

TESIS

**PENGARUH USIA DAN JENIS KELAMIN TERHADAP
KADAR *HIGH - SENSITIVITY C - REACTIVE PROTEIN*
SERUM PADA TENAGA KESEHATAN DENGAN
TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT**

**EFFECT OF AGE AND GENDER ON HIGH - SENSITIVITY C
- REACTIVE PROTEIN LEVELS SERUM ON HEALTH
WORKER WITH LATENT TUBERCULOSIS AND HEALTHY
CONTROL**

Disusun dan Diajukan Oleh :

REFI YULISTIAN

C015171005



**DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
PROGRAM PENDIDIKANDOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2021

**PENGARUH USIA DAN JENIS KELAMIN TERHADAP
KADAR *HIGH - SENSITIVITY C - REACTIVE PROTEIN*
SERUM PADA TENAGA KESEHATAN DENGAN
TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT**

**EFFECT OF AGE AND GENDER ON HIGH - SENSITIVITY
C - REACTIVE PROTEIN LEVELS SERUM ON HEALTH
WORKER WITH LATENT TUBERCULOSIS AND
HEALTHY CONTROL**

TESIS

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

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan diajukan Oleh :

REFI YULISTIAN

C015171005

Kepada :

PROGRAM PENDIDIKANDOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**PENGARUH USIA DAN JENIS KELAMIN TERHADAP KADAR
HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN SERUM PADATENAGA
KESEHATAN DENGAN TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT**
**EFFECT OF AGE AND GENDER IN HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN
LEVELS SERUM ON HEALTH WORKER WITH LATENT TUBERCULOSIS
AND HEALTHY CONTROL**

Disusun dan diajukan oleh :

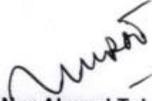
REFI YULISTIAN

Nomor Pokok : C015171005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 16 November 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

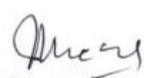
Pembimbing Utama


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

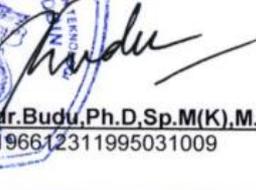
Pembimbing Pendamping


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD-KP
NIP. 197506132008121002

Ketua Program Studi


Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P, Sp.PD, KP
NIP. 197506132008121002

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana


Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. MedEd
NIP. 196612311995031009



SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Refi Yulistian

NIM : C015171005

Periode : 01 Juli 2017

dengan ini menyatakan tetap akan menyelesaikan proses **Accept Jurnal Internasional** meskipun saya sudah menyelesaikan Ujian Akhir.

Demikian surat pernyataan ini saya buat, dengan segala konsekuensi dari surat pernyataan yang saya buat ini.

Makassar, 16 November 2021

Yang Membuat Pernyataan



dr. Refi Yulistian

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan serta salam dan sholawat selalu dilimpahkan kepada nabi yang memiliki derajat tertinggi diantara makhluk dan pemberi syafaat yaitu nabi Muhammad SAW yang dengan berkat ini saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

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

1. **Prof. Dr. Dwia A. Tina Palubulu, MA** Rektor Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin
2. **Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M. MED.ED** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin
3. **dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K),Ph.D** koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staff yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis ilmu Penyakit Dalam

4. **Dr.dr.A. Makbul Aman, SpPD,K-EMD dan Prof.Dr.dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH** ketua dan mantan ketua pada departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar atas kesediaan beliau untuk menerima dan mendidik dan membimbing dan selalu memberi nasihat-nasihat selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit Dalam. Terimakasih karena telah menjadi guru , orang tua dan suri tauladan untuk saya selama ini
5. **Dr. dr. Hasyim kasim SpPD K-GH dan DR. Dr. Harun Iskandar , SpPD, K-P, SpP** ketua dan mantan ketua program studi dan Sp-1 dan ketua program studi dan Sp-1 pada departemen Ilmu Penyakit Dalam fakultas kedokteran universitas Hasanuddin Makassar yang memberi motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis ilmu Penyakit Dalam
6. **Prof. Dr .dr. Haerani Rasyid , Mkes, SpPD, K-GH, SpGK** selaku sekretaris Program Pendidikan Dokter Spesialis ilmu Penyakit Dalam sekaligus guru orang tua dan pembimbing selama menjalani pendidikan sejak masuk hingga saat ini. Terima kasih senantiasa membimbing, mengarahkan, dan membantu selama masa pendidikan serta selalu memberi solusi dan memacu saya dalam menjalankan tugas selama proses pendidikan departemen Ilmu Penyakit Dalam
7. **Dr.dr. Nur ahmad Tabri, SpPD K-P, SpP K** selaku pembimbing penelitian senantiasa bersabar dan membimbing dan memberikan

motivasi masukan dan arahan dalam proses pembuatan tesis. Terima kasih karena telah menjadi guru yang memberikan ilmunya kepada saya

