

**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

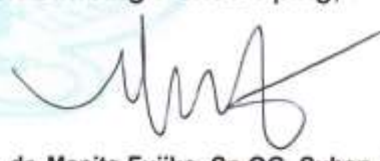
Menyetujui

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 penyejuk 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 ≥ 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 |
| BAB IV METODE PENELITIAN | 23 |
| 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 |
| BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN | 33 |
| A. Hasil Penelitian | 33 |
| B. Pembahasan | 37 |
| BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN | 47 |
| DAFTAR PUSTAKA | 48 |
| LAMPIRAN | 52 |

DAFTAR TABEL

| Nomor | | Halaman |
|--------------|---|----------------|
| 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

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

DAFTAR LAMPIRAN

| Nomor | | Halaman |
|--------------|---|----------------|
| 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

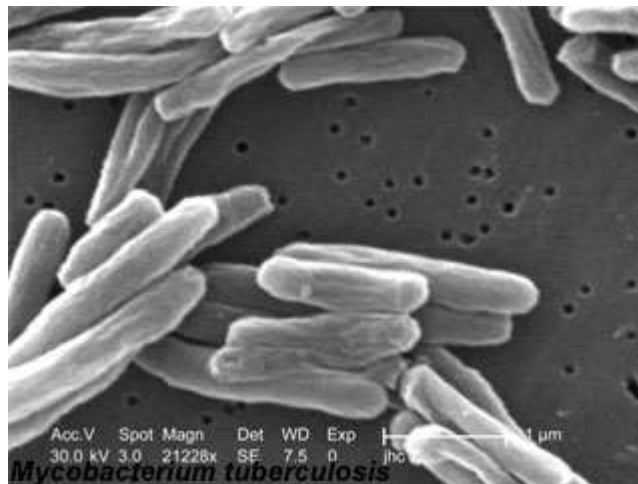
Tuberculosis telah mengenai manusia dari zaman dahulu. Bukti penyakit ini pada tulang belakang ditemukan pada mumi di Mesir beberapa ribu tahun sebelum Masehi dan referensi tentang TB ditemukan pada tulisan – tulisan Babilonia kuno dan Cina. Penelitian genetika molekula terbaru menunjukkan bahwa *Mycobacterium 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 μm 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).

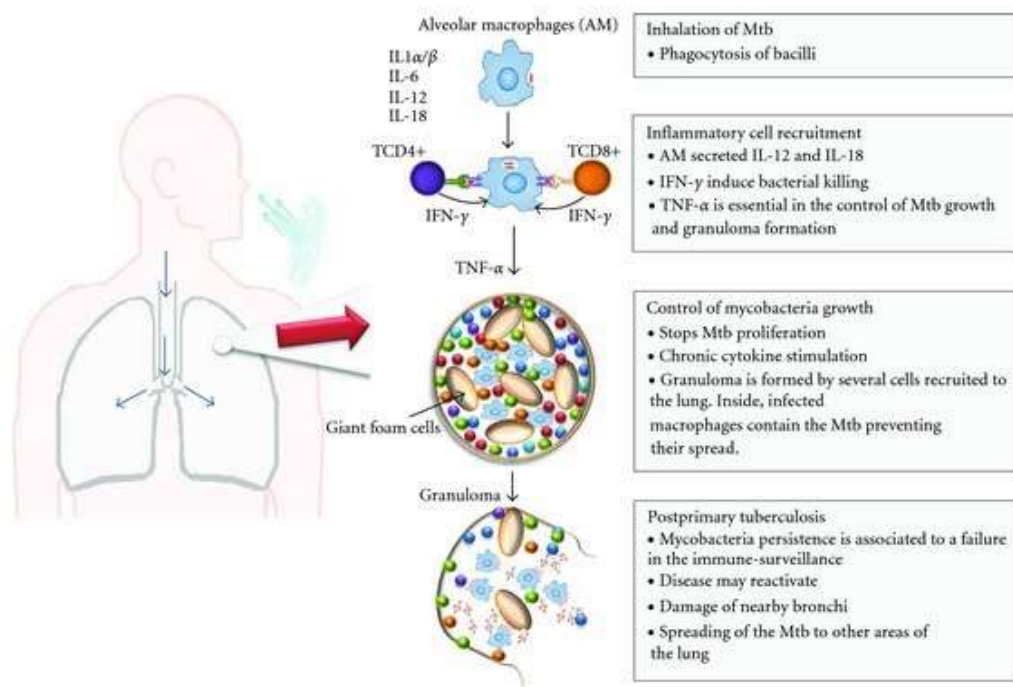
Sel limfosit yang teraktivasi menyebabkan proliferasi sel tersebut. Aktivasi sel T CD4⁺ akan berkembang menjadi sel Th1 atau Th2. Hal ini bergantung pada IL-12. Sel Th1 matur akan memproduksi IL-2 yang berperan dalam menstimulasi pertumbuhan sel T dan interferon gamma yang merupakan mediator aktivasi 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- α 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).

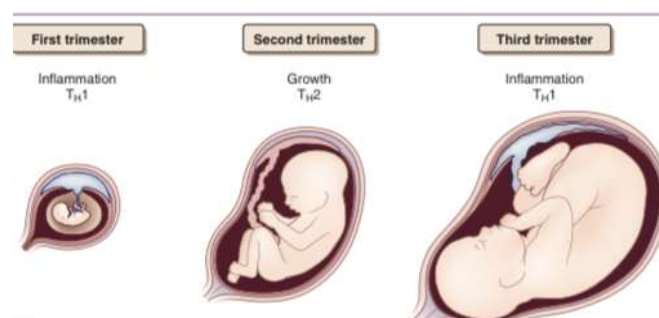
Estradiol pada manusia dapat meningkatkan beberapa aspek imunitas bawaan dan respon imun adaptif baik itu humoral maupun *cell-mediated*. Secara umum, konsentrasi estradiol yang rendah akan meningkatkan respon CD4⁺ dari sel *T-helper type 1* (Th-1) dan respon imun *cell-mediated* dan konsentrasi estrogen 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 α -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- α , 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 mengeliminasi. 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 α (diproduksi leukosit), β (diproduksi fibroblast), dan γ (diproduksi limfosit T). Interferon α dan β struktur dan fungsinya

serupa yang selanjutnya disebut interferon tipe I. interferon γ mempunyai reseptor berbeda dan secara fungsional yang berbeda dengan interferon α dan β , yang selanjutnya disebut interferon tipe II (Duggan, DB., 2004).

