

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-10 PADA PENDERITA  
TUBERKULOSIS AKTIF DAN TUBERKULOSIS LATEN**

*ANALYSIS OF INTERLEUKIN-10 LEVELS IN ACTIVE  
TUBERCULOSIS AND LATENT TUBERCULOSIS PATIENTS*

**RYSNA WAHYU**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2019**



**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-10 PADA PENDERITA  
TUBERKULOSIS AKTIF DAN TUBERKULOSIS LATEN**

*ANALYSIS OF INTERLEUKIN-10 LEVELS IN ACTIVE TUBERCULOSIS  
AND LATENT TUBERCULOSIS PATIENTS*

Karya Akhir

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

Program Studi

Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**Rysna Wahyu**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2019**



## KARYA AKHIR

### ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-10 PADA PENDERITA TUBERKULOSIS AKTIF DAN TUBERKULOSIS LATEN

Yang disusun dan diajukan oleh

**RYSNA WAHYU**

Nomor Pokok C108215101

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 10 April 2019

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

**Komisi Penasehat,**

**dr. Benny Rusli Sp.PK (K)**  
Pembimbing Utama

**Dr. dr. Nursin Abdul Kadir, Sp.PK**  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Unhas

a.n. Dekan,  
Wakil Dekan Bid. Akademik  
Riset dan Inovasi

**dr. Irfan Idris, M. Kes**  
NIP. 19671103 199802 1 001



**Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes**  
NIP. 19671103 199802 1 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rysna Wahyu  
Nomor Pokok : C108215101  
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 hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 10 April 2019

Yang menyatakan,

Rysna Wahyu



## PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis penelitian ini yang berjudul “**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-10 PADA PENDERITA TUBERKULOSIS AKTIF DAN TUBERKULOSIS LATEN**”. Penulisan hasil penelitian ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang setulus-tulusnya kepada Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing dr. Benny Rusli Sp PK (K), dan Dr. dr. Nursin Abdul Kadir, M.Kes, Sp.PK selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Si sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Mutmainnah, Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Irawati Djaharuddin, Sp.P (K) sebagai Anggota Tim Penilai dan dosen pembimbing materi dan penelitian, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar

nelitian ini.



Penulis juga 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, SpPK (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) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK (K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
4. Ketua di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrnun, Sp. PK(K), PhD periode juli 2015 sebagai guru dan orang tua kami yang senantiasa selalu memberikan kami arahan dan bimbingan selama masa pendidikan.
5. Ketua di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.kes. Sp. PK(K), PhD sebagai guru dan orang tua kami yang senantiasa selalu memberikan kami arahan dan bimbingan selama masa pendidikan.
6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Fitriani arengi. Sp.PK (K), periode juli 2015 guru kami yang penuh



pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

7. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr.Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK (K), guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
9. Supervisor Divisi Infeksi Tropis Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, semangat dan memberi masukan selama selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. 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.
11. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.



a Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin  
husodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik

RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI, Kepala UPTD Transfusi Darah Dinas Kesehatan Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

13. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
14. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, SALMON team khususnya, dr. Salmon Sutandra, dr. Nordjannah, dr. Dewi Suharti, dr. Herniaty Rampo, dr. Febrina Stephanie Rovani, dr. Rika Andriany, dr. Siti Khadijah, dr. Sherly Purnamawaty, dan dr. Pratia Paramita yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
15. Teman sejawat PPDS dan analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel, dr. Nordjannah dan Yondri Tasidjawa, S. Si, M.Si yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel

dan dalam proses penyusunan karya akhir ini.





16. Staf Departemen Ilmu Patologi Klinik Nurilawati SKM dan Ibu Salma, atas bantuan dan dukungan selama mengikuti proses pendidikan di Departemen Ilmu Patologi Klinik.
17. Seluruh teman-teman sejawat PPDS yang banyak memberikan bantuan, dukungan kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan dan pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
18. Pada pasien yang dengan sukarela telah berpartisipasi dengan senang hati dalam penelitian ini, bantuan ibu dan keluarga sangat berarti bagi penulis.
19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada suami saya tercinta, Adi sastrawijaya, dan ananda tersayang Adryna Putri Sastrawijaya dan Alysha Putri Sastrawijaya atas cinta kasih, dukungan, doa, semangat maupun material serta kesabaran selama proses pendidikan ini. Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada orang tua saya tercinta, Ayahanda H. Ruslan A. Rasyid, Alm Ibunda Rosmiaty, Bapak Mertua H. Abdul Samad dan Ibu Mertua Hj. Murni Idris atas doa tulus, kasih sayang, kesabaran, dan dukungan semangat maupun material selama ini. Terima kasih kepada saudara-

saya tercinta Rizayanti, Rizal dan Ryan Akbar yang telah berikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar



atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Allah SWT senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 10 April 2019

**Rysna Wahyu**



## ABSTRAK

**RYSNA WAHYU.** Analisis Kadar Interleukin-10 Pada Penderita Tuberkulosis Aktif Dan Tuberkulosis Laten (dibimbing oleh **Benny Rusli** dan **Nursin Abdul Kadir**).

Tuberkulosis disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), jika sistem imun inadekuat maka bakteri dapat berkembang dengan cepat menjadi infeksi tuberkulosis aktif. Bakteri MTB yang tidak dapat tereliminasi oleh sistem imun akan berada dalam keadaan dormant atau disebut sebagai TB laten yang asimtomatik. Sampai saat ini belum ada *gold standar* untuk menegakkan diagnosis TB laten. Progresifitas TB laten menjadi TB aktif dikaitkan dengan peranan respon imun. Pemeriksaan IL-10 pada TB aktif, TB laten dan kontrol sehat dihubungkan dengan progresifitas penyakit sehingga dapat digunakan sebagai marker untuk mendiagnosa TB laten dibandingkan TB aktif. Interleukin-10 membatasi berkembangnya kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh respon inflamasi pada tahap awal infeksi MTB. Pembentukan dan kelangsungan hidup granuloma di kontrol oleh sel T melalui sitokin proinflamasi, namun jika terjadi ketidakseimbangan atau kegagalan respon imun dalam granuloma maka dapat terjadi peningkatan sekresi IL-10 yang dapat menghambat pembentukan dan perkembangan granuloma, sehingga bakteri dapat kembali berproliferasi dan aktif kembali. Penelitian menggunakan metode *cross sectional* dilakukan Poliklinik Paru Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar, selama periode Maret 2019. Diperoleh sampel 59 orang yaitu 20 sampel kelompok TB aktif, 19 sampel kelompok TB laten dan 20 sampel kelompok kontrol sehat. Pemeriksaan kadar IL-10 serum dilakukan dengan kit Human Interleukin-10 ELISA Bioassay Teknologi Laboratory. Data dianalisis secara statistik dengan uji *T-test*, *Post-hoc Tamnaha* dan *Anova test*. Terdapat perbedaan kadar IL-10 yang signifikan antara kelompok TB aktif, TB laten dan kontrol sehat ( $p < 0.001$ ). Kelompok TB aktif terdapat perbedaan signifikan dengan TB laten ( $p = 0,03$ ), kelompok TB aktif terdapat perbedaan signifikan dengan kontrol sehat ( $p = 0,005$ ), kelompok TB laten terdapat perbedaan signifikan dengan kontrol sehat ( $p < 0,001$ ). Hasil penelitian ini terdapat perbedaan kadar IL-10 pada penderita TB aktif dan TB laten, sehingga IL-10 dapat dihubungkan dengan progresifitas penyakit TB laten.

nci : tb aktif, tb laten, interleukin-10



## ABSTRACT

**RYSNA WAHYU.** *Analysis of Interleukin-10 Levels in Active Tuberculosis and Latent Tuberculosis Patients*  
(supervised by **Benny Rusli** and **Nursin Abdul Kadir**).