8. **Dr dr. Harun Iskandar SpPD K-P, SpP K** selaku pembimbing penelitian senantiasa bersabar dan membimbing dan memberikan motivasi masukan dan arahan dan proses pembuatan tesis. Terima kasih karena telah menjadi guru yang berharga yang memberikan ilmunya kepada saya
9. **Dr.dr. Fardah Akil SpPD K-GEH**, selaku pembimbing akademik terima kasih senantiasa membimbing, mengarahkan, dan membantu selama masa pendidikan
10. **Dr.dr. Arifin Seweng , MPH** selaku konsultan statistik atas kesediannya membimbing dan mengoreksi sejak awal penelitian ini
11. Para penguji : **Prof.Dr.dr. Syakib Bakri SpPD, K-GH; Dr.dr.Idar Mappangara, SpPD , SpJP (K) ; dr. Agus Sudarso, SpPD, K-GER**
12. Kepada seluruh teman PPDS ilmu Penyakit Dalam, terkhusus teman 1 angkatan, **dr Andika Sulaiman, dr Akiko , dr Andika Hamdani, dr Fausan, dr Hendradianko, dr Idfa, dr Niza, dr Nyoman, dr Rifal, dr Rizal, dr Roghaya, dr Ulfa, dr Febri, dr Purnamasari.**

Pada saat yang bahagia ini , tidak lupa saya menyampaikan rasa penghargaan setingginya kepada istri saya **Nordianiwati M.Kes** , yang telah setia dan tak kenal lelah mendampingi saya selama menjalani proses pendidikan hingga saat ini dan juga kedua orang tua saya **Aji Syarifuddin dan Hermiah** yang berkat doa beliau saya dapat menjalani

proses pendidikan saat ini selama menjalani pendidikan serta mertua saya **Hj. Nurul Sayuti, Spd dan Sulaiman.**

Akhir kata semoga karya akhir ini dapat memberi manfaat bagi kita semua dan kiranya Alloh SWT akan melimpahkan rahmat dan petunjuknya kepada kita semua. Amin

Makassar ,

November 2021

Refi Yulistian

DAFTAR ISI

JUDUL.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACK	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang.....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian	5
I.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
II.1 Definisi dan Patogenesis Tb Laten	6

II.2 Hubungan Usia dan HsCRP	12
II.3 Hubungan Jenis Kelamin dan Tb Laten	13
II.4 Hubungan HsCRP dan TB Laten	15
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, VARIABEL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	18
III.1. Kerangka Teori.....	18
III.2. Kerangka Konsep	18
III.3. Variabel Penelitian	19
III.4. Hipotesis Penelitian.....	19
BAB IV. METODE PENELITIAN	20
IV.1. Rancangan Penelitian.....	20
IV.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	20
IV.3. Populasi dan Sampel Penelitian	20
IV.4. Besar Sampel	20
IV.5. Metode Pengumpulan Sampel	21
IV.6. Teknik Pemeriksaan.....	21
IV.7. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	22
IV.8. Analisa Data.....	23

IV.9. Etik Penelitian.....	24
IV.10. Alur Penelitian	25
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	26
V.1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	26
V.2.Kadar HsCRP pada TB Laten dan Kontrol Sehat	28
V.3.Kadar HsCRP pada TB Laten dan Kontrol menurut Jenis Kelamin	29
V.4.Kadar HsCRP pada TB Laten dan non Tb laten menurut usia.....	30
BAB VI. PEMBAHASAN.....	31
VI. 1. Karakteristik subjek penelitian	31
VI. 2. Analisa gambaran HsCRP pada Tb laten dibanding kontrol sehat	31
BAB VII. PENUTUP	35
VII.1. Ringkasan	35
VII.2. Kesimpulan.....	35
VII.3. Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian.....	27
Tabel 2. Kadar hsCRP serum dan rentang usia subyek penelitian.....	27
Tabel 3. Kadar HsCRP pada Tb Laten dan Kontrol Sehat.....	28
Tabel 4. Kadar HsCRP pada TB Laten dan Kontrol Sehat menurut Jenis Kelamin.....	29
Tabel 5. Kadar HsCRP pada TB Laten dan Kontrol Sehat menurut Usia....	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kadar HsCRP pada TB Laten dan Kontrol sehat.....	32
--	----

ABSTRAK

Refi Yulistian : Pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap kadar hs-CRP serum pada tenaga kesehatan dengan Tb laten dan kontrol sehat.

Latar belakang: Tuberkulosis laten didefinisikan sebagai keadaan respons imun yang persisten yang dirangsang oleh antigen Mycobacterium tuberculosis tanpa bukti dan tanda-tanda TB aktif. Tenaga kesehatan memiliki risiko tinggi terkena penyakit TB laten akibat paparan kerja dari pasien. Tes high sensitivity CRP (hs-CRP) telah dikembangkan untuk nilai-nilai khusus yang dapat menunjukkan lesi inflamasi tingkat rendah seperti pengukuran pada infeksi tuberkulosis laten. Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar CRP adalah usia dan jenis kelamin . Penelitian ini dilakukan untuk menilai pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap kadar Hs-C-Reaktif Protein serum pada tenaga kesehatan dengan tuberkulosis laten dan kontrol yang sehat.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional dengan menggunakan data primer. Penelitian ini dilakukan di RS Wahidin Sudirohusodo Makassa dan Balai Kesehatan Paru Masyarakat Sulawesi Selatan. Subyek penelitian direkrut secara *consecutive sampling*, dimana pasien yang memenuhi kriteria inklusi kemudian dilakukan pemeriksaan kadar HsCRP serum. Analisis data dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25

