengenai kadar IL-6 dan leptin serum pada penderita tuberkulosis aktif, laten, dan individu sehat.

##### **2. Manfaat Aplikasi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan para klinisi dan tenaga kesehatan terkait kadar IL-6 dan leptin serum dalam penanganan tuberkulosis aktif dan laten.

#### **E. HIPOTESIS**

1. Kadar IL-6 pada Tuberkulosis paru aktif lebih tinggi daripada tuberkulosis paru laten dan individu sehat.
2. Kadar Leptin serum lebih rendah pada tuberkulosis paru aktif daripada tuberkulosis paru laten dan individu sehat.
3. Terdapat korelasi antara kadar IL-6 dan leptin serum, semakin tinggi kadar IL-6 serum, semakin rendah kadar leptin serum
4. Tidak terdapat korelasi antara kadar IL-6 serum dan leptin serum dengan tuberkulosis paru aktif, tuberkulosis paru laten, dan individu sehat.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. TUBERKULOSIS PARU

##### 1. Definisi

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang diakibatkan oleh kompleks bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) yang dapat menyerang organ paru-paru, akan tetapi juga bisa mengenai organ tubuh lainnya (Kemenkes RI. 2014). Tuberkulosis bukan penyakit keturunan dan dapat disembuhkan dengan pengobatan teratur yang diawasi oleh Pengawas Minum Obat (PMO) (Kemenkes RI, 2017). Hingga saat ini, kejadian TB masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia walaupun upaya pengendalian dengan strategi utama, *directly observed treatment short-course* (DOTS) telah diterapkan di banyak negara sejak tahun 1995 (Kemenkes RI. 2014).

Secara historis diagnosis TB dilakukan dengan memanfaatkan sifat tahan asam alkohol dari basil. Pemeriksaan apusan dahak secara langsung yang dikembangkan oleh Robert Koch, sebagian besar masih digunakan hingga saat ini untuk melengkapi modalitas diagnostik lain seperti kultur TB dan tes amplifikasi asam nukleat cepat generasi baru. (Loddenkemper and Murray, 2021)

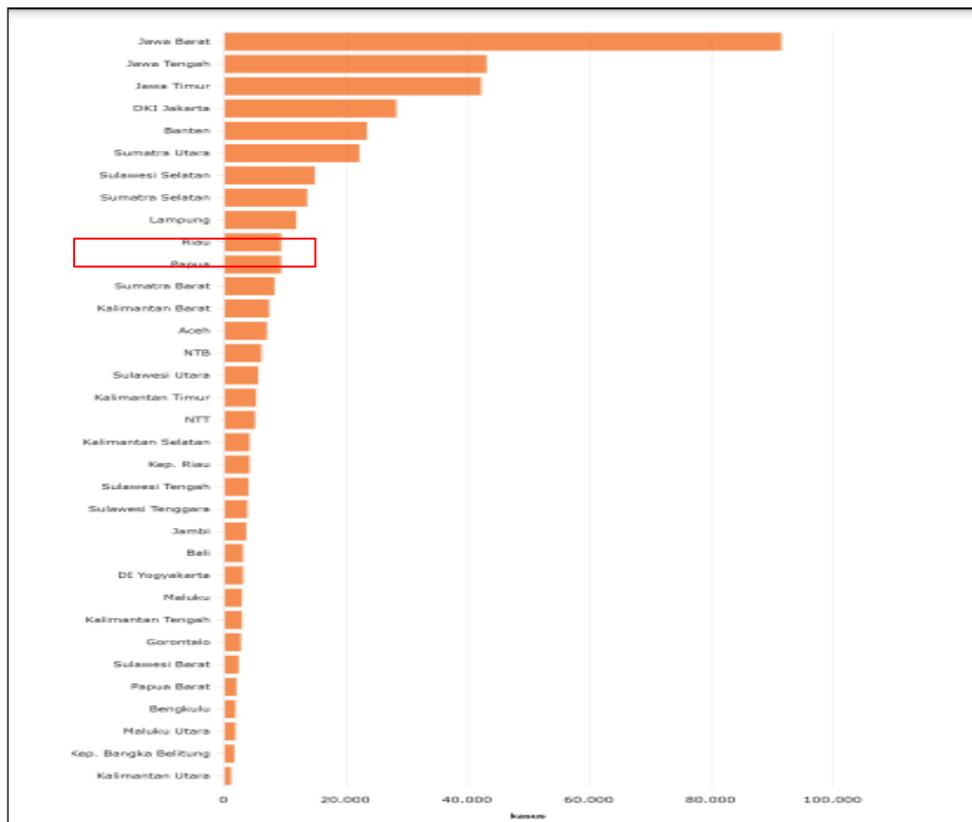
## 2. Epidemiologi

Berdasarkan data WHO, pada tahun 2013 diperkirakan terdapat sembilan juta orang dilaporkan sebagai kasus TB baru di dunia (WHO, 2014). Tuberkulosis menduduki peringkat kedua kematian (1,5 juta kasus) yang disebabkan oleh penyakit infeksi di dunia setelah infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV). Indonesia menduduki peringkat ke-5 dengan angka insiden kejadian TB terbesar di dunia setelah India, Cina, Nigeria, Pakistan. Prevalensi penyakit tuberkulosis berdasarkan diagnosis di Indonesia pada tahun 2013 yaitu 0,4% dari jumlah penduduk (Kemenkes RI. 2014).

Pada tahun 2015, terdapat sekitar 10,4 juta insidensi TB di seluruh dunia dengan estimasi 90% kasus terjadi pada usia dewasa. Indonesia adalah salah satu dari enam negara tersebut yang memiliki jumlah insidensi TB terbesar dan menyumbang 60% dari insidensi total TB di dunia pada tahun 2015 (WHO. 2016).

Berdasarkan Global TB Report 2021, diperkirakan ada 824.000 kasus TB di Indonesia, namun pasien TB yang berhasil ditemukan, diobati, dan dilaporkan ke dalam sistem informasi nasional hanya 393.323 (48%). Masih ada sekitar 52% kasus TB yang belum ditemukan atau sudah ditemukan namun belum dilaporkan. Menurut data Kementerian Kesehatan (Kemenkes), pada tahun 2021 ada 397.377 kasus TB di seluruh Indonesia. Angka tersebut bertambah dibanding tahun sebelumnya, yakni 351.936 kasus pada 2020. Pada

tahun 2021 kasus TB paling banyak ditemukan di Jawa Barat, diikuti Jawa Tengah dan Jawa Timur. Sedangkan Provinsi Sulawesi Selatan masih berada di bawah angka rata-rata nasional (Pusdatin Kemenkes, 2022).



**Gambar 1.** Jumlah Kasus TBC di 34 Provinsi Indonesia, (Pusdatin Kemenkes, 2022).

### 3. Etiologi

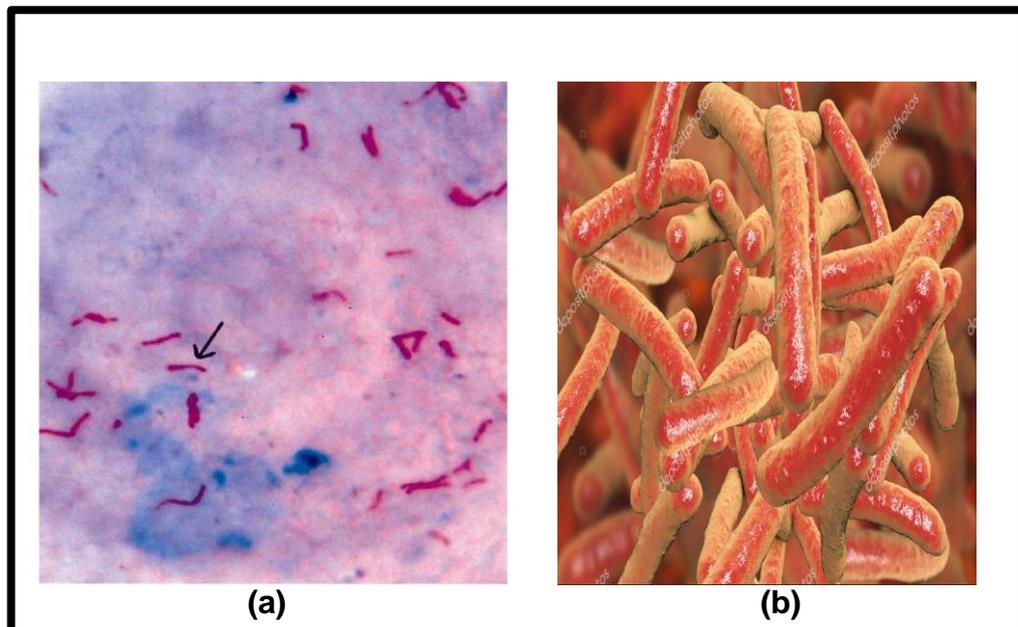
Penyebab penyakit TB adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis complex* (M.TBC). Bakteri ini tahan selama 1-2 jam di udara terutama ditempat yang lembab dan gelap (bisa berbulan-bulan), namun tidak tahan terhadap sinar atau aliran udara (Widoyono, 2011). *Mycobacterium* termasuk ke dalam *family*

*Mycobacteriaceae* dan ordo *Actinomyecetale*. Bakteri yang paling banyak menyebabkan penyakit pada manusia adalah M.tb (Highsmith et al., 2018)

Bakteri M.tb berbentuk batang, lurus atau lengkung, berukuran 0,3 - 0,6  $\mu\text{m}$  x 0,5-4,0 $\mu\text{m}$ . Biasanya terdapat tunggal atau berkelompok. Tidak bergerak dan tidak membentuk spora atau kapsul. katalase negatif dan tergolong bakteri intraseluler. *Mycobacterium tuberculosis* tidak termasuk baik bakteri gram negatif maupun gram positif disebabkan bakteri bereaksi sangat buruk terhadap pewarnaan gram. Sukar diwarnai dengan zat warna mikrobiologis biasa, tetapi mudah diwarnai dengan pewarnaan tahan asam Ziehl Neelsen (Pelczar, 2007; Adigun A & Singh R, 2020).

