

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 (IL-18) DAN
TRANSFORMING GROWTH FACTOR - BETA (TGF- β) SERUM
PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN, DAN
KONTROL SEHAT**

***ANALYSIS OF SERUM INTERLEUKIN 18 (IL-18) AND
TRANSFORMING GROWTH FACTOR - BETA (TGF- β) LEVELS IN
ACTIVE, LATENT TUBERCULOSIS AND HEALTH CONTROL***

VERLIYANTI

C085192003



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

2023



**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 (IL-18) DAN
TRANSFORMING GROWTH FACTOR - BETA (TGF- β) SERUM
PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN, DAN
KONTROL SEHAT**

KARYA AKHIR

Sebagai Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh:

VERLIYANTI

Kepada:

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



TESIS

ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 DAN TRANSFORMING GROWTH
FACTOR-BETA PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS
LATEN, DAN KONTROL SEHAT

Disusun dan diajukan oleh:

VERLIYANTI

Nomor Pokok: C085192003

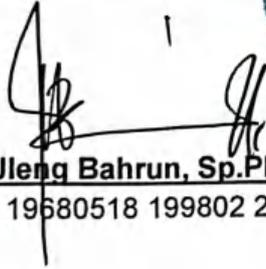
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi
Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 20 Oktober 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

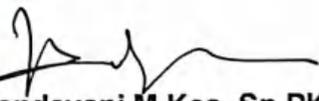


Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

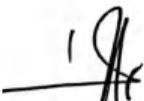

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001


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

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin




dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001


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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Verliyanti

Nomor Pokok : C085192002

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul Analisis Kadar Interleukin 18 (Il-18) Dan *Transforming Growth Factor*-Beta (TGF- β) Serum Pada Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten, Dan Kontrol Sehat adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Oktober 2023

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is written over a 1000 Rupiah Indonesian postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '1000', 'METERAL TEMPEL', and '02EAKX013832799'.

Verliyanti



Optimized using
trial version
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 (IL-18) DAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN, DAN KONTROL SEHAT”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Ulung Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Irida Handayani, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasehat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya, kepada :

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K) yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp,PK(K), dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland D.N Pakasi, Sp.PK(K), dan dr. Darmawati Rauf, Sp.PK(K) yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat na penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, Guru kami yang telah membimbing, mengajar dan



memberikan ilmu dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.

4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik, dr. Ulung Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D, Guru dan Dokter Pembimbing tesis yang bijaksana, baik hati, senantiasa memberi bimbingan, arahan, nasehat serta motivasi penulis agar lebih maju dan semangat menyelesaikan pendidikan.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberi arahan, nasehat, semangat dan motivasi kepada penulis.
6. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS periode tahun 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, arahan, nasehat dan semangat, serta mendorong agar lebih maju di masa awal penulis menjalani pendidikan.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), Guru yang bijaksana, baik hati, senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi FK UNHAS periode 2018-2021 Dr. dr. Rachmawati Adiputri Muhiddin, Sp.PK(K), Guru yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis.
9. Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Dokter Pembimbing tesis, Guru yang bijaksana, baik hati, senantiasa meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan, nasehat serta motivasi penulis agar lebih maju dan semangat menyelesaikan pendidikan.
10. Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Dokter Pembimbing Akademik penulis, Guru sekaligus orang tua yang bijaksana, baik hati, senantiasa mendampingi, memberi bimbingan, nasehat dan semangat, serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan dari awal hingga akhir.
11. Semua Guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan, arahan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.



atur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.

ala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS

UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta staf dan Direktur RSUD Wakatobi beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

14. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
15. dr. Irmasari Ismail, Sp.PK, M.Kes dan Kusnadi Supriadi Hidayat, Ak, SKM, M.Kes, staf Laboratorium Mikrobiologi Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar yang telah memfasilitasi dan membantu penulis selama pengambilan sampel dan data penelitian.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan Kreatinin: Bestie kesayangan dr. Linda Mayliana, Teman seperjuangan dalam penelitian ini dr. Fauziah, dr. Nanda Amelia, dr. Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar, dr. Nefie Ilona Nurue, dr. Agnes Theresia Motulo, dr. Budi Parabang, dr. Ellen Kurniawati Tungka, dan dr. Nurul Afiah yang telah berbagi suka dan duka, berbagi informasi, saling memberikan dukungan, dan menjadikan pendidikan residen menjadi lebih berwarna selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
18. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
19. Tim Admin Program Studi Ilmu Patologi Klinik, Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH dan Indriaty S. Launtina, S.Si atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
20. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.



akhirnya ucapan terima kasih kepada kedua orang tua saya tercinta, Bastari. AS dan Ebok Hj. Ribudiyati Yahya, serta kedua mertua saya Papi Hi. Andi Alam, BBA dan Mami Hj. Dra. Frisna Khoilinda atas

dukungan semangat, perhatian, pengorbanan, kasih sayang dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Terima kasih khusus kepada suami tercinta, Sandy Putra Alam, SE, MM., dengan penuh cinta penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan semangat, kasih sayang, keikhlasan, kesabaran menjalani begitu banyak peran dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk anakku tersayang Sulthan Berlian Santra Alam dan Qaisara Ruby Shaqia Alam dengan penuh cinta dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan semangat dan doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik. Terima kasih Abang dan Adek telah menjadi anak hebat, mandiri, menjadi penyemangat, penyejuk mata dan hati Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril dan materiil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf 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.

Makassar, 7 Oktober 2023

Verliyanti



ABSTRAK

VERLIYANTI. *Analisis Kadar Interleukin 18 (IL-18) Dan Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) Serum Pada Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten, Dan Kontrol Sehat* (dibimbing oleh **Uleng Bahrhun** dan **Irda Handayani**)

Tuberculosis (Tb) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberculosis laten adalah kondisi adanya infeksi Mtb tanpa adanya tanda dan gejala klinik serta tidak menular. Salah satu pendekatan yang dilakukan adalah mencegah infeksi Tb laten berkembang menjadi Tb aktif. Dalam upaya mengetahui aktivitas Tb dan membedakan Tb aktif dan Tb laten, diperlukan parameter pemeriksaan antara lain IL-18 dan TGF- β . IL-18 adalah sitokin yang berperan dalam respon imun dengan merangsang Th-1, mengaktifkan makrofag, dan membentuk sitokin proinflamasi, sedangkan TGF- β berperan sebagai mediator kunci dalam imunopatogenesis Tb karena mampu memengaruhi sitokin lain, dan memodulasi fungsi limfosit T dan makrofag. Tujuan penelitian ini untuk melihat adanya perbedaan kadar IL-18 dan TGF- β pada subjek Tb aktif dan Tb laten.

Desain penelitian *cross sectional* dengan jumlah sampel 81 subjek yang terbagi dalam 30 subjek Tb aktif, 25 subjek Tb laten, dan 26 subjek kontrol sehat. Parameter IL-18 dan TGF- β dilakukan pemeriksaan menggunakan metode *ELISA* dengan *kit insert MyBioSource*. Data yang dikumpulkan dianalisis statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis* ($p < 0,05$), *uji Mann Whitney* untuk uji beda nyata, dan uji *Spearman* untuk uji korelasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji perbandingan kadar IL-18 serum didapatkan ada perbedaan yang signifikan antar kelompok $p = 0,029$ ($p < 0,05$); kadar IL-18 berbeda signifikan antara kelompok TB aktif dan kontrol sehat ($p = 0,009$); kelompok TB aktif dengan TB laten dan kelompok TB laten dengan kontrol sehat tidak ada perbedaan ($p > 0,05$); kadar TGF- β tidak didapatkan perbedaan antar kelompok ($p = 0,173$); ditemukan korelasi IL-18 dengan kejadian TB aktif ($p = 0,008$; $r = 0,351$); korelasi IL-18 dengan kejadian TB laten tidak ada korelasi ($p = 0,071$); tidak ada korelasi antara IL-18 dan TGF- β pada TB aktif ($p = 0,519$); dan tidak ada korelasi IL-18 dan TGF- β pada TB laten ($p = 0,325$).

Disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-18 antara kelompok TB aktif dengan kontrol sehat, tidak ada perbedaan signifikan kadar IL-18 serum antara TB aktif dengan TB laten serta TB laten dengan kontrol sehat, ditemukan korelasi signifikan antara IL-18 dengan kejadian TB aktif, tidak ditemukan korelasi antara IL-18 dan TGF- β dengan kejadian TB aktif maupun TB laten.

Kata Kunci: Tuberculosis, TB aktif, TB laten, IL-18 serum, TGF- β serum



ABSTRACT

VERLIYANTI. Analysis levels of interleukin 18 (il-18) and transforming growth factor-beta (TGF- β) serum in active tuberculosis, latent tuberculosis, and healthy control (guided by **Uleng Bahrn** and **Irda Handayani**)

Tuberculosis (Tb) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Latent tuberculosis is a condition where *Mtb* infection occurs without any clinical signs and it is not contagious. One of approach to prevent latent TB infection developing into active TB. In an effort to know Tb activity and differentiate active Tb and latent Tb, examination parameters are needed, including IL-18 and TGF- β . IL-18 is a cytokine that plays a role in the immune response by stimulating Th-1, activating macrophages, and forming pro-inflammatory cytokines, while TGF- β acts as a key mediator in TB immunopathogenesis because it is able to influence other cytokines and modulate the function of T lymphocytes and macrophages. The purpose of this study was to see differences in IL-18 and TGF- β levels in active TB and latent TB subjects.

Cross sectional research design with sample of 81 subjects divided into 30 active TB subjects, 25 latent TB subjects, and 26 healthy control subjects. IL-18 and TGF- β parameters were examined using the ELISA method with the MyBioSource insert kit. The data collected was statistically analyzed using the Kruskal Wallis test ($p < 0.05$), the Mann Whitney test for significant difference tests, and the Spearman test for correlation tests.