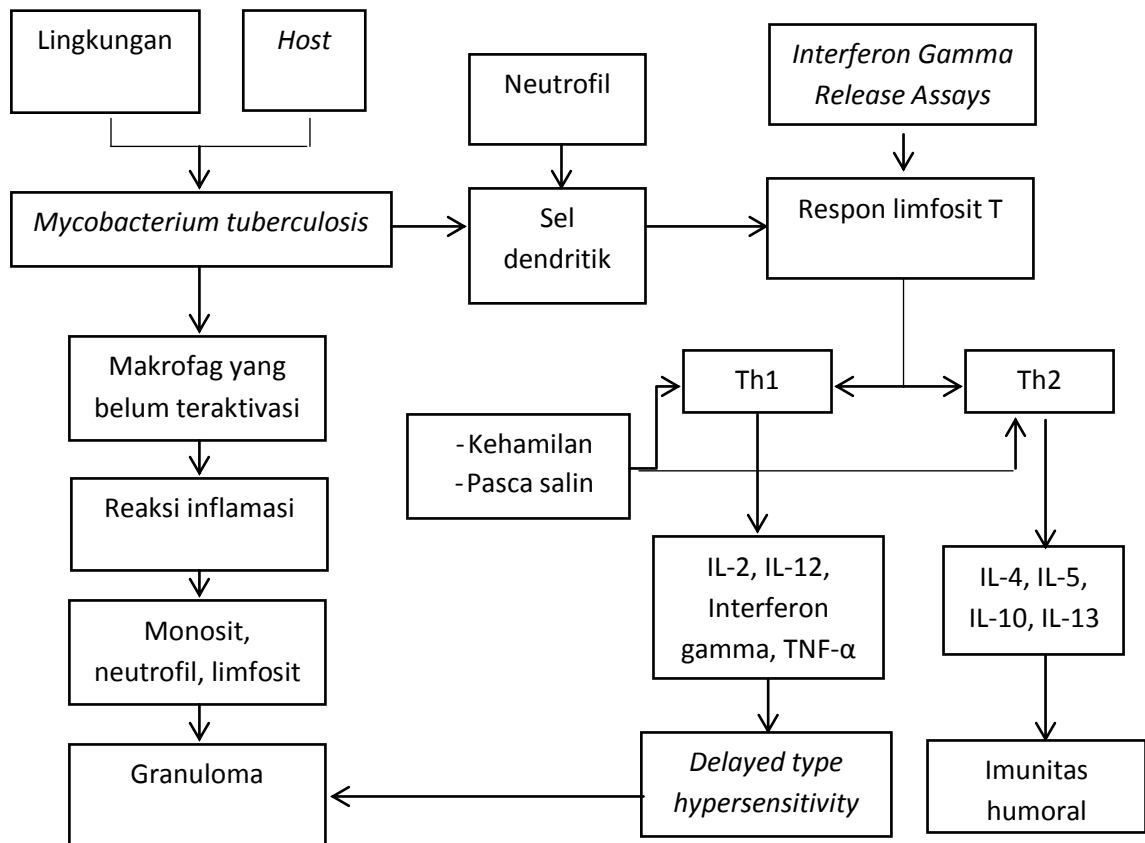
Meskipun banyak sitokin yang terlibat pada respon terhadap TB, interferon gamma memainkan peran kunci dalam meningkatkan efek limfosit T terhadap makrofag alveolar. Pentingnya interferon gamma dalam respon imun terhadap mikrobakteria telah ditunjukkan dengan adanya peningkatan kerentanan, beratnya penyakit, 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).

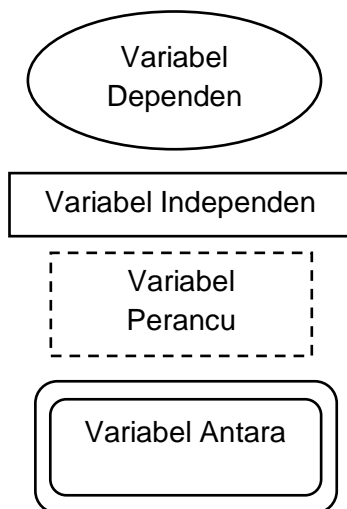
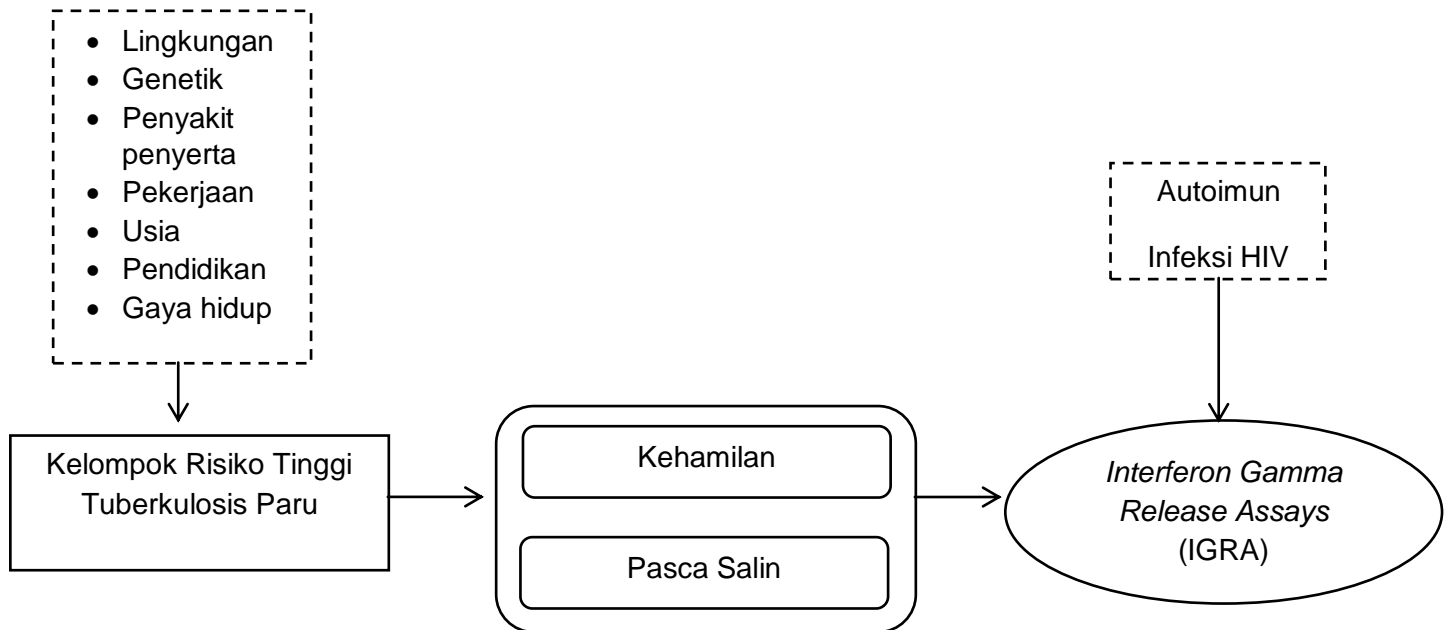
BAB III

KERANGKA KONSEP DAN KERANGKA TEORI

A. Kerangka Teori



B. Kerangka Konseptual



C. Definisi Operasional Variabel

| No | Variabel | Definisi Operasional | Cara | Pengukuran | Alat | Skala |
|----|---------------------|--|-----------|------------|------|---|
| 1. | Usia (kategorik) | Usia pasien saat datang ke poliklinik sesuai tanggal lahir yang tertera pada kartu identitas dalam satuan tahun dengan pembulatan angka ke bawah jika lebih bulan dalam usia kurang dari 6 bulan, dan pembulatan ke atas jika lebih dari sama dengan 6 bulan. Untuk usia < 35 tahun termasuk dalam kelompok risiko rendah, dan usia ≥ 35 tahun termasuk dalam kelompok risiko tinggi. | anamnesis | PPDS Obgin | | Kategorik (1) risiko tinggi (0) risiko rendah |
| 2. | Usia kehamilan | Usia kehamilan dikelompokkan berdasarkan rumus Naegele. Sampel dalam penelitian ini adalah kehamilan trimester kedua. | anamnesis | PPDS Obgin | | |
| 3. | Paritas (kategorik) | Paritas adalah keadaan melahirkan anak baik hidup ataupun mati, tetapi bukan aborsi, tanpa melihat jumlah anak. Dikelompokkan berdasarkan jumlah persalinan, 1 (nulipara) dan >1 (multipara). Pada subyek penelitian hamil trimester kedua, dikelompokkan berdasarkan jumlah kehamilan, 1(Nuligravida) dan >1 (multigravida.) | anamnesis | PPDS Obgin | | Kategorik (2) Multipara/Multigravida (1) Nulipara/Nuligravida |
| 4. | Pasca Salin | Pasca salin adalah kelompok ibu yang telah melahirkan <12 minggu. | Anamnesis | PPDS Obgin | | |

| | | | | | |
|----|---|--|-----------------------|-------------------------|---|
| 5. | Kelompok risiko tinggi Tuberkulosis Paru | Ibu hamil dan pasca salin yang tinggal serumah dengan penderita TB aktif selama > 6 bulan. | Anamnesis | PPDS Obgin | |
| 6. | Hubungan keluarga dengan penderita | Merupakan hubungan pasien dengan penderita TB paru. Hubungan dekat bila hubungan keluarga adalah suami dan orangtua. Hubungan tidak dekat bila hubungan keluarga mertua, ipar, dan kakak. | Anamnesis | PPDS Obgin | Kategorik (2)Dekat (1)Tidak dekat |
| 7. | <i>Interferon Gamma Release Assays (IGRA)</i> | Pemeriksaan kadar interferon gamma dalam serum darah sampel dengan teknik ELISA. Hasil tes dikatakan positif apabila kadar IFN- γ setelah distimulasi oleh antigen TB dikurangi dengan kontrol negatif hasilnya $\geq 0,35$ IU/ml dan $\geq 25\%$ dari kontrol negatif. Hasil tes dikatakan tidak dapat ditentukan apabila kontrol negatif $\geq 8,0$ IU/ml atau kontrol positif $< 0,5$ IU/ml. | Quantiferon TB - Gold | Petugas laboratorium PK | Kategorik (2)Indeterminate (1)Positif (0)Negatif |

1. Tingkat Pendidikan

Merupakan status pendidikan terakhir yang telah ditempuh dan telah dinyatakan lulus.

