

**PERBANDINGAN HASIL *INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY*  
(IGRA) PADA KEHAMILAN DAN PASCA SALIN PADA KELOMPOK  
RISIKO TINGGI TUBERKULOSIS PARU**

*THE COMPARISON OF INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY (IGRA)  
RESULT ON PREGNANCY AND POST-PARTUM IN HIGH-RISK GROUPS  
OF PULMONARY TUBERCULOSIS*

**WAODE RADMILA**



**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**PERBANDINGAN HASIL *INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY*  
(IGRA) PADA KEHAMILAN DAN PASCA SALIN PADA KELOMPOK  
RISIKO TINGGI TUBERKULOSIS PARU**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter  
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

**WAODE RADMILA**

Kepada

**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 UNIVERSITAS  
HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**TESIS****PERBANDINGAN HASIL *INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY* (IGRA) PADA KEHAMILAN DAN PASCA SALIN PADA KELOMPOK RISIKO TINGGI TUBERKULOSIS PARU**

Disusun dan diajukan oleh:

**WAODE RADMILA****Nomor Pokok: C055181006**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 29 Juni 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

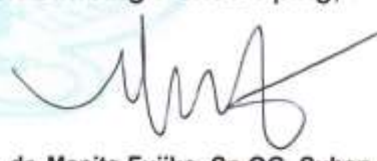
**Menyetujui**

Pembimbing Utama,



Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp. OG, Subsp. KFM  
NIP. 19670409 199601 2 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Masita Fujiko, Sp. OG, Subsp. KFM  
NIP. 15109100206072

Ketua Program Studi



Dr. dr. Nurraha Hamid P., Sp. OG, Subsp. Onk  
NIP. 19740824 200804 1 009

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K) M. MedEd.  
NIP. 19661231 199503 1 009

**PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Waode Radmila  
Nomor mahasiswa : C055181006  
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang  
Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul "PERBANDINGAN HASIL *INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY* (IGRA) PADA KEHAMILAN DAN PASCA SALIN PADA KELOMPOK RISIKO TINGGI TUBERKULOSIS PARU" adalah karya ilmiah 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, 29 Juni 2021

Yang menyatakan,



**Waode Radmila**

## PRAKATA

Puji syukur penulis ucapkan atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Perbandingan Hasil *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) pada Kehamilan dan Pasca Salin pada Kelompok Risiko Tinggi Tuberkulosis Paru” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Keberhasilan penyusunan tesis ini merupakan suatu hasil bimbingan, kerja keras, kerja sama, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah diterima penulis sehingga segala rintangan yang dihadapi selama penelitian dan penyusunan tesis ini dapat terselesaikan dengan baik.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG, Subsp. KFM** sebagai pembimbing I yang telah sangat membantu mulai awal hingga akhir, **Dr. dr. Masita Fujiko, Sp.OG, Subsp. KFM** sebagai pembimbing II, **Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D** sebagai pembimbing III, dan **Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp.KFM** sebagai pembimbing statistik, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Apresiasi yang setinggi-tingginya juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. A. Mardiah Tahir, Sp.OG, Subsp. Obginsos** dan **dr. Lenny Maria Lisal, Sp.OG, Subsp.Obginsos** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Pada kesempatan ini penulis juga ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan secara tulus dan ikhlas kepada yang terhormat:

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG, Subsp. Onk**; seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen

Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM** yang senantiasa mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
4. Paramedis di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti Pendidikan dan bantuan hingga proses penelitian ini dapat selesai.
5. Teman-teman seperjuangan peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2018. Teman sejawat yang berjuang bersama-sama dalam pencapaian tiada henti untuk menjadi dokter yang Insya Allah bermanfaat bagi masyarakat.
6. Kedua orang tua, bapak **Drs. H. Laode Kilo** dan ibu **Hj. Waode Syamsiah, BBA., H. Kamil Ady Karim, S.P. dan Hj. Sumarni** beserta keluarga terkasih, kakak – kakakku tersayang **Waode Rahmawaktu, SE., S.Kom, M.T.I., Laode Abdul Mirad Tumada, SE., ME., Waode Almira, S.STP, M.Si, Mayor MAR. Laode Admin, Laode Muhammad Aswin Djamaluddin, SE., dan Femy Maria**, serta keponakan tersayang **Waode Sakinah Nur Madani, Laode Rahmat Hidayat, Waode Carissa Zahra Fauziah, Laode Albani Rumpa, Waode Rahmadiani Mirad, Laode Nafiz Al Fairuz, Waode Davina Azkiara Salsabila, Waode Malika Maheswari, Laode Aulian Basira Fatanah, dan Laode Muh. Eldwin Gevaro Rahardian** yang telah menjadi penjejuk dan penyemangat dalam setiap langkah penyusunan tesis ini.
7. Suami penulis **Karmin Kamil, S.IP, M.AP** dan anak tersayang **Azriel Rashard Kairal** yang senantiasa menjadi penyemangat dalam penyusunan tesis ini.
8. Semua pasien yang telah bersedia menjadi peserta dalam penelitian ini.
9. Semua pihak yang telah membantu baik secara material maupun moril dalam penyelesaian tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penelitian yang telah dibuat ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi penyempurnaan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 29 Juni 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping loops and a final horizontal stroke.