The results showed that in comparison test of serum IL-18 levels, it was found that there was a significant difference among groups, $p = 0.029$ ($p < 0.05$); IL-18 levels were significantly different between active TB group and healthy control ($p = 0.009$); there was no difference between active TB group and latent TB and the latent TB group with healthy control ($p > 0.05$); TGF- β levels did not differ among groups ($p = 0.173$); found a correlation between IL-18 and the incidence of active TB ($p = 0.008$; $r = 0.351$); there was no correlation between IL-18 and the incidence of latent TB ($p = 0.071$); there was no correlation between IL-18 and TGF- β in active TB ($p = 0.519$); and there was no correlation between IL-18 and TGF- β in latent TB ($p = 0.325$).

It was concluded that there was a difference in IL-18 levels between active TB group and healthy control, there was no significant difference in serum IL-18 levels between active TB and latent TB and latent TB and healthy control, a significant correlation was found between IL-18 and the incidence of active TB. No correlation was found between IL-19 and TGF- β and the incidence of active or latent TB.



: Tuberculosis, activet TB, latent TB, IL-18 serum, TGF- β serum

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum.....	4
2. Tujuan Khusus.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
1. Manfaat Ilmiah	4
2. Manfaat Aplikasi.....	4
E. Hipotesis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Tuberkulosis.....	6
1. Definisi.....	6
2. Epidemiologi	6
3. Etiologi.....	7
4. Faktor Risiko.....	8
5. Patogenesis.....	9
Diagnosis	13
Komplikasi.....	16
Penatalaksanaan	16



9. Pencegahan-----	17
B. Tuberkulosis Laten -----	18
1. Definisi-----	18
2. Epidemiologi -----	19
3. Kelompok Risiko Tinggi-----	19
4. Patogenesis-----	19
5. Diagnosis -----	21
6. Penatalaksanaan -----	22
C. Interleukin 18-----	22
D. <i>Transforming Growth Factor-β</i> -----	23
E. Kerangka Teori -----	26
F. Kerangka Konsep -----	27
BAB III METODE PENELITIAN -----	28
A. Desain Penelitian -----	28
B. Tempat dan Waktu Penelitian -----	28
C. Populasi Penelitian -----	28
D. Sampel Penelitian -----	29
E. Perkiraan Besar Sampel-----	29
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi -----	30
G. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik-----	31
H. Teknik Pengumpulan Data-----	31
I. Prosedur Kerja Penelitian -----	32
J. Prosedur Pemeriksaan Interleukin 18 -----	36
K. Prosedur Pemeriksaan <i>Transforming Growth Factor-β</i> -----	39
L. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif -----	41
M. Analisis Data-----	43
N. Alur Penelitian -----	44
BAB IV METODE PENELITIAN -----	45
A. Hasil Penelitian -----	45
B. Pembahasan -----	48
V PENUTUP -----	52
simpulan -----	52
an-----	52
DAFTAR PUSTAKA -----	53



DAFTAR TABEL

	Hal
Tabel 1	Perbedaan ITBL dengan TB Paru ----- 18
Tabel 2	Persiapan Konjugat Uji IGRA ----- 35
Tabel 3	Nilai Rujukan dan Interpretasi Hasil Uji IGRA ----- 36
Table 4	Karakteristik Subjek Penelitian ----- 45
Tabel 5	Perbandingan Kadar IL-18 Serum Antar Kelompok ----- 46
Table 6	Perbandingan Kadar IL-18 Serum pada TB Aktif, TB Laten, dan Kontrol Sehat ----- 47
Tabel 7	Perbandingan Kadar TGF- β Serum Antar Kelompok ----- 47



DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 1 Distribusi kasus Tuberkulosis -----	7
Gambar 2 Bentuk <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----	8
Gambar 3 Respon imun alamiah-----	10
Gambar 4 Respon imun adaptif -----	11
Gambar 5 Patogenesis siklus hidup Mtb-----	12
Gambar 6 Infeksi Mtb pada TB aktif dan laten-----	21
Gambar 7 Transforming growth factor- β dalam pengendalian infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----	24
Gambar 8 Pembuatan standar diluent pemeriksaan IGRA -----	34
Gambar 9 Proses pengenceran standar IL-18 -----	37
Gambar 10 Proses pengenceran standar TGF- β -----	40



DAFTAR SINGKATAN

AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>
BTA	Basil tahan asam
CR3	<i>Complement 13 receptor 3</i>
CTL	Cytotoxic T Cell
CT-Scan	<i>Computed tomography scanning</i>
Dinkes	Dinas kesehatan
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IGRA	<i>Interferon-gamma release assay</i>
IL	<i>Interleukin</i>
ITBL	Infeksi Tuberkulosis Laten
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i>
Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MyD88	<i>Myeloid differentiation primary response protein 88</i>
NF	<i>Nuclear factor</i>
NOD	<i>Nucleotide-binding oligomerization domain</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NTM	<i>Non Tuberculous Mycobacteria</i>
OAT	Obat anti TB
PAMPs	<i>Pathogen associated molecular patterns</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PDPI	Persatuan Dokter Paru Indonesia
PMO	Pengawas menelan obat
PPD	<i>Purified protein derivative</i>
PPRs	<i>Pathogen recognition receptors</i>
QFT-GIT	<i>QuantiFERON-TB Gold-in-Tube test</i>
RNI	<i>Reactive nitrogen intermediates</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
Sel Treg	Sel T Regulator
TB	Tuberkulosis
TB-SO	TB sensitif obat
TCR	<i>T cell receptor</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor-beta</i>
Th	T helper
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
	<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
	<i>Tuberculin skin test</i>
	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang menyerang paru-paru dan beberapa organ lain didalam tubuh. Penyakit ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup besar secara global (Qin Hu et al, 2019). Jumlah kasus TB di Indonesia pada tahun 2019 ditemukan sebanyak 845.000 kasus, meningkat bila dibandingkan kasus TB yang ditemukan pada tahun 2018 sebesar 360.565 kasus (WHO, 2020). Kasus TB di Sulawesi Selatan pada tahun 2018 terdapat 185 kasus di setiap 100.000 penduduk (PDPI, 2021). Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan tahun 2018, terdapat 23.427 kasus penyakit menular ini. Jumlah ini meningkat signifikan dibandingkan tahun sebelumnya yang tercatat sebanyak 7.914 kasus (Dinkes Sulsel, 2018).

Strategi *End TB* merupakan program *World Health Organization* (WHO) untuk mengakhiri epidemik TB pada tahun 2030 dan tahun 2035, memiliki indikator pencapaian penurunan kasus TB dan jumlah kematian akibat TB. Salah satu pendekatan yang dilakukan adalah mencegah infeksi TB laten berkembang menjadi TB aktif. Infeksi TB laten adalah kondisi respon imun persisten terhadap stimulasi M.tb tanpa adanya bukti klinis TB aktif (WHO, 2018). Data TB laten dilaporkan dialami sekitar 1,7 miliar individu di seluruh dunia. China dan India memiliki kasus TB laten tertinggi diikuti Indonesia (Beibei Q et al, 2020).

Penyakit TB aktif merupakan sumber infeksi di masyarakat. Infeksi TB laten pada 5-10% individu dapat berubah menjadi TB aktif terutama saat terjadi gangguan sistem imun sehingga infeksi TB laten menjadi sumber utama kasus baru TB aktif (Beibei Q et al, 2020). Diagnosis yang cepat dan akurat dalam mendiagnosis TB, khususnya TB aktif dan laten diperlukan dalam upaya melawan TB dan mengimplemetasikan salah satu bagian penting dari strategi yaitu pemberian terapi bagi penderita yang terinfeksi Mtb dan yang mengalami progresi ke penyakit TB aktif (Kiazzyk S & Ball TB, 2017).

Diagnosis TB saat ini dilakukan dengan beberapa pemeriksaan seperti pemeriksaan mikrobiologi, GeneXpert, dan immunodiagnostik. Pemeriksaan



mikrobiologi seperti sputum basil tahan asam (BTA) kurang sensitif, sedangkan kultur memerlukan waktu yang lama dan peralatan khusus. Pemeriksaan GeneXpert memiliki sensitivitas yang tinggi, namun terbatas hanya untuk mengidentifikasi TB aktif. Metode imunodiagnostik seperti *Tuberculin skin test* (TST) dan *Interferon-gamma release assays* (IGRA) yang secara global digunakan untuk deteksi TB laten, namun memiliki beberapa keterbatasan. *Tuberculin skin test* memiliki spesifitas yang rendah dalam mengidentifikasi *Non Tuberculous Mycobacteria* (NTM) dan vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) serta sensitivitas yang rendah pada kondisi imunodefisiensi.

Interferon-gamma release assays (IGRA) memiliki spesifitas yang lebih tinggi dibanding TST namun sensitivitasnya rendah pada anak dan kondisi imunodefisiensi (Xia Qiu et al, 2020; Zhenhong W et al, 2020). Tes IGRA dan TST memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat membedakan TB aktif atau TB laten, tidak dapat membedakan infeksi baru atau infeksi lama, serta tidak dapat digunakan untuk menilai hasil pengobatan (WHO. 2018; PDPI. 2016).

Pemeriksaan sitokin dapat membantu memfasilitasi deteksi penyakit TB berhubung keterlibatan sitokin dalam patogenesis dan kontrol infeksi Mtb (Kellar K et al, 2011). Interaksi yang kompleks dari Mtb dengan sistem imun menyebabkan pelepasan sejumlah besar sitokin yang disekresikan oleh berbagai jenis sel sebagai respon terhadap infeksi (Etna M et al, 2014). Dalam upaya untuk mengetahui aktivitas penyakit TB dan membedakan apakah seseorang terinfeksi TB aktif atau laten, diperlukan tolak ukur atau parameter pemeriksaan lain, antara lain dengan menentukan kadar IL-18. Sitokin IL-18 memegang peran penting pada respon imun dengan merangsang T helper 1 (Th-1) mengaktifkan makrofag dan membentuk sitokin pro-inflamasi yaitu interferon-gama (IFN- γ), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-a), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2), *Transforming growth factor-beta* (TGF- β), Interleukin 11 (IL-11), Interleukin 12 (IL-12), dan Interleukin 18 (IL-18) (Kusuma, 2007).