Hasil : Selama masa penelitian, 80 subjek memenuhi kriteria inklusi. Pada usia \leq 32 tahun, rata-rata HsCRP ditemukan lebih rendah pada TB laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tetapi tidak signifikan secara statistik ($p > 0,370$). Pada usia > 32 tahun, rata-rata HsCRP ditemukan lebih tinggi pada TB laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tetapi tidak signifikan secara statistik ($p > 2,49$). Pada laki-laki, rata-rata HsCRP ditemukan lebih tinggi pada TB laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tetapi tidak signifikan secara statistik ($P = 0,584$). Pada wanita, rata-rata HsCRP ditemukan lebih rendah pada TB laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat, tetapi tidak signifikan secara statistik ($P = 0,712$)

Kesimpulan : Bertambahnya usia dan pada jenis kelamin laki-laki didapatkan kadar hs-CRP serum yang lebih tinggi pada tenaga kesehatan dengan Tb laten dibanding kontrol sehat namun tidak bermakna secara statistik

Kata Kunci : Tb Laten, Umur, Jenis Kelamin, serum HsCRP, Tenaga kesehatan

ABSTRACT

Refi Yulistian : Effect of Age and Gender on Hs- C-Reactive Protein Levels Serum on Health Worker with Latent Tuberculosis and Healthy Control

Backgorund : Latent tuberculosis is defined as a state of persistent immune response stimulated by Mycobacterium tuberculosis antigens with no evidence and signs of active TB . Health workers have a high risk of developing latent TB disease due to occupational exposure from patients. High sensitivity CRP (hs-CRP) assays have been developed for special values that may indicate low-grade inflammatory lesions as is true in measurement of latent tuberculosis infection. Factors that affect CRP levels are gender and age. Our study is conducted to asses effect of age and gender on Hs- C-Reactive protein leves serum on health worker with latent tuberculosis and healthy control.

Methods : This research is a cross sectional study using primary data. The research was conducted at Wahidin Sudirohusodo Makassa Hospital and Community Center For Lung Health In South Sulawesi. Studied subject were recruited by consecutive sampling, in which the patient who met the inclusion criteria and then the serum Hs CRP test was measured. Data analysis was performed using SPSS version 25

Results : During the study period , 80 subjects met the inclusion criteria. At age \leq 32 years, the mean HsCRP was found to be lower in latent TB than in healthy controls, but not statistically significant ($p > 0.370$). At age > 32 years, the mean HsCRP was found to be higher in latent TB than in healthy controls, but not statistically significant ($p > 2.49$). In males, the mean HsCRP was found to be higher in latent TB than in healthy controls, but not statistically significant ($P = 0.584$). In women, the mean HsCRP was found to be lower in latent TB than in healthy controls, but not statistically significant ($P = 0.712$)

Conclusion : Increasing age and levels in male sex obtained higher serum Hs - CRP in health workers with TB compared to healthy controls but not statistically.

Keyword : Latent Tb, Age, Gender, HsCRP serum, Health worker

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG

World Health Organization (WHO) memperkirakan populasi penderita Tuberkulosis (Tb) pada tahun 2018 akan mencapai 10 juta (dalam kisaran 9,0-11,1 juta). Indonesia menempati urutan ketiga untuk kejadian Tb di dunia setelah India dan Cina ⁽¹⁾. Menurut *World Health Organization* (WHO) diperkirakan 2-3 milyar orang terinfeksi secara laten oleh *Mycobacterium tuberculosis*, dan 5%–15% berlanjut menjadi Tuberkulosis aktif ⁽²⁾. Diperkirakan sekitar 1.7 milyar orang terinfeksi Tuberkulosis laten pada tahun 2014 ⁽³⁾. Prevalensi sekitar 2028 tenaga kesehatan pada 14 rumah sakit yang berbeda di rumah sakit di Jerman adalah 9.9% ⁽⁴⁾. Di Malaysia prevalensi Tb laten pada tenaga kesehatan yaitu 10.7% pada tenaga administrasi, 13.7% pada tenaga medis ⁽⁵⁾. Dalam studi kohort yang dilakukan oleh Benedicto et al. antara petugas kesehatan di 10 rumah sakit tersier di Filipina untuk sekitar dua tahun, prevalensi Tb laten di antara petugas kesehatan tercatat 84,87% ⁽⁶⁾. Menurut tinjauan sistematis, di negara berpenghasilan rendah dan menengah, prevalensi infeksi tuberkulosis laten pada petugas kesehatan berkisar antara 33% hingga 79%, dengan perkiraan prevalensi gabungan sebesar 54% ⁽⁷⁾.

Tenaga kesehatan memiliki risiko tinggi terkena Tb laten dan penyakit Tb aktif akibat pajanan kerja dari pasien. Sebuah penelitian di Indonesia melaporkan hubungan yang signifikan antara tes *interferon-gamma release assay* (IGRA) dan

tempat kerja, sebagaimana dibuktikan oleh hasil IGRA positif pada 37 (37,4%) petugas kesehatan rumah sakit yang terlibat dalam penelitian ini ⁽¹⁾.

Pada orang yang terinfeksi ini, bakteri dapat hidup dalam keadaan dorman dalam jangka waktu panjang tanpa menyebabkan gejala, atau mulai bereplikasi dan melepaskan diri dari kontrol sistem imun, sehingga menjadi Tuberkulosis aktif ⁽⁸⁾.