Tuberculosis is caused by the bacillus *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), if the immune system is not enough, the bacteria can develop rapidly into an active tuberculosis infection. MTB bacteria that cannot be eliminated by the immune system will be dormant or latent TB. Until nowadays there has not a gold standard for establishing a diagnosis of latent TB. Latent TB progression into active TB is associated with the role of immune response IL-10 examination of active TB, latent TB and healthy control were associated with progression of the disease so that it can be used as a marker for diagnosing latent TB compared to active TB. Interleukin-10 limits the development of tissue damage caused by an inflammatory response in the early stages of MTB infection. The formation and survival of granulomas is controlled by T cells through proinflammatory cytokines, but if there is an imbalance or failure of the immune response in granuloma, an increase in IL-10 secretion can inhibit the formation and the development of granuloma, so that bacteria can proliferate and reactivate. The study used a cross sectional method conducted in Poliklinik Paru Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar, during the period of March 2019. A sample of 59 persons were obtained, namely 20 samples of the active TB group, 19 samples of the latent TB group and 20 samples of the healthy control group. Examination of serum IL-10 levels is carried out with the Human Interleukin-10 ELISA Bioassay Technological Laboratory kit. Data were analyzed statistically by T-test, Post-hoc Tamnahe and Anova test. There were significant differences in IL-10 levels between groups of active TB, latent tuberculosis and healthy controls ( $p < 0.001$ ). The active TB group had significant differences with latent TB ( $p = 0.03$ ), the active TB group had significant differences with healthy controls ( $p = 0.005$ ), latent TB groups had significant differences with healthy controls ( $p < 0.001$ ). The results of this study there were differences in IL-10 levels in patients with active TB and latent TB, so IL-10 levels can be associated with the progression of latent TB patients.

Keywords: active TB, latent TB, interleukin-10



## DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN PENGESAHAN	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	ii
PRAKATA	iii
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	7
Tujuan Penelitian	7



D. Hipotesis Penelitian	8
E. Manfaat Penelitian	8
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Tuberkulosis	
1. Definisi	9
2. Epidemiologi	10
3. Etiologi	12
4. Penyebaran <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	15
5. Faktor Risiko	15
6. Patogenesis	17
7. Diagnosis	23
B. Interleukin-10	30
C. Interleukin-10 pada TB	34
III. KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	39
B. Kerangka Konsep	41
IV. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	42
B. Tempat dan Waktu Penelitian	42
C. Populasi Penelitian	43
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	43
E. Perkiraan Besar Sampel	43



F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
G. Izin Subjek Penelitian	45
H. Cara Penelitian	46
I. Prosedur Tes Interleukin-10	47
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	50
K. Metode Analisis	52
L. Skema Alur Penelitian	53
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	54
B. Pembahasan	57
C. Ringkasan	64
VI. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	65
B. Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	70



## DAFTAR TABEL

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Interpretasi hasil pemeriksaan QFT-GIT	29
2. Karakteristik sampel	54
3. Perbandingan IL-10 menurut kelompok sampel	55





## DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1. Perkiraan insidens tuberkulosis di dunia	11
2. <i>High countries</i> untuk Tb, Tb/HIV dan MDR-TB	12
3. Bakteri <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	13
4. Struktur dinding sel <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	14
5. Infeksi <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	19
6. Respon imunitas terhadap <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	21
7. Mekanisme infeksi MTB dalam tubuh <i>host</i>	22
8. Gambaran mikroskopis MTB	26
9. Struktur kristal IL-10	31
10. Mekanisme ekspresi IL-10 pada sistem imun	33
11. Skema mekanisme IL-10 pada infeksi TB	38
12. Perbandingan IL-10 tuberkulosis aktif, tuberkulosis laten dan kontrol sehat	56



## DAFTAR LAMPIRAN

nomor	halaman
1. <i>Ethical Clearance</i>	70
2. Naskah Penjelasan untuk Responden	71
3. <i>Informed Consent</i>	73
4. Data Dasar Penelitian	74
5. <i>Curriculum Vitae</i>	77



## DAFTAR SINGKATAN

Lambang/Singkatan	Arti dan Keterangan
APC	Antigen Presenting Cell
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
BTA	Basil Tahan Asam
CD	Cluster of Differentiation
CO <sub>2</sub>	Karbon dioksida
DNA	Deoxyribonucleic acid
DTH	Delay Type Hypersensitivity
ERKs	Extracellular Signal Regulated Kinases
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HBC	High Burden Countries
ITBL	Infeksi Tuberkulosis Laten
IGRA	Interferon Gamma Release Assays
IL-10	Interleukin-10
INOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
IL10R	Interleukin-10 Receptor
ICT	Imunocromatografi
	Interferon- $\gamma$
	Infeksi Tuberkulosis Laten



IMT	Indeks Massa Tubuh
JAK	Janus Kinase
LPS	Lipopolisakarida
LAM	Lipoarabinomannan
LPS	Lipopolisakarida
MTB	Mycobacterium Tuberculosis
MHC	Major Hystocompatibility Complex
MDR	Multi Drug Resistant
NK	Natural Killer
NO	Nitrite Oxide
PPD	Purified Protein Derivative
PCR	Polymerase Chain Reaction
PRRs	Pattern Recognition Receptors
TB	Tuberkulosis
PIM	Phospatidil Inositol Mannoside
ROS	Reactive Oxygen Species
STAT	Signal Transducer and Activator Transcription
TST	Tuberculin Skin Test
Th	T Helper
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosing Factor- $\alpha$
	Transforming Growth Factor- $\beta$
	Tyrosin Kinase



UN	United Nation
TCR	T Cell Receptor
TLR	Toll Like Receptor
WHO	World Health Organization



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia, jutaan jiwa dilaporkan menderita TB setiap tahunnya. *World Health Organization* (WHO) mulai menetapkan TB menjadi *global health emergency* pada tahun 1993. *United Nation* (UN) bersama dengan seluruh anggota WHO menetapkan strategi *End TB* untuk mengurangi kasus TB dan jumlah kematian akibat TB, dengan target strategi untuk mengakhiri epidemik TB pada tahun 2030 dan tahun 2035 (World health Organization, 2018). Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Penyakit ini menginfeksi terutama pada paru-paru (*pulmonal TB*), tetapi dapat juga menginfeksi organ lain (*ekstrapulmonal TB*). Penularan infeksi TB berasal dari penderita TB dengan mengeluarkan bakteri secara aerosol atau melalui udara (Ahmad, 2011; BañUls, Sanou, Van Anh, & Godreuil, 2015). Kematian akibat infeksi TB dilaporkan sebanyak 1,3 juta pada tahun 2017. Estimasi insidens TB secara global diperkirakan terdapat 10 juta

a, sebanyak dua per tiga berasal dari 8 negara salah satunya a (8%) yang menduduki urutan ke-3 setelah China (9%) dan India



(27%). Insidens penderita TB di Indonesia menurut WHO sekitar 842.000 jiwa (World health Organization, 2018).