Penelitian Sebastian W, et al (2020) mengemukakan bahwa peran IL-18 yaitu protein pengikatnya IL-18BP, dan IFN- γ dalam pengembangan respon imun mikobakteri dikonfirmasi dengan mengamati peningkatan level ekspresi ada kelompok pasien dengan TB paru aktif. Berkurangnya ekspresi dari 8R pada individu sehat dengan infeksi TB laten setidaknya dapat h sebagai perkembangan reaksi inflamasi patologis dan



meningkatkan pemeliharaan kondisi homeostatis antara imunitas inang dan infeksi M.tb.

Transforming growth factor-beta (TGF- β) sebagai mediator kunci dalam imunopatogenesis TB karena mampu mempengaruhi sitokin lain secara kuantitatif dan kualitatif seperti IL-1 β dan TNF- α , dan memodulasi fungsi limfosit T dan makrofag. *Transforming growth factor*-beta memiliki aktivitas pro-inflamasi dalam konsentrasi rendah pada TB pleura dan kontak sehat pembawa TB, serta aktivitas anti-inflamasi dalam konsentrasi tinggi pada TB paru (Romero-Adrian et al, 2015).

Penelitian telah menjelaskan adanya keterlibatan sel T regulator (Treg) dalam patogenesis TB. Induksi sel Treg akan menghasilkan sejumlah besar sitokin IL-10 dan TGF- β . Tidak seperti sel Th-1 dan Th-2, sel Treg yang terinduksi memperlihatkan aktivitas immunosupresif. Bakteri M.tb menginduksi ekspansi sel Treg sehingga memungkinkan bakteri bereplikasi terus menerus di paru-paru, akibat peningkatan kadar sitokin IL-10 dan TGF- β yang menghambat aktivitas sitokin pro-inflamasi sehingga menyebabkan penurunan regulasi respon imun adaptif yang mempengaruhi kerentanan terhadap TB (Romero adrian et al, 2015).

Transforming growth factor-beta (TGF- β) diinduksi dalam fagosit mononuklear oleh Mtb dan konstituen protein dan polisakaridanya, dan produksinya dapat diregulasi lebih lanjut melalui autoinduksi. Karakterisasi tuberkulosis sebagai penyakit yang meningkatkan TGF- β menyiratkan kemungkinan menggunakan inhibitor TGF- β sebagai tambahan untuk kemoterapi antituberkulosis dalam pengelolaan infeksi aktif.

Penelitian ini merupakan penelitian untuk melihat adanya perbedaan kadar IL-18 dan TGF- β yang dihubungkan dengan progresifitas penyakit sehingga dapat digunakan sebagai marker untuk mendiagnosa TB aktif dan TB laten. Penelitian mengenai kadar IL-18 dan TGF- β serum pada subjek TB aktif dan TB laten sepengetahuan penulis masih terbatas, khususnya di Makassar. Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti tertarik untuk melakukan

ini.



B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang masalah, dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-18 dan TGF- β serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar IL-18 dan TGF- β serum dengan kejadian Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten dan kontrol sehat.

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Diketuinya hubungan antara kadar IL-18 dan TGF- β serum dengan kejadian Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuinya kadar IL-18 serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.
- b. Diketuinya kadar TGF- β serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.
- c. Diketuinya perbandingan kadar IL-18 dan TGF- β serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya tentang perjalanan Tuberkulosis laten menjadi Tuberkulosis aktif.

2. Manfaat Aplikasi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai IL-18 dan TGF- β sebagai penanda untuk diagnosis pada Tuberkulosis an Tuberkulosis laten.



E. HIPOTESIS

1. Kadar IL-18 dan TGF- β lebih tinggi pada Tuberkulosis aktif daripada Tuberkulosis laten.
2. Terdapat hubungan antara kadar IL-18 dan TGF- β dengan Tuberkulosis aktif dan Tuberkulosis laten.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TUBERKULOSIS

1. Definisi

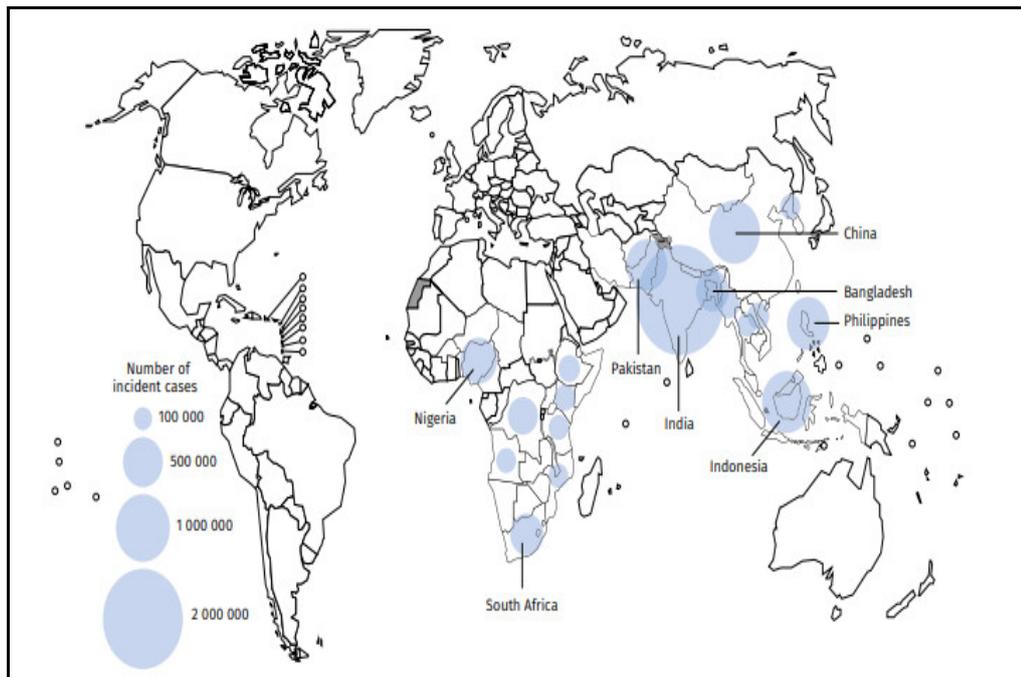
Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh agen infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (Sunaryati, 2019). Tuberkulosis adalah penyakit menular yang paling sering mengenai parenkim paru, dapat ditularkan ke setiap bagian tubuh termasuk ginjal, tulang, dan kelenjar getah bening (Smeltzer, 2010).

Kuman TB sebagian besar sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (PNPK, 2020).

2. Epidemiologi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia hingga saat ini. *Global Tuberculosis Report* dari WHO tahun 2021 melaporkan secara global estimasi jumlah penderita TB diperkirakan 9.9 juta orang atau setara dengan 127 kasus per 100.000 penduduk. Kasus TB tertinggi dideteksi di 30 negara, sebanyak 86% dari semua perkiraan kasus insiden di seluruh dunia. Delapan negara tercatat sebagai penyumbang dua pertiga dari total global TB, yaitu India (26%), Indonesia (8,5%), Cina (8,4%), Filipina (6,0%), Pakistan (5,8%), Nigeria (4,6%), Bangladesh (3,6%), dan Afrika Selatan (3,3%) (Gambar 1) (WHO, 2021).





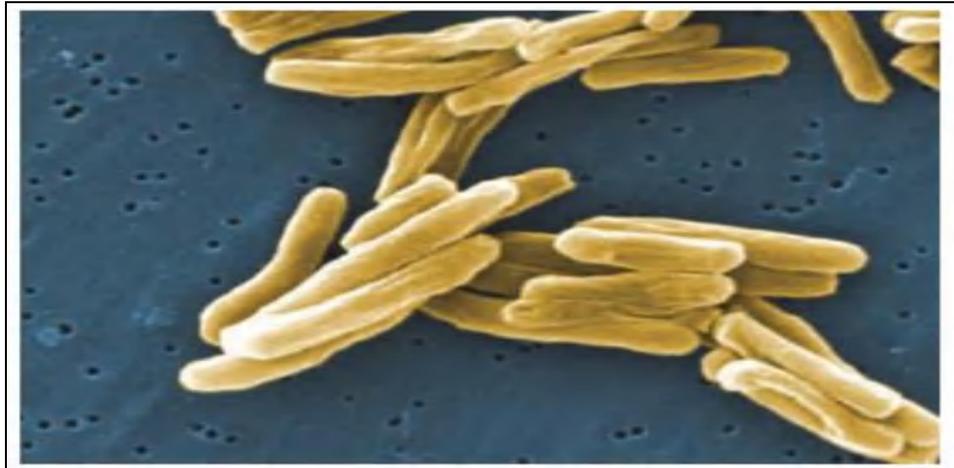
Gambar 1. Distribusi Kasus TB Tahun 2020
(*Global Tuberculosis Report, 2021*)

Prevalensi kejadian TB di Indonesia hingga saat ini ditemukan 17 provinsi memiliki angka yang melebihi angka TB Nasional. Beberapa provinsi tersebut antara lain Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Barat, Riau, DKI Jakarta, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Banten, Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Timur, Kalimantan Selatan, Kalimantan Timur, Sulawesi Tengah, Sulawesi Selatan, Sulawesi Tenggara, Gorontalo, Papua Barat dan Papua (Kemenkes RI, 2018).

3. Etiologi

Etiologi Tuberkulosis adalah *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang merupakan bakteri gram positif yang berbentuk batang dengan ukuran panjang 1-4 μm dan tebal 0,3-0,6 μm (Gambar 2), bersifat aerob obligat, tidak mempunyai endospora dan kapsul, non motil, tahan terhadap asam. Bakteri ini memerlukan waktu mitosis 12-24 jam, pertumbuhan yang lambat 2-60 hari, dan rentan terhadap sinar matahari dan sinar ultraviolet (Mariyah dan nain, 2021)





Gambar 2. Bentuk *Mycobacterium tuberculosis*
(Centers for Disease Control and Prevention, 2013)

Bakteri Mtb termasuk golongan bakteri aerob, mempunyai sifat istimewa yaitu dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol sehingga disebut basil tahan asam (BTA). Bakteri ini tidak tahan terhadap ultraviolet, karena itu penularannya terjadi pada malam hari. Bakteri dapat bertahan hidup pada udara kering maupun dalam keadaan dingin. Hal ini terjadi karena bakteri berada dalam sifat dormant. Dari sifat dormant ini bakteri dapat hidup kembali dan menjadi TB aktif (Apsari, 2018).

Penyakit TB dapat ditularkan melalui *droplet nuclei* dalam udara ketika penderita TB batuk atau bersin. Partikel infeksi bisa bertahan dalam udara bebas selama 1-2 jam, tergantung pada ada atau tidaknya sinar matahari dalam hal ini sinar ultraviolet, ventilasi yang baik dan kelembaban ruangan. Dalam suasana yang lembab dan gelap, bakteri TB dapat bertahan berhari-hari sampai berbulan-bulan (Apsari, 2018).

4. Faktor Risiko

Individu dengan kondisi immunosupresi (kekebalan lemah) berisiko lebih tinggi tertular infeksi, dan mereka termasuk orang dengan diabetes, penyakit ginjal kronis, kanker, HIV/AIDS. Kondisi immunosupresif akibat proses asan dan pengobatan kanker paru dapat meningkatkan risiko TB aktif yak 8-10 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Untuk itu rkan upaya deteksi dini TB termasuk infeksi TB laten pada pasien r paru (Putu Gita I. 2020).



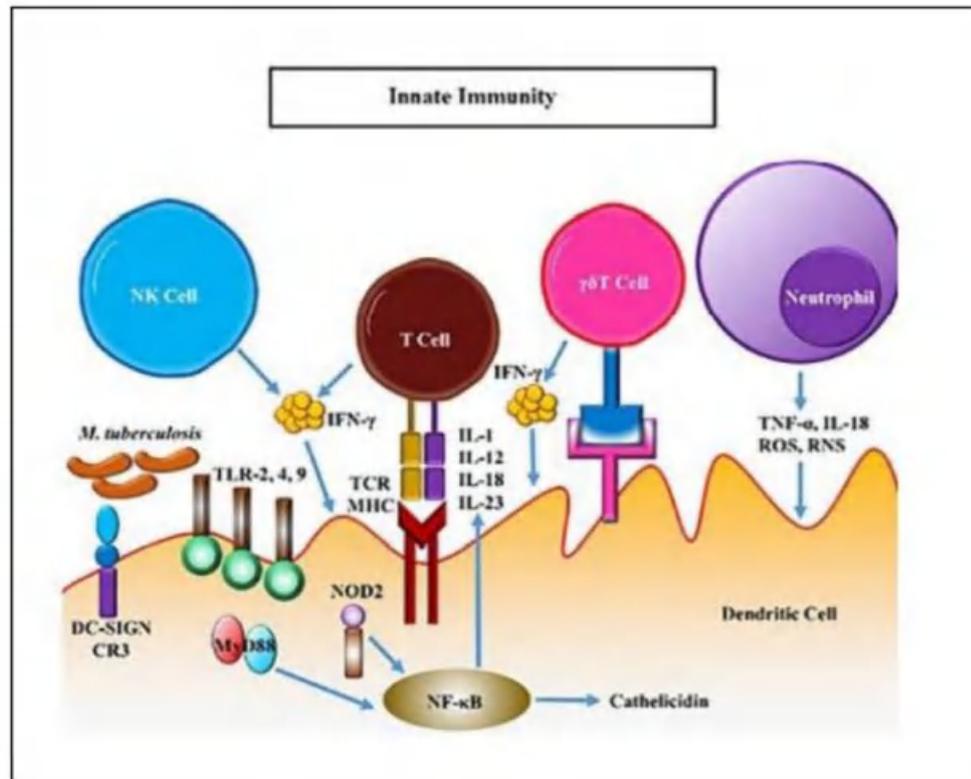
5. Patogenesis

Tuberkulosis merupakan penyakit yang menular melalui udara (*airborne disease*). Penularannya melalui partikel yang dapat terbawa melalui udara yang disebut *droplet nuclei* (Churchyard et al, 2017). Infeksi M.tb diawali dengan inhalasi *droplet nuclei* dan jalur primer dari infeksi melibatkan organ paru. Droplet yang diinhalasi dapat menghindari pertahanan bronkus berhubung dengan ukurannya yang kecil, terjadi penetrasi ke dalam alveoli terminal dan selanjutnya difagosit oleh sel imun fagositik yaitu makrofag dan sel dendritik (Pai M et al, 2016).

Proses fagositosis dimediasi oleh pengenalan *pathogen recognition receptors* (PRRs) yang diekspresikan oleh makrofag dan sel dendritik terhadap molekul antigenik yang diekspresikan oleh Mtb yang dikenal sebagai *Pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) (Gambar 3). Pengenalan PAMPs oleh PRRs menjadi pusat terhadap inisiasi dan koordinasi respon imun alami. *Pathogen recognition receptors* termasuk *Toll-like receptors* (TLRs), *Complement 3 receptor 3* (CR3), *C-type lectins* (*Mannose receptor/CD207*, *Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin/DC-SIGN* dan *Dectin-1*) dan *Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD-) like receptors* (NLRs) (Romero-Adrian et al, 2015). Reseptor tersebut akan berinteraksi dengan ligan spesifik M.tb seperti lipoprotein, glikoprotein, *Lipomannan* dan *Mannose-capped lipoarabinomannan* yang mengarah pada aktivasi *Nuclear factor* (NF)- κ B melalui jalur *Myeloid differentiation primary response protein 88* (MyD88)-*dependant* atau *MyD88-independent* yang pada gilirannya akan memicu produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-12, IL-18, TNF- α dan kemokin (Javan M et al, 2016).

Sitokin yang dihasilkan akan meregulasi mekanisme antimikrobal dan memicu respon imun adaptif. Kemokin berperan dalam rekrutmen sel imun seperti sel NK, neutrofil, sel T, sel dendritik dan makrofag ke sisi infeksi. Sel T yang teraktivasi dan sel NK mensekresi IFN- γ yang berperan dalam aktivasi makrofag untuk membunuh Mtb dengan memicu maturasi normal dan memproduksi *Reactive oxygen species* (ROS) serta *Reactive nitrogen intermediates* (RNI) (Javan M et al, 2016).

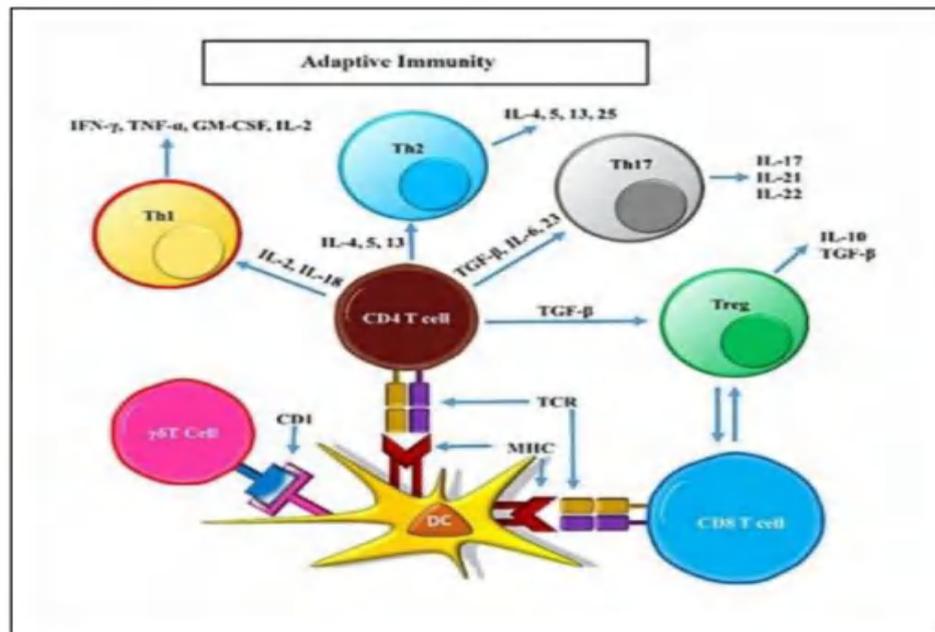




Gambar 3. Respon Imun Alamiyah (Javan M et al, 2016)

Sel imun yang direkrut oleh pengaruh kemokin tidak mampu membunuh bakteri secara efisien. Bakteri Mtb melawan mekanisme antibakterial makrofag dengan mencegah fusi fagosom-lisosom, bermultiplikasi didalam fagosom dan menyebabkan nekrosis makrofag. Respon imun adaptif pun diaktivasi (Gambar 4). Sel dendritik yang menelan Mtb dan *Major histocompatibility complex* (MHC) bermigrasi ke limfa nodus regional dan berhadapan dengan sejumlah besar sel *T naive* CD4 dan CD8. Pengenalan kompleks antigen M.tb-MHC oleh *T cell receptor* (TCR) akan menyebabkan aktivasi sel T CD4 dan CD8 yang selanjutnya berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor (Th dan *Cytotoxic T lymphocytes*/CTL) dan sel memori (*effector memory T cells*/Tem dan *central memory T cells*/Tcm) (Javan M et al, 2016).