Di daerah dengan endemisitas tinggi, infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pertama biasanya terjadi pada masa kanak-kanak. Pada kebanyakan orang, infeksi tersebut di bawah kendali sistem kekebalan tubuh, dan hanya sekitar 10% yang menyebabkan penyakit. Namun, pada tuberkulosis primer, walaupun berhasil dikendalikan oleh sistem kekebalan, tidak semua bakteri dibasmi. Beberapa basil tetap berada di jaringan dalam keadaan laten selama hidup orang tersebut ⁽⁹⁾.

Telah diketahui dengan baik bahwa peradangan memainkan peran sentral dalam inisiasi dan perkembangan infeksi Tb laten. Sebagian besar proses kerusakan jaringan seperti kondisi inflamasi dikaitkan dengan protein fase akut utama, *C-reaktif Protein* (CRP), yang terutama diproduksi oleh interleukin-6 (IL-6) di liver. Peningkatan CRP sering merupakan tanda pertama peradangan atau infeksi dalam tubuh dan sebelum muncul gejala klinis. Peningkatan CRP telah didokumentasikan dalam berbagai kondisi inflamasi dan kadar konsentrasi serumnya sering ditentukan untuk penilaian tingkat peradangan sistemik ⁽¹⁰⁾.

C-reaktif Protein secara historis telah diukur di laboratorium klinis untuk mendeteksi dan memantau peradangan dan infeksi, menggunakan teknik imunoturbidimetri dan imunonefelometrik. Namun, tes CRP standar tidak memiliki sensitivitas yang diperlukan untuk menentukan peradangan tingkat rendah secara akurat ⁽¹¹⁾.

Dalam beberapa tahun terakhir, tes *high sensitivity* CRP (hs-CRP) telah dikembangkan untuk kuantifikasi sensitif CRP, yang dapat mendeteksi variasi minimal dari kadar CRP serum bahkan dalam kisaran batas normal dan memiliki nilai khusus yang mungkin menunjukkan lesi inflamasi tingkat rendah yang sebagaimana berlaku dalam pengukuran infeksi tuberkulosis laten. Hasil dari beberapa studi menunjukkan bahwa hs-CRP adalah penanda inflamasi sistemik derajat rendah yang sensitif dan dapat diandalkan ⁽¹⁰⁾.

Beberapa faktor yang mempengaruhi Kadar CRP yaitu jenis kelamin, usia, etnis, polimorfisme genetik dan lain-lain. Stimulus inflamasi ringan seperti asap rokok, polusi udara dan konsumsi estrogen juga mempengaruhi kadar Hs-CRP ⁽¹²⁾. *C-reaktif Protein* juga memiliki korelasi positif dengan hipertensi ⁽¹³⁾. Begitu juga dengan keadaan obesitas dan DM tipe 2 dimana didapatkan Hs-CRP yang meningkat ⁽¹⁴⁾.

Usia sangat terkait dengan tingkat hs-CRP, dengan seiring bertambahnya usia, tingkat stres psikologis juga meningkat dan begitu pula aktivitas fisik. Kedua faktor ini telah terbukti secara kronis mengaktifkan respon imun bawaan dan mendorong stimulus inflamasi ⁽¹⁵⁾. Stres oksidatif adalah mekanisme patofisiologi

umum dalam banyak kondisi inflamasi dan hipoksia. Namun, itu juga merupakan bagian dari proses alami pertambahan umur⁽¹⁶⁾. Pada beberapa penelitian di Cina, didapatkan kadar serum HsCRP yang lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan wanita. Hal ini dapat disebabkan pada wanita adanya hormon estradiol dimana didapatkan efek antiinflamasi estradiol pada CRP yang konsisten dengan efek estradiol pada peradangan di banyak jenis jaringan, karena estrogen memiliki efek negatif pada migrasi sel inflamasi dan produksi penanda inflamasi di berbagai jaringan. Reseptor estrogen diekspresikan dalam sel otot polos endotel dan pembuluh darah di seluruh tubuh manusia. Salah satu peran antiinflamasi utama estrogen adalah dengan menghasilkan oksida nitrat, molekul vasoprotektif yang penting. Estrogen juga telah terbukti mengurangi tingkat tumor necrosis factor-alpha, suatu sitokin proinflamasi utama⁽¹⁷⁾.

Penelitian ini sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilaporkan di Indonesia dan berdasarkan latar belakang di atas sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap kadar hs-CRP serum pada tenaga kesehatan dengan Tb laten dan kontrol sehat.

I.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan adalah:
Bagaimana pengaruh usia dan jenis kelamin terhadap kadar hs-CRP serum pada tenaga kesehatan dengan Tb laten dan kontrol sehat

I.3. TUJUAN PENELITIAN

Diketahuinya rerata kadar hs-CRP serum berdasar jenis kelamin dan usia pada kelompok subyek Tb laten dan kontrol sehat

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Manfaat akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah mengenai kadar HsCRP serum subyek Tb laten sehingga dapat menjadi acuan penelitian lebih lanjut.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. DEFINISI DAN PATOGENESIS TB LATEN

Tuberkulosis laten didefinisikan keadaan respon imun persisten yang dirangsang oleh antigen Mycobacterium Tuberculosis dengan tidak ada bukti dan tanda Tb aktif ⁽¹⁸⁾. Tuberkulosis laten juga didefinisikan sebagai infeksi Mycobacterium Tuberculosis yang terfokus dalam granuloma yang tetap dalam keadaan tidak mereplikasi tetapi mempertahankan kemampuannya untuk keluar dari keadaan laten dan menyebabkan Tb aktif jika gangguan respon imun terjadi ⁽¹⁹⁾.