2. Pekerjaan

Merupakan pekerjaan yang dijalani pasien saat ini sebagai ibu rumah tangga yang dikategorikan sebagai kelompok tidak bekerja,

duk kelompok yang dikategorikan bekerja yaitu karyawan swasta, wiraswasta, dan pegawai negeri sipil.

3. Status Gizi

Penilaian status gizi berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT). Klasifikasi status gizi berdasarkan IMT untuk orang Asia yaitu gizi kurang jika $IMT < 18,5 \text{ kg/m}^2$, gizi baik (normal) jika $IMT 18,5 - 24,9 \text{ kg/m}^2$, gizi lebih (*overweight*) jika $IMT 25 - 29,9 \text{ kg/m}^2$, dan obesitas jika $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (ACOG, 2013).

4. Hubungan dengan Penderita

Status hubungan responden dengan penderita TB aktif yang kontak dengan responden.

5. Riwayat Kontak

Hubungan kontak serumah antara individu sehat dengan penderita TB aktif dalam kurun waktu ≥ 6 bulan.

6. Penderita TB Aktif

Penderita yang terinfeksi *M. tuberculosis* yang sedang atau telah mendapatkan terapi obat anti tuberkulosis (OAT).

D. Hipotesis Penelitian

Pada kondisi pasca salin terjadi peningkatan hasil *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) dibandingkan pada kehamilan pada kelompok risiko tinggi Tuberkulosis paru.

BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan menggunakan desain penelitian potong lintang/*cross-sectional* dengan membandingkan hasil IGRA pada kehamilan dan pasca salin.

B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS jejaring pendidikan, Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar (BBKPMM), dan Puskesmas di kota Makassar yaitu Puskesmas Jumpang Baru, Puskesmas Kassi-Kassi, Puskesmas Mamajang, Puskesmas Pertiwi, Puskesmas Cendrawasih, Puskesmas Makkasau, dan Puskesmas Dahlia . Sampel penelitian dikumpulkan di laboratorium Nehri Universitas Hasanuddin Makassar untuk dilakukan pemeriksaan *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA). Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Juni 2020 sampai jumlah sampel tercukupi.

C. Populasi dan Sampel

1. Populasi

Populasi penelitian adalah ibu hamil dan pasca salin yang dicurigai menderita TB laten yang datang ke poliklinik Obgin, puskesmas, atau ke ruang bersalin di rumah sakit atau puskesmas tempat penelitian

atau yang ditemukan melalui penelusuran keluarga dari penderita TB paru aktif.

2. Sampel

Sampel adalah subyek (pasien) yang memenuhi kriteria pemilihan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dan terpilih sebagai subyek yang akan diteliti dan telah menandatangani *informed consent*. Sampel diperoleh secara *consecutive non probability sampling*, yaitu semua subyek yang memenuhi kriteria pemilihan secara berurutan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.

D. Kriteria Sampel

1. Kriteria Inklusi:

- Bersedia ikut serta dalam kegiatan penelitian dan menandatangani surat persetujuan penelitian.
- Ibu hamil yang telah terkonfirmasi hamil dengan usia kehamilan 18-25 minggu.
- Ibu < 12 minggu pasca salin.
- Riwayat kontak serumah dengan penderita TB paru aktif lebih dari 6 bulan.

2. Kriteria Eksklusi

- Pernah atau sedang dalam pengobatan TB.

- Pasien dengan riwayat menderita penyakit autoimun, keganasan, sistemik, ataupun koinfeksi lainnya.
- Sampel darah lisis berat, tumpah, tidak cukup.
- Berpartisipasi dalam penelitian klinis lain.

3. Kriteria Pengunduran Diri (*Drop Out*)

- Data tidak lengkap dan tidak mengikuti seluruh prosedur.
- Mengundurkan diri dengan alasan tertentu.

E. Cara Pengambilan Sampel

Cara pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan secara *consecutive non probability sampling* yaitu semua subyek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan sampel dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subyek yang dibutuhkan terpenuhi. Sampel dapat diperoleh melalui penelusuran keluarga dari penderita TB yang sedang hamil dan pasca salin yang tinggal serumah atau yang memiliki kontak erat dengan penderita TB seperti kontak di lingkungan kerja dan tetangga di lingkungan sekitar rumah penderita TB. Penderita TB positif ini diperoleh melalui penelusuran data rekam medik pada rumah sakit, balai paru, dan puskesmas tempat penelitian. Sampel ibu hamil dan pasca salin yang memiliki riwayat kontak dengan penderita TB diperoleh melalui penelusuran kuesioner. Sampel juga diperoleh dari ibu hamil dan pasca salin yang datang memeriksakan diri di poliklinik Obgin atau ibu hamil

yang datang bersalin di rumah sakit atau puskesmas yang memiliki riwayat kontak dengan penderita TB. Untuk sampel kontrol diperoleh dari ibu hamil yang datang memeriksakan diri di poliklinik Obgin rumah sakit atau puskesmas dan ibu pasca salin (<12 minggu) yang tidak memiliki riwayat kontak dengan penderita TB. Seluruh sampel maupun kontrol harus menandatangani surat persetujuan penelitian sebelum dijadikan sampel penelitian.

F. Perkiraan Besar Sampel

Semua anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian ini dengan menandatangani surat persetujuan. Besarnya sampel pada penelitian ini besar sampel pada masing – masing kelompok ditentukan dengan menggunakan rumus:

$$n1 = n2 = \frac{\{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2})^2\}}{(P1 - P2)^2}$$

$$n1 = \frac{\{1,96\sqrt{2 \times 0,325 \times 0,675} + 0,84\sqrt{0,5 \times 0,5 + 0,15 \times 0,85}\}^2}{(0,50 - 0,15)^2}$$

$$n1 = 27$$

Keterangan :

n1 = n2 : besar sampel

$Z\alpha$: deviat baku alfa, $\alpha = 0,05$, $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$: deviat baku beta, $\beta = 0,20$, $Z\beta = 0,84$

P_2 : Proporsi yang dipakai sebesar 0.15 (15.0%)

Q_2 : $1-P_2=0,85$

P_1 : Proporsi yang dipakai sebesar 0,50 (50%)

Q_1 : $1-P_1=0,5$

P : Proporsi total = $(P_1+P_2)/2 = 0,325$

Q : $1-P = 0,675$

Berdasarkan jumlah sampel minimal yang diperoleh sebesar 27 sampel per kelompok. Dengan memperhitungkan angka *drop out* sebesar 10 %, maka diperlukan besar sampel 30 orang per kelompok.

G. Pengumpulan Data

Dalam penelitian ini digunakan data primer yang diperoleh dengan menggunakan kuesioner pada lembar yang telah disediakan, kemudian catat hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan kadar *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) dengan metode ELISA.

H. Pengolahan Data

Setelah dilakukan pengumpulan dan pencatatan data primer, data yang diperoleh diorganisasikan dan diolah dengan menggunakan program komputer SPSS 25.0, Microsoft Excel dan Microsoft Word.

I. Penyajian Data

Data yang telah diolah akan disajikan dalam bentuk tabel dan uraian untuk menggambarkan data demografi dan hasil IGRA pada sampel penelitian untuk membandingkan hasil IGRA pada kelompok ibu hamil dan pasca salin sehubungan dengan adanya mekanisme rekonstitusi imun.