Strategi *End TB* memiliki indikator pencapaian seperti penurunan jumlah kematian dan tingkat kejadian akibat TB, salah satu pendekatan yang dilakukan adalah mencegah infeksi TB laten berkembang menjadi infeksi TB aktif. Infeksi TB laten adalah kondisi respon imun persisten terhadap stimulasi MTB tanpa adanya bukti klinis TB aktif. *World Health Organization* (WHO) juga melaporkan dari 2 miliar populasi dunia, diestimasikan sekitar 2,3% menderita TB laten (World health Organization, n.d., 2018). Tuberkulosis adalah penyakit inflamasi paru-paru, yang menyebabkan terjadi respon imun innate dan adaptif antara MTB dan *host*. Respon imun berperan dalam mengontrol infeksi TB dengan koordinasi dan kerjasama antar berbagai elemen seluler terutama sel makrofag dan limfosit T *cluster differentiation*<sup>4+</sup> (CD4<sup>+</sup>) melalui interaksi mediator sitokin yang dihasilkan sel imun sehingga bakteri dapat tereliminasi. Bakteri MTB yang tidak dapat tereliminasi oleh sistim imun akan berada dalam keadaan dormant atau disebut sebagai TB laten yang asimptomatik. Individu yang terinfeksi bakteri MTB, sekitar 10% berkembang menjadi TB aktif dan sekitar 90% menjadi TB laten (Gyoung et al., 2013). Infeksi TB laten tidak menunjukkan gejala klinis, kelainan bakteriologi maupun radiologi serta tidak infeksius dan bakteri MTB

dapat bertahan dalam *host* selama bertahun-tahun. Penderita TB sekitar 5-10% dapat berkembang menjadi TB aktif atau teraktivasi



(Centers for Disease Control and Prevention, 2013). *Host susceptibility* dikaitkan pada individu dengan tuberkulosis laten yang memiliki risiko untuk menjadi penderita TB aktif (Joshi et al., 2015).

Tes sputum mikroskopis telah digunakan pada negara-negara endemik TB tetapi tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis TB laten secara dini dan sputum TB negatif tidak dapat membedakan infeksi TB aktif dan TB laten. Tes imunodiagnostik adalah tes yang memungkinkan untuk dapat mendeteksi TB laten, WHO merekomendasikan tes kulit tuberkulin (*tuberculin skin test/TST*) dan *Interferon-gamma release assays* (IGRA) untuk membedakan antara TB aktif dan TB laten, sampai saat ini belum ada *gold standar* untuk menegakkan diagnosis TB laten. Perbedaan antara TB aktif dan TB laten sangat penting dalam manajemen klinis dan terapi, terutama pada wilayah dengan prevelensi TB yang tinggi (Mamishi, Pourakbari, Marjani, & Mahmoudi, 2014; Wijaya, 2017). Diagnosis TB laten yang tepat dapat menjadi dasar pengendalian TB terutama dari segi manajemen terapi karena sebelum inisiasi terapi pada TB laten maka diagnosis TB aktif harus disingkirkan untuk mencegah pemberian terapi yang tidak tepat sehingga dapat menyebabkan resistensi obat (Centers for Disease Control and Prevention, 2013), maka dari itu diperlukan parameter yang spesifik dalam mendiagnosa TB laten (World health Organization, 2018).



Progresifitas TB laten menjadi TB aktif dikaitkan dengan respon imun innate dan adaptif serta mediator pro-inflamasi dan



anti-inflamasi. Sitokin merupakan *chemical messenger* yang memfasilitasi komunikasi antar sel-sel imun untuk berkoordinasi dalam respon imun baik innate maupun adaptif. Sitokin adalah protein dihasilkan oleh beberapa sel yang berbeda-beda dan berperan dalam pertumbuhan dan diferensiasi sel. Interleukin-10 merupakan sitokin anti-inflamasi yang memiliki hubungan dengan penghambatan fungsi sel imun seperti presentasi antigen, proliferasi sel T dan produksi sitokin tipe 1. Interleukin-10 (IL-10) dihasilkan oleh beberapa sel imun yaitu sel T *helper* 2 (Th2), subset sel T CD4+, sel B, neutrofil, makrofag dan beberapa sel dendritik (Javan et al., 2016).

Sitokin IL-10 sebagai anti-inflamasi dan immunosupresi dapat memberikan efek pada respon imun *host* dan bakteri MTB dengan menghambat produksi kemokin yang berperan dalam penarikan sel monosit, sel dendritik, netrofil, dan sel T ke area inflamasi, maka IL-10 sangat berperan dalam aktivitas anti-inflamasi, sehingga pada infeksi seperti infeksi MTB dapat terjadi kegagalan dalam perekrutan sel imun dan induksi diferensiasi sel T naif menjadi sel Th1 yang menghasilkan sitokin pro-inflamasi. Interleukin-10 juga dapat bekerja langsung pada sel T CD4 dengan menghambat proliferasi dan produksi sitokin IL-2, *Interferon gamma* (IFN- $\gamma$ ), IL-4, IL-5, dan TNF- $\alpha$ , oleh karena itu dapat mempengaruhi respon imun dengan membatasi aktivitas sel-T dan

asi dalam kelenjar limfe sehingga terjadi penekanan respon pro-  
i di jaringan yang berujung terganggunya kontrol patogen. Efek



dari IL-10 pada respon inflamasi juga sebagai sitokin *down regulation* dan mencegah kerusakan jaringan.

Studi-studi yang telah dilakukan mengemukakan bahwa IL-10 dapat memediasi immunosupresi dalam penekanan respon imun utamanya pada sel dendritik dan makrofag, IL-10 dapat menurunkan presentasi antigen oleh *antigen presenting cell* tersebut, menghambat maturasi sel dan diferensiasi, sehingga berkontribusi pada mikroba MTB agar dapat menghindari dan lolos dari respon dan pengawasan sistem imun (Abdalla, Lambert, Duan, & Xie, 2016; Castillo & Kolls, 2016). Studi tersebut dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Abdallah et al yang melaporkan bahwa IL-10 mensupresi aktivitas sel Th1 dalam merespon MTB dan produksi IL-10 juga dapat digunakan oleh bakteri sebagai mekanisme perlindungan diri karena IL-10 dapat menghambat maturasi fagosom sehingga memfasilitasi kelangsungan hidup dan perkembangan MTB dalam makrofag (Abdalla et al., 2016; Redford, Murray, & O'Garra, 2011). Produksi IL-10 yang berlebihan dapat menghambat aktivasi sel T CD4+, sehingga sel T tidak dapat berproliferasi untuk mengatasi patogen yang menginfeksi, hal ini didukung oleh penelitian Yousef dll menunjukkan terdapat perbedaan sekresi IL-10 yang bermakna antara 3 kelompok yaitu TB aktif, TB laten dan kontrol normal dengan  $p=0,0001$  ( $p<0,05$ ), pada TB aktif terjadi peningkatan sekresi IL-10 atau memiliki respon sel Th2 yang

at sehingga IL-10 dapat menonaktifkan makrofag dan  
mbat proliferasi sel Th1 dalam merespon infeksi MTB (Yousef,



Khalil, Hamid, & Widatalla, 2014). Penelitian tersebut sejalan dengan laporan oleh Olu et al yang menemukan bahwa kadar IL-10 dapat meningkat pada penderita TB aktif dibandingkan penderita TB laten dan kontrol normal yang menunjukkan adanya anergi dan kegagalan limfosit untuk berproliferasi, sehingga efek antimikroba dari sel-sel imun tidak bekerja maksimal, hasil penelitian tersebut didapatkan kadar IL-10 pada penderita TB aktif menunjukkan peningkatan bermakna selama proses infeksi dibandingkan dengan penderita TB laten dengan nilai  $P < 0,001$  (Olu Akinshipe, 2017). Studi yang mengevaluasi produksi IL-10 pada penderita TB, kontak serumah sebagai TB laten dan kontrol normal, menyatakan bahwa IL-10 dapat digunakan untuk menentukan progresifitas individu TB laten menjadi TB aktif (Joshi et al., 2015).