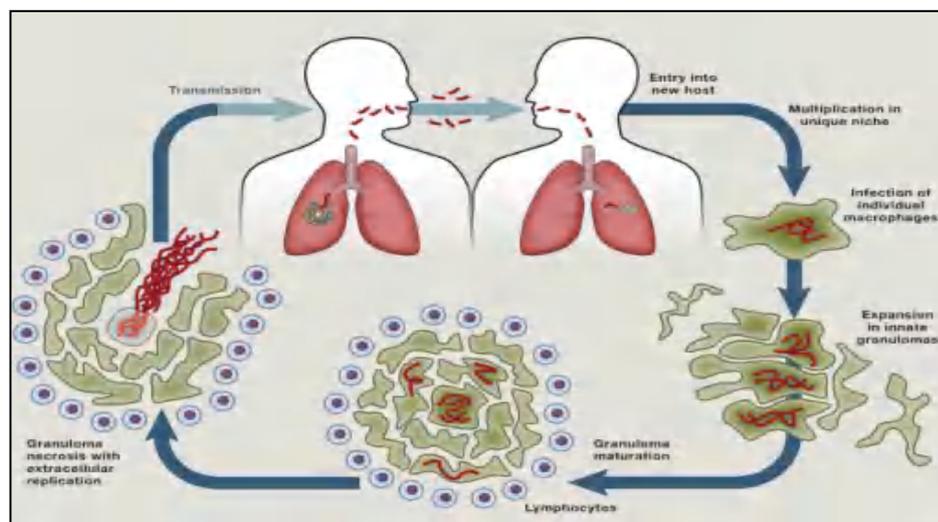
Gambar 4. Respon Imun Adaptif (Javan M et al, 2016)

Sel Th terdiri dari beberapa sub tipe tergantung sitokin yang dihasilkan yaitu Th-1, Th-2, Th-17 dan sel regulator (Treg). Sitokin yang dihasilkan oleh Th-1 adalah IL-1, IL-2, IL-18, IFN- γ , TNF- α , TNF- β dan *Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF) yang menyebabkan diferensiasi dan aktivasi lebih lanjut dari sel Th-1, CTL, makrofag dan granulosit. Sel Th-2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 dan IL-13 yang berperan dalam mengaktivasi dan menstimulasi sel B sehingga terjadi respon antibodi. Selain itu, sel Th-2 menekan Th-1 yang memperantairi respon non-protektif terhadap TB. Sel Th-17 berperan dalam tahap awal respon inflamasi dengan menghasilkan sitokin spesifik seperti IL-17F, IL-21 dan IL-22. Sitokin tersebut terlibat dalam mobilisasi sel inflamasi seperti neutrofil dan monosit ke sisi infeksi. Sel Treg menekan sejumlah respon imun dengan menghasilkan IL-10 dan TGF- β . Sel efektor CD8 berpartisipasi dalam proteksi terhadap TB dengan menghasilkan IFN- γ dan selanjutnya mengaktivasi makrofag (Javan M et al, 2016).

Akumulasi sel limfosit T dan makrofag yang teraktivasi dikelilingi oleh sel epitel (makrofag yang membentuk seperti epitel) dan *multinucleated giant cell* yang terbentuk oleh fusi makrofag akan membentuk lesi granulomatous.



Granuloma ini akan menciptakan lingkungan mikro untuk membatasi replikasi dan penyebaran kuman Mtb, tetapi kuman ini mampu beradaptasi untuk bertahan hidup dalam granuloma. Granuloma ini pada minggu ke 2 atau 3 akan menjadi nekrotik menyerupai keju lunak yang disebut nekrosis kaseosa dan ditandai dengan kadar oksigen rendah, pH rendah dan nutrisi terbatas. Kondisi ini menyebabkan aktivitas metabolik Mtb rendah dan membatasi pertumbuhan lebih lanjut bakteri dan menjadi laten. Kuman tetap hidup dalam bentuk dorman (Gambar 5). Kuman Mtb dalam makrofag membentuk koloni kuman disebut fokus primer Gohn (Gupta et al, 2018).



Gambar 5. Patogenesis siklus hidup Mtb (Gupta et al, 2018).

Individu dengan sistem kekebalan yang adekuat, fokus primer atau granuloma umumnya mengalami fibrosis dan kalsifikasi, proses pengendalian bakteri berhasil sehingga kuman TB yang ada didalam tidak aktif dan sembuh. Sementara individu dengan kekebalan tubuh rendah atau kurang akan berkembang menjadi TB progresif primer atau TB aktif. Kuman TB dapat menyebar dari fokus primer Gohn ke kelenjar limfe regional melalui saluran limfe, penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi disaluran limfe yang menuju hilus (limfangitis lokal) dan dikelenjar limfe dihilus (limfadenitis al). Gabungan antara fokus primer bersama dengan limfadenitis dan gitis dikenal sebagai kompleks primer (PDPI, 2021).



6. Diagnosis

a. Gejala klinis

Manifestasi klinis penderita TB aktif umumnya batuk disertai sputum dan darah, nyeri dada, lemah, berat badan menurun, demam serta berkeringat malam. Risiko terjadinya TB aktif meningkat segera setelah infeksi HIV dan manifestasi TB paru pada tahap ini mirip dengan penderita TB tanpa HIV (WHO, 2020).

b. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik umumnya tidak menunjukkan kelainan terutama pada kasus dini atau yang asimtomatik. Pada infiltrat paru yang agak luas, didapatkan perkusi yang redup, suara napas bronkial dan ronkhi basah, kasar serta nyaring. Pada TB paru tahap lanjut dengan fibrosis yang luas, ditemukan atrofi dan retraksi otot interkostal. Fibrosis yang sangat luas akan menyebabkan hipertensi pulmonal diikuti kor pulmonal dan gagal jantung kanan (Kemenkes RI, 2014).

c. Pemeriksaan laboratorium

1. *Tuberculin skin test* (TST)

Tuberculin skin test dapat mengidentifikasi individu yang terinfeksi *M.tb* 6-8 minggu setelah terpapar. Pemeriksaan ini mendeteksi imunitas seluler terhadap *M.tb* melalui reaksi hipersensitivitas tipe lambat dengan menggunakan antigen *M.tb* yang dikenal sebagai *Purified protein derivative* (PPD). *Tuberculin skin test* dilakukan berdasarkan teknik Mantoux yaitu injeksi intradermal 0,1 mL PPD (5 TU) pada permukaan volar dari lengan bawah (Lewinsohn D, 2016). Indurasi lebih dari 5 mm yang diobservasi dalam waktu 48-72 jam setelah injeksi dinyatakan positif (Pai M et al., 2016). Beberapa kelebihan dari TST terutama untuk negara dengan sumber daya rendah yaitu biaya reagen dan peralatan yang murah serta tidak diperlukan keterampilan dan peralatan laboratorium yang khusus (Pai M et al, 2016). Kekurangannya adalah spesifitasnya dipengaruhi vaksinasi BCG dan paparan terhadap *Non Tuberculous Mycobacteria* (*Mycobacterium leprae*). Selain itu, TST memiliki sensitivitas yang rendah pada kondisi imunodefisiensi (Xia Qiu et al., 2020; Zhenhong W et al., 2020).



2. Sputum BTA

Pemeriksaan sputum BTA berperan penting dalam diagnosis awal infeksi TB. Pemeriksaan ini menjadi alat diagnostik di negara-negara berkembang. Pemeriksaan sputum berdasarkan pada kandungan lipid yang tinggi pada dinding sel yang menyebabkan *Mycobacteria* resisten terhadap dikolorisasi dengan larutan asam-alkohol setelah pewarnaan primer. Dua metode yang digunakan yaitu Ziehl-Neelsen dan Kinyoun serta observasi dapat dilakukan dengan mikroskop cahaya atau mikroskop *fluorescence* (WHO, 2015).

Pemeriksaan 2 spesimen sputum yang adekuat dapat mengidentifikasi mayoritas (95-98%) penderita TB. Pemeriksaan sputum BTA merupakan pemeriksaan yang sederhana dan murah serta memungkinkan deteksi kasus TB paru yang infeksius. Kekurangan dari pemeriksaan ini yaitu relatif tidak sensitif yang memerlukan minimal 5000 basil/mL sputum untuk hasil positif. Sensitivitasnya menurun pada penderita TB ekstra paru, anak dan koinfeksi HIV. Pemeriksaan mikroskopik juga tidak dapat membedakan M.tb dengan NTM (WHO, 2015).

3. Kultur

Kultur Mtb merupakan pemeriksaan *gold standard*. *Mycobacteria* dapat dikultur pada media solid atau cair yang spesifik. Pertumbuhan bakteri dapat diidentifikasi secara visual atau secara otomatis melalui metabolismenya. Medium kultur yang sering digunakan adalah Lowenstein Jensen, Kudoh atau Ogawa. Kultur dan identifikasi Mtb memungkinkan diagnosis TB secara definitif sehingga meningkatkan jumlah kasus yang diidentifikasi jika dibandingkan pemeriksaan mikroskopik BTA (peningkatan 30-50%). Kerugiannya 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).

ucleic Acid Amplification Test

Polymerase chain reaction (PCR)

Polymerase chain reaction (PCR) merupakan pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi Mtb dan telah digunakan sebagai



pemeriksaan rutin atau konfirmasi di laboratorium mikrobiologi klinik di beberapa negara di dunia. 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. *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 (Kivihya-Ndugga L et al, 2004).

Prinsip pemeriksaan PCR 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*

Pemeriksaan *GeneXpert* atau secara spesifik *Xpert* MTB/RIF merupakan pemeriksaan yang didasarkan pada amplifikasi asam nukleat yang bersifat otomatis dan menggunakan *cartridge* (WHO, 2015). Pemeriksaan ini tergolong cepat dan memungkinkan akselerasi diagnosis dengan presisi yang tinggi. Konfirmasi infeksi TB dapat dilakukan dalam beberapa jam. Pemeriksaan *Xpert* MTB/RIF penting terutama pada penderita imunodefisiensi yang tingkat hasil positif palsu yang tinggi. *World Health Organization* merekomendasikan secara kondisional sebagai pemeriksaan diagnostik jalur pertama pada orang dewasa dan anak yang dicurigai mengalami penyakit TB aktif (Pai M et al, 2016). Sensitivitas dan spesifitas *Xpert* MTB/RIF tinggi yaitu masing-masing 88% dan 99% (WHO, 2015).

emeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi thoraks merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi TB. Lokasi lesi TB umumnya di bagian apeks paru



(segmen apikal lobus atas atau segmen apikal lobus bawah). 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).

7. Komplikasi

Komplikasi penyakit TB apabila tidak ditangani dengan benar dapat menimbulkan beberapa komplikasi seperti efusi pleura, empiema, pleuritis, laringitis, dan TB paru. Komplikasi yang sering terjadi pada TB stadium lanjut adalah sebagai berikut: (Apsari, 2018).

- a. Hemoptitis berat yaitu perdarahan dari saluran napas bawah yang dapat menyebabkan kematian karena syok hipovolemik atau tersumbatnya jalan napas.
- b. Kolaps dari lobus karena retraksi bronkial.
- c. Bronkiektasis dan fibrosis paru
- d. Pneumotorak spontan yaitu kolaps spontan karena kerusakan jaringan paru.
- e. Penyebaran infeksi ke organ lain seperti tulang, otak, persendian, ginjal dan lainnya.
- f. Insufisiensi kardio pulmoner.

8. Penatalaksanaan

- a. Prinsip pengobatan

Pemberian obat anti TB (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB dan merupakan cara yang paling efisien untuk mencegah transmisi TB. Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip sebagai berikut: (Airlangga University Press, 2021).

1. Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi.

Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup, terbagi dalam 2 tahap yaitu tahap awal serta tahap lanjutan.



- a. Paduan OAT diberikan dengan dosis yang tepat
- b. Paduan OAT ditelan secara teratur dan diawasi oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) hingga masa pengobatan selesai.

b. Tahapan pengobatan

Pemberian OAT pada tahap awal bertujuan untuk menurunkan secara cepat jumlah kuman TB yang terdapat dalam tubuh pasien dan meminimalisir risiko penularan. Jika pada tahap awal OAT ditelan secara teratur dengan dosis yang tepat, risiko penularan umumnya sudah berkurang setelah 2 minggu pertama tahap awal pengobatan. Durasi pengobatan tahap awal pada pasien TB sensitif obat (TB-SO) adalah 2 bulan (PDPI, 2021).

Pengobatan dilanjutkan dengan tahap lanjutan, yang bertujuan untuk membunuh sisa kuman TB yang tidak mati pada tahap awal sehingga dapat mencegah kekambuhan. Durasi tahap lanjutan berkisar antara 4-6 bulan (PDPI, 2021).

c. Evaluasi pengobatan

Evaluasi meliputi evaluasi klinis, bakteriologi, radiologi dan efek samping obat, serta evaluasi keteraturan pengobatan. Evaluasi bakteriologi bertujuan untuk mendeteksi ada tidaknya konversi dahak, pemeriksaan yang dilakukan dengan evaluasi mikroskopis sebelum pengobatan dimulai setelah 2 bulan pengobatan, bulan ke-3 jika hasil mikroskopis bulan ke-2 masih positif dan pada akhir pengobatan (Airlangga Press, 2021).

9. Pencegahan

Pencegahan penyakit TB antara lain: (Sunaryati, 2019)

- a. Sinar ultraviolet pembasmi bakteri, dapat digunakan di tempat umum. Sinar ultraviolet ini dapat membunuh bakteri yang terdapat di dalam udara.
- b. Isoniazid sangat efektif apabila diberikan pada orang yang berisiko tinggi TB seperti petugas kesehatan dengan hasil tes tuberkulin positif tetapi

sil rontgen tidak ditemukan penyakit. Isoniazid di minum setiap hari selama 6-9 bulan.

Orang-orang yang menderita TB pulmonal yang sedang menjalani pengobatan tidak perlu istirahat lebih dari beberapa hari karena obat dapat bekerja secara cepat,



sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya penularan. Akan tetapi, penderita yang mengalami batuk dan tidak menjalani pengobatan secara teratur, perlu diisolasi lebih lama karena dapat menularkan ke orang lain.

B. TUBERKULOSIS LATEN

1. Definisi

Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) adalah suatu kondisi adanya infeksi Mtb tanpa adanya tanda dan gejala klinik serta tidak dapat menularkan kepada orang lain. Hasil foto thoraks paru normal dan hasil uji imunologik seperti tes uji tuberkulin atau *interferon Gamma Release Assay* (IGRA) positif (PDPI, 2021).

Setelah terpapar Mtb diperkirakan 30% dari individu akan berkembang menjadi ITBL berdasarkan diagnosis tes kulit tuberkulin (*tuberculin skin test/TST*) positif. 5-10% dari orang sehat dengan TST positif akan berkembang dari ITBL menjadi TB aktif (reaktivasi) (Kahwati L C *et al*, 2016).

Tabel 1. Perbedaan ITBL dengan TB Paru

No	Infeksi TB Laten	Infeksi TB Aktif
1	Tidak memiliki gejala	Memiliki gejala (batuk, demam, BB turun)
2	Tidak merasa sakit, tetapi jika bakteri menjadi aktif maka akan merasa sakit	Merasakan gejala sakit
3	Tidak dapat menularkan bakteri ke orang lain	Dapat menularkan bakteri ke orang lain
4	Apusan sputum dan kultur negatif	Apusan sputum dan kultur biasanya positif
5	Mebutuhkan pengobatan untuk infeksi TB laten, untuk mencegah penyakit TB	Mebutuhkan pengobatan untuk mengobati penyakit TB
6	Radiografi normal	Radiografi abnormal

er: (Putu Gita I, 2020)



2. Epidemiologi

Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) adalah kondisi adanya infeksi TB didalam tubuh tanpa gejala atau bukti radiografi atau pemeriksaan bakteriologisnya. Diperkirakan hingga 13 juta orang di Amerika Serikat adalah TB laten, dan 5-10% orang yang terinfeksi akan menderita dari TB, yang setara dengan 650.000 hingga 1.300.000 (CDC, 2013).

Data TB laten dilaporkan dialami sekitar 1,7 miliar individu di seluruh dunia. Cina dan India memiliki kasus TB laten tertinggi diikuti Indonesia. Sekitar 5-10% individu dengan TB laten dalam masa hidupnya akan menjadi TB aktif (Beibei Q *at al*, 2020).

3. Kelompok risiko tinggi TB laten menjadi TB aktif

Proses reaktivasi ITBL menjadi TB aktif membutuhkan keadaan bakteri Mtb tidak berada dalam fase dorman. Ada beberapa sebab yang dapat memicu proses reaktivasi ini. Keadaan tersebut antara lain: (PDPI, 2016; WHO, 2015)

1. Infeksi HIV.
2. Bayi dan anak usia < 5 tahun.
3. Pasien yang mendapat pengobatan immunoterapi misal TNF- α antagonis, kortokosteroid sistemik, terapi immunosupresi pada transplantasi organ.
4. Individu dengan riwayat terinfeksi TB pada 2 tahun terakhir.
5. Individu tidak pernah mendapatkan pengobatan TB tetapi pada foto thoraks ada fibrotik.
6. Pasien diabetes mellitus, gagal ginjal kronik, leukemia, limfoma atau kanker kepala, leher atau paru.
7. Pasien yang telah dilakukan operasi gastrektomi atau *by pass* usus halus.
8. Individu yang berat badannya < 90% berat ideal.
9. Perokok, peminum alkohol atau penyalahgunaan obat.
10. Warga binaan lembaga pemasyarakatan.
11. Petugas dan tenaga medis.

4. Patogenesis



Individu dengan TB laten memiliki pertahanan kekebalan, menyebabkan kit aktif pada sepertiga populasi dunia yang terinfeksi secara laten, dan ini dapat berlanjut seumur hidup pada sekitar 10% dari mereka yang terinfeksi. Setelah infeksi awal, makrofag bermigrasi ke tempat infeksi dan

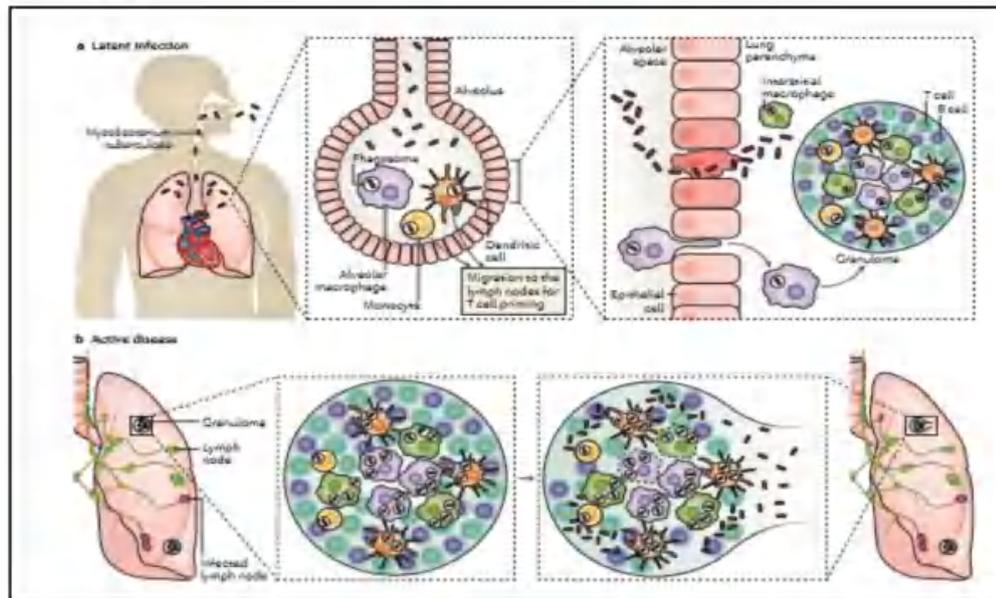
memfagosit basil. Basil tuberkel sangat kuat karena struktur dinding selnya, dan perlindungan ini memungkinkan basil tuberkel untuk bertahan hidup bahkan ketika difagosit oleh makrofag. Setelah difagosit, basil menginfeksi makrofag. Basil hidup dalam makrofag dan tumbuh secara normal (WHO, 2015).

Makrofag dapat menghancurkan semua basil TB secara permanen. Pada beberapa kasus, makrofag tidak mampu menghancurkan semua basil TB. Basil TB yang bertahan memasuki keadaan tidak aktif dan dapat bertahan untuk waktu yang lama. Selama ini bakteri tidak aktif. Penderita tidak menunjukkan gejala dan tidak dapat menularkannya ke orang lain. Kondisi ini disebut TB laten. Bakteri yang tidak aktif dapat bangun kembali dan menghancurkan makrofag. Proses ini disebut infeksi TB sekunder. Infeksi TB sekunder dapat terjadi ketika sistem kekebalan tubuh melemah dan tidak mampu melawan bakteri, atau ketika bakteri mulai berkembang biak. Infeksi TB sekunder biasanya terjadi dalam waktu 5 tahun setelah infeksi primer. Infeksi TB sekunder sering dilihat sebagai awal dari penyakit TB aktif (kondisi dimana bakteri mulai mengembangkan resistensi terhadap pertahanan tubuh dan menimbulkan gejala) (WHO, 2015).

Sel limfosit yang teraktivasi, makrofag dan sel imun lainnya akan membentuk granuloma pada sisi infeksi. Granuloma berperan dalam membatasi perkembangan jaringan nekrotik, menghambat replikasi dan penyebaran M.tb. Kebanyakan Mtb tidak bertahan hidup di dalam granuloma dan progres penyakit berhenti. Sebagian individu yang dapat menghindari respon imun menyebabkan patogen tidak dieradikasi seluruhnya sehingga beberapa Mtb dapat bertahan hidup dan menetap dalam status non-replikatif (TB laten). Di sisi lain, Mtb dapat bereplikasi di dalam granuloma jika jumlah bakteri semakin banyak granuloma akan gagal menampung infeksi sehingga terjadi penyebaran yang akhirnya ke organ lain termasuk otak. Pada fase ini, Mtb masuk ke pembuluh darah atau kembali ke saluran pernapasan dan status host menjadi infeksius dan simptomatik (TB aktif) (Gambar 6) (Pai M et

16).





Gambar 6. Infeksi Mtb pada TB aktif dan laten (Pai M et al, 2016)

5. Diagnosis

Infeksi TB laten tidak didapatkan adanya gejala. Sebagai penanda infeksi TB dilakukan pemeriksaan imunologis pada individu ITBL karena pada kondisi tersebut terjadi induksi imun respons seluler Th-1 yang cukup kuat dan merupakan penanda (*marker*) yang sensitif terhadap bakteri TB yang dormant (Dheda Et al, 2010). Diagnosis TB laten bergantung pada penanda imunologis. Dua metode yang sering digunakan dalam praktik klinis telah dirancang untuk mengukur respon imun adaptif yang dimediasi sel asimtomatik host yang terkena Mtb adalah *Tuberculin Skin Test* (TST) dan *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA). Kedua test tersebut adalah alat diagnostik standar imunologi untuk TB laten (Putu Gita I. 2020).

a. *Tuberculin Skin Test* (TST)

Uji tuberkulin ini digunakan untuk menentukan apakah seseorang terinfeksi dengan Mtb. Pada kebanyakan orang yang terinfeksi TB, sisten kekebalan tubuh akan mengenali tuberkulin karena tuberkulin diekstraksi dari basil tuberkulum yang menyebabkan infeksi. Dibutuhkan 2-8 minggu elah infeksi awal oleh Mtb agar sistem kekebalan tubuh dapat bereaksi adap tuberkulin dan infeksi akan terdeteksi oleh TST (CDC, 2013).



b. *Interferon-Gamma Release Assays (IGRA)*

Interferon Gamma Release Assay (IGRA) adalah pemeriksaan laboratorium diagnostik *in vitro* dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* yang mengukur reaksi pembentukan IFN- γ dalam darah pasien yang dikaitkan dengan infeksi kuman Mtb. Pemeriksaan IGRA ini lebih sensitif dan spesifik (81-88% dibanding 70% dari TST) namun mahal. IGRA memiliki dua jenis pemeriksaan yaitu QuantiFERON-TB Gold-in-Tube test (QFT-GIT) dan T-SPOT TB test untuk mendeteksi infeksi Mtb. Hasil pemeriksaan IGRA adalah berdasarkan jumlah IFN- γ yang dikeluarkan (Qiagen Guidance, 2018).

6. Penatalaksanaan

World Health Organization menyarankan terapi penatalaksanaan profilaksis pada penderita TB laten. Regimen yang direkomendasikan adalah: (WHO, 2020)

- a. 6H atau 9H: isoniazid tiap hari selama 6 bulan atau 9 bulan.
- b. 3HP: isoniazid dengan rifapentin tiap minggu selama 3 bulan.
- c. 3HR: isoniazid dengan rifampisin tiap hari selama 3 bulan.
- d. 4R: rifampisin tiap hari selama 4 bulan.
- e. 1HP: isoniazid dengan rifapentin tiap hari selama 1 bulan.
- f. H+B6+CPT: isoniazid, vitamin B6, dan kotrimoksazol tiap hari selama 6 bulan khusus untuk orang dengan HIV/AIDS.

D. INTERLEUKIN 18 (IL-18)

Interleukin-18 (IL-18) adalah sitokin yang terlibat dalam aktivasi dan diferensiasi berbagai populasi sel T. Sitokin IL-18 terlibat dalam proses protektif dan patologis infeksi Mtb. Aktivitas IL-18 terjadi melalui kompleks reseptor yang dibentuk oleh dua rantai: rantai alfa pengikat ligan (IL-18 α), dan rantai beta (IL-18 β), yang bertanggung jawab untuk induksi pro-inflamasi. Pembentukan heterodimer IL-18 α /IL-18 β memicu pensinyalan yang mengarah pada aktivasi faktor transkripsi NF- κ B.



Pensinyalan inflamasi yang berlebihan dari IL-18 dikurangi oleh IL-18 *binding* protein (IL-18BP) yang disekresikan secara konstitutif (IL-18BP), yang menetralkan IL-18 yang bersirkulasi untuk menurunkan IL-18 bebas dibandingkan dengan level IL-18 total. Oleh karena itu, produksi IFN- γ dan sitokin pro-inflamasi lainnya berkurang (Sebastian W et al, 2018).

Pada penyakit TB paru yang aktif, tubuh akan berupaya meningkatkan respon imun pelindung yang didominasi oleh respon imun sel berupa aktivasi makrofag yang kemudian mengaktifkan limfosit T CD4 yang akan berdiferensiasi menjadi Th-1 dan Th-2. Pada infeksi Mtb, Th-1 lebih berperan dominan dan akan menghasilkan sitokin interferon-gama (IFN- γ), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α), dan Interleukin 2 (IL-2). Disamping aktivasi limfosit T CD4, limfosit T CD8 juga akan mengalami aktivasi terutama bila jumlah basil yang menyerang/invasi banyak atau infeksi terjadi berulang kali. Makrofag yang teraktivasi juga akan melepaskan kemokin yaitu IL-8 yang akan menarik sel radang ke tempat terjadinya infeksi, serta IL-12 dan IL-18 yang berperan dalam induksi IFN- γ (Martino et al., 2019).

E. TRANSFORMING GROWTH FACTOR - Beta (TGF- β)

Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) adalah protein yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi dan kematian dari berbagai jenis sel. Produksi TGF- β berkorelasi dengan derajat fibrosis subepitelial, biasanya TGF- β ini meningkat pada pasien alergi dan asma dengan inflamasi sel eosinofil. Adanya asosiasi juga tampak antara TGF- β dengan jumlah eosinofil, apabila jumlah TGF- β menurun maka jumlah eosinofil juga ikut turun (Rifa'l M et al, 2010; Akdis CA & Akdis MA, 2009).

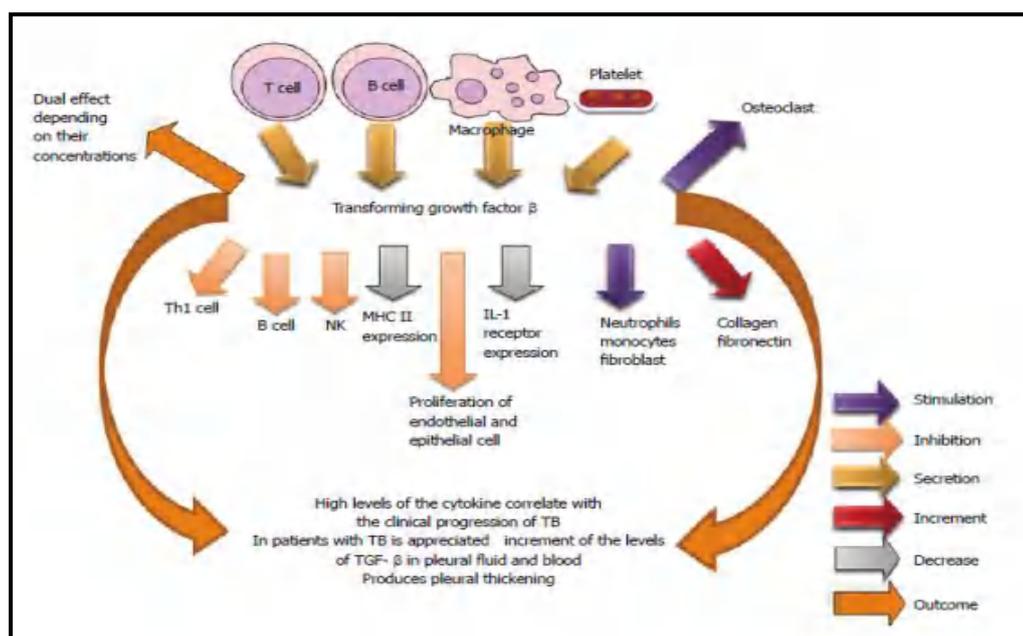
Tuberkulosis dapat pula menyebabkan fibrosis paru yang luas yang diperkirakan berhubungan dengan produksi TGF- β , IL-4 dan IL-13. Proses perbaikan jaringan ditandai dengan tingginya aktivitas fibroblas yang mensintesis komponen matriks ekstraselular yang akhirnya menghasilkan jaringan parut

Erlina Buran, et al. 2019). IL-4 dan IL-10, TGF β merupakan regulator aktivasi makrofag (I Wayan S, 2016).

Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) merupakan mediator kunci imunopatogenesis TB karena mampu mempengaruhi sitokin lain secara



kuantitatif dan kualitatif, seperti IL-1 β dan TNF- α , dan memodulasi fungsi limfosit T dan makrofag. Pada TB pleura, produksi TGF- β yang berlebihan diyakini berhubungan dengan perkembangan klinis penyakit, khususnya pada fisiopatologi penebalan pleura. *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) memiliki aktivitas pro-inflamasi dalam konsentrasi rendah (TB pleura dan kontak sehat pembawa TB) dan aktivitas anti-inflamasi dalam konsentrasi tinggi (TB paru). Peningkatan kadar TGF- β dalam cairan pleura dan darah pasien TB. Meskipun tingkat TGF- β yang lebih tinggi diamati dalam bentuk *pleuro-pulmonary*, tidak ada signifikansi statistik bila dibandingkan dengan tingkat pada pasien dengan penyakit pleura (Gambar 7) (Romero-Adrian et al, 2015).



Gambar 7. *Transforming growth factor - beta* dalam pengendalian infeksi Mtb (Romero-Adrian et al, 2015).

Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) sebagai faktor yang disekresikan, tergantung pada tipe sel, ekspresi ligan dan dosis. *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- β) bersifat pleiotropik, dan kadang antagonis dengan efek seluler dalam hal proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan kematian sel (Romero-Adrian & Fuchs, 2013). Imunitas adaptif TB mulai muncul dari sejak minggu pertama infeksi. Imunitas adaptif tubuh terhadap TB terutama dibentuk oleh sel-sel yang memiliki karakteristiknya yaitu adanya hipersensitivitas tipe IV berupa sel-sel yang positif. Imunitas adaptif terdiri dari komponen seluler berupa sel



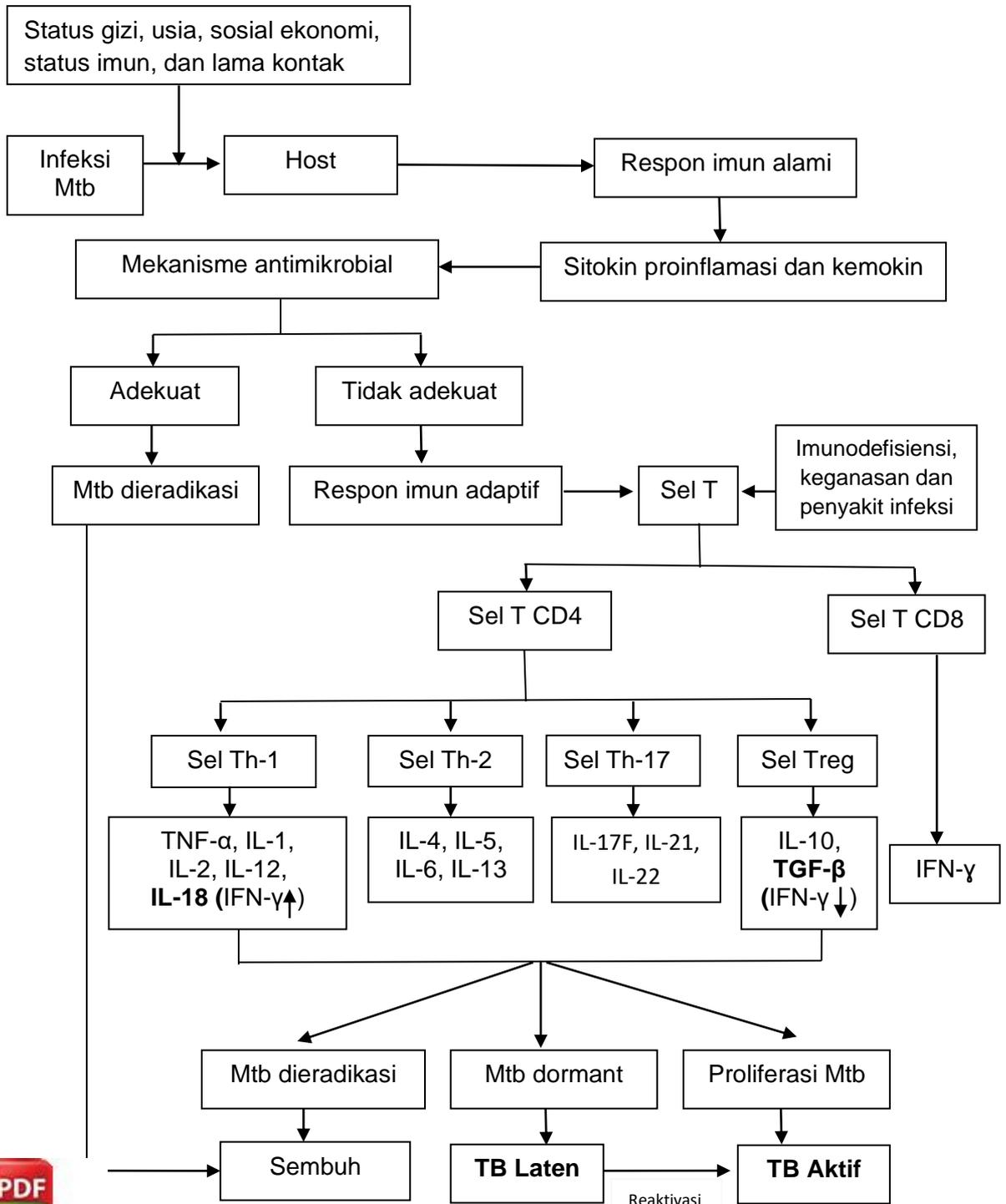
Th-1, Th-2, T regulator (Treg), dan sel T cytotoxic (CTL), sedangkan komponen imun humoral adaptif berupa pembentukan antibodi oleh sel limfosit B (Romero-Adrian et al, 2015).

Kemajuan infeksi TB bergantung pada keseimbangan sel. Th-1 spesifik TB (IL-12, IFN- γ , TNF- α dan Th-17) mempromosikan inflamasi dan kinerja anti mikroba dari efektor yaitu makrofag yang terinfeksi sekaligus juga CTL dalam mengontrol sekaligus membunuh bakteri dengan pembentukan granuloma. Sebaliknya, sel Th-2 (IL-4, IL-13) dan Treg (IL-10, TGF- β) berperan sebagai suppressor yang akan melawan imunitas seluler yang dapat berakibat hilangnya kontrol terhadap bakteri TB oleh tubuh (Romero-Adrian et al, 2015).

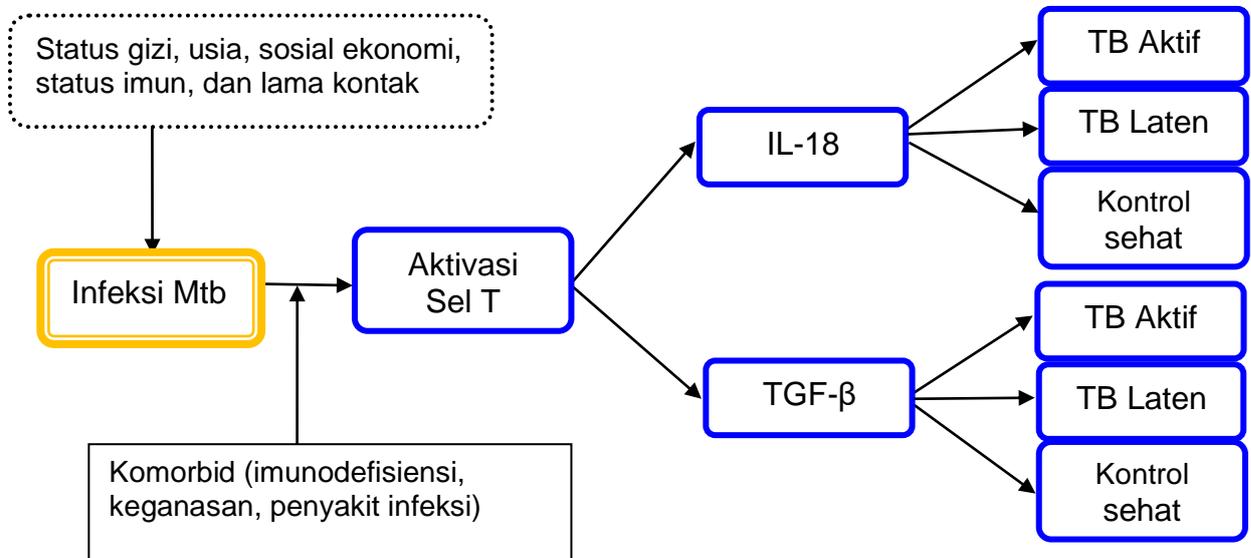
Pada TB aktif, peningkatan sel Treg sebelumnya telah ditunjukkan untuk dikaitkan dengan beban bakteri yang lebih tinggi. Konsisten dengan penelitian ini sel Treg terdeteksi pada frekuensi yang lebih tinggi pada pasien dengan TB sputum BTA positif dibandingkan dengan TB BTA negatif. Sedangkan frekuensi sel Treg terutama meningkat pada TB aktif, peningkatan kadar Treg juga ditemukan pada pasien dengan TB laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat, menunjukkan bahwa aktivitas sel Treg juga ada pada individu yang infeksi TB terkendali (Romero-Adrian et al, 2015).



E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



Keterangan: = Faktor risiko

 = Variabel independen

 = Variabel dependen

 = Variabel perancu