J. Bahan dan alat yang digunakan

- a. Surat Persetujuan mengikuti penelitian
- b. Lembar Kuisisioner
- c. Alat tulis
- d. Alat pengambil darah
- e. Label
- f. Kit ELISA IGRA

K. Analisis Data

Data yang terkumpul kemudian dianalisis dengan menggunakan program SPSS. Data diolah secara statistik sesuai skala ukur dan tujuan

khusus penelitian. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Chi-Square* untuk membandingkan hasil IGRA pada kehamilan dan pasca salin.

L. Aspek Etika Penelitian

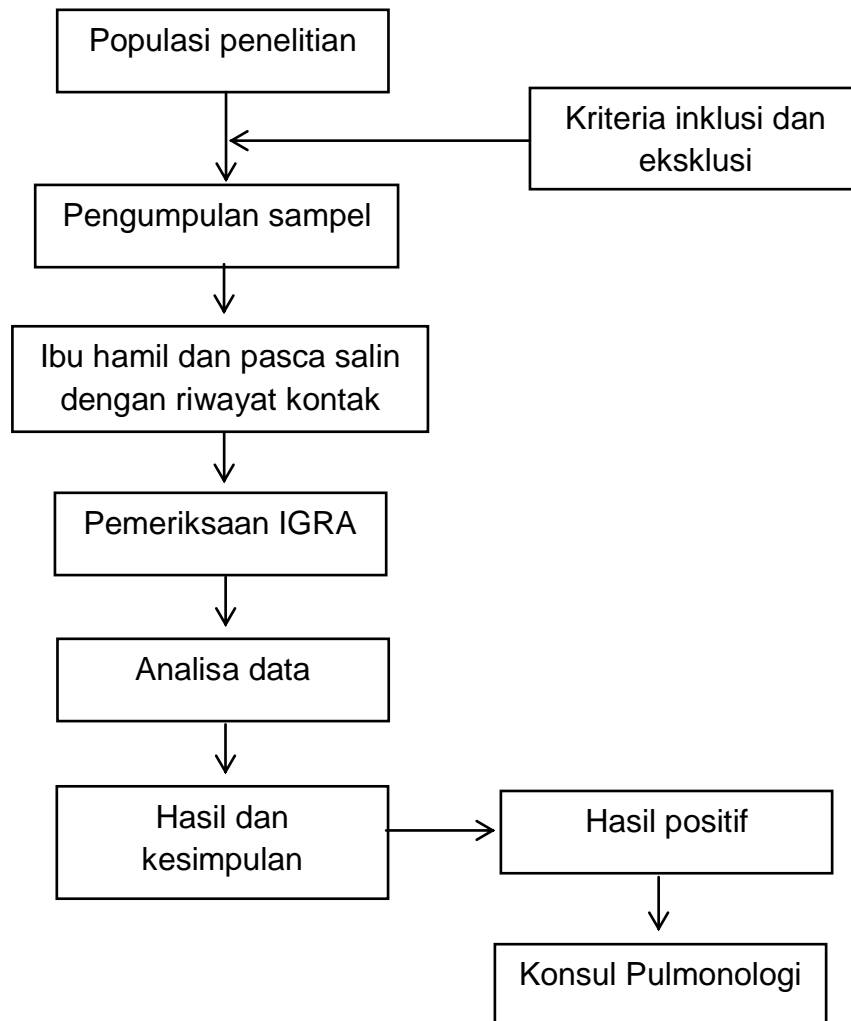
Peneliti telah meminta keterangan kelayakan etik dari Komite Etik Penelitian Biomedis Pada Manusia Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Kepada setiap subyek yang diikuti dalam penelitian ini:

- a. Diberikan penjelasan latar belakang, maksud dan tujuan penelitian ini
- b. Diberikan kebebasan untuk memilih apakah bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak
- c. Diberikan kesempatan untuk bertanya tentang penelitian ini dan segala sesuatu yang berhubungan dengan penelitian ini.
- d. Kepada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta untuk mengisi dan menandatangani surat persetujuan.
- e. Tetap lebih mengutamakan pelayanan dengan selalu mengindahkan tata cara etik yang berlaku.
- f. Semua biaya pemeriksaan ditanggung oleh peneliti.
- g. Segala sesuatu tentang hasil pemeriksaan dijamin kerahasiaannya, namun pasien diberikan akses untuk mengetahui hasil pemeriksaan dirinya.

M. Prosedur Penelitian

- a. Dilakukan anamnesis terhadap ibu yang bersedia mengikuti penelitian ini dan telah mengisi surat persetujuan, data dicatat dalam lembar kuisioner.
- b. Dilakukan pencatatan identitas penderita: nama, umur, pekerjaan, riwayat penyakit, alamat dan nomor telepon, umur kehamilan, lama kontak dengan penderita TB, hubungan dengan penderita TB.
- c. Dilakukan pemeriksaan fisik umum dan tanda-tanda vital yang meliputi : tekanan darah, nadi, pernafasan dan suhu. Dilakukan juga pemeriksaan thorax baik inspeksi, palpasi, perkusi, dan auskultasi untuk menyingkirkan adanya kemungkinan penyakit paru, pengukuran berat badan dan tinggi badan untuk menentukan indeks massa tubuh (IMT).
- d. Sampel darah vena diambil sebanyak 5 cc kemudian dimasukkan ke dalam tabung darah. Beri label setiap tabung kemudian sampel dibawa ke laboratorium RS Universitas Hasanuddin.

N. Alur Penelitian



O. Jadwal Penelitian

| | |
|--------------------------|-------------|
| Persiapan | : 2 minggu |
| Pengumpulan sampel | : 30 minggu |
| Pengolahan data | : 2 minggu |
| Penulisan pelaporan | : 2 minggu |
| Seminar hasil penelitian | : 2 minggu |

P. Personalia Penelitian

| | |
|----------------------|---|
| Pelaksana | : dr. Waode Radmila |
| Pembantu pelaksana | : Sejawat PPDS Obgin FK-UNHAS |
| Pembimbing pertama | : Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG, Subsp. KFM |
| Pembimbing kedua | : Dr. dr. Masita Fujiko, Sp.OG, Subsp. KFM |
| Pembimbing ketiga | : Prof. dr. Muhammad Nasrum Massi, Ph.D |
| Pembimbing statistik | : Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM |

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juni 2020 – April 2021 pada ibu hamil dan pasca salin pada Rumah Sakit jejaring Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Puskesmas di Kota Makassar serta berdasarkan data *sharing* dari penelitian serupa, sebanyak 120 orang memenuhi kriteria inklusi. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 30 subyek penelitian ibu hamil pada trimester kedua dengan riwayat kontak erat pada penderita TB paru aktif, 30 subyek penelitian sebagai kontrol yaitu ibu hamil trimester kedua tanpa riwayat kontak erat pada penderita TB paru aktif, 30 subyek penelitian ibu pasca salin dengan riwayat kontak erat pada penderita TB paru aktif, dan 30 subyek penelitian sebagai kontrol yaitu ibu pasca salin tanpa riwayat kontak dengan penderita TB paru aktif. Karakteristik sampel yang dianalisis meliputi umur, status pendidikan, pekerjaan, status gizi, paritas, umur kehamilan, durasi pasca salin, riwayat imunisasi BCG, hubungan dengan penderita dan lama kontak.

Karakteristik dasar sampel penelitian diperoleh dari nilai deskripsi statistik yang ditampilkan dalam nilai rata-rata dan persentase dari masing-masing variabel pada kelompok ibu hamil dan pasca salin dengan

riwayat kontak penderita TB paru aktif dan kelompok ibu hamil dan pasca salin tanpa riwayat kontak dengan penderita TB paru aktif.