Penelitian ini merupakan penelitian untuk melihat adanya perbedaan kadar IL-10 pada penderita TB aktif dan TB laten. Interleukin-10 dihubungkan dengan progresifitas penyakit sehingga dapat digunakan sebagai marker untuk mendiagnosa TB laten dibandingkan TB aktif. Penelitian mengenai kadar IL-10 serum pada penderita TB aktif dan TB laten di Indonesia khususnya di Makassar sepengetahuan peneliti belum pernah dilaporkan. Berdasarkan latar belakang ini peneliti tertarik melakukan penelitian mengenai analisis kadar IL-10 serum pada penderita TB aktif dan TB laten.



## B. RUMUSAN MASALAH

Mencermati uraian dalam latar belakang masalah tersebut, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. “Apakah terdapat perbedaan kadar IL-10 serum antara penderita TB paru aktif, TB laten dan kontrol sehat ?”
2. “Apakah terdapat perbedaan antara kadar IL-10 serum TB paru aktif dan kontrol sehat ?”
3. “Apakah terdapat perbedaan antara kadar IL-10 serum TB laten dan kontrol sehat ?”

## C. TUJUAN PENELITIAN

### 1. Tujuan Umum

Analisis kadar IL-10 serum pada penderita TB paru aktif, TB laten dan kontrol sehat.

### 2. Tujuan Khusus

- a. Diketahui perbandingan kadar IL-10 serum pada penderita TB paru aktif, TB laten dan kontrol sehat
- b. Diketahui perbandingan kadar IL-10 serum pada penderita TB paru aktif dan TB laten.
- c. Diketahui perbandingan kadar IL-10 serum pada penderita TB paru aktif dan kontrol sehat.



- d. Diketahui perbandingan kadar IL-10 serum pada penderita TB paru laten dan kontrol sehat.

#### **D. HIPOTESIS PENELITIAN**

Kadar IL-10 serum pada penderita TB paru aktif lebih tinggi dari TB laten dan TB laten lebih tinggi dari kontrol sehat

#### **E. MANFAAT PENELITIAN**

1. Aspek Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah khazanah informasi ilmiah mengenai kadar IL-10 serum pada penderita TB paru aktif dan TB laten.

2. Penelitian

Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya pada TB laten bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

3. Aplikasi Klinis

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini dapat dijadikan salah satu alternatif pemeriksaan penyakit TB.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi menahun yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), suatu basil tahan asam yang ditularkan melalui udara (Koch & Mizrahi, 2018). Berdasarkan lokasi organ yang terkena, maka TB diklasifikasikan menjadi 1). TB *pulmonal* yaitu penyakit TB dengan lesi di paru yang melibatkan parenkim paru, 2). TB *extrapulmonal* adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru, seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitourinaria, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. (Kuswandi, Irianti, Yasin, & Kusumaningtyas, 2016). Tuberkulosis termasuk penyebab kematian utama di dunia, Kematian karena TB sekitar 1,2-1,4 juta orang setiap tahunnya (WHO, 2018).

#### 1. Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). *Mycobacterium tuberculosis* pertama

kenalkan pada tahun 1982 oleh Robert Koch dan mendapatkan  
gaan sebuah nobel dibidang kesehatan. *Mycobacterium*



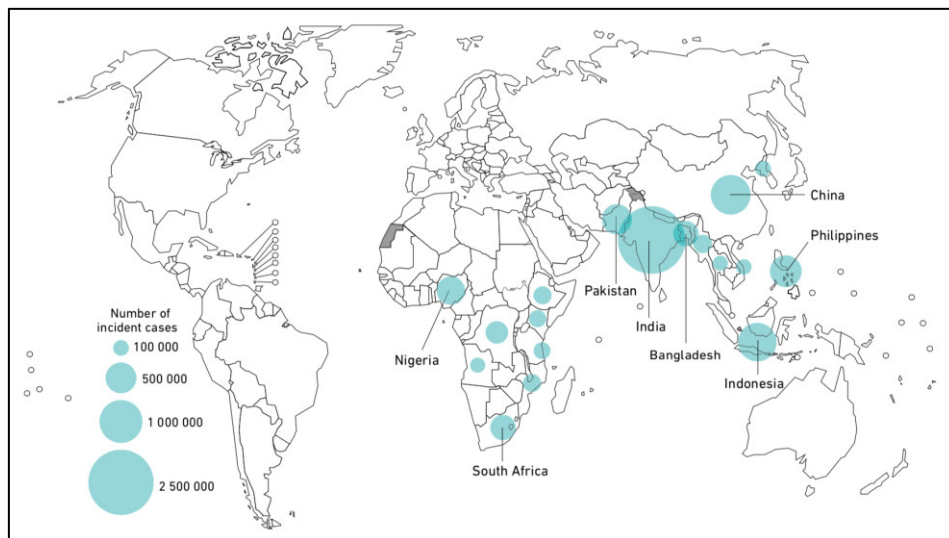
*tuberculosis* dikenal juga dengan istilah basil Koch (Chee, Reves, Zhang, & Belknap, 2018). Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang diakibatkan oleh bakteri kompleks MTB. Bakteri MTB memasuki tubuh melalui rute pernafasan, kemudian menyebar dari tempat infeksi pertama yaitu paru melalui sistim limfatik atau darah ke bagian lain dari tubuh. Penyebaran TB dapat melalui udara dalam bentuk *droplet*. *Mycobacterium tuberculosis* termasuk kedalam kelompok bakteri berbentuk batang dengan ukuran panjang 1 - 4 mm dan tebal 0,3 - 0,6 mm. Kandungan lipid pada MTB membuat bakteri memiliki kemampuan bertahan dalam kondisi asam serta tahan terhadap zat kimia dan faktor fisik. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri obligat aerobik, patogen intrasel yang memiliki predileksi pada jaringan yang kaya dengan suplai oksigen. (Ahmad, 2011). Respon imun manusia terhadap pertahanan tubuh infeksi MTB adalah imunitas innate dan imunitas spesifik adaptif (Bañuls et al., 2015; Delogu, Sali, & Fadda, 2013; Ramírez-Rueda, 2016)

## 2. Epidemiologi

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit infeksi yang berbahaya di dunia. *World health organization* (WHO) melaporkan kematian akibat TB sebanyak 1,3 juta orang. Kasus baru TB dilaporkan sekitar 10 juta kasus atau sebanyak 133 kasus per 100.000 populasi tahunnya, pada jenis kelamin laki-laki sebanyak 5,8 juta, wanita 3,2 juta, dan anak-anak sekitar 1 juta. Tuberkulosis dapat menyerang semua golongan umur, namun lebih sering ditemukan pada orang dewasa. Diperkirakan 90% kasus tuberkulosis terdistribusikan sebanyak 90% pada dewasa (usia  $\geq$  15 tahun). *World*



*Health Organization* (WHO) juga melaporkan dari 2 miliar populasi dunia, diestimasikan sekitar 2,3% menderita infeksi TB laten yang dapat berkembang menjadi TB aktif (WHO, 2018).