Waode Radmila

## ABSTRAK

WAODE RADMILA. *Perbandingan Hasil Interferon Gamma Release Assay (Igra) pada Kehamilan dan Pascasalin pada Kelompok Risiko Tinggi Tuberkulosis Paru (dibimbing oleh St. Maisuri T. Chalid, Masita Fujiko, Muh. Nasrum Massi", Isharyah Sunamo, A.Mardiah Tahir, dan Lanny Lisal).*

Penelitian ini bertujuan membandingkan dan menganalisis hasil *interferon gamma release assay* (IGRA) pada kehamilan dan pascasalin pada kelompok risiko tinggi *Tuberkulosis Paru*. Metode penelitian yang digunakan adalah kajian potong lintang. Penelitian dilaksanakan selama Juni 2020-April 2021. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu ibu hamil trimester II pada kelompok risiko tinggi dan kontrol, ibu pascasalin pada kelompok kontrol dan risiko tinggi. Setiap kelompok terdiri dari 30 sampel. Serum dikumpulkan dari semua sampel tes IGRA dilakukan. Kelompok berisiko tinggi didefinisikan sebagai kontak erat 26 bulan antara sampel dan pasien tuberkulosis paru dalam pengobatan atau setelah pengobatan. Pascasalin didefinisikan sebagai periode 4-12 minggu setelah melahirkan. Kehamilan didefinisikan sebagai kehamilan trimester kedua (usia kehamilan 16-24 minggu). Hasil penelitian ini menunjukkan 120 sampel teridentifikasi. Faktor yang berpengaruh signifikan terhadap hasil IGRA adalah usia ( $p=.016$ ); lama kontak dan jenis hubungan ( $p=.001$ ); dan indeks massa tubuh ( $p=.009$ ). Hasil IGRA positif pada kelompok risiko tinggi pasca-salin (40%) lebih banyak dibandingkan hasil IGRA positif pada kelompok hamil risiko tinggi trimester II (26,7). Secara statistik, kami tidak menemukan perbedaan hasil IGRA yang signifikan pada kelompok kontrol dan risiko tinggi pada kehamilan trimester kedua ( $p=.293$ ) dan pasca salin ( $p=.481$ ). Disimpulkan bahwa ampel hasil IGRA pada kelompok risiko tinggi pasca salin lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan trimester II kelompok risiko tinggi, namun secara statistik tidak terdapat korelasi yang signifikan antara hasil IGRA pada kehamilan trimester II dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi tuberculosis paru.

Kata kunci: kelompok risiko tinggi, pascasalin, kehamilan, tuberculosis, paru kehamilan trimester kedua





## ABSTRACT

WAODE RADMILA. *The Comparison of Interferon Gamma Release Assay (IGRA) Result on Pregnancy and Post-Partum in High Risk Groups of Pulmonary Tuberculosis* (supervised by St. Maisuri T. Chalid, Masita Fujiko, Muh. Nasrum Massi, Isharyah Sunarno, A.Mardiah and Lenny Lisal).

The research aims at comparing and analysing the *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) result on the pregnancy and post-partum in the pulmonary tuberculosis high risk groups. The research used the cross-sectional method which was conducted from June 2020 to April 2021. Samples were divided into 4 groups comprising the second-trimester pregnant women in the high risk and control groups, the post-partum women in the high risk and control groups. Each group comprised 30 samples. Serum was collected from all samples. The IGRA test was conducted. The high risk groups were defined as those who had closed contact between the samples and pulmonary patients in  $\geq 6$  months during the treatment or after treatment. The post-partum was defined as the period of 4 – 12 weeks after the delivery. The pregnancy was defined as the second trimester pregnancy (16 – 24 weeks of the gestation). The research result indicates that There are one hundred and twenty samples being identified. The factors which have significant influence on the IGRA results are the age ( $p=.16$ ), contact the duration and relationship types ( $p=.001$ ), and body mass index ( $p=.009$ ). The positive IGRA result in the post-partum high risk groups (40%) is higher than the positive IGRA result in the second trimester pregnant high risk groups (26.7%). Statistically, there is no significant difference of the IGRA result in the control and high risk groups in the second trimester pregnancy ( $p=.293$ ) and post-partum ( $p=.481$ ). It can be concluded that the positive IGRA results in the post-partum high risk groups are higher than the second trimester pregnancy of the high risk groups However, statistically, there is no significant correlation between the IGRA results in the second trimester pregnancy and post-partum in the pulmonic tuberculosis high risk groups.