Tabel 5.1 : Karakteristik demografi subyek penelitian

| Variabel | Hamil Trimester Kedua | | | | Nilai p ¹ | Pasca Salin | | | | Nilai p ² | Jumlah | | Nilai p ³ |
|------------------------------|-----------------------|------|------------------------|------|----------------------|-----------------------|------|------------------------|------|----------------------|--------|------|----------------------|
| | Kontak ^(a) | | Kontrol ^(b) | | | Kontak ^(c) | | Kontrol ^(d) | | | n | % | |
| | n | % | n | % | | n | % | n | % | | | | |
| Pekerjaan | | | | | | | | | | | | | |
| Bekerja | 5 | 16,7 | 7 | 23,3 | 0,757 | 1 | 3,3 | 4 | 13,3 | 0,353 | 17 | 14,2 | 0,346 |
| Tidak bekerja | 25 | 83,3 | 23 | 76,7 | | 29 | 96,7 | 26 | 86,7 | | 103 | 85,8 | |
| Pendidikan | | | | | | | | | | | | | |
| Tinggi | 27 | 90 | 19 | 63,3 | 0,033 | 27 | 90 | 21 | 70 | 0,107 | 94 | 78,3 | 0,067 |
| Rendah | 3 | 10 | 11 | 36,7 | | 3 | 10 | 9 | 30 | | 26 | 21,7 | |
| Paritas | | | | | | | | | | | | | |
| Nuli | 15 | 50 | 16 | 53,3 | 1,000 | 18 | 60 | 10 | 33,3 | 0,070 | 59 | 49,2 | 0,162 |
| Multi | 15 | 50 | 14 | 46,7 | | 12 | 40 | 20 | 66,7 | | 61 | 50,8 | |
| Riwayat Imunisasi BCG | | | | | | | | | | | | | |
| Ya | 30 | 100 | 29 | 96,7 | 1,000 | 29 | 96,7 | 30 | 100 | 1,000 | 118 | 98,3 | 0,565 |
| Tidak | 0 | 0 | 1 | 3,3 | | 1 | 3,3 | 0 | 0 | | 12 | 1,7 | |
| Riwayat merokok | | | | | | | | | | | | | |
| Aktif | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| Pasif | 30 | 100 | 30 | 100 | | 30 | 100 | 30 | 100 | | 120 | 100 | |

p¹ = a vs. b, p² = c vs. d, p³ = p¹ vs. p²
 p¹, p², p³ = Uji Chi-Square

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa pekerjaan, paritas, riwayat imunisasi, dan riwayat kontrasepsi tidak mempengaruhi hasil IGRA pada subyek penelitian. Pada variabel pendidikan untuk kelompok ibu hamil trimester kedua didapatkan hasil statistik yang bermakna, namun ketika dibandingkan dengan sampel ibu pasca salin didapatkan hasil uji statistik yang tidak signifikan.

Tabel 5.2 Faktor risiko yang berhubungan hasil IGRA pada subyek penelitian

| Variabel | Hamil Trimester Kedua | | | | Nilai p ¹ | Pasca Salin | | | | Nilai p ² | Jumlah | | Nilai p ³ |
|----------------------------------|-----------------------|------|------------------------|------|----------------------|-----------------------|------|------------------------|------|----------------------|--------|------|----------------------|
| | Kontak ^(a) | | Kontrol ^(b) | | | Kontak ^(c) | | Kontrol ^(d) | | | n | % | |
| | n | % | n | % | | n | % | n | % | | | | |
| Umur | | | | | | | | | | | | | |
| Risiko Rendah | 28 | 93,3 | 26 | 86,7 | 0,671 | 30 | 100 | 23 | 76,7 | 0,011 | 107 | 89,2 | 0,016 |
| Risiko Tinggi | 2 | 6,7 | 4 | 13,3 | | 0 | 0 | 7 | 23,3 | | 13 | 10,8 | |
| Lama Kontak | | | | | | | | | | | | | |
| Lebih dari 6 bulan | 30 | 100 | 0 | 0 | 0,000 | 30 | 100 | 0 | 0 | 0,000 | 60 | 50 | 0,000 |
| Tidak ada | 0 | 0 | 30 | 100 | | 0 | 0 | 30 | 100 | | 60 | 50 | |
| Hubungan dengan penderita | | | | | | | | | | | | | |
| Dekat | 20 | 66,7 | 0 | 0 | 0,000 | 23 | 76,7 | 0 | 0 | 0,000 | 43 | 71,7 | 0,000 |
| Tidak dekat | 10 | 33,3 | 0 | 0 | | 7 | 23,3 | 0 | 0 | | 17 | 28,3 | |
| Indeks Massa Tubuh (IMT) | | | | | | | | | | | | | |
| Normal | 20 | 66,7 | 20 | 66,7 | 0,008 | 29 | 96,7 | 15 | 50 | 0,000 | 84 | 70 | 0,009 |
| Overweight-Obesitas | 10 | 33,3 | 10 | 33,3 | | 1 | 3,3 | 15 | 50 | | 36 | 30 | |
| Riwayat Kontrasepsi | | | | | | | | | | | | | |
| AKDR | - | - | - | - | - | 1 | 4,5 | 5 | 31,3 | 0,040 | 6 | 15,8 | - |
| Hormonal (Preparat progesteron) | - | - | - | - | - | 21 | 95,5 | 11 | 68,8 | | 32 | 84,2 | |

p¹ = a vs. b, p² = c vs. d, p³ = p¹ vs. p²
 p¹, p², p³ = Uji Fisher Exact

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa dari total 120 subyek penelitian yang terlibat, sebagian besar, karakteristik demografi pada subyek penelitian berupa umur, lama kontak, hubungan dengan penderita, dan Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan faktor risiko yang mempengaruhi hasil IGRA pada subyek penelitian. Pada subyek penelitian pasca salin

didapatkan bahwa penggunaan kontrasepsi bermakna secara statistik sebagai faktor risiko yang juga mempengaruhi hasil IGRA.

1. Analisis Hasil *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA) pada Kehamilan dan Pasca Salin

Perbandingan hasil IGRA pada keempat kelompok subyek penelitian disajikan pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Uji normalitas hasil IGRA pada subyek penelitian

| Uji Normalitas | n | Nilai p* |
|----------------|----|----------|
| Kehamilan | 60 | 0,000 |
| Pasca Salin | 60 | 0,000 |

*Uji Kolmogorov Smirnov

Berdasarkan tabel 5.3 didapatkan bahwa uji normalitas hasil IGRA pada subyek penelitian tidak terdistribusi normal ($p < 0,05$), sehingga dilanjutkan uji beda dengan uji Mann Whitney.

Tabel 5.4 : Analisis hasil IGRA pada subyek penelitian

| Hasil IGRA | Hamil Trimester Kedua | | | | Nilai p ¹ | Pasca Salin | | | | Nilai p ² | Jumlah | | Nilai p ³ |
|---------------|-----------------------|------|----------------------|------|----------------------|---------------------|------|----------------------|------|----------------------|--------|------|----------------------|
| | Kontak ^a | | Kontrol ^b | | | Kontak ^c | | Kontrol ^d | | | N | % | |
| | n | % | n | % | | N | % | n | % | | | | |
| Positif | 8 | 26,7 | 8 | 26,7 | 0,293 | 12 | 40 | 11 | 36,7 | 0,857 | 39 | 32,5 | 0,403 |
| Negatif | 17 | 56,7 | 11 | 36,7 | | 16 | 53,3 | 14 | 46,7 | | 58 | 48,3 | |
| Indeterminate | 5 | 16,7 | 11 | 36,7 | | 2 | 6,7 | 5 | 16,7 | | 23 | 19,2 | |

p^{1,2,3}: Uji Mann Whitney, p¹: a vs. b, p²: c vs. d, p³: p¹ vs. p²

Tabel 5.4 merupakan hasil analisis uji beda hasil IGRA pada subyek penelitian yang didapatkan hasil tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Hasil IGRA tidak signifikan dalam membandingkan respon imun terhadap infeksi Tuberkulosis pada kehamilan dan pasca salin. Pada

persentase subyek penelitian didapatkan hasil IGRA positif yang lebih besar pada kelompok pasca salin dibandingkan pada kehamilan trimester kedua.

B. PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan hasil IGRA pada kehamilan dan pasca salin pada kelompok risiko tinggi Tuberkulosis. Pada penelitian ini membandingkan hasil IGRA pada ibu hamil dan pasca salin dengan riwayat kontak erat penderita Tuberkulosis dengan kontrol pada kehamilan dan pasca salin tanpa riwayat kontak erat penderita Tuberkulosis. Hal ini sehubungan dengan mekanisme rekonstitusi sistem imun yang terjadi pada kehamilan dan kondisi pasca salin.