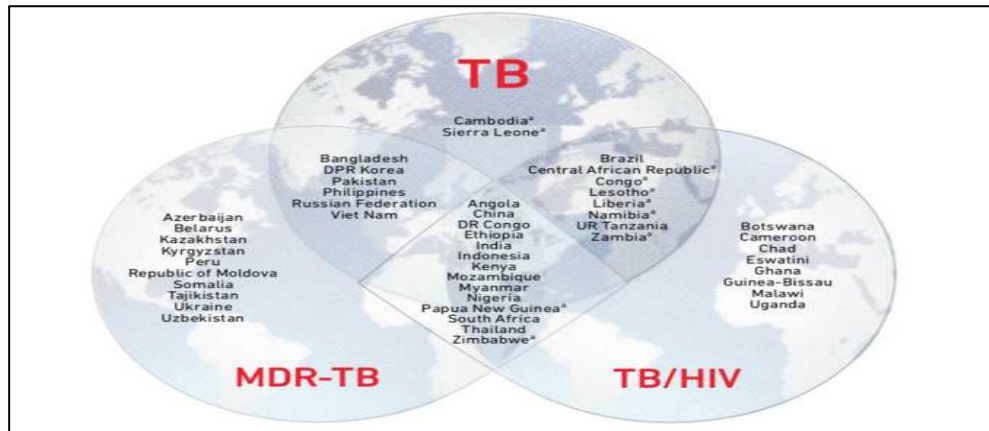
Gambar 1. Perkiraan insidens tuberkulosis di dunia (World health Organization, 2018)

Indonesia menduduki peringkat ke-3 dengan insidens TB 8% dari populasi dunia. Jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017. Kasus baru berdasarkan jenis kelamin, pada laki-laki (245.289) dan perempuan (176.696 kasus) (Kementerian Kesehatan, 2018). *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan negara dengan beban tinggi (*high burden countries/HBC*) untuk TB berdasarkan 3 indikator yaitu: TB, TB/HIV, dan *multi drug resistant* (MDR-TB). Indonesia bersama dengan 13 negara lain masuk dalam daftar HBC untuk 3 tersebut, artinya Indonesia memiliki permasalahan besar dalam





menghadapi penyakit TB (Highsmith, Starke, & Mandalakas, 2018; World health Organization, 2018).



Gambar 2. *High Burden Countries* untuk TB, TB / HIV dan MDR-TB (World health Organization, 2018)

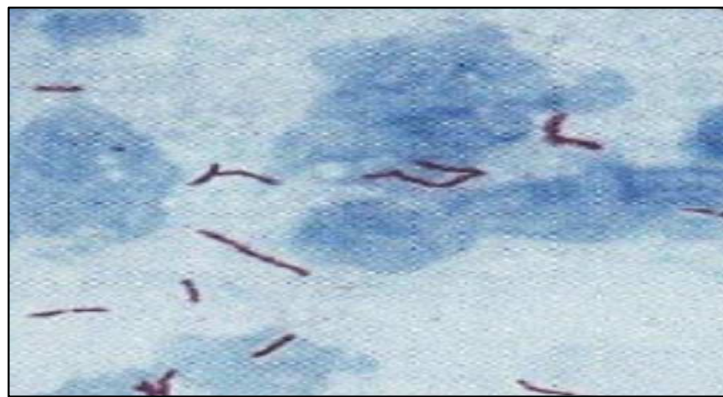
### 3. Etiologi

Tuberkulosis adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *Mycobacteria* mewakili genus bakteri yang telah ada di bumi selama bertahun-tahun dan telah beradaptasi terhadap hampir semua lingkungan di bumi seperti air, tanah, debu dan udara. *Mycobacterium* termasuk ke dalam *family Mycobacteriaceae* dan ordo *Actinomyecetale*. Kelompok ini meliputi *M.Tuberculosis*, *M.Bovis*, *M.Africanum*, *M. Caprae*, *M. Microti*, *M. Pinnipedii*, dan *M.Canetii*. Bakteri yang paling banyak menyebabkan penyakit pada manusia adalah *M.Tuberculosis* (Delogu et al., 2013; Highsmith et al., 2018)

*Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri non motil dengan batang tipis, lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan berkapsul dengan panjang 1 - 4 mm dan tebal 0,3 - 0,6 mm. Bakteri



ini bersifat tahan terhadap asam dan alkohol setelah pewarnaan dengan *phenicated fuchsin* (Ziehl-Neelsen), *acid-fastness* ini menjadi karakteristik terpenting mikobakteri, sel MTB juga bersifat aerob obligat yaitu sel yang membutuhkan oksigen untuk tumbuh, sehingga pada kasus TB sering ditemukan di lobus atas paru yang dialiri udara dengan baik. Sel MTB termasuk bakteri intraseluler fakultatif, yaitu patogen yang dapat hidup dan memperbanyak diri di dalam sel *host* maupun diluar sel *host* (sel fagosit, khususnya makrofag dan monosit). Kemampuan MTB dalam menginfeksi hospes dan bertahan terhadap pengaruh faktor lingkungan dikarenakan struktur dan komponen penyusun sel bakteri (Koch & Mizrahi, 2018; Ramírez-Rueda, 2016).



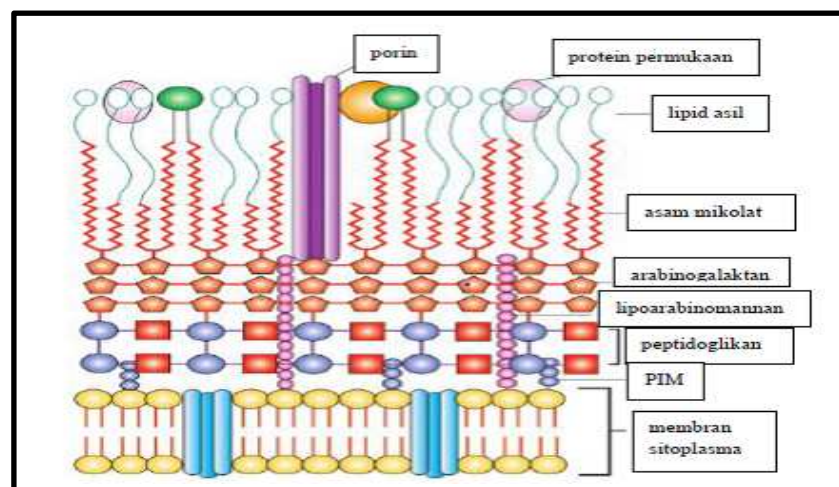
Gambar 3. Bakteri *mycobacterium tuberculosis* (Delogu et al., 2013)

Dinding sel MTB terdiri dari kerangka molekul penyusun dinding sel, lipid dan polipeptida. Kerangka dinding sel memiliki komponen kimia berupa peptidoglikan, arabinogalaktan dan asam mikolat. Asam mikolat

akan asam lemak dengan rantai yang sangat panjang, kurang lebih *velope* dinding MTB terbentuk dari asam mikolat. Asam mikolat



yang menyebabkan sifat sel MTB menjadi *acid-fastness*, selain itu asam mikolat berperan dalam impermeabilitas dinding sel dan mempengaruhi virulensi bakteri. Struktur dinding sel MTB mengandung lipid kompleks yang tinggi, lebih dari 60% dinding sel mikobakteri adalah lipid. Kandungan glikolipid sel MTB adalah asam mikolat, peptidoglikan, lipoarabinomannan (LAM), fosfatidil inositol mannosida (PIM), phthiocerol dimycocerate, *cord factor*, sulfolipids dan wax-D. Komponen unik ini mengganggu jalur pertahanan hospes dan menentukan pertahanan bakteri di dalam fagosom. Kadar lipid yang tinggi pada dinding sel MTB 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. (Ramírez-Rueda, 2016).



Gambar 4. Struktur dinding sel Mycobacterium Tuberculosis (Velayati &Parissa, 2016)



#### 4. Penyebaran *Mycobacterium Tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* ditularkan melalui udara, bukan melalui kontak permukaan, ketika penderita TB paru aktif (pemeriksaan BTA/Basil Tahan Asam positif dan foto rontgen positif) batuk dan bersin maka bakteri akan terbawa keluar dari paru-paru menuju udara. Bakteri ini akan berada dalam gelembung cairan bernama *droplet nuclei*. Partikel kecil ini dapat bertahan di udara selama beberapa jam dan tidak dapat dilihat oleh mata karena memiliki diameter sebesar 1-5  $\mu\text{m}$ .