Dinding sel bakteri mengandung zat yang disebut mycolic acid yang menyebabkan bakteri sukar diwarnai dengan pengecatan. Pengecatan harus dilakukan dengan teknik khusus seperti pemanasan agar zat warna dapat masuk menembus mycolic acid sehingga bakteri dapat terwarnai. Berdasarkan pedoman Pemeriksaan Mikroskopis tuberkulosis, pengecatan bakteri untuk pemeriksaan M.tb dilakukan dengan metode Ziehl Neelsen sehingga bakteri M.tb dapat terwarnai dengan jelas. Karena tahan asam, *Mycobacterium tuberculosis* disebut Basil Tahan Asam (BTA). *Mycobacterium tuberculosis* merupakan mikroba tahan asam, lebih

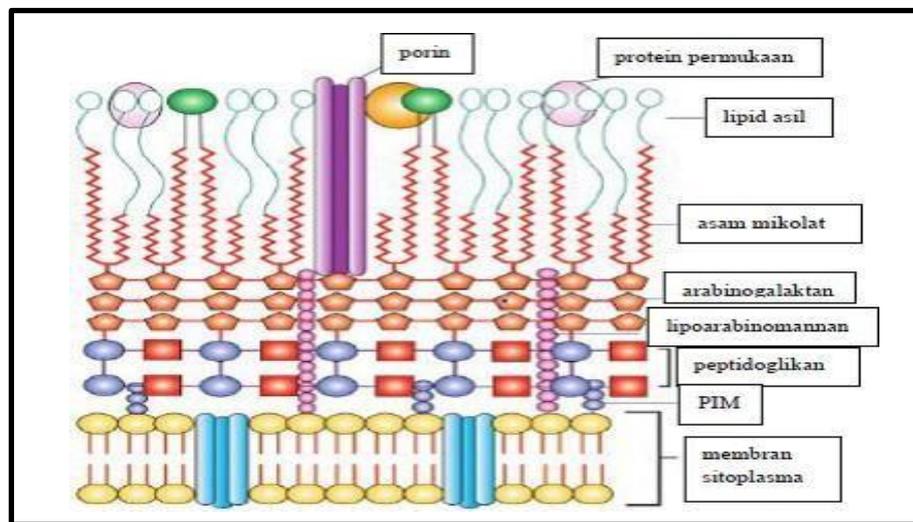
mirip *Nocardia*. Tingkat ketahanan asam atau alkohol bervariasi, bergantung spesiesnya (Girsang, 2013).



**Gambar 2.** Struktur Bakteri Tuberkulosis (a) *Mycobacterium tuberculosis* on an oil-immersion smear slide stained with Ziehl-Neelsen or acid-fast staining of a clinical sample. (b) Struktur *Mycobacterium tuberculosis* (Dubey D, et al. 2012)

*Mycobacterium Tuberculosis* memiliki karakteristik dinding sel yang kaya akan lipid. Kandungan glikolipid sel M.tb adalah peptidoglikan, asam mikolat, arabinogalaktan, *lipoarabinomannan* (LAM) fosfatidil inositol mannosida (PIM), phthiocerol dimycocerate, *cord factor*, sulfolipids dan wax-D (Kishk S, 2018). Komponen unik ini mengganggu jalur pertahanan hospes dan menentukan pertahanan bakteri di dalam fagosom. Kadar lipid yang tinggi pada dinding sel M.TB berhubungan dengan sifat bakteri, yaitu impermeabilitas terhadap *stain* dan *dye*, resistensi terhadap berbagai antibiotik, resistensi terhadap pembunuhan oleh campuran asam dan basa,

resistensi terhadap lisis osmotik melalui *complement deposition*, resistensi terhadap oksidasi dan daya tahan di dalam makrofag. Asam mikolat merupakan asam lemak dengan rantai yang sangat panjang, kurang lebih 50% *envelope* dinding M.tb terbentuk dari asam mikolat. Asam mikolat yang menyebabkan sifat sel M.tb menjadi *acid-fastness* (Ramírez-Rueda, 2016).



**Gambar 3.** Struktur dinding sel *Mycobacterium Tuberculosis* (Kishk S, 2018)

#### 4. Penyebaran *Mycobacterium Tuberculosis*

Tuberkulosis adalah penyakit yang ditularkan melalui udara: basil ditularkan dengan menghirup *droplet nucleil* yang berukuran 1 hingga 5  $\mu\text{m}$ . *Droplet nuclei* akan melewati mulut / saluran hidung, saluran pernafasan atas, bronkus kemudian menuju alveolus paru, kemudian menyebar dari tempat infeksi pertama yaitu paru melalui sistim limfatik atau darah kebagian lain dari tubuh. Bagian apeks paru dan kelenjar limfe regional merupakan tempat yang disukai oleh kuman M.tb. Meskipun sebagian besar kasus dapat terjadi clearance

Mt.tb, infeksi tetap dapat terjadi bila basil terhirup dan bersifat dorman kemudian berkembang menjadi penyakit TB (Goletti et al, 2021).

## 5. Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko yang menyebabkan terjadinya kejadian tuberkulosis yaitu faktor sosiodemografi (jenis kelamin laki-laki, umur yang lebih dari 36 tahun, status pendidikan, status perkawinan yang belum menikah, pendapatan keluarga yang kurang, orang yang memiliki IMT berat badan kurang), faktor lingkungan (sinar matahari yang masuk kerumah, tidak adanya ventilasi buatan, riwayat kontak orang penderita tuberkulosis, dan jumlah keluarga yang diatas >5), *host-related factor* (kebiasaan merokok) dan faktor komorbid (orang yang mengidap status HIV positif, orang yang memiliki diabetes dan riwayat asma) (Sesar DP & Sona S. 2021).

Tuberkulosis disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri yang tumbuh lambat yang tumbuh subur di area tubuh yang kaya akan darah dan oksigen, seperti paru-paru. Bakteri menyebar melalui udara dengan batuk, bersin oleh individu yang terkena. Biasanya menyebar setelah kontak yang lama dengan individu yang terinfeksi.

Individu yang immunosupresi (dengan kekebalan lemah) berisiko lebih tinggi tertular infeksi, dan mereka termasuk orang dengan:

- a. Diabetes
- b. Penyakit Ginjal Kronis
- c. Kanker
- d. HIV/AIDS

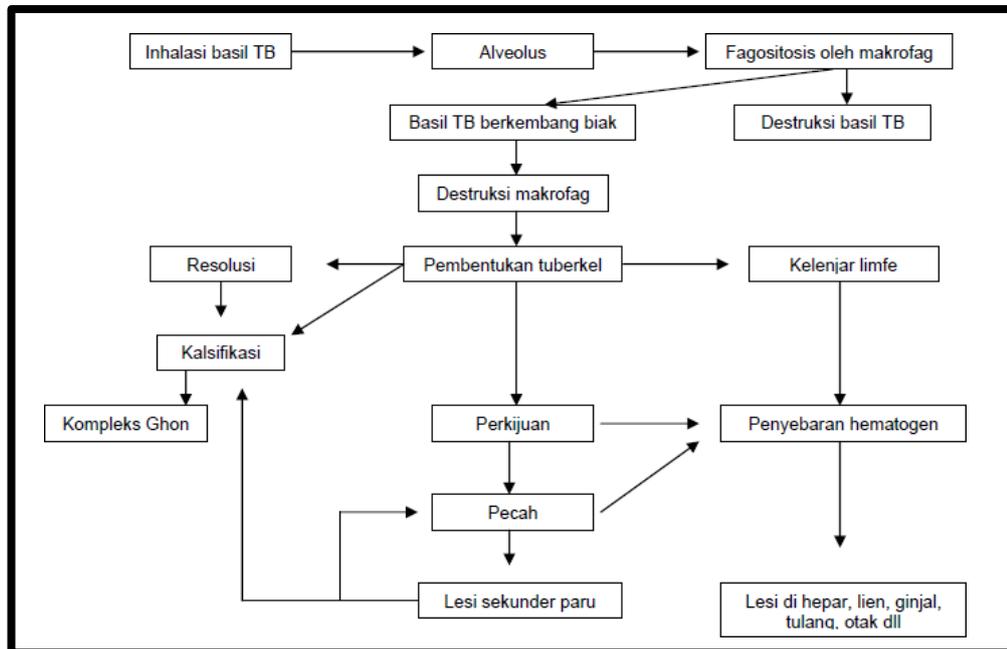
## 6. Patogenesis Tuberkulosis

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan >1,5 juta kematian di seluruh dunia setiap tahunnya. Sel imun bawaan adalah yang pertama menghadapi *M. tuberculosis*, dan responsnya menentukan perjalanan infeksi. Sel dendritik (DC) mengaktifkan respons adaptif dan menentukan karakteristiknya. Makrofag bertanggung jawab baik untuk kontrol antimikroba sel-intrinsik dan untuk memulai dan mempertahankan peradangan. Respon inflamasi terhadap infeksi *M.tb* adalah pedang bermata dua. Sementara sitokin seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 penting untuk perlindungan, produksi sitokin yang berlebihan atau tidak mencukupi menyebabkan penyakit progresif. Selain itu, sel neutrofil yang biasanya terkait dengan pengendalian infeksi bakteri muncul sebagai pendorong utama respons hiperinflamasi yang menyebabkan kematian. (Ravesloot-Chávez MM, et al. 2021)

Paru merupakan *port d'entree* lebih dari 98% kasus infeksi TB. Kuman TB menular melalui *droplet nuclei*. Masuknya kuman TB ini

akan segera diatasi oleh mekanisme imunologis non spesifik. Makrofag alveolus akan menfagosit kuman TB kemudian menghancurkan sebagian besar kuman TB. Akan tetapi, pada sebagian kecil kasus, makrofag tidak mampu menghancurkan kuman TB dan kuman akan bereplikasi dalam makrofag. Kuman TB dalam makrofag yang terus berkembang biak, akhirnya akan membentuk koloni di tempat tersebut. Lokasi pertama koloni kuman TB di jaringan paru disebut Fokus Primer GOHN (Sudoyo, 2009).

Kompleks primer merupakan gabungan antara fokus primer, kelenjar limfe regional yang membesar (limfadenitis) dan saluran limfe yang meradang (limfangitis). Waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman TB hingga terbentuknya kompleks primer secara lengkap disebut sebagai masa inkubasi TB. Masa inkubasi TB biasanya berlangsung dalam waktu 4-8 minggu dengan rentang waktu antara 2-12 minggu. Dalam masa inkubasi tersebut, kuman akan tumbuh untuk merangsang respons imunitas seluler (Hunter, 2014). Pada saat terbentuknya kompleks primer inilah, infeksi TB primer dinyatakan telah terjadi. Hal tersebut ditandai oleh terbentuknya hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein, yaitu timbulnya respons positif terhadap uji tuberkulin. Selama masa inkubasi, uji tuberkulin masih negative (Ahmad, 2011). Setelah kompleks primer terbentuk, imunitas seluler tubuh terhadap TB telah terbentuk.



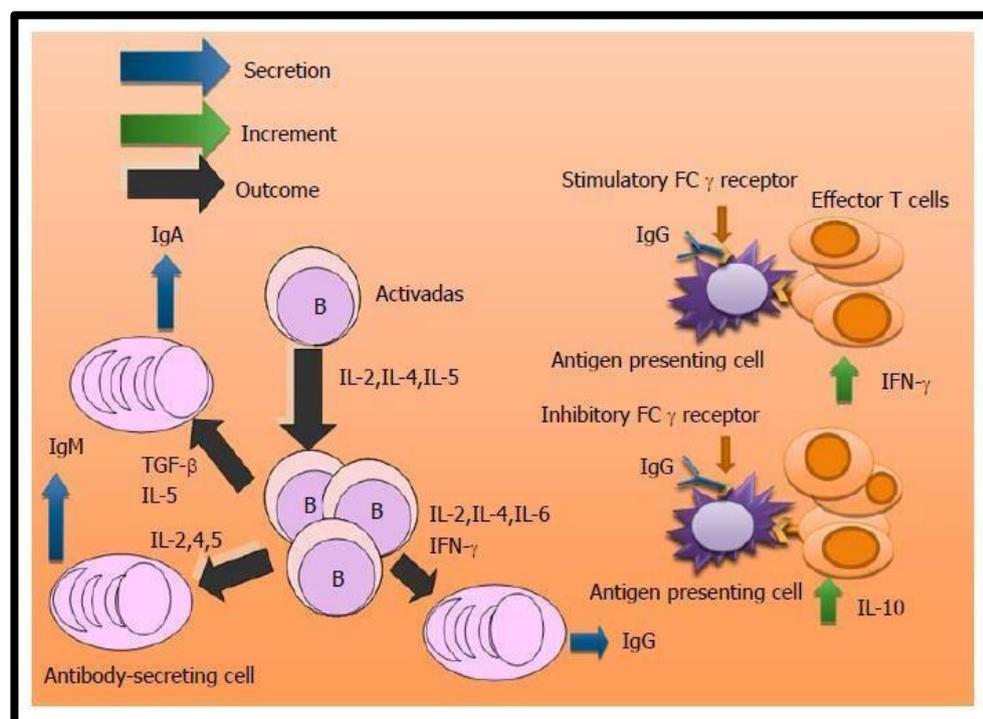
**Gambar 4.** Patogenesis Tuberkulosis (Sudoyo, 2009)

Tuberkulosis dimulai dari masuknya bakteri ke dalam alveoli lalu sistem imun dan sistem kekebalan tubuh akan merespon dengan cara melakukan reaksi inflamasi (Khusnul, M & Zulkarnanin, 2021). Proses inflamasi dari dalam tubuh seseorang yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* ini juga dapat menghambat pembentukan sintesis asam amino dan protein (USAID, 2010). Protein yang dihambat salah satunya adalah albumin. Proses inflamasi yang memproduksi berbagai mediator inflamasi seperti IL-6 dan *tumor necrosis factor* menghambat proses sintesis albumin terutama pada tahap pembentukan transkripsi m-RNA untuk proses translasi saat pembentukan protein albumin (Nicholson, 2000).

Setelah infeksi awal, seseorang dapat mengalami penyakit aktif karena gangguan atau respon yang inadkuat dari respon sistem imun. Penyakit dapat juga aktif dengan infeksi ulang dan aktivasi bakteri dorman dimana bakteri yang sebelumnya tidak aktif kembali menjadi aktif. Pada kasus ini, ghon tubrcle memecah sehingga menghasilkan necrotizing caseosa di dalam bronkhus. Bakteri kemudian menjadi tersebar di udara, mengakibatkan penyebaran penyakit lebih jauh. Tuberkel yang menyerah menyembuh membentuk jaringan parut. Paru yang terinfeksi menjadi lebih membengkak, menyebabkan terjadinya bronkopneumonia lebih lanjut (Sigalingging et al., 2019).

*Mycobacterium tuberculosis* merupakan patogen yang tersebar luas secara geografis dan terus menjadi ancaman utama kesehatan dunia. Faktor virulensi bakteri, keadaan gizi, kondisi genetik pejamu dan respon imun memainkan peran penting dalam evolusi infeksi. Strain M.tb yang beragam secara genetik dari garis keturunan yang berbeda telah terbukti menginduksi respons sistem kekebalan yang bervariasi. Strain garis keturunan modern dan kuno menginduksi pola sitokin yang berbeda. Kekebalan terhadap M.tb bergantung pada aktivitas sel Th1 [interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleukin-12 (IL-12) dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )]. IL-1 $\beta$  secara langsung membunuh M.tb pada makrofag murine dan manusia. IL-6 merupakan syarat dalam resistensi inang terhadap infeksi M.tb. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 dan IL-17

adalah peserta dalam pembentukan granuloma yang diinduksi oleh *Mycobacterium*. Protein pengatur lainnya seperti IL-27 dan IL-10 dapat mencegah imunopatologi yang luas. CXCL 8 meningkatkan kapasitas neutrofil untuk membunuh *M.tb*. CXCL13 dan CCL19 telah diidentifikasi sebagai partisipan dalam pembentukan granuloma dan mengendalikan infeksi *M.tb*. Sel Treg meningkat pada pasien dengan TB aktif tetapi menurun dengan pengobatan anti-TB. Peningkatan sel-sel ini menyebabkan penurunan regulasi respon imun adaptif yang memfasilitasi persistensi infeksi bakteri. Dominasi sitokin fenotipe Th2 meningkatkan keparahan TB. Evolusi infeksi *M.tb* akan bergantung pada jaringan sitokin dan pengaruh faktor-faktor lain yang disebutkan di atas (Gambar 5) (Romero-Adrian TB, et al. 2015).