Subyek pada penelitian ini terdiri atas empat kelompok yaitu ibu hamil trimester dua dengan dan tanpa riwayat kontak erat penderita TB dan ibu pasca salin dengan dan tanpa riwayat kontak erat penderita TB. Sampel yang didapatkan 30 orang untuk masing-masing kelompok.

Penelitian ini dilakukan pada ibu hamil dan pasca salin yang memiliki riwayat kontak erat dengan penderita TB untuk mengetahui kemungkinan mereka berada pada infeksi TB laten. Seperti diketahui bahwa hanya 5-10% tuberkulosis yang akan berkembang menjadi aktif dan selebihnya dorman pada keadaan infeksi laten. Infeksi TB laten didapatkan pada lebih dari setengah populasi ibu hamil dan pasca salin

dengan riwayat kontak erat penderita TB, dengan risiko untuk aktivasi ataupun reaktivasi TB lebih tinggi pada periode pasca salin (Malhame, 2016).

Selama kehamilan dan pasca salin terjadi perubahan sistem imun yang menyebabkan kondisi tersebut menjadi lebih rentan untuk infeksi atau menyebabkan aktifnya organisme patogen yang berada pada kondisi dorman seperti pada infeksi laten TB. Oleh sebab itu, penelitian ini membandingkan hasil IGRA pada kehamilan dan pasca salin sehubungan dengan risiko yang tinggi pada kelompok dengan riwayat kontak erat penderita TB.

Pada penelitian ini didapatkan hasil kelompok umur ibu hamil dan pasca salin dengan riwayat kontak erat penderita TB sebagian besar merupakan kelompok risiko rendah (<35 tahun) yaitu masing-masing 28 orang dan 30 orang (seluruh subyek). Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar penderita TB laten berada pada usia produktif baik itu produktif secara reproduksi maupun aktifitas. Hal ini dapat membahayakan sebab pada usia produktif reproduksi akan meningkatkan risiko penularan infeksi TB dari ibu ke janin yang berdampak buruk baik bagi kehamilannya maupun bagi bayi serta timbulnya komplikasi perinatal seperti BBLR, tuberculosis kongenital, dan kematian janin. (Bullarbo, 2018) Pada usia produktif juga tingkat mobilitas dan interaksi social tinggi sehingga hal ini dapat memungkinkan penularan yang besar ke lingkungan sekitarnya. Eun Song, S (2014) yang melakukan penelitian

skrining tuberculosis pada ibu hamil yang memiliki riwayat kontak dengan penderita TB di Korea Selatan juga mendapatkan rata – rata umur sampel terbanyak berada pada umur produktif dengan rata – rata umur $25\pm 1,3$ tahun. Penelitian lain oleh Tabri, NA (2015) terhadap kontak serumah penderita TB (populasi sampel bukan ibu hamil) juga menunjukkan kelompok umur produktif yakni 30 – 49 tahun menjadi kelompok terbanyak. Vasto, S (2006) dalam penelitiannya mengenai hubungan usia dengan imunitas mengemukakan bahwa pada usia lanjut terjadi penurunan sistem imun, disebut juga *immunosenescence*. Jumlah sel T relative tetap pada usia lanjut namun fungsinya menurun seiring bertambahnya usia. Penurunan fungsi sel T disebabkan adanya perubahan pada lipid membran sel yang menyebabkan lambatnya proses penghantaran sinyal pada sel T CD4+. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna secara statistik pada umur risiko rendah (< 35 tahun) dibandingkan umur risiko tinggi (≥ 35 tahun).

Sebagian besar (78,3 %) subyek penelitian ini berpendidikan tinggi (Sekolah Menengah Atas dan Perguruan Tinggi). Subyek penelitian ini juga sebagian besar tidak bekerja (85,8 %). Peneliti juga mengidentifikasi keadaan rumah subyek penelitian yang sebagian besar memiliki ventilasi yang kurang serta kepadatan penghuni rumah yang tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa mayoritas subyek penelitian ini berada dalam taraf ekonomi rendah.

Status gizi yang ditentukan berdasarkan indeks massa tubuh menunjukkan sebagian besar (70%) subyek penelitian berada pada keadaan status gizi normal. Bila status gizi seseorang yang buruk makan akan mempengaruhi sistem imun yang dapat mengalami penurunan juga. Status nutrisi seseorang mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit infeksi, salah satunya tuberculosis (Mor, 2010). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa status gizi bermakna secara signifikan terhadap hasil IGRA subyek penelitian dengan nilai $p=0,010$ ($p<0,05$). Penelitian yang dilakukan oleh Eun Song,S (2014) juga mendapatkan nilai IMT yang normal pada 67 % sampel penelitiannya. Penelitian lain oleh Arief,E (2015) tentang peran dan kadar interferon gamma terhadap tingkat keparahan dan respon terapi penderita tuberculosis pada subyek penelitian bukan ibu hamil diperoleh 69,4 % sampel yang memiliki status gizi kurang. Bila nutrisi seseorang buruk, maka aktivitas sistem imun orang tersebut akan berkurang. Menurut Chandra, RK (2006) status nutrisi individu mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit infeksi, salah satunya tuberculosis. Kondisi malnutrisi mengakibatkan penurunan respon imun, fungsi fagosit, produksi sitokin, dan sistem komplemen. Hal ini dibuktikan oleh penelitian Chandra, RK (2006) terhadap mencit yang diberi diet rendah protein dan tinggi protein dimana pada kelompok mencit yang diberi diet rendah protein lebih rentan terkena infeksi tuberculosis dibanding kelompok mencit yang diberi diet tinggi protein. Mencit dengan diet rendah protein menunjukkan penurunan kadar interferon gamma,

TNF- α , dan *nitrit oxide*. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa asupan nutrisi yang memadai terutama protein dapat meningkatkan respon imun sehingga insiden tuberkulosis dapat diminimalisasi.

Pada penelitian didapatkan hasil untuk kelompok ibu hamil sebagian besar adalah kelompok nuligravida (51,7%) dan pada kelompok pasca salin merupakan kelompok multiparitas (53,3%). Dari hasil penelitian tidak didapatkan hubungan yang signifikan terhadap paritas dengan nilai $p=0,162$ ($p>0,05$). Hal ini sehubungan dengan tidak adanya hubungan antara sistem imun dengan jumlah paritas. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Ilesanmi, dkk (2020) bahwa jumlah paritas itu sendiri tidak mempengaruhi sistem imun (sel Th-1 dan sel Th-2), namun fase reproduksi yang mempengaruhi perubahan sistem imun (rekonstitusi sistem imun).

Dari hasil penelitian, lama kontak dan hubungan dengan penderita memiliki hasil yang signifikan dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$) pada kelompok ibu hamil dan pasca salin. Hal ini menunjukkan dengan adanya paparan infeksi dengan penderita yang semakin besar bila kontak lebih lama dan intensitas yang tinggi. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Malhame, dkk (2016) mengenai infeksi TB laten dalam kehamilan, didapatkan bahwa kelompok risiko tinggi TB yaitu penderita dengan riwayat kontak erat selama >6 bulan.

Pada riwayat imunisasi BCG didapatkan hasil yang tidak signifikan baik pada kelompok ibu hamil dan pasca salin dengan nilai $p=1,000$ ($p>0,05$). Hal ini menunjukkan imunisasi BCG tidak mempengaruhi hasil IGRA, yang sejalan dengan penelitian oleh Malhame, dkk (2016).

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 $CD4^+$ 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 α -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- α , 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).