Daya penularan dari seorang penderita ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari parunya. *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 ke bagian lain dari tubuh. Bagian apeks paru dan kelenjar limfe regional merupakan tempat yang disukai oleh kuman ini (CDC, 2016; Javan et al., 2016; Ramírez-Rueda, 2016).

#### 5. Faktor Risiko

Infeksi penyakit TB dapat terjadi berdasarkan beberapa faktor yaitu (Delogu et al., 2013) :

osial ekonomi



Lingkungan yang buruk dan pemukiman yang terlampaui padat sehingga pencahayaan dan sirkulasi kurang baik sangat berpotensi dalam penyebaran penyakit TB.

## 2. Status Gizi

Malnutrisi akan mengurangi daya tahan tubuh sehingga akan menurunkan resistensi terhadap berbagai penyakit termasuk TB, faktor ini sangat berperan pada negara-negara miskin.

## 3. Usia

Sistem imunitas pada usia lanjut mulai mengalami penurunan.

## 4. Pendidikan

Rendahnya pendidikan seseorang penderita TB dapat mempengaruhi seseorang untuk mencari pelayanan kesehatan, terdapat beberapa penelitian yang menyimpulkan bahwa seseorang yang mempunyai pendidikan rendah akan berpeluang untuk mengalami ketidaksembuhan lebih besar dari orang yang mempunyai tingkat pendidikan yang lebih tinggi

Identifikasi risiko berkembangnya TB laten menjadi penyakit TB dibagi menjadi dua, yaitu orang yang memiliki peningkatan kemungkinan paparan terhadap orang dengan penyakit TB dan orang dengan kondisi klinis atau faktor lain yang berhubungan dengan peningkatan risiko progresi TB laten menjadi penyakit TB. Orang dengan risiko paparan

orang dengan penyakit TB, antara lain yaitu diketahui kontak dengan orang yang memiliki penyakit TB infeksius, orang yang



berpindah tempat dari daerah endemik TB dan orang yang bekerja atau tinggal di fasilitas atau institusi dengan risiko tinggi TB seperti rumah sakit yang melayani pasien TB, tunawisma, rumah perawatan atau tempat tinggal pasien dengan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) atau *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS).

## 6. Patogenesis

Infeksi TB dimulai dari adanya inhalasi *Droplet nuclei* yang mengandung bakteri MTB. *Droplet nuclei* yang berisi tuberkel basil TB terhirup masuk ke dalam paru-paru dan bergerak menuju alveolus. Basil tersebut dikenali oleh sel fagosit imun, selain itu MTB juga menginfeksi sel nonfagosit pada alveolar seperti endotelial alveolar dan sel epitel (pneumosit). Fase awal infeksi, basil MTB memasuki sel fagosit makrofag alveolar untuk bereplikasi, kemudian sel netrofil dan sel fagosit yang akan menfagositosis dan mengeliminasi bakteri, destruksi MTB tergantung kapasitas antimikrosidal fagosit penjamu dan virulensi dari bakteri, jika pada tahap ini sistem tubuh manusia adekuat maka bakteri yang terperangkap oleh makrofag akan di eliminasi, namun jika bakteri lolos dari proses destruksi akan mulai berproliferasi dan menghancurkan makrofag, maka tahap berikutnya monosit di dalam darah berdiferensiasi menjadi makrofag dan mediator-mediator inflamasi akan menuju ke paru –

kemudian makrofag kembali untuk mengingesti namun tidak menghancurkan bakteri. Sel T mulai teraktivasi dan berproliferasi di dalam

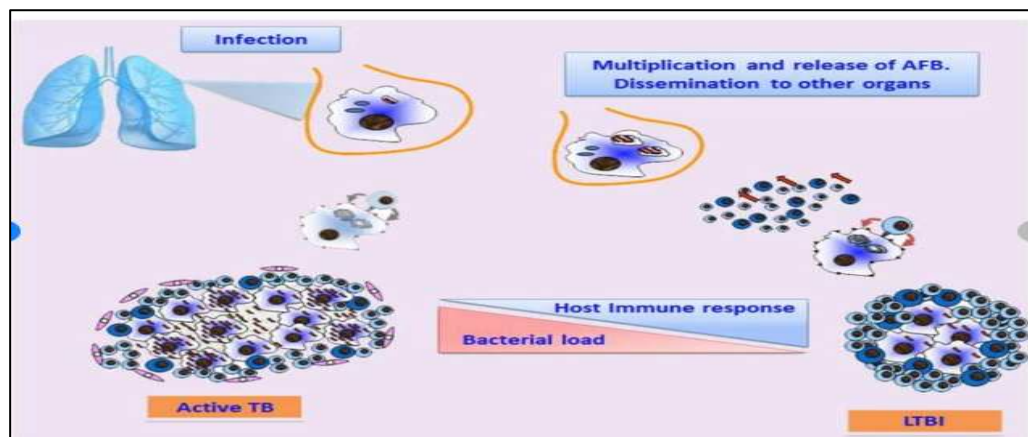


tuberkel kemudian meningkatkan aktivitas makrofag untuk membunuh MTB, jika sistem imun inadekuat maka sel-sel imun tidak dapat mengendalikan MTB dan bakteri dapat berkembang dengan cepat menjadi infeksi Tuberkulosis aktif, pada beberapa kasus sistem imunitas tidak dapat merusak semua tuberkel TB, maka sel T yang teraktivasi dan makrofag akan membentuk lapisan pelindung (granuloma) untuk mengendalikan proliferasi bakteri MTB dan mencegah terjadinya penyebaran bakteri ke tempat lain. Bakteri MTB sebagian besar dieliminasi di dalam granuloma kaseosa dan progresifitas bakteri terhenti, namun pada beberapa individu, bakteri MTB berhasil menghindari respon imun sehingga tidak sepenuhnya tereradikasi di dalam makrofag. Bakteri MTB yang tidak tereliminasi bertahan menjadi *dormant* dan dapat bertahan lama dalam granuloma *host*. Kondisi *dormant* tidak menunjukkan gejala klinis, kelainan radiologi, kelainan bakteriologis dan tidak dapat menularkan ke orang lain. Kondisi tersebut dikenal sebagai Tuberkulosis Laten. Granuloma yang muncul saat fase laten dari TB ini berfungsi sebagai pelindung dan mencegah penyebaran TB dalam tubuh (Delogu et al., 2013; Highsmith et al., 2018).

Bakteri MTB *dormant* dapat aktif kembali dan merusak sistem imunitas, proses tersebut dikenal sebagai *secondary TB infection*. *Secondary TB infection* dapat terjadi ketika sistem imun tubuh menjadi lemah dan tidak mampu melawan infeksi bakteri, biasanya terjadi dalam waktu beberapa tahun dari *primary infection*. *Secondary TB infection* sering



dianggap sebagai onset penyakit TB aktif (Mamishi et al., 2014; Sanduzzi, Ponticiello, Bocchino, Perna, & Vatrella, 2016; Wijaya, 2017).



Gambar 5. Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* (Delogu et al., 2013)

Bakteri MTB masuk kedalam tubuh akan difagositosis oleh netrofil dan makrofag. Bakteri tidak dapat mati di dalam netrofil dikarenakan netrofil tidak mampu menghancurkan selubung lipid dinding bakteri, bahkan MTB tumbuh baik di dalamnya. Bakteri tersebut akan segera ke luar dari netrofil kemudian di fagosit oleh makrofag alveolar, selanjutnya makrofag akan melakukan tiga fungsi yaitu menghasilkan enzim yang mempunyai efek bakterisidal, menghasilkan mediator terlarut (sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi) sebagai respon terhadap MTB berupa IL-10, IL-6, *Tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ) dan *Transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) dan memproses serta mempresentasikan

MTB kepada limfosit (Ahmad, 2011; Dye, Glaziou, Floyd, & Ne, 2013; Tebruegge et al., 2015).



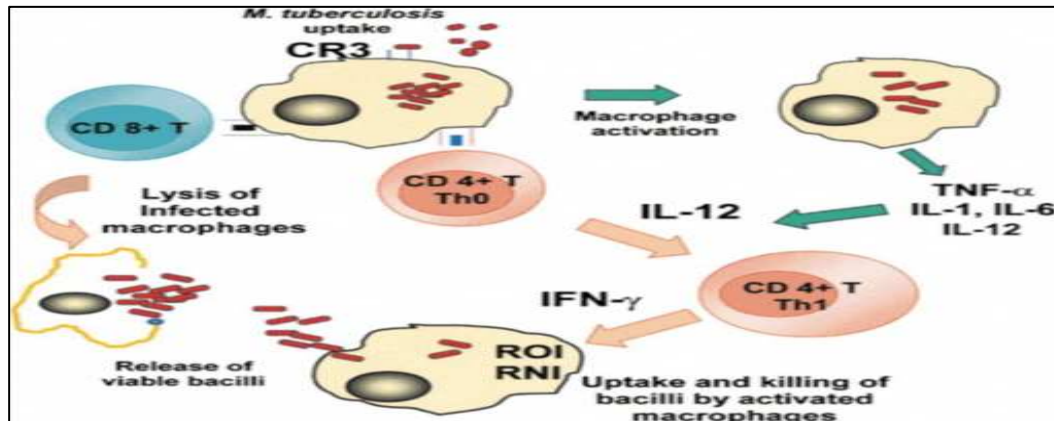


Bakteri MTB di dalam makrofag mengalami endositosis dan selanjutnya masuk ke dalam sitoplasma membentuk kantong (fagosom). Fagosom akan mengadakan fusi dengan lisosom membentuk fagolisosom yang mengandung enzim-enzim *proteinase* dan *hydrolase* sehingga dapat menghancurkan lapisan peptidoglikan dinding sel bakteri TB. Bakteri MTB mempunyai kemampuan menghalangi fusi tersebut sehingga tidak membentuk fagolisosom dan bakteri tetap dapat bertahan hidup dalam makrofag, jika makrofag tidak dapat membunuh bakteri maka bakteri MTB akan tumbuh dalam makrofag dan berakhir dengan kematian makrofag. Bakteri-bakteri MTB tersebut akan keluar dari makrofag dan difagositosis oleh makrofag-makrofag lainnya. Respon imun akan terus berlangsung, kemudian makrofag akan memproses MTB dan sel dendritik akan menyajikan MTB melalui *antigen presenting cell* (APC) ke molekul *major histocompatibility complexes* (MHC) II dan dikenali oleh *cell T receptors* (TCR) sel limfosit T (Delogu et al., 2013; Peddireddy, Doddam, & Ahmed, 2017).

Sel limfosit T adalah mediator utama pertahanan imun melawan MTB, secara imunofenotipik sel limfosit terdiri dari limfosit Th, disebut juga CD4+ karena mempunyai molekul CD4+ pada permukaannya. Sel Th (CD4) berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan sel Th2. Sel limfosit tidak dapat dibedakan secara morfologi tetapi dapat dibedakan sitokin yang diproduksinya. Sel Th1 memproduksi sitokin tipe 1 IL-2, IL-12, Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan TNF- $\alpha$ . Sitokin yang



disekresi oleh Th1 adalah aktivator efektif untuk membangkitkan respon imun seluler. Sel Th2 memproduksi sitokin tipe 2 antara lain IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10 (Highsmith et al., 2018).



Gambar 6. Respon Imunitas terhadap *Mycobacterium Tuberculosis* (Matney, 2001)

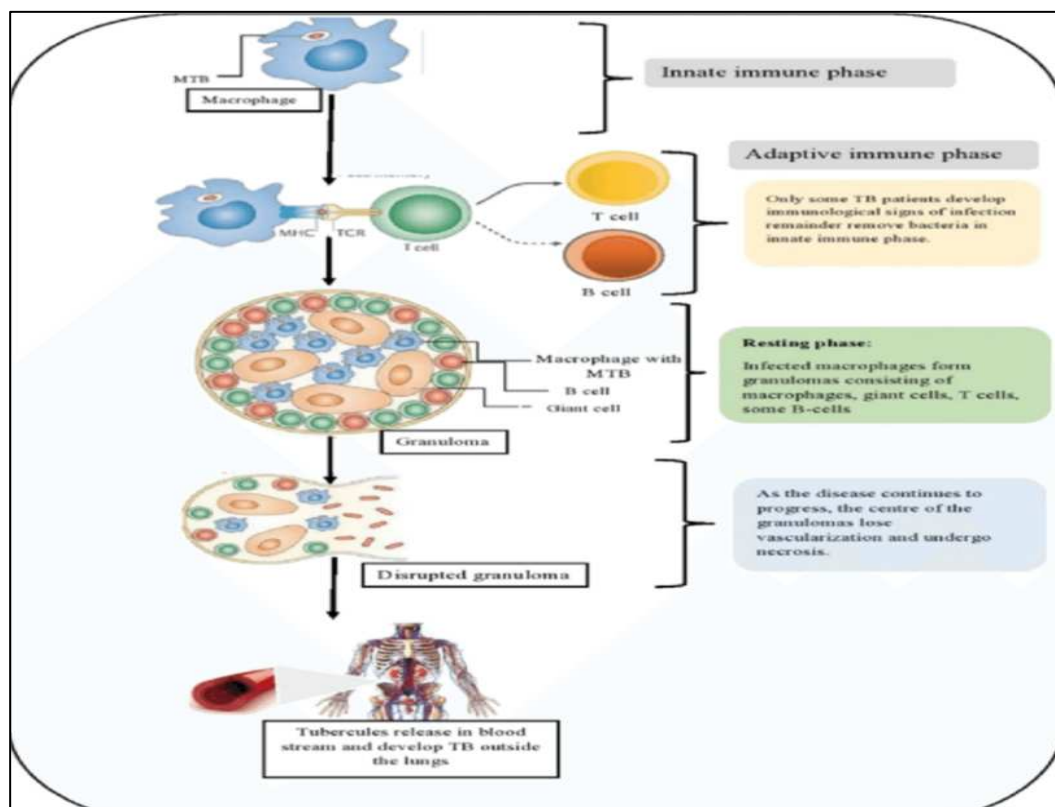
(Keterangan : IL, interleukin; IFN- $\gamma$ , interferon gamma; TNF- $\alpha$ , tumour necrosis factor alpha)

Sitokin yang dihasilkan makrofag mempunyai potensi untuk menekan efek imunoregulator dan menyebabkan manifestasi klinis terhadap tuberkulosis. Interleukin-1 (IL-1) selain dapat merangsang sel limfosit T juga merupakan penyebab demam sebagai karakteristik tuberkulosis. Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) berfungsi meningkatkan produksi metabolit *reactive nitrogen intermediate* (RNI) dan *reactive oxygen intermediate* (ROS) pada makrofag dan membunuh basil TB serta membentuk granuloma untuk mengatasi infeksi, selain itu TNF- $\alpha$  juga

menyebabkan efek seperti demam dan nekrosis jaringan yang merupakan ciri khas TB. Granuloma merupakan mekanisme pertahanan



dengan cara membatasi replikasi bakteri pada fokus infeksi, granuloma terdiri dari makrofag dan sel T. Granuloma mengalami enkapsulasi yang dipicu oleh fibrosis dan kalsifikasi serta terjadi nekrosis yang menurunkan pasokan nutrient dan oksigen, sehingga terjadi kematian bakteri, namun jika bakteri MTB terus bereplikasi secara progresif makan bagian sentral dari granuloma akan kehilangan vaskularisasi akan ruptur dan basil MTB akan keluar menuju aliran darah yang mengakibatkan terjadi penyebaran MTB ke organ lain diluar paru-paru (Ahmad, 2011).