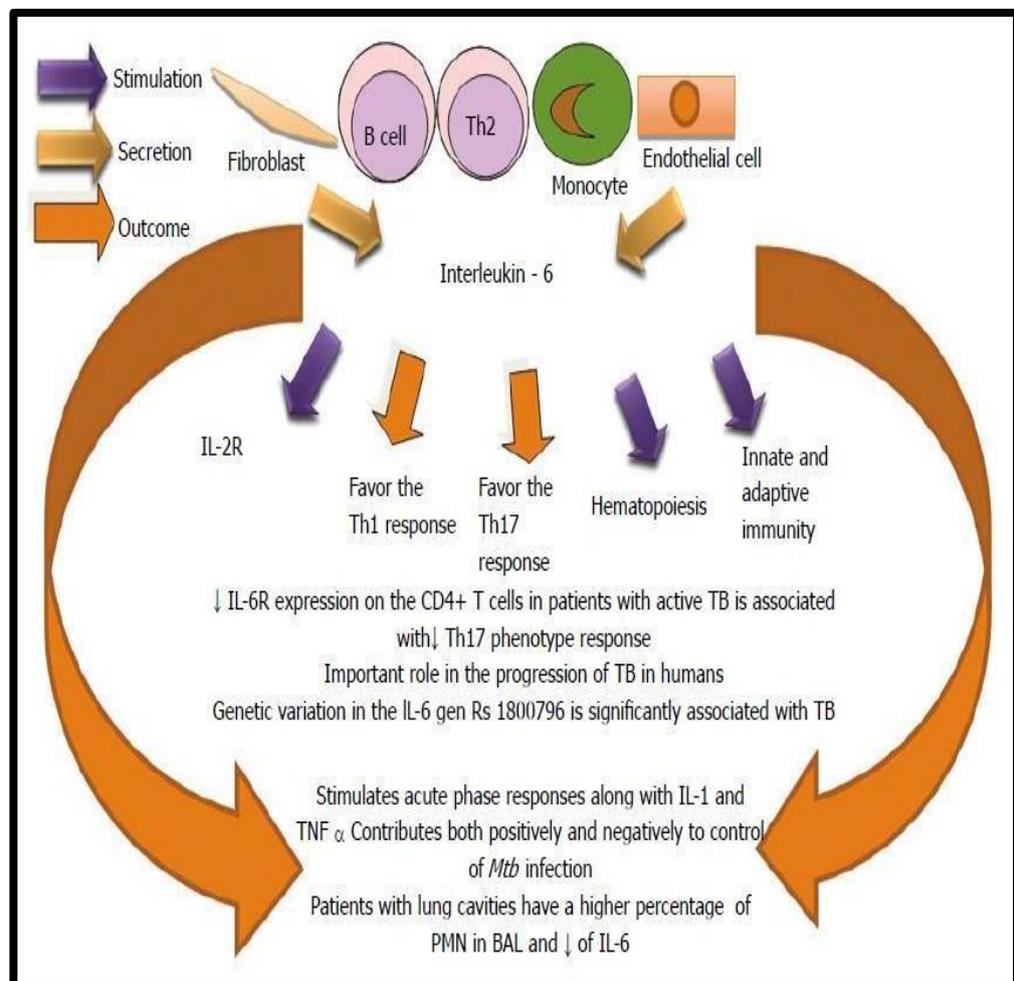
**Gambar 5.** Sitokin terlibat dalam sekresi antibodi pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Romero-Adrian TB, et al. 2015)

Sitokin IL-6, IL-1 dan TNF- $\alpha$ , adalah induktor penting dari respon fase akut. Sitokin ini disebut pirogen endogen karena menyebabkan demam dan berasal dari sumber endogen bukan dari komponen bakteri. IL-6, bersama dengan sitokin lain yang disebutkan di atas, berpengaruh pada hepatosit, sumsum tulang, endotelium, hipotalamus, lemak, otot, dan DC (Romero-Adrian TB, et al. 2015)

Interleukin-6 berperan dalam perlindungan terhadap infeksi murine M.tb karena pengaruh respon sel T CD4+. Hewan defisien IL-6 yang terinfeksi M.tb menunjukkan gangguan respons Th1 dan peningkatan jumlah bakteri, yang mengindikasikan kebutuhan akan IL-6 dalam resistensi inang terhadap infeksi M.tb. IL-6 mengatur aktivitas mikrobisida makrofag dan IL-6 menghambat produksi TNF- $\alpha$  dan mendorong pertumbuhan in vitro M.tb. IL-6 yang disekresikan oleh makrofag yang terinfeksi M.tb menekan respons makrofag yang tidak terinfeksi terhadap IFN- $\gamma$ . Peningkatan kadar IL-6 di paru-paru, bersama dengan peningkatan kadar IL-1 $\beta$  dan IL-11, secara signifikan berkorelasi dengan perkembangan tuberkulosis pada tikus yang rentan secara genetik. (Romero-Adrian TB, et al. 2015).

Parenkim paru dapat dihancurkan selama TB aktif dan memicu perubahan imunologis untuk mengendalikan infeksi. Pasien dengan TB stadium lanjut menunjukkan peningkatan produksi protein-10 (IP-10) dan IL-6 yang dapat diinduksi oleh sel BAL dan ini merupakan biomarker TB non-kavitas. Ini mungkin mencerminkan respons imun

Th1 yang efektif untuk mengendalikan TB dan untuk mengurangi kerusakan paru akibat TB. Pasien dengan rongga paru-paru memiliki persentase neutrofil polimorfonuklear (PMN) yang lebih tinggi di BAL serta IP-10 dan IL-6 yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang tidak berlubang. Juga, ditunjukkan hubungan negatif antara IP-10 dan PMN dari BAL (Gambar 6) (Romero-Adrian TB, et al. 2015).



**Gambar 6.** Role of interleukin-6 in the *Mycobacterium tuberculosis* infection (Romero-Adrian TB, et al. 2015).

## 7. Diagnosis

Diagnosis TB ditegakan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi. (Khusnul, M & Zulkarnanin. 2021).

### a. Anamnesis dan Gejala Klinis

Gejala klinis TB dikelompokkan menjadi 2 kelompok yaitu gejala respiratorik dan gejala sistemik

#### 1) Gejala respiratorik

- a) Batuk lebih dari dua minggu, batuk ini bersifat nonremitting (tidak pernah reda atau intensitas semakin lama semakin parah) (Tsani, 2011)
- b) Dahak bercampur darah (Rahmaniati & Apriyani, 2018).
- c) Dada terasa nyeri
- d) Sesak napas

#### 2) Gejala sistemik (Zumla A, 2013WHO, 2020)

- a) Demam meriang lebih dari sebulan
- b) Berkeringat malam walaupun tanpa aktifitas fisik
- c) Berat badan turun selama tiga bulan berturut-turut tanpa sebab yang jelas
- d) Mudah lesu atau malaise
- e) Nafsu makan tidak ada atau berkurang

## **b. Pemeriksaan fisis**

Pemeriksaan fisis yang ditemukan pada penderita TB tergantung pada organ yang terlibat. Pemeriksaan pertama pada keadaan umum pasien ditemukan konjungtiva anemia. Kelainan paru pada umumnya terletak di didaerah lobus superior terutama daerah apeks dan segmen posterior serta daerah apeks lobus inferior.

Pemeriksaan fisis yang dapat kita temukan antara lain suara napas melemah, amforik, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum. Pleuritis TB, kelainan pemeriksaan fisis tergantung dari banyaknya cairan dirongga pleura. Perkusi dapat ditemukan pekak, auskultasi suara napas yang melemah sampai tidak terdengar pada sisi yang terdapat cairan. Limfadenitis TB terlihat pembesaran kelenjar getah bening terutama didaerah leher, ketiak (axilla). Pembesaran kelenjar ini dapat menjadi "*cold abscess*". (PDPI, 2021)