Key words: high risk group, post-partum, pregnancy, pulmonic tuberculosis, second trimester pregnancy



**DAFTAR ISI**

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vii
<i>ABSTRACT</i>	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ARTI LAMBANG/SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Tuberkulosis	5
B. Tuberkulosis dan Kehamilan	11
C. Interferon Gamma	16
BAB III KERANGKA KONSEP DAN KERANGKA TEORI	18
A. Kerangka Teori	18
B. Kerangka Konseptual	19

C. Definisi Operasional Variabel	20
D. Hipotesis Penelitian	22
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	<b>23</b>
A. Jenis Penelitian	23
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	23
C. Populasi dan Sampel	23
D. Kriteria Sampel	24
E. Cara Pengambilan Sampel	25
F. Perkiraan Besar Sampel	26
G. Pengumpulan Data	27
H. Pengolahan Data	28
I. Penyajian Data	28
J. Bahan dan alat yang digunakan	28
K. Analisis Data	28
L. Aspek Etika Penelitian	29
M. Prosedur Penelitian	30
N. Alur Penelitian	31
O. Jadwal Penelitian	32
P. Personalia Penelitian	32
<b>BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>33</b>
A. Hasil Penelitian	33
B. Pembahasan	37
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>47</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>48</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>52</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
Tabel 5.1.	Karakteristik demografi subyek penelitian	34
Tabel 5.2.	Faktor risiko yang mempengaruhi hasil IGRA pada subyek penelitian	35
Tabel 5.3.	Uji normalitas hasil IGRA pada subyek penelitian	36
Tabel 5.4.	Analisis hasil IGRA pada subyek penelitian	36

## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
Gambar 1.	Pemeriksaan mikroskop elektron dari <i>M.tuberculosis</i>	8
Gambar 2.	Patogenesis Tuberkulosis	11
Gambar 3.	Imunologi Kehamilan	15

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
1.	Naskah penjelasan untuk responden	52
2.	Formular persetujuan mengikuti penelitian	54
3.	Formulir penelusuran ibu hamil dan pasca salin riwayat kontak dengan penderita tuberculosis paru	56
4.	Kuesioner penelitian	57
5.	Rekomendasi persetujuan etik	60

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
BCG	<i>Bacilli Calmette-Guerin</i>
BTA	Basil tahan asam
CD	<i>Cluster Differentiation</i>
CLRs	<i>C-lectin type receptors</i>
Dinkes	Dinas Kesehatan
DTH	<i>Delayed type hypersensitivity</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FcRs	<i>Fc receptors</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IGRA	<i>Interferon Gamma Release Assay</i>
IL-12	<i>Interleukin-12</i>
M.Tb	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>
NLRs	<i>Nucleotide oligomerization domain – like receptors</i>
OAT	Obat anti tuberculosis
PRRs	<i>Pattern recognition receptors</i>
SDGs	<i>Sustainability Development Goals</i>
SRs	<i>Scavenger receptors</i>
TB	Tuberkulosis
Th-1/-2	<i>T helper cell type -1/-2</i>

TLRs

*Toll – like receptors*

TNF

*Tumor necrosis factor*

WHO

*World Health Organization*



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis menempati peringkat ke-10 penyebab kematian tertinggi di dunia berdasarkan data dari WHO tahun 2016 (WHO, 2019). Oleh sebab itu hingga saat ini Tuberkulosis masih menjadi prioritas utama di dunia dan menjadi salah satu tujuan dalam SDGs (*Sustainability Development Goals*). Angka prevalensi Tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2017 sebesar 254 per 100.000 penduduk (Kemenkes RI, 2013).

Berdasarkan data yang diperoleh dari Bidang Bina P2PL Dinas Kesehatan Kota Makassar, kasus baru penderita TB Paru BTA (+) di Puskesmas dan Rumah Sakit tahun 2015 yaitu 1.928 penderita dari 2600 perkiraan sasaran sehingga didapatkan Angka Penemuan Kasus Baru TB BTA (+) yaitu 74,15%. Angka ini meningkat dari tahun 2014 yaitu 73,76% (ditemukan 1.918 penderita dari 2.600 sasaran) dan tahun 2013 yaitu 72,44 % (ditemukan penderita 1.811 dari 2500 sasaran) (Dinkes Kota Makassar, 2016).

Kehamilan merupakan kondisi immunosupresi yang ditandai dengan supresi fisiologi dari respon inflamasi yang bertujuan untuk implantasi embrio. Perubahan yang cepat dari respon inflamasi selama periode

pasca salin dapat menyebabkan infeksi laten bermanifestasi simtomatik. Penyakit infeksi yang disebabkan oleh beberapa mikroba pathogen dan penyakit non infeksi akibat autoimun menunjukkan perburukan kondisi klinis selama periode pasca salin. Penelitian mengenai dasar dari rekonstitusi imun, identifikasi risiko pada perempuan hamil dan menentukan penanda yang membantu menegakkan diagnosis diharapkan dapat mengoptimalkan tatalaksana (Morena M., 2014, Bullarbo, 2018).