Pembentukan granuloma diawali dengan makrofag memfagositosis basilus dan melepaskan sitokin proinflamatory seperti TNF α , untuk memanggil sel tambahan. Makrofag berubah menjadi sel epiteloid atau menyatu membentuk sel raksasa multinuklear didalam granuloma. sel tersebut dikelilingi limfosit ,termasuk sel T CD4, yang dapat meningkatkan kemampuan bakterisidial makrofag dengan melepaskan IFN γ . Selanjutnya lapisan fibroblas akan membungkus granuloma. Respon imun sel teradaptasi dan pembentukan granuloma akan menentukan arah infeksi Mycobacterium Tuberculosis. Terbentuknya granuloma mengubah metabolisme basilus dan inang. Basilus mengalami berbagai stress seperti hipoksia, defisiensi nutrien, ph yang asam, dan terjadinya inhibisi respiratori dari nitric oxide. Peristiwa ini menginduksi ekspresi gen dan mengubah infeksi Mycobacterium Tuberculosis ke fase dorman ⁽²⁰⁾.

Data eksperimental terbaru menunjukkan model dinamis infeksi Tb laten di mana reaktivasi endogen serta respons kerusakan terjadi terus-menerus pada individu yang imunokompeten. Model tersebut menunjukkan bahwa selama infeksi, *Mycobacterium Tuberculosis* tumbuh dengan baik di dalam fagosom. Namun, beberapa basil yang dilepaskan dari makrofag nekrotik di lingkungan ekstraseluler dalam perkembangan menjadi granuloma berhenti bereplikasi. Berhentinya pertumbuhan bakteri terjadi bahkan sebelum respons imun yang efektif sepenuhnya berkembang karena lingkungan hipoksia dan asam di lingkungan ekstraseluler dan pelepasan enzim bakterisidal dari makrofag dan neutrofil yang mati. Populasi basil yang tumbuh secara aktif akhirnya mati karena perkembangan respon imun yang efektif; namun basil yang tidak bereplikasi dapat bertahan ⁽¹⁶⁾.

Secara umum, basil tuberkel tidak dapat ditemukan dari dahak atau tempat lain pada orang yang terinfeksi secara laten, menunjukkan jumlah basil yang rendah ⁽²¹⁾.

Infeksi primer *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan gejala klinis hanya pada sekitar 10% orang. Sedangkan sisanya, respon kekebalan tubuh akan menahan pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* lebih lanjut. Walaupun demikian bakteri tersebut hanya diberantas pada sekitar 10% orang, sedangkan respon imun pada 90% orang lainnya hanya berhasil dalam menahan infeksi karena beberapa basil lolos dari eradikasi dengan menumpulkan mekanisme mikrobisidal dari sel imun (seperti gabungan fagosom-lisosom, presentasi antigen oleh MHC molekul kelas I, kelas II, dan CD1, produksi oksida nitrat, dan nitrogen reaktif

lainnya) dan tetap dalam keadaan tidak bereplikasi (tidak aktif atau laten). Proses ini disebut sebagai infeksi tuberkulosis laten, dan basil yang tidak aktif memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi Tuberkulosis aktif jika terjadi gangguan respon kekebalan ⁽¹⁶⁾.

Mycobacterium Tuberculosis menyerang sistem pertahanan innate yaitu makrofag dengan menghambat maturasi dari fagosom menjadi fagolisosom bakterisidal. Bentuk Fagosom merangsang program jalur untuk maturasi menjadi fagolisosom ⁽²²⁾

Dalam granuloma, diasumsikan bahwa ada keseimbangan aktif *Mycobacterium Tuberculosis* dan beradaptasi dengan stres yang dihasilkan oleh makrofag aktif atau berbusa yang tidak sepenuhnya menghancurkan *Mycobacterium Tuberculosis* tetapi mencegah pertumbuhannya ⁽²³⁾.

Model tersebut lebih lanjut menjelaskan bahwa beberapa makrofag (makrofag berbusa) juga muncul selama proses inflamasi kronis, dimana mereka telah memfagositosis debris seluler yang kaya akan asam lemak dan kolesterol yang berasal dari membran sel. Makrofag berbusa juga dapat melakukan fagositosis *Mycobacterium Tuberculosis* ekstraseluler kaya lipid yang tidak bereplikasi. Makrofag berbusa sarat basil yang tidak mereplikasi mengalir dari granuloma paru menuju bronkus dan kembali ke daerah yang berbeda dari parenkim paru karena aerosol yang dihasilkan oleh udara inspirasi dan memulai proses infeksi di lokasi baru. Dalam proses dinamis ini, infeksi ulang di lobus atas dapat menyebabkan lesi kavitas. Hal ini dibantu oleh tekanan oksigen yang lebih tinggi di lobus atas yang dapat mendukung pertumbuhan basil ekstraseluler yang

cepat yang mengakibatkan konsentrasi basiler yang tidak dapat dikontrol oleh respon imun yang optimal oleh inang. Respon inflamasi yang jauh lebih kuat selanjutnya menyebabkan kerusakan jaringan, likuifaksi, dan pertumbuhan basil ekstraseluler yang memperkuat respon lebih lanjut dan menyebabkan kavitasi ⁽¹⁶⁾.