## **c. Pemeriksaan Laboratorium**

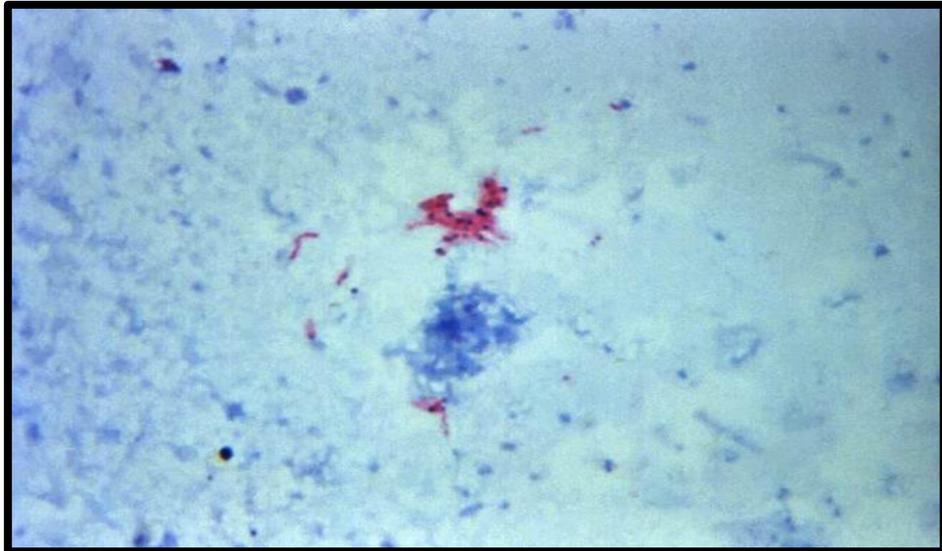
### 1) Pemeriksaan Bakteriologis

Pemeriksaan awal dalam menegakkan diagnosis TB adalah dengan ditemukannya bakteri basil tahan asam (BTA). Pemeriksaan ini menggunakan dahak, dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak secara berurutan sewaktu-pagi-sewaktu (SPS). Dahak S (sewaktu) adalah dahak yang dikumpulkan

atau ditampung pada saat suspek TB datang berkunjung di fasilitas pelayanan kesehatan pertama kali, pada saat pulang suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua segera setelah penderita bangun tidur, ini disebut Dahak P (pagi). Pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas kesehatan. Dahak S (sewaktu) adalah dahak yang dikumpulkan di fasilitas pelayanan kesehatan pada hari kedua, saat penderita datang menyerahkan dahak pagi. Dahak yang telah dikumpulkan akan dibuatkan sediaan di atas kaca objek dan diwarnai dengan zat warna tertentu yaitu pewarnaan Ziehl-Neelsen (ZN) (PDPI, 2021).

Prinsip pewarnaan BTA sputum adalah pemberian pewarnaan *carbol fuchsin* disertai pemanasan akan mempermudah *carbol fuchsin* masuk ke dalam dinding sel M.tb yang bersifat tahan asam. Dinding sel akan mengikat zat warna tersebut dan tidak akan hilang walaupun telah dekolorisasi dengan menggunakan asam alkohol. Bakteri selain BTA, epitel dan lekosit tidak dapat menahan warna *carbol fuhsin* saat didekolorisasi sehingga pewarna tanding (*methylene blue*) akan terserap pada saat akhir pewarnaan. Hasil akhir pemeriksaan akan memperlihatkan BTA terlihat bentuk warna merah dengan latar belakang biru (Gambar 7). Pemeriksaan BTA sputum ini memiliki sensitivitas yang rendah

yaitu 50-70% tetapi spesifisitas tinggi (Jawetz et al.,2013; Mahon et al,2015).



**Gambar 7.** Gambaran Mikroskopis *Mycobacterium Tuberculosis* (Jawetz,2019)

Pembacaan dilakukan dalam 300 lapang pandang dan hasil pembacaan dilaporkan menurut skala *International Union Against Tuberculosis And Lung Disease (IUATLD)* yang direkomendasikan oleh WHO sebagai berikut (Kemenkes RI, 2012):

- a) Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang, dilaporkan negatif.
- b) Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang, dilaporkan scanty (tuliskan jumlah BTA yang ditemukan).
- c) Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang, dilaporkan positif (+1)
- d) Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang, dilaporkan positif (+2) (periksa minimal 50 lapang pandang).

e) Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang, dilaporkan positif (+3), (periksa minimal 20 lapang pandang) (Endah Sayumi. 2018).

## 2) Kultur

Pemeriksaan kultur M.tb merupakan pemeriksaan *gold standar* dalam mengidentifikasi M.tb. *Mycobacteria* dapat dikultur pada media solid atau cair yang spesifik. Medium kultur yang sering digunakan adalah *Lownstein Jensen*, *Kudoh* atau *Ogawa* (WHO, 2015). Salah satu alternatif pemeriksaan biakan secara cepat untuk membantu menegakkan diagnosis dan melakukan uji kepekaan adalah dengan menggunakan *Mycobacterium Growth Indicator Tube* (MGIT) (PDPI, 2021).

Identifikasi M.tb melalui pemeriksaan kultur dapat mendiagnosis TB secara definitif sehingga meningkatkan jumlah kasus yang diidentifikasi jika dibandingkan pemeriksaan mikroskopik BTA (peningkatan 30-50%). Kekurangannya berupa lebih kompleks dan mahal dibandingkan mikroskopik, memakan waktu yang lama dan memerlukan fasilitas khusus. Kultur juga memerlukan petugas yang terampil dan *biosafety* yang memadai (WHO, 2015).

### 3) Uji Serologi M.Tb

#### a) *Tuberculin skin test* (TST)

Tes tuberkulin merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi imunitas seluler terhadap M.tb melalui reaksi hipersensitivitas tipe lambat dengan menggunakan antigen M.tb yang dikenal sebagai *Purified protein derivative* (PPD). Tes tuberkulin dilakukan dengan menyuntikkan tuberkuloprotein 0,1 mL PPD (5 TU) secara injeksi intradermal pada permukaan volar dari lengan bawah. Pengukuran reaksi dilakukan dengan mengukur diameter indurasi yang terjadi pada kulit 48 – 72 jam setelah penyuntikan antigen (Mosavari et al., 2021; PDPI, 2021).

Kelebihan dari tes tuberkulin adalah biaya reagen dan peralatan yang murah serta tidak diperlukan keterampilan dan peralatan laboratorium yang khusus. Kekurangannya adalah spesifitasnya dipengaruhi vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) dan paparan terhadap mikobakteri non tuberkulosis. Selain itu, tes tuberkulin memiliki sensitivitas yang rendah pada kondisi imunodefisiensi. (Pourakbari et al., 2019).

#### b) *Immuno chromatographic* (ICT)

Tes ini untuk mendeteksi antibodi M.tb dalam serum dengan menggunakan 5 antigen spesifik yang berasal dari membran

sitoplasma M.tb, diantaranya antigen M.tb 38kDa (Buchari, 2019).

c) *Mycodot*

Tes ini untuk mendeteksi antibodi M.tb manusia dengan menggunakan antigen lipoarabinomannan (LAM) (Buchari, 2019).

d) *Interferon Gamma Release assay (IGRA)*

*Interferon Gamma Release Assay (IGRA)* adalah pemeriksaan laboratorium diagnostik *in vitro* dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* yang mengukur reaksi pembentukan interferon gamma dalam darah pasien yang dikaitkan dengan infeksi kuman M.tb. Pemeriksaan yang lebih sensitif dan spesifik (81-88% dibanding 70% dari TST) namun mahal. Pemeriksaan ini untuk menentukan TB laten. *Interferon Gamma Release assay (IGRA)* memiliki dua jenis pemeriksaan yaitu *QuantiFERON-TB Gold-in-Tube test (QFT-GIT)* dan *T-SPOT TB test* untuk mendeteksi infeksi M.tb. *Quantiferon- TB Gold Plus (QFT-Plus) assay* adalah pemeriksaan yang berdasarkan pada respon imunitas seluler untuk mendeteksi respon sel T yang melepaskan IFN- $\gamma$  untuk melihat reaksi imunologis secara *in vitro* dengan menggunakan 2 antigen spesifik M.tb yaitu *cocktail* peptide protein *Early secreted*

*antigenic target-6* (ESAT- 6) and *Culture filtrate protein-10* (CFP-10). Antigen ESAT-6 dan CFP-10 lebih spesifik untuk *M.tb* dibanding antigen PPD berhubung antigen tersebut tidak dikode oleh genom dari *strain* vaksin BCG atau dari dari spesis NTM. Hasil pemeriksaan IGRA adalah berdasarkan jumlah IFN-  $\gamma$  yang dikeluarkan (Qiagen Guidance.,2018).

#### 4) *Nucleic Acid Amplification Test*

##### a) *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

*Polymerase chain reaction* merupakan pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi *deoxyribonucleic acid* (DNA) *M.tb*. Pemeriksaan ini tergolong hemat biaya dengan diagnosis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan sputum tunggal. *Polymerase chain reaction* dapat mengurangi keterlambatan baik dalam diagnosis maupun dalam waktu pemberian terapi (Ahmad, 2011).

*Polymerase chain reaction* berperan dalam mendiagnosis kasus dengan sputum BTA negatif, diagnosis awal, kasus yang tidak dapat didiagnosis dengan metode konvensional, mengevaluasi respon terapi (PCR kuantitatif) dan menentukan resistensi obat. Prinsip pemeriksaan ini adalah menggunakan primer oligonukleotida yang secara langsung mengamplifikasi urutan DNA *mycobacterial* melalui

siklus yang berulang dari denaturasi, penempelan primer dan pemanjangan primer oleh enzim polimerase. Sensitivitas PCR menurut penelitian berkisar 77% hingga >95% dan spesifitas >95% untuk spesimen sputum positif, namun sensitivitas untuk penderita TB dengan sputum negatif dilaporkan <90%.(Kivihya-Ndugga L et al., 2004)

b) Pemeriksaan *GeneXpert* M.TB/RIF

Xpert M.TB/RIF adalah uji diagnostic cartridge-based, otomatis, yang dapat mengidentifikasi M.TB dan resistensi terhadap Rifampisin. Xpert M.TB/RIF berbasis Cepheid GeneXPert platform, cukup sensitive, mudah digunakan dengan metode nucleic acid amplification test (NAAT).

Metode ini mempurifikasi, membuat konsentrat dan amplifikasi (dengan real time PCR) dan mengidentifikasi sekuenses asam nukleat pada genom TB. Lama pengelolaan uji sampai selesai memakan waktu 1- 2 jam. Metode ini akan bermanfaat untuk menyaring kasus suspek TB-RO secara cepat dengan bahan pemeriksaan dahak. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas dan spesifisitas sekitar 99%. (PDPI, 2021)

#### d. Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi toraks merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi TB. Lokasi lesi TB umumnya di daerah apeks paru tetapi dapat juga mengenai lobus bawah atau daerah hilus menyerupai tumor paru.

Gambaran radiologi pada penderita lesi TB aktif ditemukan adanya bayangan berawan/ nodular di segmen apikal dan posterior lobus kanan atas paru dan segmen superior lobus bawah, tampak gambaran kavitas terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau *nodular* dan ditemukan infiltrat, *ground glass opacity*. Gambaran radiologi yang dicurigai lesi TB inaktif berupa: fibrotik, kalsifikasi pada daerah apeks segmen posterior lobus bawah serta terdapat penebalan pleura atau *schwarte*. (Fathiyah S. 2011; Mamishi et al., 2014; PDPI, 2021).

Spesifisitas pemeriksaan ini rendah sehingga gambaran yang abnormal akan dilanjutkan dengan pemeriksaan mikrobiologik. Modalitas pencitraan yang lebih canggih seperti *Computed tomography scanning (CT-Scan)* dan *Magnetic resonance imaging (MRI)* memungkinkan mengetahui berbagai lesi paru namun biayanya mahal dan tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan rutin. (Pai M et al., 2016)

## **B. INFEKSI TUBERKULOSIS LATEN (ITBL)**

### **1. Definisi**

Infeksi tuberkulosis laten (ITBL) adalah suatu keadaan dimana sistem kekebalan tubuh orang yang terinfeksi tidak mampu mengeliminasi bakteri M.tb dari tubuh secara sempurna tetapi mampu mengendalikan bakteri TB sehingga tidak timbul gejala sakit TB. Orang dengan ITBL apabila dilakukan TST atau pemeriksaan IGRA hasilnya akan positif, tetapi hasil pemeriksaan radiologi thorax normal serta hasil pemeriksaan dahak dan Xpert M.TB/Rif® negatif. Setelah terpapar M.tb sekitar 5-10% orang dengan ITBL akan berkembang menjadi TB aktif, biasanya terjadi dalam 5 tahun sejak pertama kali terinfeksi. (Kemenkes RI,2020)

### **2. Kelompok Risiko TB Laten menjadi TB Aktif**

Data menunjukkan hanya 10% TB laten menjadi TB aktif yang disebut proses reaktivasi. Proses reaktivasi TB laten menjadi penyebab TB berisiko tinggi terjadi pada kelompok berikut : (WHO,2020; Kemenkes RI. 2020)

- a. Infeksi HIV
- b. Bayi dan anak usia < 5 tahun
- c. Pasien yang mendapat pengobatan immunoterapi misalnya antagonis TNF- $\alpha$ , kortikosteroid sistemik, terapi immunosupresi pada transplantasi organ
- d. Pasien dengan riwayat terinfeksi tuberkulosis pada 2 tahun terakhir

- e. Pasien dengan riwayat TB aktif tidak berobat atau berobat tidak adekuat termasuk pasien yang pada foto toraks terlihat fibrotik
- f. Pasien diabetes melitus, silikosis, gagal ginjal kronik, leukemia, limfoma atau kanker kepala, leher atau paru
- g. Pasien yang telah dilakukan operasi gastrektomi atau *by pass* usus halus
- h. Pasien dengan berat badan < 90% berat ideal
- i. Tuna wisma, perokok, peminum alkohol atau penyalahgunaan obat
- j. Warga binaan lembaga pemasyarakatan
- k. Tenaga kesehatan yaitu dokter dan perawat yang merawat pasien TB resisten obat.

Kelompok yang memiliki risiko TB laten yang lebih rendah, tetapi disarankan untuk melakukan pemeriksaan TB, yaitu

- a. Anak diatas usia 5 tahun yang HIV-negatif
- b. Remaja dan orang dewasa yang melakukan kontak dengan pasien tuberkulosis paru dan kontak dengan pasien tuberkulosis yang resisten terhadap beberapa obat

### **3. Diagnosis Infeksi TB Laten**

Diagnosis TB laten dilakukan menggunakan uji tuberkulin atau IGRA. Diagnosis TB laten juga harus diikuti upaya membuktikan tidak terdapat TB aktif melalui anamnesis riwayat pengobatan, foto toraks, pemeriksaan fisis dan bila diperlukan pemeriksaan sputum mikrobiologi.

**Tabel 1. Perbedaan Infeksi TB Laten dan TB Aktif (CDC,2022)**

Infeksi TB Laten	Infeksi TB Aktif
1. Tidak memiliki gejala	Memiliki gejala, yaitu : - Batuk lebih dari 2 minggu - Nyeri dada - Batuk darah - Kelemahan atau kelelahan - penurunan berat badan - Penurunan nafsu makan - Demam - Berkeringat di malam hari
2. Tidak merasa sakit	Merasa sakit
3. Tes Tuberkulin atau IGRA positif	Tes tuberkulin atau IGRA positif
4. Tidak dapat menularkan bakteri M.tb ke orang lain	Dapat menularkan bakteri M.tb ke orang lain
5. Foto thoraks normal, BTA dan kultur dahak negatif	Foto thoraks tidak normal, BTA dan kultur dahak positif
6. Membutuhkan pengobatan untuk infeksi TB laten, untuk mencegah penyakit TB	Membutuhkan pengobatan untuk mengobati penyakit TB

#### 4. Pemeriksaan Infeksi TB Laten

##### a. Tes Tuberkulin

Tes tuberkulin adalah tes untuk mendeteksi adanya Imunitas seluler *delayed type hypersensitivity* (DTH) terhadap *purified protein dervative* (PPD). Reaksi DTH dapat terjadi 2-3 minggu setelah seseorang terinfeksi bakteri M.tb. Tes ini mempunyai makna bila didapatkan konversi, bulla, atau ukuran indurasi yang besar.

Ambang batas hasil positif berbeda tergantung dari riwayat medis pasien. (PDPI.,2021)

Interpretasi tes tuberkulin, adalah sebagai berikut; (PDPI.,2021; WHO 2019)

- 1) Indurasi  $\geq 5$  mm dianggap positif pada pasien dengan HIV, riwayat kontak erat dengan pasien terkonfirmasi TB aktif, pasien dengan gambaran khas TB pada foto toraks, pasien dengan immunosupresi, pasien dengan terapi kortikosteroid jangka panjang, pasien dengan gagal ginjal stadium akhir, pasien dengan transplantasi organ.
- 2) Indurasi  $\geq 10$  mm dianggap positif pada pasien imigran (kurang dari 5 tahun) dari negara dengan prevalensi TB tinggi, pengguna narkoba suntik, pasien yang tinggal di tempat dengan kepadatan yang tinggi (misal penjara), staf laboratorium mikrobiologi, pasien dengan risiko tinggi (misalnya diabetes, gagal ginjal, sindrom malabsorpsi kronik), dan anak usia dibawah 5 tahun atau anak dan remaja yang terpapar dengan orang dewasa yang termasuk dalam risiko tinggi.
- 3) Indurasi  $\geq 15$  mm dianggap positif pada setiap orang termasuk pada orang-orang yang tidak diketahui faktor risiko TB, meskipun demikian pemeriksaan TST harusnya hanya dilakukan pada kelompok berisiko tinggi. Pada pasien dengan malnutrisi dan infeksi HIV uji tuberkulin dapat memberikan hasil negatif palsu.

### **b. Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)**

*Interferon-Gamma Release Assay (IGRA)* merupakan alat untuk mendiagnosis infeksi M.tb termasuk infeksi TB dan TB laten. Metode pemeriksaan ini mengukur respon imun tubuh terhadap M.tb. Spesimen akan dicampur dan dipajankan dengan antigen dari M.tb. Leukosit pasien yang terinfeksi TB akan menghasilkan interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) apabila berkontak dengan antigen dari M.tb. Tes IGRA tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis TB aktif, tetapi hanya digunakan untuk mendiagnosis TB laten. (PDPI.,2021)

Interpretasi IGRA dapat bersifat kualitatif dan kuantitatif. Interpretasi kualitatif dilaporkan berupa positif, negatif, dan *indeterminate* atau *borderline*. Hasil kuantitatif dilaporkan berupa angka meliputi respons terhadap antigen, nil, dan mitogen. Laboratorium biasanya melaporkan hasil secara kualitatif kecuali untuk penelitian dilaporkan dalam bentuk kuantitatif. (PDPI.,2021)

### **C. INTERLEUKIN-6**

Interleukin 6 (IL-6) merupakan glikoprotein yang terdiri dari 184 asam amino dengan berat molekul 21-28 kDa. Interleukin 6 diproduksi oleh banyak jaringan dan berbagai tipe sel termasuk monosit, makrofag, limfosit T dan B, neutrofil, fibroblas, sel epitel dan sel endotel, keratinosit, sel mesangial, adiposit, kondrosit, osteoblas dan banyak lain. Pada

keadaan fisiologis, ekspresi gen IL-6 sebagian besar diinduksi oleh stimulus yang menyebabkan respon inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan  $\beta$ , IL-1, endotoksin bakteri dan lipopolisakarida, infeksi virus dan interferon. (Burger R, 2013).

Interleukin-6 merupakan sitokin inflamasi pleiotropik. Pertama ditemukan sebagai B-cell growth factor, dihasilkan oleh berbagai tipe sel termasuk sel T, makrofag dan sel stroma, sebagai respon terhadap tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) dan interleukin-1 (IL-1). Pada saat ini IL-6 diketahui sebagai sitokin dengan berbagai fungsi yang tidak hanya terbatas pada sel B tetapi juga terlibat dalam respon imun sel T, regulasi hematopoiesis, induksi reaksi fase akut dan inflamasi juga dalam metabolisme tulang, kartilago dan lemak. Aktivasi kompleks IL-6 mengaktifkan Janus kinase (JAK), signal *transducers and activator of transcription* (STATs), yang mengatur proliferasi sel dan apoptosis. (Farsani, 2018)

Interleukin 6 diproduksi oleh sejumlah sel-sel efektor imun dan non imun termasuk sel-sel T dan B, fibroblas, monosit, keratinosit, sel-sel mesangial, sel glial, sel endotel dan juga beberapa sel tumor. Produksi interleukin 6 dapat diinduksi oleh berbagai sitokin antara lain interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), *platelet derived growth factor* (PDGF), juga infeksi bakteri dan virus. Reseptor IL-6 terutama pada sel-sel efektor imun seperti sel T dan sel B, monosit, makrofag, dan neutrofil juga pada

sel-sel efektor non imun seperti sel-sel islet pankreas dan hepatosit. (Ho L, 2015).

Peningkatan kadar IL-6 terukur pada berbagai kondisi akut, antara lain trauma luka bakar, bedah mayor, dan sepsis, serta yang menyertai peningkatan TNF- $\alpha$  dan IL-1. Kadar plasma IL-6 meningkat secara stabil pada kondisi-kondisi tersebut dan berhubungan dengan banyak indikator keparahan penyakit misalnya skor klinis, stress setelah prosedur bedah dan trauma, kejadian kegagalan organ multipel dan syok sepsis, dan keseluruhan mortalitas. (Wibke Schulte dkk, 2013).

Peningkatan kadar IL-6 berperan dalam patogenesis dari banyak penyakit-penyakit inflamasi kronik dan autoimun. Semakin banyak ditemukan bukti adanya hubungan antara inflamasi kronik dan pertumbuhan tumor. Sebagaimana fungsinya sebagai modulator pertumbuhan sel, IL-6 memainkan peran dalam banyak jenis kanker solid dan keganasan hematologik. Peningkatan kadar IL-6 berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk. Pada sistem hematopoetik, peranan regulator pertumbuhan sel oleh IL-6 terutama ditemukan pada keganasan yang berasal dari sel B. (Burger R., 2013).

Gen IL-6 merupakan suatu gen yang mengkodekan pelepasan senyawa Interleukin-6 sebagai respon imun positif perlindungan terhadap infeksi M.TB. Keberadaan dan variasi gen interleukin-6 diketahui dapat mempengaruhi jumlah sitokin Interleukin-6 dalam tubuh seseorang (Almushyahadah & Ummu Syauqah. 2016).

#### D. LEPTIN

Leptin adalah suatu polipeptida 16 kD yang disekresi oleh jaringan lemak dan dilepaskan dalam sirkulasi. Leptin berfungsi untuk mengatur cadangan lemak dalam tubuh dan sebagai pengatur keseimbangan energi. Pemberian leptin pada hewan menyebabkan penurunan nafsu makan, penurunan berat badan dan peningkatan metabolisme energi (Daniel S, et al. 2014). Leptin berfungsi sebagai sinyal dalam umpan balik yang mengatur asupan makanan dan berat badan (Friedman JM & Halaas JL. 1998).

Leptin adalah hormon yang berasal dari adiposit sebagai respons terhadap status gizi, dan memberi sinyal ke sistem saraf pusat (SSP) dan organ perifer (La Cava A & Matarese G. 2004). Konsentrasi leptin plasma yang bersirkulasi sebagian besar dipengaruhi oleh indeks massa lemak tubuh total, hormon metabolik, dan jenis kelamin. Wanita memiliki konsentrasi leptin yang bersirkulasi lebih tinggi dibandingkan pria (Grinspoon S, et al. 1996). Fungsi sentral leptin adalah homeostasis metabolik yang dapat dicapai dengan penyampaian informasi tentang massa lemak tubuh total ke hipotalamus yang pada gilirannya mengubah fungsi SSP dan mengatur glukokortikoid, hormon insulin dan asupan makanan & keseimbangan energi (Mantzoros CS, et al. 2011; Dardeno TA, et al. 2010).

Bersamaan dengan itu, leptin juga merupakan pengatur penting imunitas dan berfungsi sebagai sitokin seperti interleukin (IL) pro-inflamasi

(IL) -1, IL-6, IL-8, IL-18, dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), dan kekurangannya meningkatkan kerentanan terhadap infeksi (Procaccini C, et al. 2012).

Secara bersama-sama, Leptin adalah hormon protein yang dikeluarkan oleh adiposit, mengatur lemak tubuh dan asupan makanan melalui sistem pensinyalan neuroendokrin. Oleh karena itu, adalah mungkin untuk berspekulasi bahwa leptin mungkin bekerja di otak untuk secara langsung mengatur respon metabolisme bersama dengan fungsi kekebalan perifer sehingga memberikan hasil yang lebih baik pada berbagai penyakit menular dibandingkan dengan keadaan defisiensi leptin relatif atau total. Penelitian terbaru melaporkan bahwa kadar leptin serum dapat digunakan sebagai penanda diagnostik atau prognostik yang menjanjikan untuk sepsis penyakit kritis yang dipicu oleh agen infeksi seperti bakteri, virus, jamur, atau parasit (Chen M, et al. 2014).

Leptin adalah hormon protein dari 167 asam amino. Efek utamanya berkaitan dengan kelelahan energi dan kontrol asupan makanan, berimplikasi sebagai faktor anoreksigenik yang mengurangi nafsu makan (Halaas JI, et al. 1995). Hubungan leptin dengan jaringan adiposa menekankan fungsi endokrin dari kompartemen tersebut (Leite-Moreira AF & Soares JB. 2007).

### **E. HUBUNGAN INTERLEUKIN-6 DAN LEPTIN DENGAN PENDERITA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN**

Infeksi TB dapat mengakibatkan malnutrisi yang dipengaruhi oleh hormon leptin (Chang SW, et al. 2013). Malnutrisi merupakan ketidakseimbangan seluler antara asupan nutrisi, energi, dan kebutuhan tubuh untuk menjamin pertumbuhan, pemeliharaan, dan fungsi spesifik lainnya (L K, Escott-Stum S. 2008; Shafa Medina I, 2017).

Leptin adalah hormon peptida 16 kDa dengan struktur tersier sitokin banyak ditemukan di antara spesies mamalia (Gaucher EA, et al. 2003). Leptin secara struktural dan fungsional terkait dengan keluarga sitokin IL-6. Reseptor leptin Ob-R (atau Lepr), adalah anggota keluarga reseptor sitokin kelas I, yang mencakup gp-130, reseptor transduksi sinyal yang umum untuk keluarga sitokin terkait IL-6 (Baumann H & Tartaglia LA. 1996; Eiva B, Gaby P, & Cem G. 2006).

Produksi sitokin proinflamasi yang berlebih seperti TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  dan IL-1 berpengaruh terhadap penurunan eritropoetin, supresi respon sumsum tulang terhadap eritropoetin dan merusak metabolisme zat besi yang dapat mempengaruhi ketidakseimbangan eritropoesis. Malnutrisi pada TB terjadi akibat perubahan metabolik, kaheksia dan perubahan konsentrasi leptin dalam darah. Perubahan metabolik yang terjadi adalah proses *anabolic block*, penurunan nafsu makan, malabsorpsi nutrisi dan malabsorpsi mikronutrisi. Keadaan nutrisi yang buruk dapat memperparah keadaan anemia dan memperburuk prognosis penyakit TB paru (Nasution, SD. 2015).

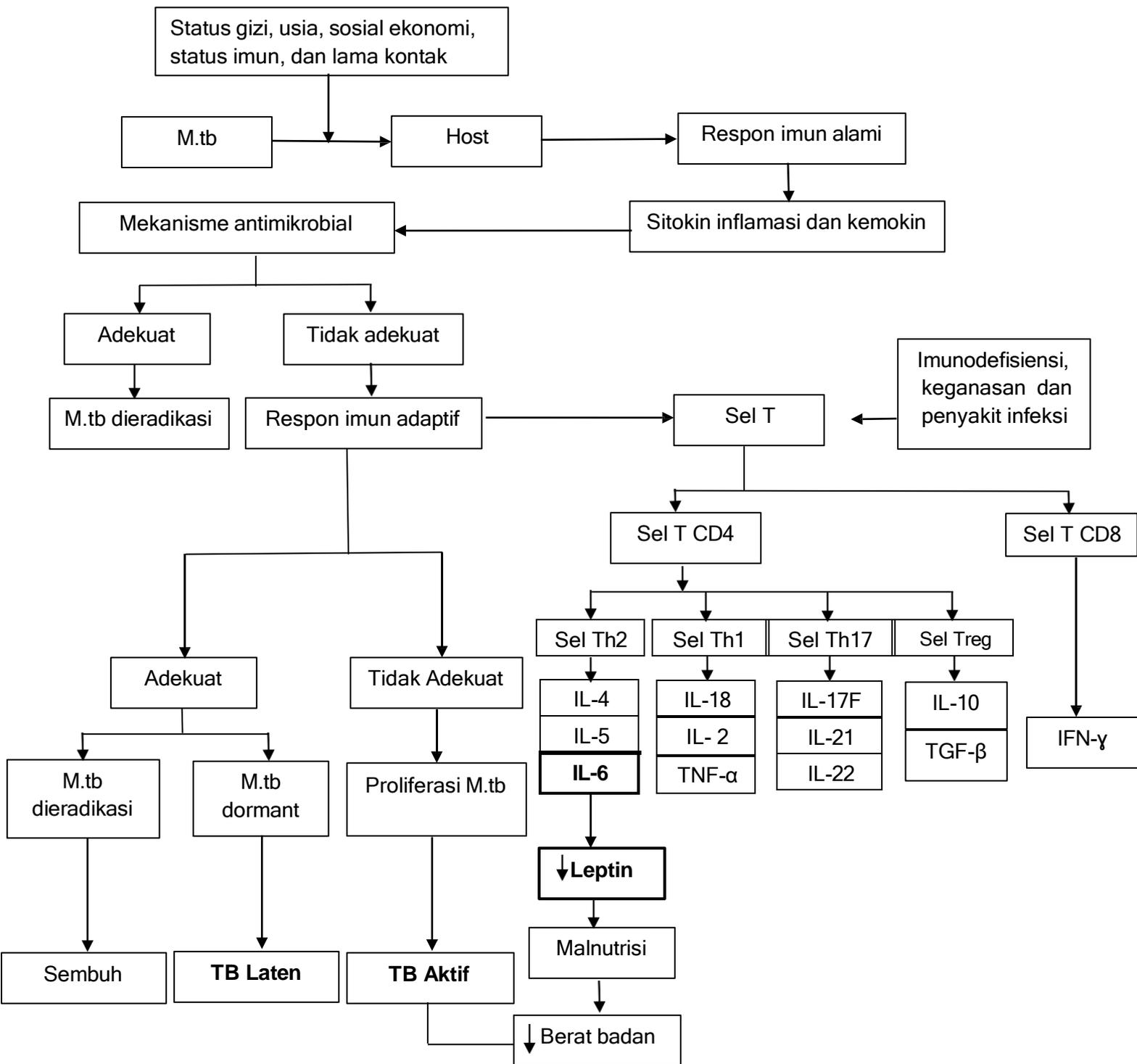
Hubungan malnutrisi dengan tuberkulosis terdapat dua hubungan yaitu efek tuberkulosis terhadap status nutrisi dan efek malnutrisi terhadap manifestasi klinis dari tuberkulosis sebagai akibat dari kelemahan sistem imun (Schaible U & Kaufmann S. 2007). Malnutrisi juga merupakan faktor resiko utama dari onset aktif tuberkulosis dan juga malnutrisi dapat memperburuk prognosis dari penyakit TB (Zheng Y, et al. 2013).

Pelepasan leptin mengalami supresi pada tuberkulosis aktif, konsentrasi leptin yang rendah ini dapat berkontribusi pada peningkatan kerentanan infeksi dan semakin sulitnya pemulihan pasien tuberkulosis yang memiliki lesi sekuele (Buyukoglan et al, 2007). Pada kondisi inflamasi kronis, seperti yang telah dikemukakan sebelumnya bahwa selain berperan dalam regulasi energi, leptin juga mengatur fungsi endokrin dan imun. Leptin menghubungkan respons kekebalan T-helper 1 proinflamasi dengan status gizi dan keseimbangan energi. Telah dikemukakan dalam penelitian terdahulu bahwa pada keadaan inflamasi kronis leptin dapat memediasi anoreksia (Lord et al, 1998).

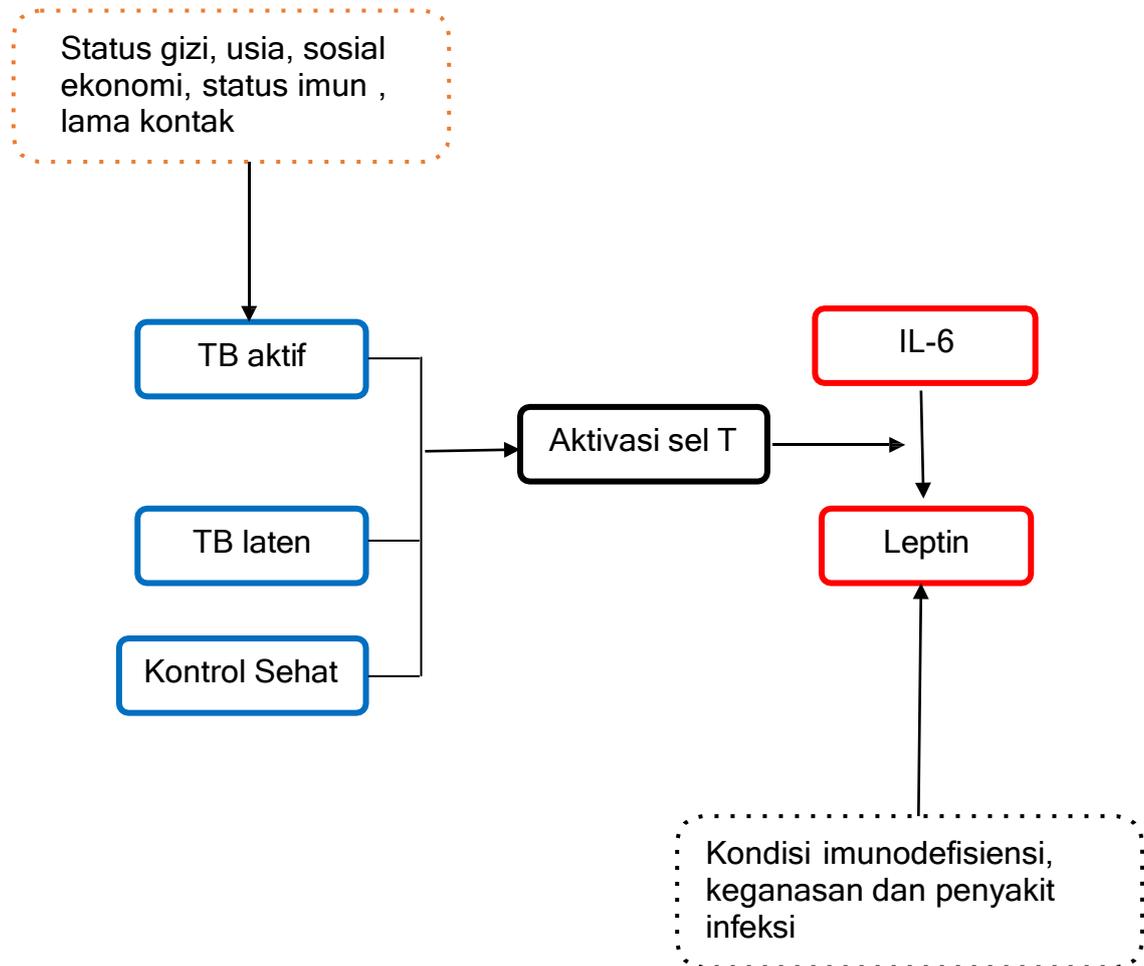
### BAB III

## KERANGKA PENELITIAN

### A. KERANGKA TEORI



## B. KERANGKA KONSEP



= Variabel independen



= Variabel dependen



= Variabel antara



= Variabel perancu



= Faktor risiko