Tuberkulosis dalam kehamilan dapat memberikan luaran obstetrik yang buruk yang dipengaruhi oleh tempat infeksi dan usia kehamilan ketika terdiagnosis, yang mana dihubungkan dengan terjadinya persalinan preterm, preeklamsia, berat badan lahir rendah, pertumbuhan janin terhambat, dan meningkatnya mortalitas perinatal (Cunningham,F, 2018, Bates, 2014).

IGRA (*Interferon Gamma Release Assays*) merupakan pemeriksaan darah yang digunakan untuk menentukan tuberkulosis (TB) laten dengan mengukur respon imun individu. Prinsip IGRA ini adalah mendeteksi interferon gamma yang disekresi oleh sel T sebagai respon restimulasi kembali dari antigen spesifik *Mycobacterium tuberculosis* (WHO,2011).

Informasi dan data mengenai infeksi TB laten pada kehamilan itu sendiri masih sedikit tersedia dan menjadi penting untuk diteliti kedepannya. Sehingga Penulis merasa tertarik untuk melakukan

penelitian tentang perbandingan hasil *Interferon Gamma Release Assays* dalam kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi tuberkulosis.

## **B. Rumusan masalah**

Bagaimana perbandingan hasil IGRA pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi TB?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Membandingkan hasil IGRA pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi TB di kota Makassar.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui hasil pemeriksaan IGRA pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi TB di kota Makassar.
- b. Membandingkan hasil pemeriksaan IGRA pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi TB di kota Makassar.
- c. Menganalisis hasil IGRA pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi TB di kota Makassar.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Keilmuan :**

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai hasil pemeriksaan IGRA pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi TB di Kota Makassar.

- b. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian mengenai perubahan status imunologi pada kehamilan dan pasca salin.

2. Manfaat Aplikasi :

- a. Pemeriksaan IGRA dapat digunakan untuk deteksi TB Laten pada kelompok risiko tinggi TB.
- b. Mengetahui pengaruh kehamilan terhadap perubahan status imunologi yang dapat mempengaruhi respon imun tubuh terhadap infeksi TB.
- c. Membantu klinisi untuk memprediksi kemungkinan terjadinya infeksi TB pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi TB.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tuberkulosis**

##### 1. Definisi

Tuberculosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh basil *Mycobacterium tuberculosis (M.Tb)*. Basil ini paling sering menyerang paru – paru (TB pulmoner) tetapi dapat juga menyerang organ lain (TB ekstrapulmoner) seperti otak, ginjal, jantung, usus, tulang, dan kulit (Cunningham,FG., 2018).

##### 2. Epidemiologi

Tuberkulosis menempati peringkat ke-10 penyebab kematian tertinggi di dunia berdasarkan data dari WHO tahun 2016 (WHO, 2019). Oleh sebab itu hingga saat ini Tuberkulosis masih menjadi prioritas utama di dunia dan menjadi salah satu tujuan dalam SDGs (*Sustainability Development Goals*). Angka prevalensi Tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2017 sebesar 254 per 100.000 penduduk. Hal ini menempatkan Indonesia dalam urutan empat teratas negara dengan jumlah penderita TB terbanyak setelah India, Cina, dan Afrika Selatan (Kemenkes RI, 2013, WHO, 2019).

Berdasarkan data yang diperoleh dari Bidang Bina P2PL Dinas Kesehatan Kota Makassar, kasus baru penderita TB Paru BTA (+) di

Puskesmas dan Rumah Sakit tahun 2015 yaitu 1.928 penderita dari 2600 perkiraan sasaran sehingga didapatkan Angka Penemuan Kasus Baru TB BTA (+) yaitu 74,15%. Angka ini meningkat dari tahun 2014 yaitu 73,76% (ditemukan 1.918 penderita dari 2.600 sasaran) dan tahun 2013 yaitu 72,44 % (ditemukan penderita 1.811 dari 2500 sasaran) (Dinkes Kota Makassar, 2016).