Gambar 7. Mekanisme infeksi MTB dalam tubuh *host* (CDC, 2016)

(Keterangan : MTB, mycobacterium tuberculosis; NK, natural killer; TCR, T cell receptor; MHC, major histocompatibility complexes)



## 7. Diagnosis

Diagnosis TB ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, pemeriksaan fisis, bakteriologi, radiologi dan penunjang lainnya (Koch & Mizrahi, 2018).

### 7.1 Anamnesis dan Gejala Klinis

Gejala klinis TB dapat dibagi menjadi 2 golongan yaitu gejala lokal (gejala respiratorik) dan gejala sistemik.

#### 1. Gejala respiratorik

- a) Batuk terus menerus dengan dahak lebih atau sama dengan 2 minggu
- b) batuk darah
- c) sesak napas
- d) nyeri dada

#### 2. Gejala sistemik

- a) demam
- b) gejala sistemik lain : keringat malam, anoreksia, berat badan menurun.

#### 3. Gejala tuberkulosis ekstra paru

Gejala tuberkulosis *extrapulmonal* tergantung dari organ yang terlibat, misalnya pada limfadenitis *tuberkulosa* akan terjadi pembesaran kelenjar getah bening yang lambat dan tidak nyeri, pada meningitis tuberkulosis terlihat gejala meningitis, sementara



pada pleuritis tuberkulosa terdapat gejala sesak napas dan kadang nyeri dada.

## 7.2 Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan fisis yang ditemukan pada penderita TB juga tergantung pada organ yang terlibat, pada tuberkulosis paru kelainan yang didapat juga tergantung luas kelainan struktur paru. Awal penyakit umumnya tidak ditemukan kelainan. 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*”(CDC, 2016; Ramírez-Rueda, 2016) .

## 7.3 Pemeriksaan Bakteriologi

Pemeriksaan bakteriologik secara mikroskopis adalah pemeriksaan awal dalam menegakkan diagnosis dengan ditemukannya bakteri TB

(A). Bahan untuk pemeriksaan ini dapat diambil dari dahak (sputum), cairan pleura, cairan serebrospinal, bilasan bronkus,



bilasan lambung, urin, feses dan jaringan biopsi. Pemeriksaan menggunakan dahak merupakan bahan yang mudah didapatkan, 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. Dahak P (pagi) adalah dahak yang dikumpulkan atau ditampung di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah penderita bangun tidur. 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 (pulasan) dan diwarnai dengan zat warna tertentu.

Identifikasi bakteri (morfologi/bentuk) BTA menggunakan teknik pewarnaan Ziehl Neelsen (ZN). Bakteri TB adalah bakteri tahan asam (BTA) yang setelah mendapatkan pewarnaan, bakteri tidak akan luntur setelah pencucian dengan menggunakan zat peluntur (*decolorizing agent*) seperti asam alkohol. Secara mikroskopik dengan pewarnaan Ziehl Neelsen akan tampak berwarna merah

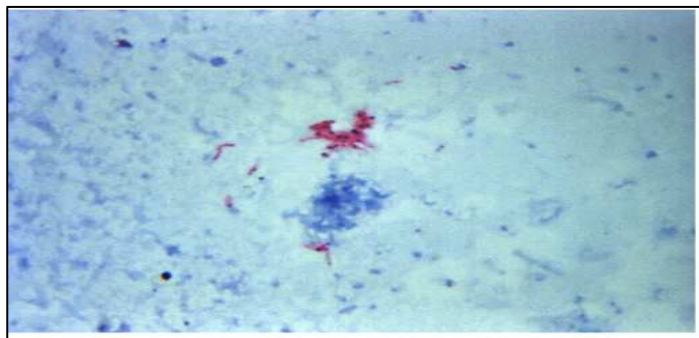
dengan warna biru di sekelilingnya, basil tahan asam tampak berbentuk batang dan berkelompok. Pembacaan hasil mikroskopik



BTA skala *International union against tuberculosis and lung disease* (IUATLD) yang direkomendasikan oleh WHO sebagai berikut :

- a. Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapangan pandang (LP) disebut negatif
- b. Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 LP ditulis jumlah yang ditemukan, ditemukan (*scanty*)
- c. Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 LP disebut positif (+1)
- d. Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 LP disebut positif (+2) (diperiksa minimal 50 LP)
- e. Ditemukan >10 BTA dalam 1 LP disebut (+3).

Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat dan tidak mahal. (Javan et al., 2016; Tebruegge et al., 2015).



Gambar 8. Gambaran Mikroskopis M.Tuberculosis (Delogu et al., 2013)

#### 7.4 Kultur

Pemeriksaan kultur MTB menggunakan media Lowenstein-Jensen.

Kultur dilakukan untuk mendeteksi adanya MTB dan *mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT).



## 7.5 Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan foto thoraks penderita TB dapat memberi gambaran bermacam-macam bentuk (multiform).

### a. Gambaran radiologi pada penderita TB aktif

Biasanya kelainan lokasi ditemukan pada satu lobus. Bayang berawan/nodular segmen apikal dan posterior lobus kanan atas paru dan segmen superior lobus bawah, tampak gambaran kavitas lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular dan ditemukan infiltrat, *ground glass opacity*, konsolidasi segmental atau lobar bagian paru. (Mamishi et al., 2014).

### b. Gambaran radiologi pada penderita TB Post Primer

Ditemukan gambaran fibrotik dan kalsifikasi pada daerah apeks, segmen posterior lobus atas dan segmen superior lobus bawah serta terdapat penebalan pleura (Dye et al., 2013).

## 7.6 Pemeriksaan Bactec

Dasar teknik pemeriksaan biakan dengan BACTEC ini adalah metode radiometrik, MTB akan memetabolisme asam lemak yang kemudian menghasilkan CO<sub>2</sub> yang akan di deteksi *growth indexnya*.

## 7.7 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Pemeriksaan PCR adalah teknologi canggih yang dapat mendeteksi DNA MTB (Ahmad, 2011).





## 7.8 Pemeriksaan Serologi

### a. *Immunochromatographic* (ICT)

Tes untuk mendeteksi antibodi MTB dalam serum menggunakan 5 antigen spesifik yang berasal dari membran sitoplasma MTB, diantaranya antigen M.Tb 38kDa.

### b. *Mycodot*

Tes untuk mendeteksi antibodi antimikobakterial serum dengan menggunakan antigen lipoarabinomannan (LAM).

### c. *Tuberculin skin test / Mantoux*

Tes tuberkulin merupakan pengukuran imunitas seluler *delayed type hypersensitivity* (DTH) terhadap *purified protein derivate* (PPD) tuberkulin yang merupakan antigen berbagai mikobakteria termasuk MTB.

### d. *Interferon Gamma Release assay* (IGRA)

*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 MTB. *Quantiferon-TB Gold Plus* (QFT-Plus) assay adalah suatu uji untuk melihat reaksi imunologis secara *in vitro* dengan menggunakan *cocktail* peptide protein ESAT-6 (*Early Secreted Antigenic Target-6*) dan CFP-10 (*Culture Filtrate protein-10*) sebagai antigen yang berespon

terhadap jumlah IFN- $\gamma$  yang dilepaskan oleh makrofag. Spesimen *whole blood* dimasukkan ke dalam 4 tabung, yaitu tabung 1 (Nil)