Sitokin proinflamasi seperti interleukin 12, interferon γ , dan tumor necrosis factor α dan sel T CD 4 merupakan faktor penting dalam pengendalian infeksi Tb laten dengan mempertahankan bentuk granuloma ⁽²⁴⁾.

Sebuah penelitian baru-baru ini pada 101 pasien Tb aktif dan Tb laten menggambarkan bahwa sel T CD4+ spesifik TNF- α mungkin menjadi biomarker penting untuk mendiagnosis Tb aktif. Pada sebagian besar pasien Tb aktif, TNF- α dapat dideteksi di Sel-sel yang dirangsang antigen Mycobacterium Tuberculosis. Flow-cytometry menunjukkan bahwa sel T CD4+ merupakan batas Tb laten menjadi Tb aktif ⁽²⁵⁾

Bertentangan dengan pandangan sebelumnya dari Tb laten sebagai keadaan dormansi mikobakteri, Tb laten sekarang diakui sebagai spektrum interaksi host-patogen yang berkelanjutan di mana populasi mikobakteri bereplikasi dan diam secara metabolik hidup berdampingan dan dibatasi oleh respons imun host dalam setiap granuloma. Studi juga menunjukkan bahwa orang dengan Tb laten mungkin memiliki peningkatan level penanda aktivasi kekebalan dan sitokin proinflamasi dalam darah perifer. Sebagai contoh, sebuah penelitian di Norwegia menunjukkan bahwa Tb laten dikaitkan dengan peningkatan kadar serum interleukin 1 β , 6, dan 22 dan tumor nekrosis faktor α . Di India, Tb laten dikaitkan dengan tingkat penanda aktivasi monosit / makrofag yang lebih tinggi dan mediator kemotaktik.

Baru-baru ini dilaporkan peningkatan ringan dalam kadar interferon γ plasma pada orang dengan Tb laten di Amerika Serikat, dibandingkan dengan kontrol tanpa Tb laten. Lebih lanjut, penelitian menggunakan RNA sekuensing sel darah tepi telah menunjukkan bahwa orang dengan Tb laten yang berkembang menjadi penyakit tuberkulosis mengekspresikan lebih gen yang terlibat dalam respon interferon, menunjukkan bahwa pasien berisiko tinggi dengan tb laten ini mungkin telah meningkatkan aktivasi kekebalan sistemik beberapa bulan, sebelum berkembang penyakit tuberkulosis klinis ⁽²⁶⁾.

Kadar TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-8, dan IL-22 disirkulasi semuanya meningkat secara signifikan pada pasien dengan Tb laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat dengan tes kulit tuberkulin negatif. Tingkat IFN- γ juga lebih tinggi pada kelompok Tb laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat tetapi perbedaannya tidak signifikan secara statistik ⁽²⁷⁾.

Studi - studi juga menunjukkan bahwa TNF- α diekspresikan pada jaringan yang terinfeksi Mycobacterium Tuberculosis selama infeksi fase laten, menunjukkan peranannya dengan bersama sitokin lain seperti IFN- γ dalam mengendalikan multiplikasi basil ⁽²⁸⁾.

Mekanisme yang berbeda dimana aktivasi kekebalan dapat dipengaruhi oleh keadaan laten dan aktif dari infeksi Tb masih belum jelas, tetapi penelitian terbaru menunjukkan bahwa bakteri yang bereplikasi dan tidak bereplikasi dapat menimbulkan respons imun yang berbeda. Mariotti dkk. melaporkan bahwa ketika bereplikasi, Mycobacterium Tuberculosis mampu menginduksi IL-1b,

memodulasi makrofag inflamasi, dan mengaktifkan sel-T, bakteri yang tidak bereplikasi mampu memicu aktivasi sel T, tetapi tidak proses inflamasi lainnya. Dari Pengamatan dapat dijelaskan mengapa individu yang terinfeksi secara laten menunjukkan penanda aktivasi limfosit, sementara individu dengan penyakit Tb aktif menyimpan sejumlah besar replikasi mikobakteri memiliki peradangan terukur dan aktivasi imun bawaan dan adaptif. Studi in vitro lebih lanjut diperlukan untuk menguji hipotesis ini ⁽²⁹⁾.

Penelitian Colangeli dkk menunjukkan bahwa tingkat mutasi serta waktu potensial generasi bakteri selama infeksi Tb laten menunjukkan bahwa latensi mencakup periode tingkat mutasi rendah yang berkepanjangan atau waktu generasi yang lama, kemungkinan menunjukkan keadaan yang tidak aktif ⁽³⁰⁾.

Perlu diketahui bahwa istilah "latensi" mengacu pada keadaan inang, sedangkan istilah "dormansi" mengacu pada keadaan bakteri selama keadaan latensi. Dormansi adalah penghentian metabolisme reversibel, keadaan metabolisme bakteri rendah yang terkait dengan transisi dari replikasi ke basil non-replikasi, di mana sel-sel mampu bertahan untuk waktu yang lama tanpa replikasi menampilkan strategi penghindaran kekebalan⁽³¹⁾.