### 3. Etiologi

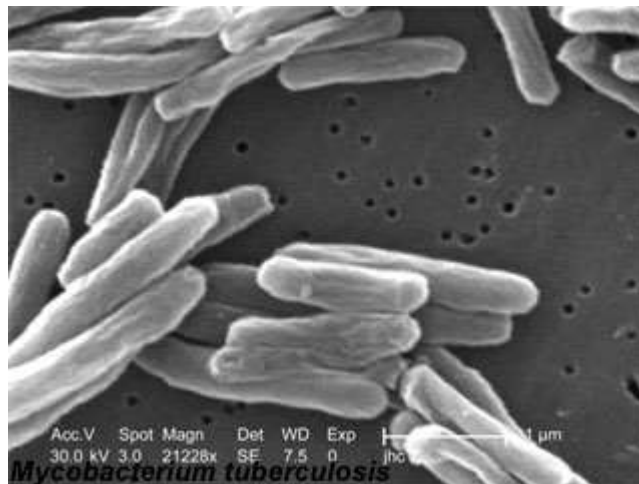
Tuberculosis telah mengenai manusia dari zaman dahulu. Bukti penyakit ini pada tulang belakang ditemukan pada mumi di Mesir beberapa ribu tahun sebelum Masehi dan referensi tentang TB ditemukan pada tulisan – tulisan Babilonia kuno dan Cina. Penelitian genetika molekula terbaru menunjukkan bahwa *Mycobacterium tuberculosis*, penyebab paling umum dari TB pada manusia di seluruh dunia. *Mycobacterium tuberculosis* adalah anggota dari *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) yang meliputi enam spesies yang terkait erat lainnya yaitu: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*, dan *M. canetti*. meskipun semua anggota MTBC adalah patogen obligat dan menyebabkan TB, namun kesemuanya memiliki sifat fenotip dan *host* yang berbeda (Ahmad S, 2010, Knechel N, 2009).

Pada tahun 1868 seorang fisikawan Perancis Jean-Antoine Villemin mengemukakan tentang penyebab infeksi tuberculosis. Beliau menjelaskan tentang transmisi tuberculosis dari manusia ke kelinci, dari

sapi ke kelinci dan dari kelinci ke kelinci. Tetapi beliau tidak dapat menemukan penyebab pasti dari tuberculosis. Empat belas tahun kemudian tepatnya tahun 1882, Robert Koch menemukan *Mycobacterium tuberculosis* sebagai penyebab penyakit tuberculosis. Ia menemukan pula kultur media untuk pertumbuhan kuman ini serta mengemukakan pula pola penyebaran penyakit ini (Knechel N, 2009).

#### 4. Morfologi dan Struktur *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 mm dan panjang 1 – 4 mm. dinding *M. tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60 %). Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* adalah asam mikolat, lilin kompleks (*complex-waxes*), trehalosa dimikolat yang disebut *cord factor*, dan *mycobacterial sulfolipids* yang berperan dalam virulensi. Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan bakteri *M. tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu apabila sekali diwarnai akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam – alcohol (Schluger NW, 2005).



Gambar 1. Pemeriksaan mikroskop electron dari *M. tuberculosis*

(Schluger NW, 2005)

## 5. Patogenesis Tuberkulosis

Tuberculosis adalah penyakit menular dan pasien dengan TB paru merupakan sumber penularan yang terpenting. Risiko infeksi tergantung pada beberapa factor seperti tingkat kemudahan penularan dari sumber penderita, kedekatan kontak, banyaknya basil TB yang dihirup, dan status imunitas seseorang. Infeksi dimulai dengan inhalasi droplet nucleus yang mengandung *M. tuberculosis* yang partikelnya berukuran 1 – 5  $\mu\text{m}$  yang ditularkan saat penderita batuk. Sebagian besar bakteri terbuang oleh silia dari epitel respiratorius, namun terdapat beberapa bakteri yang masuk ke dalam alveolus (Ahmad S, 2010).

Kuman yang masuk ini kemudian difagositosis oleh makrofag yang belum teraktivasi dan dendritic sel melalui interaksi dengan molekul permukaan makrofag yang dikenal dengan *pattern recognition receptors*



(PPRs). PPRs ini terdiri atas *Toll – like receptors* (TLRs), *C-lectin type receptors* (CLRs), *scavenger receptors* (SRs), *immunoglobulin Fc receptors* (FcRs), dan *NOD – like receptors* (NLRs) (Lyadova, I, 2010).

Interaksi antara makrofag dengan basil TB memicu timbulnya reaksi inflamasi dan menyebabkan terbentuknya sitokin dan kemokin dan beberapa sel imun baru seperti neutrofil, monosit, dan limfosit pada daerah fokus infeksi. Kumpulan sel – sel ini mengawali terbentuknya granuloma. Sel dendritic bersama dengan neutrofil akan bermigrasi ke kelenjar limfe dan merangsang terbentuknya respon limfosit T (Ahmad S, 2010).

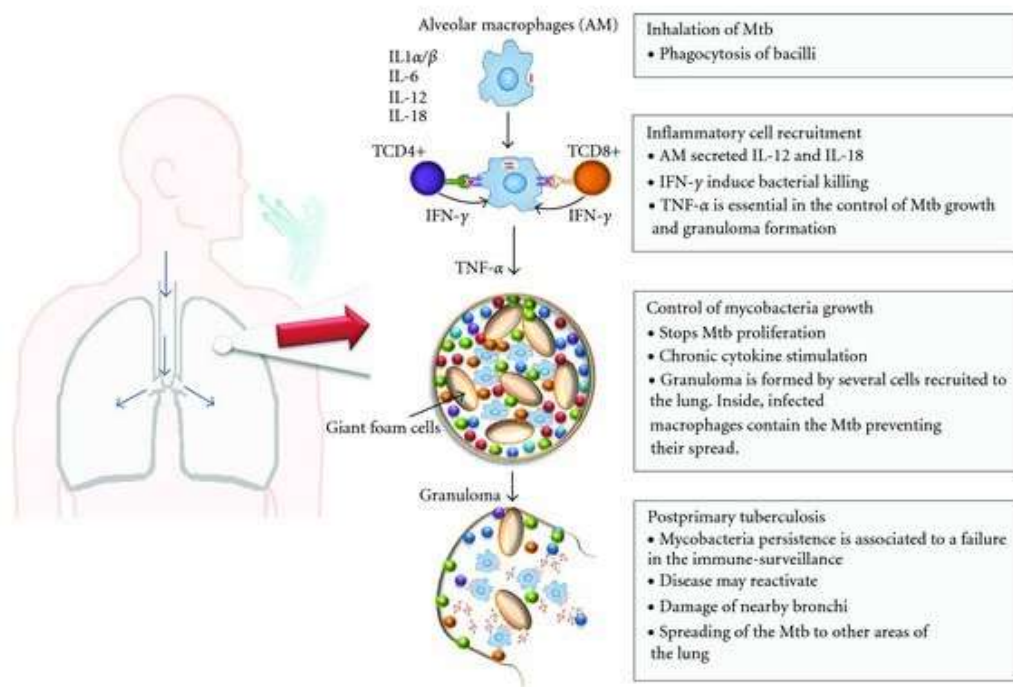
Sel limfosit yang teraktivasi menyebabkan proliferasi sel tersebut. Aktivasi sel T CD4<sup>+</sup> akan berkembang menjadi sel Th1 atau Th2. Hal ini bergantung pada IL-12. Sel Th1 matur akan memproduksi IL-2 yang berperan dalam menstimulasi pertumbuhan sel T dan interferon gamma yang merupakan mediator aktivasi makrofag. Sedangkan sel Th2 akan menghasilkan IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13 yang akan memicu imunitas humoral (Lyadova, I, 2010).

Sel Th1 matur ini akan terus memproduksi kemokin dan efektor sitokin yang akhirnya menyebabkan reaksi hipersensitivitas *delayed-type* (DTH) dan memicu terbentuknya granuloma. Sitokin interferon gamma dan TNF- $\alpha$  akan mengaktifkan makrofag. Makrofag yang teraktivasi ini akan memproduksi molekul bakterisidal seperti reaktif nitrogen dan

oksigen, meningkatkan sekresi mediator inflamasi, memicu timbulnya reaksi inflamasi local dan berperan dalam pembentukan granuloma (Lyadova, I, 2010).

Pembentukan granuloma merupakan suatu cara dari tubuh untuk membatasi penyebaran basil TB. Respon granuloma inilah yang diamati pada individu dengan infeksi TB laten. Granuloma mengandung makrofag, limfosit dan sejumlah kecil neutrofil. Bagian tengah granuloma mengandung makrofag epiteloid, neutrofil, dan *multinucleated giant cell*. Granuloma diyakini dapat menghambat penyebaran infeksi TB dan menjaga bakteri *M. tuberculosis* tetap dalam keadaan dorma (Ahmad, S, 2010).

Jika terjadi keadaan infeksi aktif maka sel imun akan merangsang granuloma untuk bertumbuh dan akhirnya ruptur. Makrofag akan berdiferensiasi menjadi sel epiteloid, sel neutrofil bertambah banyak dan bagian tengah granuloma akan menjadi nekrosis dan dikenal sebagai granuloma kaseosa. Granuloma kaseosa ini bila pecah akan mencapai bronkus dan bila penderita batuk maka akan terbentuk kavitas pada parenkim paru (Lyadova, I, 2010).



Gambar 2. Patogenesis Tuberkulosis (Zuniga, J, 2012)

## B. Tuberkulosis dan Kehamilan

Pengaruh TB pada kehamilan tergantung dari beberapa faktor antara lain: lokasi penyakit (intra atau ekstrapulmonal), usia kehamilan, status gizi ibu, dan ada tidaknya penyakit penyerta (Meiyanti, 2007). Beberapa studi menyatakan terdapat hubungan antara TB dan meningkatnya risiko berat badan lahir rendah, kelahiran preterm, kehidupan perinatal sampai pada kematian bayi. (Lin, HC, 2010). Jika pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) dimulai pada awal kehamilan akan memberikan hasil yang sama seperti pasien yang tidak hamil, tetapi bila diagnosis dan penanganan terlambat terjadi peningkatan angka

morbiditas bayo 4 kali lipat dan peningkatan kelahiran preterm sebesar 9 kali lipat (Warauw, N, 2007).

Selama kehamilan dapat terjadi transmisi basil TB ke janin. Transmisi terjadi secara limfatik maupun hematogen. Janin dapat terinfeksi melalui darah yang berasal dari infeksi plasenta melalui vena umbilikalis atau aspirasi cairan amnion. Komplikasi seperti ini jarang terjadi. TB yang terjadi disebut sebagai TB kongenital. Deteksi TB pada ibu merupakan hal penting untuk pemberian pengobatan adekuat sehingga risiko serius yang terjadi pada janin dan bayi baru lahir dapat diminimalisir (Meiyanti, 2007).

### **1. Gejala Klinis**

Sebagian besar pasien tuberculosis paru dengan kehamilan tidak menunjukkan kelainan yang mencurigakan sehingga pasien tidak menyadari penyakit tersebut. Gejala klinis yang terbanyak ditemukan adalah batuk/batuk darah, demam, lemah lesu, nyeri dada, sesak nafas, keringat malam, nafsu makan menurun, dan penurunan berat badan (Warauw, N, 2007).

Keluhan – keluhan tersebut di atas sama dengan keluhan – keluhan pasien tuberculosis paru tanpa kehamilan. Begitu juga dengan kelainan pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya ronkhi terutama di apeks paru. Seringkali malah tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan paru. Sekitar 14 % pasien tuberculosis paru yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan kultur bakteri tidak menunjukkan kelainan pada rontgen

parunya (Warauw, N., 2007). Ditambah lagi ibu hamil yang menderita tuberculosis harus menunda pemeriksaan rontgen dada dikarenakan kehamilannya. Pemeriksaan sputum juga terkadang sulit dilakukan (Ormerod, P., 2013).

## 2. Diagnosis

Diagnosis TB pada kehamilan sama dengan TB tanpa kehamilan. Diagnosis mungkin terlambat ditegakkan karena manifestasi klinis yang tidak khas, tertutup oleh gejala – gejala pada kehamilan. Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti tes tuberculin, sputum BTA, dan kultur (Warauw, N., 2007).

## 3. Sistem Imun dalam Kehamilan

Perubahan sistem imun selama kehamilan dijadikan suatu alasan mengapa ibu hamil memiliki kondisi yang lebih rentan terhadap suatu infeksi. Selama kehamilan terjadi perubahan hormon yang dramatis dan kadarnya menjadi lebih tinggi dibanding kondisi tidak hamil. Interaksi antara hormon seks dan sistem imun bersifat kompleks dan multifaktorial dan mempengaruhi banyak sistem organ (Kourtis, AP., 2014).

Estradiol pada manusia dapat meningkatkan beberapa aspek imunitas bawaan dan respon imun adaptif baik itu humoral maupun *cell-mediated*. Secara umum, konsentrasi estradiol yang rendah akan meningkatkan respon CD4<sup>+</sup> dari sel *T-helper type 1* (Th-1) dan respon imun *cell-mediated* dan konsentrasi estrogen yang tinggi akan

meningkatkan respon  $CD4^+$  dari sel *T-helper type 2* (Th-2) dan respon imun humoral. Kadar progesterone dapat menekan respon imun maternal dan mengakibatkan perubahan keseimbangan respon antara Th1 dan Th2. Mekanisme keseimbangan estrogen dan progesterone dalam mempengaruhi system imun sudah diteliti secara *in vitro* tetapi belum pada manusia. Imunitas bawaan (aktifitas fagosit, ekspresi  $\alpha$ -defensin, neutrofil, monosit, dan sel dendritik) cenderung meningkat dan dipertahankan selama kehamilan khususnya pada trimester kedua dan ketiga, sedangkan kadar  $CD3^+$  limfosit T ( $CD4^+$  dan  $CD8^+$ ) cenderung menurun sejalan dengan perubahan respon Th1 dan Th2 akibat efek estrogen dan progesterone selama kehamilan. Kadar beberapa sitokin juga mengalami perubahan. Kadar interferon gamma, *monocyte chemoattractant protein 1*, dan eotaxin mengalami penurunan selama kehamilan, sedangkan kadar TNF- $\alpha$ , IL-10, dan *granulocyte colony stimulating factor* mengalami peningkatan selama kehamilan (Kourtis, AP., 2014).

Sistem imun dalam kehamilan menjadi suatu factor penting untuk melindungi ibu dari bahaya infeksi lingkungan di sekitarnya juga mencegah bayi mengalami gangguan bahkan kematian selama kehamilan. Beberapa ahli mengeluarkan pendapat bahwa tidak terjadi penekanan system imun selama kehamilan walaupun terdapat sejumlah factor yang dapat menekan system imun selama kehamilan seperti progesteron yang dikenal bersifat supresi/menekan system imun alami

melainkan yang terjadi adalah suatu perubahan system imun yang termodulasi yang berguna untuk melindungi ibu dan janin selama kehamilan yang berubah sesuai usia kehamilan (Mor, G., 2010).

Pada trimester pertama dimana terjadi perusakan lapisan epitel uterus serta kerusakan jaringan endometrial oleh blastokis yang akan berimplantasi serta pembentukan plasenta pada tahap berikutnya mengakibatkan terjadinya kematian sel di uterus sehingga dibutuhkan suatu proses inflamasi untuk memperbaiki epitel uterus dan mengeluarkan debris-debris sel dari dalam uterus. Keadaan ini mengakibatkan ibu hamil merasa sakit pada tubuhnya dikarenakan tubuhnya berusaha untuk melawan dan beradaptasi dengan kehadiran bakal janin. Respon inflamasi yang terjadi ini menjadi alasan mengapa terjadi *morning sickness* pada ibu hamil di trimester pertama. Selanjutnya, trimester pertama kehamilan ini dikenal sebagai suatu kondisi proinflamasi (Mor, G., 2010).



Gambar 3. Imunologi kehamilan (Creasy, Robert, 2014)

Fase imunologi kedua dalam kehamilan dikenal dengan fase anti inflamasi dimana pada trimester kedua ini merupakan waktu yang optimal bagi ibu dan juga bayi sebab saat ini terjadi pertumbuhan dan perkembangan janin. Terjadi simbiosis antara ibu, janin, dan plasenta. Ibu

juga sudah tidak mengalami keluhan muntah atau demam seperti halnya pada trimester pertama kehamilan (Mor, G., 2010).

Trimester ketiga merupakan suatu kondisi pro inflamasi kembali dalam kehamilan seperti halnya trimester pertama sebab pada masa ini akan terjadi suatu proses persalinan dimana keadaan pro inflamasi ini akan memicu terjadinya kontraksi pada uterus yang akhirnya akan menyebabkan lahirnya janin dan plasenta. Maka disimpulkan bahwa pada kehamilan terjadi perubahan sistem imun pro inflamasi maupun anti inflamasi tergantung pada tingkatan usia kehamilan. (Mor, G. 2010)

### **C. Interferon Gamma**

Interferon adalah suatu senyawa glikoprotein multifungsi yang disintesis dan disekresi oleh sel tubuh akibat berbagai rangsangan untuk berperan dalam mekanisme pertahanan antiviral, regulasi pertumbuhan sel, dan aktivasi respon imun. Sel tubuh pejamu menghasilkan interferon untuk menghambat secara langsung replikasi virus atau bakteri dan kemudian mengeliminasinya. Interferon telah lama diketahui berperan penting dalam respon imun pejamu terhadap infeksi *M. tuberculosis*. namun baru satu dekade terakhir ini interferon dikenal luas sebagai komponen utama dalam mekanisme respon imun alami pada infeksi mikrobakteria (Cooper, AM., 2011).

Berdasarkan sifatnya terhadap antigen, interferon manusia terbagi menjadi 3 tipe utama yaitu  $\alpha$  (diproduksi leukosit),  $\beta$  (diproduksi fibroblast), dan  $\gamma$  (diproduksi limfosit T). Interferon  $\alpha$  dan  $\beta$  struktur dan fungsinya



serupa yang selanjutnya disebut interferon tipe I. Interferon  $\gamma$  mempunyai reseptor berbeda dan secara fungsional yang berbeda dengan interferon  $\alpha$  dan  $\beta$ , yang selanjutnya disebut interferon tipe II (Duggan, DB., 2004).

Meskipun banyak sitokin yang terlibat pada respon terhadap TB, interferon gamma memainkan peran kunci dalam meningkatkan efek limfosit T terhadap makrofag alveolar. Pentingnya interferon gamma dalam respon imun terhadap mikrobakteria telah ditunjukkan dengan adanya peningkatan kerentanan, beratnya penyakit, dan prognosis yang buruk pada individu dengan defisiensi/defek interferon gamma (Ottenhoff, TH., 2002).

Berbagai penelitian yang menghubungkan produksi sitokin dengan progresi penyakit TB menyimpulkan bahwa produksi interferon gamma cenderung meningkat pada kasus TB yang ringan dan menurun pada kasus TB yang berat (Vindrayani, M., 2006). Pada individu yang sehat, ekspresi interferon gamma muncul segera setelah infeksi, dan ekspresinya semakin kuat berbanding lurus dengan besarnya resistensi terhadap infeksi simtomatik. Beberapa penelitian memperlihatkan perbedaan kadar serum interferon gamma antara penderita TB paru dengan orang sehat, yaitu pada penderita TB paru terjadi penurunan kadar interferon gamma yang secara statistik signifikan (Widjaja, JT., 2010). Cara kerja interferon gamma adalah mengukur reaksi imun dari individu yang terinfeksi *M. tuberculosis* dimana limfosit dari individu ini akan melepaskan interferon gamma ketika bereaksi dengan antigen dari *M.tuberculosis* (Center for Disease Control, 2011).