Pada hasil pemeriksaan IGRA didapatkan hasil yang tidak signifikan untuk kelompok ibu hamil dan pasca salin dengan nilai $p=171$ ($p>0,05$) untuk kelompok ibu hamil dan nilai $p=0,481$ untuk kelompok pasca salin. Bila dinilai persentase hasil IGRA yang positif pada kelompok pasca salin lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok ibu hamil trimester kedua pada subyek penelitian ini. Kehamilan trimester kedua dan kondisi pasca salin merupakan suatu keadaan anti inflamasi dimana sitokin-sitokin anti inflamasi lebih dominan dalam sirkulasi dibanding sitokin-sitokin pro inflamasi seperti interferon gamma, TNF- α , IL-8, dan IL-12 sehingga lebih rentan terhadap infeksi seperti infeksi basil M.Tb. Pada penelitian lain disebutkan bahwa peran variasi genetic interferon gamma berhubungan dengan tingkat keparahan penderita tuberculosis paru. Jadi dapat dikatakan bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi keseimbangan sistem imun pro inflamasi berperan pada kemungkinan terjadinya infeksi tuberculosis. Hal ini sejalan dengan penelitian ini yang mana didapatkan pada hasil penelitian, riwayat kontrasepsi pada kelompok pasca salin bermakna secara statistik dengan nilai $p=0,022$ ($p<0,05$) dengan sebagian

besar subyek penelitian merupakan akseptor kontrasepsi preparat progesteron (53,3%).

Kemungkinan untuk terinfeksi M.Tb dipengaruhi oleh derajat infeksius organisme itu sendiri. Semakin banyak basil M.Tb yang dikeluarkan semakin infeksius bagi lingkungan sekitar. Lingkungan tempat pajanan juga berperan terhadap peluang infeksi M.Tb. kondisi lingkungan mempengaruhi konsentrasi M.Tb di udara. Udara terbuka dan sinar matahari dapat menghambat transmisi sedangkan ruangan sempit tanpa ventilasi akan memudahkan transmisi basil M.Tb. Jarak atau kedekatan dengan penderita juga mempengaruhi peluang untuk terinfeksi karena tuberculosis merupakan infeksi yang dihantarkan melalui udara. Kontak langsung dengan penderita Tb merupakan risiko terbesar untuk terinfeksi M.Tb. Semakin lama durasi paparan dan semakin sering kontak dengan penderita Tb aktif maka akan semakin tinggi risiko terinfeksi oleh basil M.Tb.

Kelebihan pada penelitian ini, dapat bekerja sama dengan pemerintah untuk diaplikasikan langsung ke masyarakat sebagai skrining infeksi TB laten pada kelompok risiko tinggi TB paru pada kehamilan maupun pasca salin sehingga dapat menurunkan kemungkinan risiko menjadi TB aktif yang dapat meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas. Sebagai petugas medis, dengan skrining infeksi TB laten diharapkan dapat menurunkan angka penderita TB yang merupakan prioritas utama dari SDGs (*Sustainability Development Goals*) tahun

2030. Kekurangan penelitian ini adalah tidak ada data dasar status IGRA subyek penelitian sebelum hamil sehingga tidak ada patokan untuk membandingkan dampak dari perubahan sistem imun selama kehamilan dan pasca salin.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan dunia baik pada masa lalu, saat ini, dan akan datang. Kehamilan merupakan suatu kondisi yang rentan untuk infeksi tuberkulosis disebabkan terjadinya perubahan sistem imun selama proses kehamilan dan pasca salin. Hasil IGRA pada kelompok pasca salin dengan riwayat kontak erat Tuberkulosis paru didapatkan lebih tinggi dibandingkan hasil IGRA pada kelompok ibu hamil trimester kedua. Hasil IGRA pada kelompok pasca salin dan kehamilan dengan riwayat kontak erat penderita TB tidak bermakna secara signifikan bila dibandingkan dengan hasil IGRA pada kelompok pasca salin dan kehamilan tanpa riwayat kontak erat penderita Tuberkulosis paru. .

6.2. Saran

- Penelitian dengan studi kohort untuk membandingkan hasil IGRA pada kelompok risiko tinggi Tuberkulosis paru.
- Pemeriksaan IGRA sebelum kehamilan sebagai patokan untuk menilai perubahan imunitas selama kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

- American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG). 2013. Weight Gain During Pregnancy. committee Opinion. number 548. 1 - 3.
- Ahmad, S. 2010. Pathogenesis, Immunology, and Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. J of Clinical and Developmental Immunology. Vol 2011.
- Bates, Matthews, et al, 2014. Perspective on Tuberculosis in Pregnancy. International Journal of Infectious Diseases. Available at : <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.12.014>
- Bullarbo, Barnisin, et al, 2018. Low Prevalence of Active Tuberculosis among High-Risk Pregnant and Postpartum Women in Sweden : A Retrospective Epidemiological Cohort Study Using and Evaluating TST as Screening Method. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Gothenburg Sweden.
- Chandra, RK. 2006. Nutrition, Immunity, and Infection : From Basic Knowledge of Dietary Manipulation of Immune Responses to Practical Application of Ameliorating Suffering and Improving Survival. *Proct Natl Acad Sci USA*. 93 : 143-7
- Center for Diaseases Control. 2011. Tuberculosis (TB) fact Sheets Interferon Gamma Release Assays (IGRA) : 1-3. Available at : www.cdc.gov/tb

- Cooper, AM., Mayer, Barber, KD., et al. 2011. Role of Innate Cytokines in Mycobacterial Infection. *Mucosal immunol.* 4(3) : 252-3.
- Creasy, Robert, Resnik, Robert, et al. 2014. *Maternal Fetal Medicine Principle and Practice : Immunology of Pregnancy.*
- Cunningham, F.G, et al, 2018. *Williams Obstetrics 25th edition. Infectious Diseases : Tuberculosis and Pregnancy. USA.*
- Dinkes Kota Makassar, 2016. *Profil Kesehatan Kota Makassar Tahun 2015. Dinas Kesehatan Kota Makassar.*
- Duggan, DB. 2004. Cytokines : intercellular messengers of proliferation and function. In : Sigal LH, Ron Y, editors. *Immunology and Inflammation : Basic Mechanisms and Clinical Consequences 2nd ed. New York : McGraw-Hill : 185-207.*
- Eun, Song, et al. 2014. Comparison of the Tuberkulin skin test and interferon gamma release assay for the screening of tuberculosis in adolescent in close contact with tuberculosis patients. *Plos One J.* vol 9. Iss 7:1-4
- Goodbourn, S., Didcock, L. 2000. Interferons : Cell signaling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol.* 81:2341.
- Ilesanmi, Ayodele, et al. 2020. Parity and its effect on the CD4+ count of HIV-seronegative pregnant women attending Adeoyo hospital, Ibadan, Nigeria. *Front Women Health.* 5:1-5

- Kemenkes RI, 2013. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kourtis, AP. 2014. Pregnancy and Infection. *N Eng J Med.* 370 (23) : 2211-8.
- Iyadova, I. 2010. Increases Risk of Low Birthweight and Small for Gestational Age Infants among Women with Tuberculosis. *BJOG.* 23:585-7.
- Malhame, Isabelle, et al, 2016. Latent Tuberculosis in Pregnancy : A Systematic Review. Available at : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154825>
- Mathad, Jyoti S, et al, 2014. Pregnancy Differentially Impacts Performance of Latent Tuberculosis Diagnostics in a High-Burden Setting. Available at : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092308>
- Zuniga, Jyoti S, et al. 2012. Tuberculosis in Pregnant and Post Partum Women : Epidemiology, Management, and Research Gaps. Available at : <https://dx.doi.org/10.1093%2Fcid%2Fcis732>
- Meyanti. 2007. Penatalaksanaan Tuberkulosis pada Kehamilan. *Universa Medicina.* Vol 26 : 143-7.
- Morena, Teresa, et al, 2014. Immunologic Changes During Pregnancy in Stlehms Immune Deficiencies. Division of Allergy Immunology University of Texas. Available at : <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-405546-9.00043-1>

- Mor, G. 2010. The Immune System in Pregnancy : A Unique Complexity. Am J Reprod Immunol. 63(6) : 425-9.
- Schluger, NW. 2005. The Pathogenesis of Tuberculosis. Am J of Resp Cell and Molec Biol. 32:251-3.
- Warauw,N. 2007. Manajemen Tuberkulosis dalam Kehamilan. Jurnal Paru Indonesia. 6:1-5.
- WHO, 2019. WHO Guidelines on Tuberculosis Infection, Prevention, and Control. Available at : www.who.org
- WHO policy statement. 2011. IGRA Factsheet. Available at : www.who.int/tb
- Yockey, Laura J, 2018. Interferons and Proinflammatory Cytokines in Pregnancy and Fetal Development. Department Of Immunobiology Yale University School of Medicine USA. Available at : <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.07.017>

Lampiran 1

NASKAH PENJELASAN UNTUK RESPONDEN (SUBYEK)

Assalamualaikum wr. wb. Salam Ibu, saya dr. Waode Radmila, asisten OBGIN yang akan melakukan penelitian mengenai **Perbandingan Hasil *Interferon Gamma Release Assay (IGRA)* pada Kehamilan dan Pasca Salin pada Kelompok Risiko Tinggi Tuberkulosis**. Penelitian ini bertujuan mendiagnosis TB laten pada kehamilan dan pasca salin.