Kekurangan oksigen dan kadar oksida nitrat adalah contoh faktor yang mendukung keadaan metabolisme yang rendah. Pengatur kelangsungan hidup dormansi (DosR) mengatur respons awal Mycobacterium Tuberculosis hingga terjadi hipoksia. Ketika DosR difosforilasi oleh histidinkinase, hasilnya adalah induksi sekitar 48 gen. Analisis transkripsi dalam kondisi hipoksia telah mengungkapkan bahwa, saat induksi regulasi DosR bersifat sementara, lebih 200

gen yang dikenal sebagai gen Enduring Hypoxic Response (EHR) tetap diinduksi untuk waktu yang lama, menunjukkan lebih banyak stabilitas daripada gen Gen DosR dan beberapa tumpang tindih dengan yang diinduksi dalam model Wayne tentang hipoksia dan kekurangan nutrisi⁽³¹⁾.

II.2. HUBUNGAN USIA DAN HsCRP

Usia sangat terkait dengan tingkat hs-CRP, dengan seiring bertambahnya usia, tingkat stres psikologis juga meningkat dan begitu pula aktivitas fisik. Kedua faktor ini telah terbukti secara kronis mengaktifkan respon imun bawaan dan mendorong stimulus inflamasi⁽¹⁵⁾.

Pertambahan usia secara biologis ditandai dengan sistem kekebalan yang aktif secara kronis. Peningkatan kadar penanda inflamasi pada usia yang lebih tua, tanpa adanya infeksi akut, telah dijelaskan dalam banyak penelitian dengan istilah "inflamaging" yang dikemukakan sejak satu dekade lalu. Mekanisme yang mengarah ke keadaan peradangan sistemik kronis termasuk peningkatan adipositas, stres oksidatif, glikasi, immunosenescence, disregulasi epigenetik dan hormonal, pensinyalan lipid proinflamasi, disfungsi mitokondria dan telomer, dan infeksi jangka panjang⁽³²⁾.

Pertambahan usia dipengaruhi oleh keadaan proinflamasi tingkat rendah yang ditandai dengan peningkatan kadar sitokin dan protein fase akut. Sitokin adalah protein pembawa sinyal antar sel yang mengarahkan aktivitas pro dan antiinflamasi melalui ligasi reseptor spesifik atau merangsang produksi protein fase akut di hati, seperti protein C-reaktif (CRP) dan fibrinogen⁽³³⁾.

II.3. HUBUNGAN JENIS KELAMIN DAN HsCRP

Pada beberapa penelitian didapatkan bahwa hsCRP pada jenis kelamin laki-laki lebih tinggi di banding wanita. Sejumlah penelitian telah mengaitkan stres oksidatif dengan berbagai gangguan paru-paru, termasuk asma, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), sindrom gangguan paru akut, dan Tuberkulosis. Stres oksidatif yang dimediasi oleh sel inang, terutama makrofag, memainkan peran penting untuk mencegah lingkaran setan dari *Mycobacterium tuberculosis*. Namun, strain tertentu dari *Mycobacterium tuberculosis* diketahui resisten terhadap efek penghambatan oksidatif yang dihasilkan oleh makrofag, terutama melalui adanya lipid, protein, enzim, dan sistem pertahanan antioksidan, seperti SOD dan regulasi DosR dalam mikobakteri. *Mycobacterium tuberculosis* menyerang dan bereplikasi dalam makrofag inang. Sebagai respon imun, makrofag yang terinfeksi memulai ledakan pernapasan dan menghasilkan ROS tingkat tinggi untuk melawan dan membunuh mikobakteri. Tingkat serum malondialdehida yang diregulasi (indikator untuk peroksidasi lipid) diamati pada pasien dengan tuberkulosis dibandingkan dengan kontrol yang sehat . Penting untuk menunjukkan bahwa kelangsungan hidup *Mycobacterium tuberculosis* sangat tergantung pada tingkat ROS yang dihasilkan oleh sel imun inang. Jika kadar ROS dikuasai oleh sistem antioksidan *Mycobacterium tuberculosis*, maka patogen akan terus bertahan dan bereplikasi di dalam inang ⁽³⁴⁾.

Stres oksidatif adalah mekanisme patofisiologi umum dalam banyak kondisi inflamasi dan hipoksia. Namun, itu juga merupakan bagian dari proses alami penuaan. Ini merupakan keadaan kelebihan produksi oksigen bebas reaktif dengan

adanya sistem antioksidan yang melemah. Proses ini mendahului kerentanan terhadap penyakit penuaan, termasuk diabetes, penyakit hati dan kondisi jantung aterosklerotik. Pada wanita, proses ini diyakini diperburuk melalui hilangnya produksi hormon wanita, terutama estrogen, tidak ada sepenuhnya mengkonfirmasi hipotesis ini dalam penelitian ini. Dengan menurunnya hormon estrogen lebih lanjut meningkatkan tingkat stres oksidatif, menyebabkan patologi kardiometabolik termasuk penyakit jantung dan osteoporosis. Pada tingkat estrogen yang lebih tinggi seperti yang diukur pada wanita pramenopause, ada efek antioksidan pelindung yang jelas dari hormon ini, sementara biasanya pada konsentrasi yang lebih rendah estrogen tampaknya bersifat pro-oksidan. Selain itu, secara umum diketahui bahwa stres oksidatif berhubungan positif dengan penuaan. Perubahan terkait usia dalam metabolisme redoks tiol dicerminkan oleh peningkatan terkait usia dalam produksi oksigen reaktif, penurunan ketersediaan antioksidan (seperti estrogen), dan penurunan rasio bentuk albumin tereduksi dan albumin teroksidasi. Efek antioksidan estrogen juga telah ditunjukkan pada hewan studi, di mana produksi utama estrogen dihentikan untuk mengamati efek pada stres oksidatif, setelah itu estrogen diberikan untuk mengkonfirmasi temuan antioksidan. Pada manusia, 17β -estradiol ditemukan untuk merangsang ekspresi dan aktivitas mangan dan superoksida ekstraseluler dismutase, enzim yang memecah ROS, sehingga penurunan hormon antioksidan alami ini pada wanita pascamenopause dapat meningkatkan kerentanan mereka terhadap penyakit kardiovaskular⁽³⁵⁾.

Efek antiinflamasi estradiol pada CRP konsisten dengan efek estradiol pada peradangan di banyak jenis jaringan, karena estrogen memiliki efek negatif pada migrasi sel inflamasi dan produksi penanda inflamasi di beragam jaringan nonreproduktif dan nonimun. Reseptor estrogen diekspresikan dalam sel otot polos endotel dan pembuluh darah di seluruh tubuh manusia. Salah satu peran antiinflamasi utama estrogen adalah dengan menghasilkan oksida nitrat, molekul vasoprotektif yang penting. Estrogen juga telah terbukti mengurangi tingkat tumor necrosis factor-alpha, suatu sitokin proinflamasi utama. Hal ini pada gilirannya mengurangi sintesis dan pelepasan kemokin seperti interleukin-8 dan faktor pengaktif trombosit, serta menurunkan regulasi molekul adhesi seperti molekul adhesi antar sel 1 dan E-selectin, yang mengarah pada perekrutan leukosit (ciri khas peradangan) . Akhirnya, estrogen dapat bertindak sebagai agen antiapoptosis pada berbagai jenis sel termasuk sel endotel dengan mencegah pelepasan sitokrom c dari mitokondria, sehingga mengurangi peradangan vaskular berikutnya. Hasil ini mendukung hipotesis bahwa estradiol endogen mungkin memiliki efek antiinflamasi ⁽¹⁷⁾.

II.4. HUBUNGAN HsCRP DAN TB LATEN

Pada sebagian besar proses kerusakan jaringan seperti kondisi inflamasi dikaitkan dengan protein fase akut yaitu C-reactive protein (CRP). Sabanayagam dkk telah menunjukkan bahwa sitokin seperti IL-6, IL-1 dan Tumor Necrosis Factor- γ (TNF- γ) merangsang sintesis CRP di hati. Pepys dan Hirschfield

menyimpulkan bahwa CRP diproduksi sebagai bagian dari kondisi patofisiologis termasuk infeksi dan peradangan⁽¹⁰⁾.

C-reactive protein di sintesis terutama di hepatosit liver, selain itu juga di produksi oleh sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit dan adiposit. Banyak faktor yang dapat merubah nilai *baseline* CRP yaitu usia, jenis kelamin, riwayat merokok, nilai lipid dan tekanan darah⁽³⁶⁾.

C-reaktif Protein telah digunakan di laboratorium klinis untuk mendeteksi dan memantau inflamasi dan infeksi, menggunakan tehnik imunoturbidimetri dan imunonefelometri⁽³⁷⁾.

Pepys dkk pada penelitiannya orang dewasa muda didapatkan nilai rerata CRP sekitar 0.8 mg/l, namun dapat bervariasi dengan pengaruh berbagai macam faktor, termasuk polymorphism pada gen CRP⁽³⁸⁾.

Telah diketahui bahwa inflamasi memainkan peran sentral dalam inisiasi dan perkembangan terjadinya Tb laten⁽¹⁰⁾. Pada keadaan infeksi Tb laten didapatkan keadaan inflamasi subklinis yang persisten dimana sejumlah kecil basil *Mycobacterium Tb* tidak cukup untuk bermanifestasi klinis⁽²³⁾. Pada kondisi ini didapatkan peradangan tingkat rendah yang bersifat sistemik, subklinis dan kronis. Peradangan tingkat rendah yang didefinisikan sebagai peningkatan ringan kadar CRP. Kadar CRP yang rendah dapat diukur secara akurat, dan dengan demikian memungkinkan untuk mengidentifikasi individu dengan peradangan tingkat rendah, yang didefinisikan sebagai pengukuran CRP di atas 3 mg/L tetapi di bawah 10 mg/L⁽³⁹⁾.

Pemeriksaan *high sensitivity* CRP (hs-CRP) telah dikembangkan untuk kuantifikasi sensitif CRP, yang dapat mendeteksi variasi minimal dari kadar CRP serum bahkan dalam kisaran batas normal dan memiliki nilai khusus yang mungkin menunjukkan lesi inflamasi tingkat rendah yang sebagaimana berlaku dalam pengukuran infeksi tuberkulosis laten ⁽¹⁰⁾. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), juga sebagai petanda mikroinflamasi dimana nilai Hs-CRP lebih tinggi dari kontrol tetapi masih dalam batas normal ⁽⁴⁰⁾.