Untuk itu kami memerlukan; data Ibu seperti yang tertera pada kuisisioner, mengambil sampel darah Ibu untuk kami periksakan di laboratorium RS Universitas Hasanuddin. Hasil penelitian ini akan disajikan pada Forum Ilmiah Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Semua biaya yang ditimbulkan oleh penelitian ini sepenuhnya ditanggung oleh peneliti. Perlu ibu ketahui bahwa ibu mempunyai hak untuk menolak ikut dalam penelitian ini. Demikian pula bila terjadi hal-hal yang tidak memungkinkan ibu untuk terus ikut dalam penelitian ini maka ibu berhak mengundurkan diri. Penolakan ibu tidak mempengaruhi tindakan atau pengobatan yang seharusnya dilakukan pada ibu, tetapi kesediaan ibu akan memberi manfaat yang besar. Kami akan sangat

menghargai keikutsertaan ibu terhadap pengembangan ilmu kedokteran ini.

Kami menjamin keamanan dan kerahasiaan semua data pada penelitian ini. Data penelitian ini akan dikumpulkan dan disimpan tanpa menyebutkan nama ibu dalam arsip tertulis atau elektronik yang tidak bisa dilihat oleh orang lain selain tim peneliti. Kami akan kembali meminta izin menggunakan data ibu secara anonim apabila diperlukan dikemudian hari.

Apabila Ibu merasa masih ada hal yang belum jelas atau belum dipahami dengan baik, maka Ibu dapat meminta penjelasan lebih lanjut pada saya : dr. Waode Radmila (Telp. 081354295032).

Apabila ibu bersedia berpartisipasi, silakan menandatangani surat persetujuan mengikuti penelitian. Atas kesedian ibu meluangkan waktu untuk mengikuti penjelasan ini, kami mengucapkan terima kasih.

IDENTITAS PENELITI

Nama : dr. Waode Radmila

Alamat : Bukit Baruga, Jl. Kutacane 5 No. 4 Makassar

Telepon : 081354295032

Email : waode.radmila@gmail.com

Lampiran 2

**FORMULIR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN
SETELAH MENDAPAT PENJELASAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Alamat :

Pekerjaan :

No. Telepon :

Dengan ini menyatakan bahwa setelah saya mendapatkan penjelasan serta memahami sepenuhnya maksud dan tujuan penelitian yang berjudul :

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

Maka saya menyatakan **SETUJU** untuk ikut serta dalam penelitian ini, mematuhi semua ketentuan yang berlaku dan memberikan keterangan yang sebenarnya.

Demikian pernyataan ini saya buat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

| | NAMA | TANDA TANGAN | TANGGAL |
|---------|-------------|---------------------|----------------|
| Pasien | | | |
| Saksi 1 | | | |
| Saksi 2 | | | |

IDENTITAS PENELITI

Nama : dr. Waode Radmila
Alamat : Bukit Baruga, Jl.Kutacane 5 No. 4 Makassar
Telepon : 081354295032

PENANGGUNG JAWAB MEDIK

Nama : Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG (K)
Alamat : Jl. Mappanyukki No.27, Makassar
Telepon : 0811463780

Lampiran 3**FORMULIR PENELUSURAN IBU HAMIL DAN PASCA SALIN RIWAYAT****KONTAK DENGAN PENDERITA TUBERKULOSIS****I. IDENTITAS PENDERITA TB**

Nama :

Umur :

Pekerjaan :

Alamat :

Telepon :

II. DATA PENGOBATAN

RS/Puskesmas tempat berobat :

Lama menderita penyakit Tuberkulosis :

Lama berobat :

Obat yang dikonsumsi :

Status pengobatan : Baru / Ulangan (relaps) / putus obat

III. DATA KONTAK SERUMAH

Jumlah anggota keluarga yang tinggal serumah : orang

Jumlah ibu hamil dalam rumah : orang

Jumlah ibu yang telah melahirkan dalam rumah (< 12 minggu) :

Orang

Hubungan dengan ibu hamil / pasca salin :

Lama tinggal serumah dengan ibu hamil / pasca salin :

III. RIWAYAT OBSTETRI

Paritas : G P A

Hari pertama haid terakhir :

Taksiran Persalinan :

Mengetahui kehamilan saat ini dari : Tes urin / USG

Metode persalinan sebelumnya : Spontan pervaginam / Pervaginam dengan
Induksi/Pervaginam dengan alat / Seksio
sesaria

Berat bayi sebelumnya :

Riwayat penyakit yang diderita : - Ada, yakni

- Tidak ada

Riwayat Imunisasi BCG : Pernah / Tidak pernah

Riwayat merokok : Perokok pasif / Perokok aktif / tidak ada

Gejala yang dirasakan saat ini :

- Mual - Muntah
- Batuk - Nafsu makan menurun
- Lemah badan - Lain – lain :

Obat – obatan yang rutin atau sedang dikonsumsi : - Ada, yakni

-Tidak ada

IV. DATA KONTAK SERUMAH DENGAN PENDERITA TB

Hubungan dengan penderita TB :

Lama tinggal serumah dengan penderita TB :

Jumlah anggota keluarga satu rumah : orang

Jumlah anggota keluarga yang tidur dalam satu kamar : orang

Apakah ibu tidur sekamar dengan penderita TB : Ya / Tidak

Apakah rumah tempat tinggal memiliki pencahayaan yang cukup : Ya /
Tidak

Jumlah jendela dan ventilasi dalam rumah : cukup / kurang

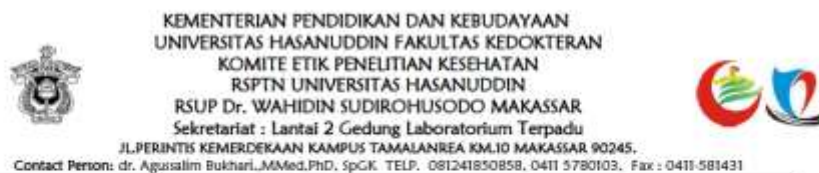
V. HASIL PEMERIKSAAN IGRA

Hasil pemeriksaan IGRA : - Positif

- Negatif

- *Intermediate*

Lampiran 5

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 817/UN4.6.4.5.31/PP36/2020

Tanggal: 23 Desember 2020

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

| | | | |
|--|--|--|---------------------------|
| No Protokol | UH20110537 | No Sponsor Protokol | |
| Peneliti Utama | dr. Waode Radmila | Sponsor | |
| Judul Penelitian | PERBANDINGAN HASIL INTERFERON GAMMA RELEASE ASSAY (IGRA) PADA KEHAMILAN DAN PASCA SALIN PADA KELOMPOK RISIKO TINGGI TUBERKULOSI | | |
| No Versi Protokol | 2 | Tanggal Versi | 16 Desember 2020 |
| No Versi PSP | 2 | Tanggal Versi | 16 Desember 2020 |
| Tempat Penelitian | RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, rsud Labuang Baji, RS Pelamonia, RSB Fatima, RSKDIA Pertiwi, RSIA Sitti Khadijah I, RSUD Salewangan Maros, RSUD Syekh Yusuf Gowa, Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Makassar dan Puskesmas di Kota Makassar | | |
| Jenis Review | <input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal | Masa Berlaku 23 Desember 2020 sampai 23 Desember 2021 | Frekuensi review lanjutan |
| Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH | Nama Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K) | Tanda tangan | |
| Sekretaris Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUH | Nama dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K) | Tanda tangan | |

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Lapor SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan