

KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-8 ( IL-8) SERUM, INTERLEUKIN-12  
(IL-12) SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS  
LATEN DAN INDIVIDU SEHAT**

*ANALYSIS SERUM INTERLEUKIN-8 ( IL-8), SERUM INTERLEUKIN-12  
(IL-12) ON ACTIVE TUBERCULOSIS, LATEN TUBERCULOSIS, AND  
HEALTHY INDIVIDUAL*

**DENY SURYANA**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PROGRAM STUDI  
ILMU PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR  
TAHUN 2022**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 8 ( IL-8) SERUM, INTERLEUKIN 12  
(IL-12) SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS  
LATEN, dan INDIVIDU SEHAT**

Karya Akhir

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

Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**DENY SURYANA**

**C085172003**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PROGRAM STUDI**

**ILMU PATOLOGI KLINIK FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**2 0 2 2**

## KARYA AKHIR

### ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-8 SERUM, INTERLEUKIN-12 SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT

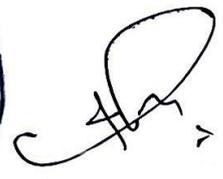
Disusun dan diajukan oleh :

**DENY SURYANA**  
Nomor Pokok: C085172003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 12 Oktober 2022  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat



  
Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K)  
Pembimbing Utama

  
Dr. Ibrahim Abd. Samad Sp.PK (K)  
Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik  
Fakultas Kedokteran Unhas



Dekan  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
dr. Ulenq Bahrn, Sp.PK (K), PhD  
NIP.19680518 199802 2 001

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Deny Suryana

Nomor Pokok : C 085172003

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri dan tidak 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, September 2022

  
  
Deny Suryana

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa, Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Maha Penyangg atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-8 DAN INTERLEUKIN 12 SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN DAN INDIVIDU SEHAT”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
2. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Uleng Bahrun, Sp.PK (K), Ph.D, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.

3. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
4. Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat serta memotivasi penulis.
5. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis.
6. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
7. Dosen penguji: Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD-K-P, Sp.P(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu dan saran dalam penyempurnaan tesis ini.
8. Dosen penguji Dr. dr.Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK yang telah meluangkan waktu untuk memberikan ilmu dan saran dalam penyempurnaan tesis ini.
9. Guru Besar di bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK-UNHAS.
10. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif,

- Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati
11. Dr.dr. Tenri Esa M.Sc, Sp.PK(K) yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya cepat menyelesaikan kuliah.
  12. Dr.dr. Nurahmi M.Kes, Sp.PK sebagai pembimbing akademik yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
  13. dr. Agus Alim Abdullah dan Ibu yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
  14. Semua guru, supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
  15. Manajer PPDS FK-UNHAS Dr.dr. Andi Muhammad Takdir Musba, Sp.An-KMN,. atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini
  16. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
  17. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik

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

18. Seluruh subjek yang bersedia terlibat dalam penelitian ini, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.
19. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr. Rahim Abd. Mubarak dan dr. Rafika Ulandari yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
20. Nurilawati, SKM atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
21. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya, ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, Mama Euis Sukaryati, Bapak Tatang suryana. Terima kasih istri Darna Kamaruddin, anak Dandi Artha Suryana yang telah memberikan dukungan, perhatian, dan penyemangat dalam susah dan senang selama penulis menyelesaikan masa studi

program spesialis patologi klinik. Terima kasih kepada adik-adik saya tercinta yang telah memberikan dukungan doa, semangat dan material serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih banyak juga kepada Fun-sitopenia ( Rahim, Rara) yang telah menemani masa-masa suka dan duka bersama kalian adalah keluarga baru saya, tanpa dukungan dari kalian mungkin saya berat untuk menyelesaikan sekolah ini. ,Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar- besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, September 2022

Deny Suryana

## ABSTRAK

Deny Suryana. Analisis Kadar Interleukin 8 (IL-8), Interleukin 12 (IL-12) Serum Pada Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten Dan Individu sehat (Dibimbing oleh Irda Handayani dan Ibrahim Abd. Samad)

Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dapat menyebabkan tuberkulosis (TB) aktif atau laten. Interleukin 8 (IL-8) dan interleukin 12 (IL-12) berperan penting dalam patogenesis TB aktif dan TB laten. Tujuan penelitian ini adalah menganalisa kadar IL-8 dan IL-12 serum untuk membedakan antara TB aktif, TB laten dan individu sehat .

Penelitian desain observasional *cross sectional* ini melibatkan 81 subjek yang terdiri dari 26 penderita TB aktif, 27 individu dengan TB laten dan 28 individu sehat. Interleukin-8 dan interleukin 12 diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan Kolmogorov-Smirnov test, *Kruskal Wallis test*, *Mann Whitney test*, *Spearman's correlation test* dan *kurva Receiver Operating Characteristics (ROC)* .

Hasil penelitian menunjukkan kadar serum IL-8 berbeda secara signifikan pada TB aktif, TB laten dan individu sehat ( $p < 0.05$ ). Kadar serum IL-8 pada TB aktif lebih tinggi dibandingkan dengan TB laten dan individu sehat. Kadar serum IL-12 pada TB aktif lebih tinggi dibandingkan dengan TB laten dan individu sehat. Kadar serum IL-8 cukup baik untuk memprediksi TB aktif dengan *cutoff* 149.53 pg/ml ( $p < 0.001$ ). terdapat korelasi positif yang signifikan antara kadar serum IL-8 dan IL-12 ( $p < 0.001$ ).

kesimpulan Kadar serum IL-8 dan IL-12 pada TB aktif lebih tinggi dibandingkan dengan TB laten dan individu sehat.

Kata kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, TB aktif, TB laten, interleukin 8, interleukin 12.

## ABSTRACT

Deny Suryana. ANALYSIS INTERLEUKIN-8( IL-8 ), SERUM INTERLEUKIN-12 (IL-12) ON ACTIVE TUBERCULOSIS, LATEN TUBERCULOSIS, AND HEALTHY INDIVIDUAL  
(Dibimbing oleh Irda Handayani dan Ibrahim Abd. Samad)

*Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection can cause active or latent tuberculosis (TB). Interleukin 8 (IL-8) and interleukin 12 (IL-12) play an important role in the pathogenesis of active TB and latent TB. This study aimed to determine differences in serum levels of IL-8 and serum IL-12 to differentiate between active TB, latent TB, and healthy controls.

This study with an observational cross-sectional design involved 81 subjects consisting of 26 patients with active TB, 27 individuals with latent TB, and 28 healthy controls. Interleukin-8 and interleukin 12 were examined using the ELISA method. Data were analyzed by Kolmogorov-Smirnov test, Kruskal Wallis test, Mann Whitney test, Spearman's correlation test, and Receiver Operating Characteristics (ROC) curve.

The results showed that serum levels of IL-8 were significantly different in active TB, latent TB, and healthy controls ( $p < 0.05$ ). Serum IL-8 levels in active TB were higher than in latent TB and healthy controls. Serum IL-12 levels in active TB were higher than in latent TB and healthy controls. Serum IL-8 level was good enough to predict active TB with a cutoff  $> 149.53$  pg/ml ( $p < 0.001$ ). there was a significant positive correlation between serum levels of IL-8 and IL-12 ( $p < 0.001$ ). Conclusion Serum levels of IL-8 and IL-12 in active TB were higher than in latent TB and healthy controls.

*Keywords: Mycobacterium tuberculosis, active TB, latent TB, interleukin 8, interleukin 12.*

## DAFTAR ISI

|  | Halaman  |
|--|----------|
| PRAKATA.....                                   | v        |
| ABSTRAK.....                                   | x        |
| ABSTRACT.....                                  | xi       |
| DAFTAR ISI .....                               | xii      |
| DAFTAR TABEL .....                             | xvi      |
| DAFTAR GAMBAR .....                            | xvii     |
| DAFTAR SINGKATAN .....                         | xviii    |
| <b>BAB I. PENDAHULUAN .....</b>                | <b>1</b> |
| A. Latar Belakang.....                         | 1        |
| B. Rumusan Masalah .....                       | 5        |
| C. Tujuan Penelitian .....                     | 5        |
| 1. Tujuan Umum .....                           | 5        |
| 2. Tujuan Khusus .....                         | 5        |
| D. Hipotesis Penelitian .....                  | 6        |
| E. Manfaat Penelitian .....                    | 6        |
| <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>          | <b>7</b> |
| A. Tuberkulosis.....                           | 7        |
| 1. Definisi .....                              | 7        |
| 2. Epidemiologi.....                           | 8        |
| 3. Etiologi .....                              | 10       |
| 4. Penyebaran Mycobacterium Tuberculosis ..... | 12       |

|  |           |
|--|-----------|
| 5. Faktor risiko.....                                    | 13        |
| 6. Patogenesis .....                                     | 16        |
| 7. Diagnosis .....                                       | 21        |
| B. Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL).....                | 28        |
| 1. Defenisi .....  | 28        |
| 2. Epedemiologi .....                                    | 29        |
| 3. Kelompok Resiko Tinggi TB Laten menjadi TB Aktif..... | 29        |
| 3. Diagnosis .....                                       | 30        |
| 4. Pemeriksaan Laboratorium .....                        | 31        |
| C. Interleukin-8 pada pasien tuberkulosis.....           | 34        |
| 1. Definisi .....  | 34        |
| 2. Struktur .....  | 35        |
| 3. Peranan interleukin-8 pada tuberkulosis .....         | 35        |
| D. Interleukin-12 pada pasien tuberkulosis .....         | 37        |
| 1. Definisi .....  | 37        |
| 2. Struktur .....  | 38        |
| 3. Peranan Interleukin -12 Pada Tuberkulosis .....       | 38        |
| <b>Bab III KERANGKA PENELITIAN</b>                       |           |
| A. Kerangka Teori .....                                  | 41        |
| B. Kerangka Konsep .....                                 | 42        |
| <b>BAB IV. METODE PENELITIAN.....</b>                    | <b>43</b> |
| A. Desain Penelitian .....                               | 43        |
| B. Tempat dan Waktu Penelitian .....                     | 43        |

|   |    |
|---|----|
| 1. Tempat Penelitian .....                                  | 43 |
| 2. Waktu Penelitian .....                                   | 43 |
| C. Populasi Penelitian .....                                | 43 |
| D. Sampel dan cara Pemilihan Sampel .....                   | 44 |
| E. Perkiraan Besar Sampel .....                             | 44 |
| F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....                      | 45 |
| 1. Kriteria Inklusi .....                                   | 45 |
| 2. Kriteria Eksklusi .....                                  | 45 |
| G. Izin subjek Penelitian .....                             | 45 |
| H. Cara Kerja .....   | 46 |
| 1. Alokasi Subjek.....                                      | 46 |
| 2. Cara Penelitian.....                                     | 46 |
| I. Prosedur Tes <i>Interferon Gamma Release Assay</i> ..... | 47 |
| 1. Persiapan Sampel .....                                   | 47 |
| 2. Alat Dan Bahan .....                                     | 48 |
| 3. Persiapan Reagen .....                                   | 48 |
| 4. Prinsip Tes .....  | 50 |
| 5. Cara Kerja .....   | 50 |
| 6. Nilai Rujukan .....                                      | 51 |
| J. Produr Tes human IL-8 .....                              | 52 |
| 1. Persiapan Sampel .....                                   | 52 |
| 2. Alat.....  | 52 |
| 3. Bahan.....   | 52 |

|   |    |
|---|----|
| 4. Persiapan Reagen .....                           | 52 |
| 5. Prinsip Tes .....                                | 54 |
| 6. Cara Kerja .....                                 | 54 |
| 7. Penentuan kadar IL-8.....                        | 56 |
| K. Prosedur Tes Human IL-12.....                    | 56 |
| 1. Persiapan Sampel .....                           | 56 |
| 2. Alat .....                                       | 56 |
| 3. Bahan .....                                      | 56 |
| 4. Persiapan Reagen .....                           | 56 |
| 5. Prinsip Tes .....                                | 58 |
| 6. Cara kerja .....                                 | 58 |
| 5. Penentuan kadar kadar IL-12 .....                | 59 |
| L. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif ..... | 60 |
| M. Metode Analisis .....                            | 61 |
| N. Skema Alur Penelitian .....                      | 63 |
| BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN .....                   | 64 |
| A. Hasil Penelitian .....                           | 64 |
| B. Pembahasan.....                                  | 69 |
| C. Ringkasan Hasil penelitian .....                 | 73 |
| BAB VI. SIMPULAN DAN SARAN.....                     | 74 |
| A. Simpulan .....                                   | 74 |
| B. Saran .....                                      | 74 |

Daftar Pustaka

Lampiran

## DAFTAR TABEL

|   | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 1. Perbedaan TB Aktif dan ITBL .....                        | 30      |
| Tabel 2. Interpretasi Tes Tuberkulin .....                        | 32      |
| Tabel 3. Persiapan konjugat.....                                  | 49      |
| Tabel 4. Nilai rujukan dan interpretasi hasil.....                | 51      |
| Tabel 5. Komposisi dan konsentrasi larutan standar .....          | 53      |
| Tabel 6. Komposisi dan konsentrasi larutan standar .....          | 57      |
| Tabel 7. Karakteristik Sampel .....                               | 64      |
| Tabel 8. Perbandingan IL-8 dan IL-12 menurut kelompok.....        | 65      |
| Tabel 9. Area Under the curve IL-8 dan IL-12 untuk TB Aktif ..... | 66      |
| Tabel 10. Perhitungan Nilai Diagnostik IL-8 untuk TB Aktif.....   | 66      |
| Tabel 11. Perhitungan Nilai Diagnostik IL-12 untuk TB Aktif.....  | 67      |
| Tabel 12 Area Under the curve IL-8 dan IL-12 untuk TB Laten. .... | 68      |
| Tabel 13. Perhitungan nilai diagnostic IL-8 untuk TB Laten.....   | 68      |
| Tabel 14. Perhitungan nilai diagnostic IL-12 untuk TB Laten.....  | 69      |

## DAFTAR GAMBAR

|  | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 1. Distribusi Kasus TB Tahun 2020 .....                       | 8       |
| Gambar 2. Komponen Dinding Sel .....                                 | 11      |
| Gambar 3. Patogenesis Tuberkulosis .....                             | 19      |
| Gambar 4. Mycobacterium Tuberkulosis .....                           | 24      |
| Gambar 5. Interleukin-8 terhadap infeksi Tuberkulosis.....           | 36      |
| Gambar 6. Biological Actions of Interleukin-12.....                  | 39      |
| Gambar 7. Pembuatan standar <i>diluent</i> .....                     | 49      |
| Gambar 8. Pengenceran Larutan Standar .....                          | 53      |
| Gambar 9. Pengenceran Larutan Standar .....                          | 58      |
| Gambar 10 Nilai Area under curve (AUC) kadar IL-8 untuk TB Aktif ... | 66      |
| Gambar 11. Nilai AUC kadar IL-8 untuk TB laten .....                 | 67      |

**DAFTAR SINGKATAN**

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>APC</b>                      | : <i>Antigen Presenting Cell</i>                             |
| <b>BBKPM</b>                    | : Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat                      |
| <b>BCG MTB</b>                  | : <i>Bacillus Calmette-Guerin Mycobacterium Tuberculosis</i> |
| <b>BP4</b>                      | : Balai Pengobatan Penyakit Paru - Paru                      |
| <b>BTA</b>                      | : Bakteri Tahan Asam   |
| <b>CD</b>                       | : <i>Cluster Of Differentiation</i>                          |
| <b>CFP-10</b>                   | : Culture Filtrate Protein-10                                |
| <b>CR3</b>                      | : <i>Complement Receptors 3</i>                              |
| <b>CT-SCAN</b>                  | : <i>Computerized Tomography- scan</i>                       |
| <b>DC-SIGN</b>                  | : <i>Dendritic Cell-Specific Intercellular</i>               |
| <b>DM</b>                       | : Diabetes Mellitus  |
| <b>DTH</b>                      | : <i>Delayed Type Hipersensitifity</i>                       |
| <b>ELISA</b>                    | : <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>                   |
| <b>ESAT-6</b>                   | : <i>Early Secreted Antigenic Tuberculosis-6</i>             |
| <b>FOXP3</b>                    | : <i>forkhead box protein 3</i>                              |
| <b>GM-CSF</b>                   | : <i>Granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>    |
| <b>HIV</b>                      | : <i>Human immunodeficiency Virus</i>                        |
| <b>HUM-RC</b>                   | : <i>Hasanuddin University Medical – Research Center</i>     |
| <b>ICT</b>                      | : Immunokromatografi   |
| <b>IFN- <math>\gamma</math></b> | : <i>Interferon Gama</i>                                     |
| <b>IGRA</b>                     | : Interferon Gamma Release Assays                            |
| <b>IL</b>                       | : interleukin  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>ITBL</b>                    | : Infeksi Tuberkulosis Laten                 |
| <b>KEMENKES</b>                | : Kementerian Kesehatan                      |
| <b>LAM</b>                     | : <i>Lipoarabinomannan</i>                   |
| <b>LPS</b>                     | : Lipopolisakarida                           |
| <b>MCH</b>                     | : <i>Major Histocompatibility Complex</i>    |
| <b>MCP-1</b>                   | : <i>Monocyte Chemo Attractant Protein-1</i> |
| <b>MGIT</b>                    | : <i>Mycobacterium Growth Indicator Tube</i> |
| <b>MMR</b>                     | : <i>Macrofrag Mannose Receptors</i>         |
| <b>mRNA</b>                    | : <i>Messenger Ribonukleat Acid</i>          |
| <b>MTB</b>                     | : <i>Mycobacterium tuberculosis</i>          |
| <b>NK</b>                      | : <i>Nattural Killer</i>                     |
| <b>OAT</b>                     | : Obat Anti Tuberkulosis                     |
| <b>PMN</b>                     | : Polimononuklear                            |
| <b>PPD</b>                     | : <i>Purified Protein Derevative</i>         |
| <b>PCR</b>                     | : Polimerase Chain Reaction                  |
| <b>QFT-GIT</b>                 | : <i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay</i>   |
| <b>TB</b>                      | : Tuberkulosis                               |
| <b>TCM</b>                     | : Tes Cepat Molekular                        |
| <b>Th</b>                      | : T helper                                   |
| <b>TLR</b>                     | : <i>Toll Like receptors</i>                 |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : <i>Tumor Necrosing Factor alpha</i>        |
| <b>TST</b>                     | : <i>Tuberculin Skin Test/</i>               |
| <b>WHO</b>                     | : <i>World Health Organization</i>           |

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), diakui sebagai penyebab utama kematian terkait sumber infeksi tunggal di seluruh dunia. (Qin Hu et al, 2019) *World Health Organization* (WHO) mulai menetapkan TB menjadi *Global Health Emergency* pada tahun 1993 dan menetapkan strategi *end TB* untuk mengurangi kasus TB dan jumlah kematian akibat TB, dengan target strategi untuk mengakhiri epidemik TB pada tahun 2035. (WHO, 2018).

Tuberkulosis (TB) menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup besar secara global. *World Health Organization* dalam *Global Tuberculosis report 2020* melaporkan ditemukan insiden kasus TB paru sebanyak 10 juta kasus baru yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. (Jennifer Furin, 2019). Terdapat 8 negara dengan jumlah kasus TB terbanyak yang mencakup dua pertiga dari seluruh kasus TB global yaitu India (26%), Indonesia (8.5%), Cina (8.4), Filipina (6%), Pakistan (5.7%), Nigeria (4.4%), Bangladesh (3.6%), dan Afrika Selatan (3.6%). (*Global Tuberculosis report, 2020 & PDPI, 2021*).

Pasien TB saat batuk dapat menyebabkan kuman MTB menyebar ke udara dalam bentuk percikan dahak, Dengan Imunitas yang baik

seseorang yang terpapar kuman MTB, dapat melisiskan kuman MTB agar tidak bermanifestasi klinik dan tidak menularkan kepada orang lain yang disebut infeksi TB laten, akan tetapi saat imunitas tubuh menurun keadaan ini dapat berkembang menjadi penyakit TB yang berpotensi menjadi sumber penularan (Kemenkes, 2018). Sekitar 2-5% infeksi TB laten ini dapat berkembang menjadi TB aktif dan merupakan *reservoir* paling besar untuk menularkan kuman MTB. Sejumlah faktor dapat menyebabkan resiko infeksi dan perkembangan TB seperti malnutrisi, merokok, diabetes mellitus (DM), *Human immunodeficiency virus* (HIV), peminum alkohol, status sosial ekonomi. Penderita TB aktif memerlukan waktu yang lama dan kepatuhan dalam meminum obat anti tuberkulosis agar tidak terjadi multi drug resisten. (Qin hu et al. 2020)

Diagnosis TB saat ini dilakukan dengan beberapa pemeriksaan seperti pemeriksaan mikrobiologik, *GeneXpert* dan secara immunodiagnostik. Pemeriksaan mikrobiologik seperti sputum basil tahan asam (BTA) kurang sensitif sementara kultur memerlukan waktu yang lama dan peralatan khusus. Pemeriksaan dengan *GeneXpert* memiliki sensitivitas yang tinggi namun terbatas hanya untuk mengidentifikasi TB aktif. Metode immunodiagnostik seperti *Tuberculin skin test* (TST) dan *Interferon- gamma release assays* (IGRA) yang secara global digunakan untuk deteksi TB laten namun memiliki beberapa keterbatasan. (Xia Qiu et al., 2020)

Pemeriksaan sitokin dapat membantu mendeteksi penyakit TB berhubung keterlibatan sitokin dalam patogenesis dan kontrol infeksi Mtb. (Kellar K et al., 2011). Pengenalan basil MTB oleh sel fagosit memicu terjadinya aktivasi dan produksi sitokin dan kemokin. Terdapat dua macam kelompok sitokin yaitu pro inflamasi dan anti inflamasi. Sitokin pro inflamasi yang terlibat dalam proses infeksi MTB adalah *tumor necrosing factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), interferon-  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12). Sitokin anti inflamasi seperti interleukin-10 (IL-10), *transformin growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ), interleukin-4 (IL-4). Kemokin yang terlibat dalam proses imun terhadap infeksi MTB adalah interleukin-8 (IL-8) dan *monocyte chemo attractant protein-1*(MCP-1). (Edwin anto pakpahan, 2018)

Interleukin-8 (IL-8) pertama kali ditemukan pada tahun 1987, diproduksi oleh monosit dan makrofrag yang terinfeksi MTB. Interleukin-8 terdeteksi setelah 8 jam terinfeksi MTB dan puncaknya 16 jam setelah terinfeksi MTB. Interleukin-8 diperlukan untuk pembentukan granuloma, sehingga dapat mempengaruhi patogenesis penularan MTB.(Krupa et al, 2017) Interleukin-12 (IL-12) merupakan salah satu sitokin pro inflamasi yang berperan dalam mengontrol infeksi MTB secara langsung dengan mengeliminasi patogen intraselluler. Interleukin-12 di produksi oleh sel B, makrofrag dan sel dendritik yang menginduksi IFN-  $\gamma$ . Interleukin-12 terdeteksi di infiltrat paru, pleura, granuloma dan limfadenitis. ( Edwin anto pakpahan, 2018)

Meta-analisis yang dilakukan oleh Qin Hu *et al* (2020) tentang hubungan antara IL-8 dan resiko TB dengan mengidentifikasi 344 studi yang meneliti IL-8 dengan resiko TB, lima artikel memenuhi kriteria inklusi dengan jumlah 1.292 kasus dan 1.355 individu sehat dengan hasil terdapat korelasi antara IL-8 dengan resiko TB yang signifikan, hal ini disebabkan IL-8 disekresikan untuk meningkatkan peradangan dengan cara meningkatkan apoptosis leukosit polimoronuklear (PMN). Agnieszka Krupa *et al* (2015) pada penelitiannya mendapatkan kadar IL-8 serum meningkat secara signifikan pada pasien TB dibandingkan dengan individu sehat disebabkan respon terhadap infeksi MTB dan IL-8 berperan penting dalam pembentukan granuloma. Mendez-Samperio (2004) dalam penelitiannya mengatakan fagositosis MTB oleh sel monosit merupakan stimulus penting dalam produksi IL-8 dan peningkatan kadar IL-8 ditemukan dalam darah pasien yang terinfeksi MTB.

Qassim Alfaham dan Ahmed Abdul Jabar (2020) di Irak melakukan penelitian IL-12 serum pada pasien yang terinfeksi MTB dan individu sehat dengan hasil terdapat perbedaan signifikan dimana ditemukan peningkatan IL-12 serum pada pasien yang terinfeksi MTB dibandingkan dengan kontrol sehat hal ini disebabkan IL-12 memegang peran penting dalam pertahanan host terhadap infeksi MTB karena reseptor T-helper 1 (Th1) dan T-helper 2 (Th2) dikendalikan oleh subunit reseptor beta IL-12. Kim *et al* (2005) mendapatkan sitokin IL-12 dapat membedakan antara TB aktif dan TB laten.

Sitokin dan kemokin sebagai molokul kunci yang meregulasi respons imun telah banyak diteliti secara luas terutama terhadap peran potensialnya

sebagai pemeriksaan diagnostik dan prognostik pada TB. Sitokin dan kemokin terlibat dalam proses infeksi MTB diantaranya IL-8 dan IL-12 yang berperan penting dalam pembentukan granuloma dan mengontrol secara langsung infeksi MTB. Perubahan kadar sitokin dan kemokin dapat mencerminkan status infeksi MTB sehingga memungkinkan untuk dijadikan alternatif pemeriksaan potensial prognostik. (Seyedhosseini FS, 2019)

Penelitian mengenai kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB aktif, TB laten, dan individu sehat sepengetahuan penulis belum pernah dilakukan di Indonesia khususnya di Makassar. Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai analisis kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB aktif, TB laten, dan individu sehat.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut diatas, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

- Apakah terdapat perbedaan kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB aktif, TB laten, dan individu sehat ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### 1. Tujuan Umum

Menganalisa kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB aktif dan TB laten

### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB aktif.
- b. Mengetahui kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB laten.

- c. Mengetahui kadar IL-8 dan IL-12 serum pada individu sehat.
- d. Mengetahui perbandingan kadar IL-8 dan IL-12 serum dengan TB aktif, TB laten dan Individu sehat

#### **D. Hipotesis**

1. Kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB aktif lebih tinggi dibandingkan TB laten.
2. Kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB laten lebih tinggi dibandingkan dengan individu sehat.

#### **E. Manfaat Penelitian**

1. Aspek Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai kadar IL-8 dan IL-12 serum pada TB aktif, TB laten, dan individu sehat.

2. Aplikasi Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kadar IL-8 dan IL-12 serum sebagai alternatif penanda untuk diagnosis dini dan manajemen TB laten.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Tuberkulosis

##### 1. Definisi

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), suatu basil tahan asam yang ditularkan melalui udara. (Kock *at al*, 2018).

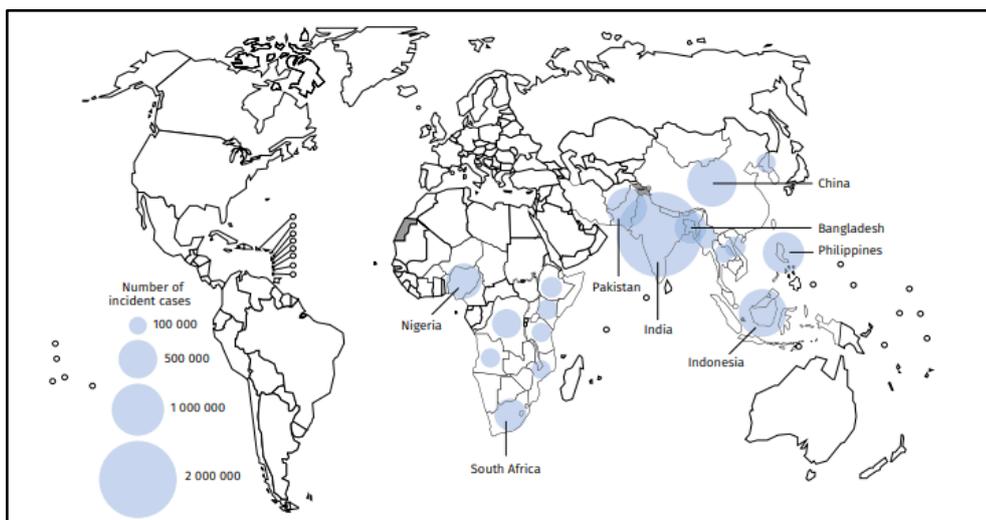
Tuberkulosis diperkirakan sudah ada sejak 5000 tahun sebelum masehi namun kemajuan dalam penemuan dan pengendalian penyakit TB baru terjadi dalam 2 abad ini. *Mycobacterium tuberculosis* pertama kali diperkenalkan oleh Robert Koch pada 2 maret 1882 dan dipresentasikan dengan judul *die aetiologie der tuberculosis* di Berlin, dan mendapat nobel di bidang kesehatan, sehingga untuk mengenang jasanya *Mycobacterium tuberculosis* dikenal juga dengan istilah *Basil Koch*. (Kemenkes, 2017).

Tuberkulosis ditularkan melalui udara yang tercemar oleh *droplet* yang mengandung MTB dari penderita TB aktif. Bakteri MTB masuk ke dalam tubuh melalui rute pernapasan dan menyebar ke tempat infeksi yaitu paru, kemudian kuman tersebut dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfa, saluran pernapasan atau penyebaran langsung ke bagian tubuh lainnya atau ekstra paru.. sumber penularan TB yaitu penderita TB paru BTA positif yang ketika batuk, bersin atau berbicara mengeluarkan *droplet* yang mengandung MTB. (Shetye *at al*, 2020)

## 2. Epidemiologi

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit infeksi menular yang apabila tidak diobati dapat menyebabkan komplikasi berbahaya dan menyebabkan kematian. *Global Tuberculosis Report* dari WHO tahun 2021 melaporkan secara global estimasi jumlah penderita TB diperkirakan 9.9 juta orang atau setara dengan 127 kasus : 100.000 penduduk. Secara geografis penderita TB terbanyak berada di wilayah Asia Tenggara (43%), Afrika (25%), Pasifik Barat (18%), Mediterania Timur (8.3%), Amerika (3.0%), Eropa (2.3%). (WHO,2021)

Beban TB tertinggi disumbangkan oleh 30 negara sebanyak 86% dari semua perkiraan kasus insiden diseluruh dunia dan 8 negara sebagai penyumbang dua pertiga dari total global TB yaitu India (26%), Indonesia (8.5%), Cina (8.4%), Filipina (6.0%), Pakistan (5.8%), Nigeria (4.6%), Bangladesh (3.6%), dan Africa selatan (3.3%). (WHO, 2021)



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

Indonesia merupakan salah satu negara dengan jumlah kasus TB Paru yang tinggi dan berada di urutan ke dua terbesar di dunia. Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) pada tahun 2021 diestimasikan 842.000 kasus TB paru, dengan 569.899 penderita TB paru yang melapor, 32 % belum dilaporkan, 85% pengobatan yang berhasil, 60.676 TB anak, dan 10.174 TB dengan *Human immunodeficiency Virus* (HIV). Kematian akibat TB diperkirakan 107.000 kasus atau 40 per 100.000 penduduk, sedangkan kematian TB disertai HIV sebesar 9.400 kasus atau 3.6 per 100.000 penduduk. (Kemenkes, 2021)

Data Kemenkes 2021 melaporkan terdapat lima provinsi yang berkontribusi lebih dari 50% notifikasi kasus TB tahun 2018, yaitu Jawa Barat (105.794 kasus), Jawa Timur (71.791 kasus), Jawa Tengah (65.014 kasus), DKI Indonesia (41.441 kasus), dan Sumatera Utara (35.035 kasus). Penemuan kasus TB tertinggi berdasarkan kabupaten dan kota di Indonesia adalah Kabupaten Bogor, Kota Bandung, Kota Jakarta Timur, Kota Medan, dan Kota Makasar (WHO, 2019). Sulawesi selatan berdasarkan Riskesdas pada tahun 2019, memiliki jumlah penderita TB paru sebanyak 19.071 kasus, dengan laki-laki sebanyak 11.226 dan perempuan 7.845 orang, jumlah sputum basil tahan asam (BTA) positif sebesar 11.226 orang (60,17 %) yang terdaftar dan diobati, dengan kesembuhan pada tahun 2019 berjalan sebanyak 5.366 orang (46,75 %). (Rikesda, 2019)

Indonesia telah berkomitmen untuk menurunkan insiden kasus TB dari 319 per 100.000 penduduk pada tahun 2017 menjadi 65

per 100.000 pada periode 2030, serta mengakhiri epidemi TB di tahun 2050 dan tertuang dalam Peraturan Presiden Nomor 67 tahun 2021 tentang penanggulangan Tuberkulosis.

### 3. Etiologi

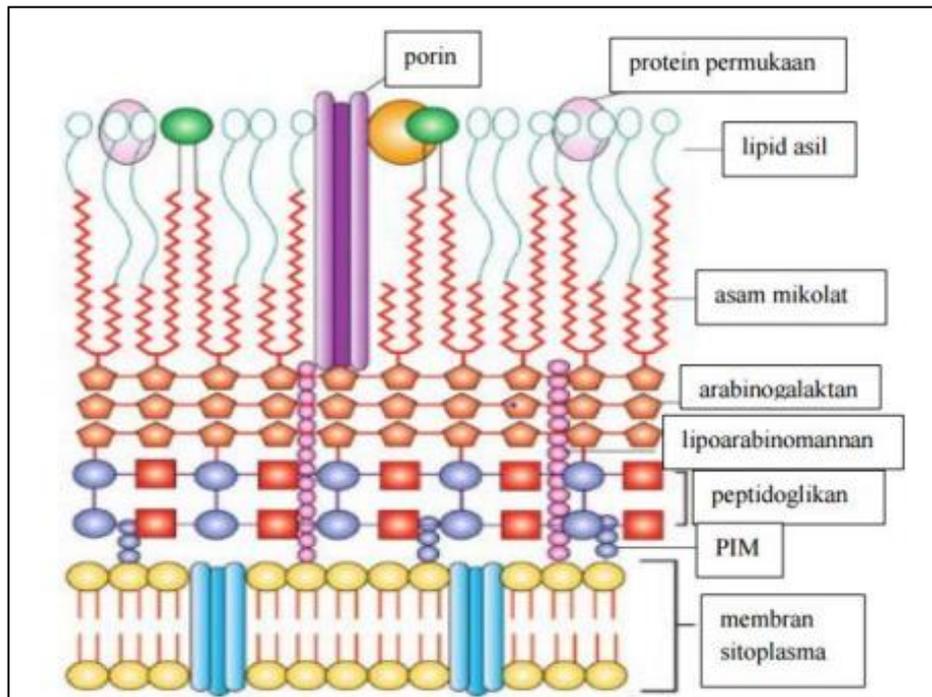
Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* tipe Humanus, sejenis kuman yang berbentuk batang dengan ukuran 1 – 4 mm dan tebal 0.3 – 0.6 mm, dengan taksonomi sebagai berikut : (Prof. kuswandi, 2020)

|         |                              |
|---------|------------------------------|
| Kingdom | : Bacteria                   |
| Phylum  | : Actinobacteria             |
| Ordo    | : Actinomyecetales           |
| Subordo | : Corynebacteriae            |
| Family  | : Mycobacteriaceae           |
| Genus   | : Mycobacterium              |
| Spesies | : Mycobacterium tuberculosis |

*Mycobacterium Tuberculosis* merupakan bakteri gram positif yang bersifat aerob obligat, tidak mempunyai endospora dan kapsul, tidak motil, tahan terhadap asam, memerlukan waktu mitosis 12-24 jam, pertumbuhan yang lambat 2-60 hari, rentan terhadap sinar matahari dan sinar ultraviolet.(Mariyah dan Zulkarnain, 2021).

*Mycobacterium Tuberculosis* mempunyai karakteristik yang unik karena memiliki dinding sel yang kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung asam mikolat, arabinogalaktan dan *lipoarabinomannan* (LAM). Asam mikolat hanya dapat dijumpai pada

dinding sel bakteri ganas MTB. Lapisan dinding sel yang tebal pada MTB menyebabkan bakteri tahan asam (BTA) dan menyebabkan antibiotik sulit untuk menembus dinding sel MTB sehingga memerlukan terapi yang lama dan dosis yang adekuat (Husein dkk, 2018 )



Gambar 2. Komponen dinding sel MTB  
(Kishk S, 2018)

*Mycobacterium Tuberculosis* termasuk bakteri intraselluler fakultatif yaitu patogen yang dapat hidup dalam memperbanyak diri dalam sel host maupun diluar sel host. *Mycobacterium Tuberculosis* dalam jaringan tubuh dapat mengalami dormant selama beberapa tahun sehingga bakteri ini dapat aktif kembali. Bakteri ini memiliki sifat aerobik yang membutuhkan oksigen dalam metabolismenya, sifat ini menunjukkan bahwa MTB menyukai jaringan kaya oksigen, dalam hal ini tekanan bagian apikal paru lebih tinggi daripada jaringan lainnya

sehingga bagian tersebut menjadi tempat yang baik untuk mendukung pertumbuhan MTB. (Husein *at al*, 2018)

#### 4. Penyebaran *Mycobacterium Tuberculosis*

*Mycobacterium Tuberculosis* dapat menular ketika penderita TB paru aktif BTA positif berbicara, bersin dan batuk yang secara tidak langsung mengeluarkan *droplet nuclei* yang mengandung MTB dan terjatuh ke lantai, tanah atau tempat lainnya. Paparan sinar matahari atau suhu udara yang panas mengenai *droplet nuclei* tersebut menguap. Pengupan *droplet nuclei* yang mengandung MTB di udara dibantu pergerakan angin sehingga terhirup oleh orang sehat maka orang tersebut berpotensi terinfeksi bakteri penyebab TB. (kristiani et al, 2020)

Penularan TB terjadi ketika seseorang menghirup *droplet nuclei*, akan melewati mulut/saluran hidung, saluran pernafasan atas, bronkus kemudian menuju alveolus. Setelah sampai di jaringan paru-paru, mereka akan mulai memperbanyak diri. Lambat laun, mereka akan menyebar ke kelenjar limfe atau bagian lain dari tubuh, bagian apeks paru dan kelenjar limfe regional merupakan tempat yang disukai MTB. (De martino, 2019)

Sistem imun dan sistem kekebalan tubuh akan merespon dengan cara melakukan reaksi inflamasi. Fagosit menekan bakteri, dan limfosit spesifik TB menghancurkan (Melisiskan) bakteri dari jaringan normal. Reaksi tersebut menimbulkan penumpukan eksudat didalam

alveoli yang dapat menyebabkan bronkopneumonia. Infeksi awal biasanya timbul dalam waktu 2-10 minggu setelah terpapar bakteri. (Diesty dkk, 2020)

## **5. Faktor Risiko**

Risiko penyakit TB dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya sebagai berikut :

### **a. Infeksi HIV**

Infeksi HIV merupakan salah satu faktor risiko dari penyakit TB paru karena virus HIV dapat menyebabkan sistem imun menjadi lemah sehingga mempermudah bakteri MTB masuk ke dalam tubuh dan mempercepat replikasi virus HIV sehingga meningkatkan keparahan dan mempercepat kematian pasien yang menderita penyakit tersebut. Beberapa studi menyatakan bahwa koinfeksi HIV menyebabkan peningkatan insidensi dari penyakit TB paru. Menurut WHO 862 ribu orang di seluruh dunia yang terinfeksi HIV kena TB di tahun 2018. Secara global, orang yang terkena HIV 19 kali lebih tinggi berisiko terkena TB dibandingkan dengan orang yang tanpa HIV (WHO, 2019)

### **b. Diabetes Mellitus**

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Utomo, dkk (2016) status diabetes mellitus (DM) dapat meningkatkan risiko 5,25 kali terhadap pasien TB paru lesi luas. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fachri, dkk (2018), pasien TB paru yang memiliki

riwayat DM saat dilakukan pemeriksaan BTA didapatkan hasil positif yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB paru yang tidak memiliki riwayat DM.

c. Kebiasaan Merokok

Kandungan nikotin dari rokok dapat menurunkan kerja makrofag di alveolus, serta menurunnya respon imun tubuh sehingga dapat meningkatkan kerentanan tertular TB. Jumlah pasien TB paru yang merokok 1,18 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok. (Darmin dkk, 2020)

d. Alkohol

Konsumsi alkohol dapat menurunkan sistem imunitas tubuh sehingga tubuh rentan terkena TB. Pada salah satu studi mengatakan bahwa orang yang mengonsumsi alkohol 35% lebih tinggi risikonya untuk terkena TB dibandingkan dengan orang yang tidak mengonsumsi alkohol sama sekali. (Silva *et al*, 2018).

e. Faktor lingkungan dan sosio ekonomi

Lingkungan yang kurang bersih dan penuh dengan keramaian akan meningkatkan risiko penularan TB. Masyarakat yang sosioekonomi yang lebih rendah akan lebih mudah tertular dibandingkan dengan masyarakat dengan kasta sosioekonomi yang tinggi, hal itu dikarenakan masyarakat yang sosioekonominya rendah memiliki lingkungan yang lebih ramai dan kurangnya ventilasi sehingga penularan lebih mudah terjadi. Contoh lingkungan

yang kurang bersih adalah penjara, dimana angka kejadian dan tingkat mortalitas TB disana sangat tinggi dikarenakan kebersihan lingkungan yang kurang bersih. Suhu, pencahayaan, dan kelembaban lingkungan memiliki hubungan dengan keberadaan kuman TB sehingga bisa menjadi salah satu faktor penyakit TB paru (Muslimah dkk, 2019).

f. Tingkat pendidikan

Pendidikan sangat berpengaruh dalam perilaku dan pengambilan keputusan seseorang dalam hal mengobati ataupun mencegah penyakit ini. Semakin tinggi tingkat pendidikan seseorang maka pengetahuan akan pencegahan penyakit TB paru semakin baik sehingga penyakit TB paru dapat dicegah. Lestari M. (2019) mengatakan bahwa tingkat pengetahuan yang baik dapat mencegah terjadinya penularan kuman TB paru meskipun sikap dan tindakan dalam keluarga masih tidak disiplin dalam melakukan kontak dengan pasien TB paru.(Facri, 2018)

g. Usia

Berdasarkan Data dan Informasi Profil Kesehatan Indonesia tahun 2019, angka kejadian penyakit TB paru semakin meningkat seiring bertambahnya usia kemudian menurun pada rentang usia  $\geq 55$  tahun.(Kemenkes, 2021)

#### h. Status gizi

Status gizi yang rendah akan meningkatkan risiko terinfeksi TB karena sistem imunitas yang lemah yang disebabkan oleh kurangnya pasokan makanan masuk ke dalam tubuh sehingga respon imun terhadap kuman TB jadi memburuk. (Feleke *et al.* 2019)

### 6. Patogenesis

Infeksi TB merupakan hasil interaksi antara kuman MTB, imunitas penjamu, dan lingkungan. Respon imun terhadap TB melibatkan interaksi yang kompleks antara makrofrag, sel T, sitokin dan kemokin. Infeksi TB dimulai dengan adanya inhalasi *Droplet nuclei* yang mengandung bakteri MTB yang terhirup dan masuk ke dalam paru-paru yang bergerak menuju alveolus sehingga terjadi infeksi primer, hal ini sebagian besar ditentukan oleh status imunologik penderita. Proteksi pertama masuknya kuman MTB adalah silia dan mukus melalui respon imun alami dan respon imun adaktif. Mekanisme imun adaktif adalah *barrier* fisik dan sekresi zat seperti mucin dan defensin sedangkan Mekanisme respon imun alami adalah respon imun yang meliputi sel limfosit, sitokin proinflamasi, dan jaringan limfoid. *Mycobacterium Tuberculosis* yang mampu melewati sistem mukosiliar akan mencapai alveolus. (Pakpahan, 2018)

Makrofrag alveolus merupakan sistem pertahanan respon imun alami yang berperan dalam memfagosit kuman MTB. Efikasi makrofrag untuk membendung dan mengeliminasi MTB intraselluler untuk

menentukan apakah pasien terinfeksi atau tidak. *Mycobacterium Tuberculosis* dapat dibunuh oleh sel host melalui *reactive nitrogen intermediate* sedangkan MTB yang virulen mampu hidup dalam sel host dan bereplikasi dalam *resting* makrofrag. (Syafa'ah, & Yudhawati, 2016)

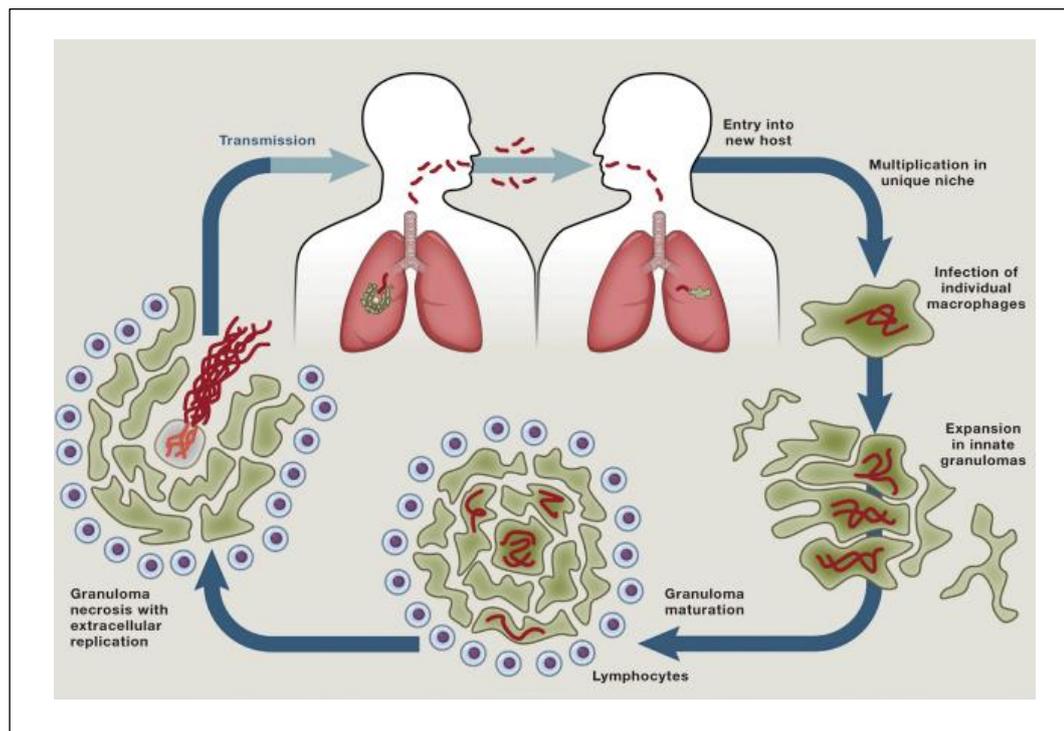
Makrofrag teraktifasi membunuh bakteri yang masuk melalui beberapa mekanisme yang berbeda diantaranya *phagolysosome fusion*, *reactive nitrogen intermediate*, dan *reactive oxygen species*. Fagosom yang telah menelan patogen bergabung dengan lisosom yang selanjutnya membentuk fagosom matur dan membunuh MTB dengan zat *intralysosomal acidic hydrolases*, namun MTB dapat berevolusi dengan menciptakan mekanisme untuk menghambat pematangan fagosom dengan cara mencegah masuk lisosom, mengasamkan dan mengekspos bakteri pada lisosom hidrolase sehingga MTB dapat bertahan hidup dan bereplikasi. (Syafa'ah dan Yudhawati, 2016)

*Mycobacterium Tuberculosis* merupakan bakteri intraseluler sehingga sistem imun yang dalam infeksi TB lebih menitikberatkan pada peranan sistem imun seluler. *Mycobacterium Tuberculosis* dalam makrofrag sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) dengan adanya costimulator *cluster of differentiation 28* (CD28) akan memberikan sinyal pada *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II (HLA-DR) melalui Tc reseptor akan mengaktifkan T CD4 dan menimbulkan stimulus limfosit T CD4 Th 1, Th 2, Th 17 dan Treg. Limfosit TCD4

yang teraktivasi akan memproduksi sitokin proinflamasi yaitu *Interferon Gama* (IFN- $\gamma$ ), *Tumor Necrosing Factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *Interleukin-6* (IL-6), *Interleukin-12* (IL-12) untuk meningkatkan aktifitas makrofrag dan monosit. yang nantinya akan membentuk Interleukin-8 (IL-8) yang berperan sebagai kemokin. Sel Th 2 akan memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 dan IL-13 yang berperan dalam mengaktivasi dan menstimulasi sel B sehingga terjadi respon antibody. Sel Th17 berperan dalam tahap awal respon inflamasi dengan menghasilkan sitokin spesifik seperti IL-17F, IL-21 dan IL-22. Sitokin tersebut terlibat dalam produksi *defensin* dan mobilisasi sel inflamasi seperti neutrofil dan monosit ke sisi infeksi. Sel Treg menekan sejumlah respon imun dengan menghasilkan IL-10 dan TGF- $\beta$ . (Javan M et al, 2016) Sel efektor CD8 berpartisipasi dalam proteksi terhadap TB dengan menghasilkan IFN- $\gamma$  dan selanjutnya mengaktivasi makrofrag. (Alvarez-Corrales N, 2014)

Akumulasi sel limfosit T dan makrofrag yang teraktivasi dikelilingi oleh epiteloid (makrofrag yang membentuk seperti epitel) dan *multinucleated giant cell* yang terbentuk oleh fusi makrofrag akan membentuk lesi granulomatous. Granuloma ini akan menciptakan lingkungan mikro untuk membatasi replikasi dan penyebaran kuman MTB, tetapi kuman ini mampu beradaptasi untuk bertahan hidup di dalam granuloma. Granuloma ini pada minggu ke 2 atau 3 akan menjadi nekrotik menyerupai keju lunak yang disebut nekrosis kaseosa dan ditandai dengan kadar oksigen rendah, pH rendah dan nutrisi terbatas (Gupta et al.,2018). Kondisi ini menyebabkan aktivitas

metabolik MTB rendah dan membatasi pertumbuhan lebih lanjut bakteri dan menjadi laten. Kuman tetap hidup dalam bentuk dormant (Gambar 3) (Cambier et al,2014, Gupta et al.,2018). Kuman MTB dalam makrofag membentuk koloni kuman disebut fokus primer Gohn.



Gambar 3. Patogenesis siklus hidup MTB

(Cambier *at al*, 2014)

Granuloma tuberkulosis dapat dibedakan menjadi beberapa bentuk yang dihubungkan dengan tahapan infeksi dari penyakit TB. Selama fase infeksi TB laten berupa bentuk granuloma solid terdiri dari fase *dormant* MTB. Fase *dormant* ini ditandai dengan replikasi dan aktivitas metabolik rendah terjadi pada individu sehat yang terinfeksi dan dapat mengontrol infeksi MTB. Reaktivasi TB aktif berupa perubahan ke bentuk granuloma nekrosis terdiri dari perubahan secara metabolik MTB. Peningkatan replikasi dan

aktivitas metabolik sehingga granuloma nekrosis meluas dan kerusakan jaringan meningkat. Saat penyakit TB berkembang .nekrotik pada pusat granuloma mencair akibat hidrolisis enzim dan terbentuk granuloma kaseosa. Kaseosa ini menjadi tempat yang baik untuk pertumbuhan MTB dan kerusakan jaringan akan semakin meluas sehingga penyebaran semakin meluas juga, Kedua bentuk granuloma yaitu nekrosis dan kaseosa merupakan bentuk granuloma pada TB aktif. Reaktivasi biasanya terjadi pada penderita dengan imunsupresi (Dutta NK *et al.*,2014)

Individu dengan sistem kekebalan yang adekuat, fokus primer atau granuloma umumnya mengalami fibrosis dan kalsifikasi, proses pengendalian bakteri berhasil sehingga kuman TB yang ada didalam tidak aktif dan sembuh. Sementara individu dengan kekebalan tubuh rendah atau kurang akan berkembang menjadi TB progresif primer atau TB aktif (Cambier *et al*, 2014).

Kuman TB dapat menyebar dari fokus primer Gohn ke kelenjar limfe regional melalui saluran limfe, penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi disaluran limfe yang menuju hilus (limfangitis lokal) dan dikelenjar limfe dihilus (limfadenitis regional). Gabungan antara fokus primer bersama dengan limfadenitis dan limfangitis dikenal sebagai kompleks primer (PDPI, 2021).

Kompleks primer ini dalam perjalanannya akan berlanjut sebagai berikut (PDPI, 2021) :

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*restitution ad integrum*), lebih dari 90% .

2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain fokus Gohn, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus)
3. Menyebar melalui cara :
  - a. Perkontinuitatum, menyebar kesekitarnya. Contoh epituberkulosis
  - b. Penyebaran secara bronkogen, baik diparu bersangkutan maupun ke paru sebelahnya

Penyebaran secara hematogen dan limfogen yang tergantung pada daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi kuman, contoh tuberkulosis milier, meningitis tuberkulosis, tuberkulosis ginjal, tuberkulosis tulang.

## **7. Diagnosis**

Diagnosis TB ditegakan berdasarkan gejala klinik, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi.

### **7.1 Gejala Klinis**

Gejala penyakit TB paru dibagi menjadi gejala umum dan gejala khusus sesuai dengan organ yang terkena. Gambaran secara klinis tidak terlalu khas terutama pada kasus baru, sehingga cukup sulit untuk menegakan diagnosa secara klinik. Gejala sistemik atau umum antara lain batuk lebih dari 3 minggu, demam tidak terlalu tinggi yang berlangsung lebih dari 3 minggu, biasanya dirasakan malam hari disertai keringat dingin. Penurunan nafsu makan dan berat badan. (Kemenkes,2016)

Gejala khusus tergantung organ tubuh yang terkena, bila terjadi sumbatan sebagian bronkus akibat penekanan kelenjar getah bening yang membesar akan menimbulkan suara ronchi, suara melemah disertai sesak. Cairan di rongga pleura dapat disertai dengan keluhan sakit dada. Apabila mengenai tulang maka terjadi gejala seperti infeksi tulang yang dapat membentuk saluran dan bermuara ke kulit sehingga keluar pus. (Kemenkes,2016)

Kasus TB anak-anak dapat mengenai otak atau disebut meningitis dengan gejala demam tinggi, penurunan kesadaran dan kejang. Gejala TB yang tidak timbul dapat terdeteksi bila ada kontak erat dengan penderita TB dewasa, diperkirakan 30-50% anak yang kontak dengan penderita TB dewasa memberikan hasil uji tuberkulin positif. (Kemenkes,2016)

## **7.2 Pemeriksaan fisis**

Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks. Pemeriksaan fisik yang dapat ditemukan antara lain suara napas brochial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum. Pada pleuritis TB kelainan pada pemeriksaan fisik tergantung cairan di rongga pleura. Perkusi dapat ditemukan pekak, auskultasi suara napas yang melemah sampai tidak terdengar pada sisi yang terdapat cairan. Limfadenitis TB terlihat pembesaran

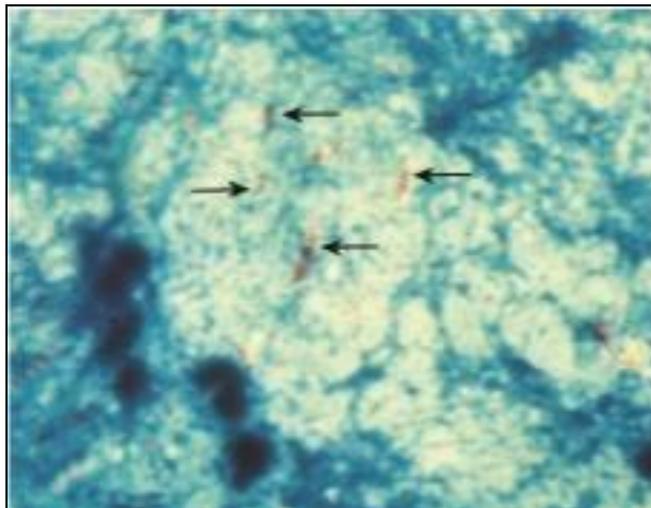
kelenjar getah bening terutama di daerah leher, axilla. Pembesaran kelenjar ini dapat menjadi *cold abscess*.(PDPI, 2021)

### 7.3 Pemeriksaan laboratorium

#### a. Pemeriksaan bakteriologis

Pemeriksaan awal untuk mendiagnosis TB adalah pemeriksaan bakteri tahan asam (BTA). Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang sederhana, cepat dan tidak mahal. Untuk mendapatkan hasil pemeriksaan sputum BTA yang positif pada pewarnaan Ziehl-Neelsen diperlukan antara 5000-10000 BTA per mililiter sputum. Pemeriksaan BTA sputum ini memiliki sensitivitas yang rendah yaitu 50-70% tetapi spesifisitas tinggi. (Mahon et al,2015).

Prinsip pewarnaan BTA sputum adalah pemberian pewarnaan *carbol fuchsin* disertai pemanasan akan mempermudah *carbol fuchsin* masuk ke dalam dinding sel *M. tuberculosis* yang bersifat tahan asam (Jawetz et al.,2013). Dinding sel akan mengikat zat warna tersebut dan tidak akan hilang walaupun telah dekolorisasi dengan menggunakan asam alkohol. Bakteri selain BTA, epitel dan lekosit tidak dapat menahan warna *carbol fuhsin* saat didekolorisasi sehingga *methylene blue* akan terserap pada saat akhir pewarnaan. Hasil akhir pemeriksaan akan memperlihatkan BTA terlihat bentuk warna merah dengan latar belakang biru (Gambar 4). Pembacaan dilakukan dalam 100 lapang pandang dan hasil pembacaan dilaporkan menurut skala *International Union Against Tuberculosis And Lung Disease* (IUATLD).



Gambar 4. *Mycobacterium Tuberculosis* (panah) dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen (Jawetz,2019)

Cara pengambilan sputum dilakukan 3 kali dengan metode yaitu sewaktu-pagi-sewaktu (SPS), sampel sputum pertama diambil sewaktu pasien datang, pengumpulan sputum yang kedua dilakukan keesokan harinya pada pagi hari setelah bangun tidur, dan pengumpulan sputum ke 3 dilakukan saat mengantarkan sputum yang ke dua (PDPI, 2021)

#### **b. Kultur *Mycobacterium Tuberculosis***

Pemeriksaan kultur bakteri merupakan *gold standard* dalam mengidentifikasi MTB. Kultur dengan metode konvensional ialah dengan cara *Egg base media Lowenstein-Jensen* dan *agar base media dengan middlebrook*. Salah satu alternatif pemeriksaan biakan secara cepat untuk membantu menegakkan diagnosis dan melakukan uji kepekaan adalah dengan menggunakan *Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT)*. (PDPI, 2021).

### c. Uji Serologi MTB

#### 1. Mycodot

Tes kuantitatif untuk mendeteksi lipoarabinomannan (LAM) dengan menggunakan antiserum kelinci terhadap MTB untuk mendeteksi antibodi MTB didalam tubuh manusia. (Buchari, 2019).

#### 2. Immunokromatografi (ICT)

Tes untuk mendeteksi antibodi MTB dalam serum menggunakan 5 antigen spesifik yang berasal dari membran sitoplasma MTB diantaranya antigen MTB 38 kDa (Buchari, 2019).

#### 3. Uji tuberkulin

Tes tuberkulin merupakan pengukuran imunitas selular *delayed type hypersensitivity* (DTH) terhadap *purified protein derivate* (PPD) tuberkulin yang merupakan antigen berbagai mikobakteria termasuk MTB. Tes tuberkulin dilakukan dengan menyuntikkan tuberkuloprotein 0,1 ml PPD 5 TU secara intradermal pada daerah volar lengan bawah. Pengukuran reaksi dilakukan dengan mengukur diameter indurasi yang terjadi pada kulit 48 – 72 jam setelah penyuntikan antigen. (PDPI, 2021).

#### 4. Interferon Gamma Release Assays (IGRA)

*Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) adalah pemeriksaan laboratorium diagnostik in vitro dengan cara

*enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* yang mengukur reaksi pembentukan interferon gamma dalam darah pasien yang dikaitkan dengan infeksi kuman MTB. Tes ini dilakukan untuk menentukan TB laten dengan mengukur respon imun seluler terhadap antigen spesifik MTB dalam darah. Saat ini terdapat 2 jenis pemeriksaan IGRA yang terdapat dipasaran yaitu *QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay (QFT-GIT)* dan *T-SPOT-TB*. Hasil pemeriksaan IGRA adalah berdasarkan jumlah IFN-  $\gamma$  yang dikeluarkan (ECDC Guidance.,2018)

#### *5. Polimerase Chain Reaction (PCR)*

Salah satu tes pemeriksaan yang relatif baru adalah *Polimerase Chain Reaction (PCR)*. Prinsip utama teknik ini adalah amplikasi DNA MTB sehingga deteksi dapat dilakukan. Identifikasi MTB dengan teknik PCR dapat dilakukan dengan cepat dan tidak memerlukan jumlah kuman yang banyak.

#### *6. Gene X-pert*

Tes ini mulai banyak dilakukan tetapi tidak rutin, menggunakan teknologi canggih dengan mengekstraksi DNA kuman TB (WHO, 2018). Pemanfaatan teknologi diagnosis TB dengan metode tes cepat molekuler (TCM TB) merupakan terobosan baru dalam percepatan penanggulangan TB di Indonesia. Tes ini mendeteksi MTB dan resistensi terhadap rifampisin sebagai salah satu obat anti tuberkulosis (OAT)

utama dalam waktu 2 jam. Yang umum digunakan adalah merk GeneXpert (Xpert MTB/RIF). (Kemenkes, 2016).

#### **7.4 Pemeriksaan radiologi**

Pemeriksaan standar adalah foto toraks PA. Pemeriksaan lain atas indikasi : Foto lateral, top-lordotik, oblik, computerized tomography-scan (CT-Scan). Pada pemeriksaan foto toraks, TB dapat memberikan gambaran bermacam-macam bentuk (*multiform*). Gambaran radiologis yang dicurigai sebagai lesi TB aktif ditemukan adanya bayangan berawan nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah; kavitas, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau *nodular*; bayangan bercak milier; efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang). Gambaran radiologis yang dicurigai lesi TB inaktif berupa: fibrosis, kalsifikasi, *Schwarte* atau penebalan pleura. kerusakan jaringan paru.yang berat, sulit untuk menilai lesi hanya berdasarkan gambaran radiologis sehingga perlu pemeriksaan bakteriologis untuk memastikan akifitas penyakit. (Kemenkes RI. 2014). Secara radiologis luas lesi kelainan akibat TB menurut PDPI 2021 dapat dibagi :

- a. *Lesi minimal* yaitu terdapatnya sebagian kecil infiltrat non kapitas pada satu paru maupun kedua paru, tapi jumlahnya tidak melebihi satu lobus paru.
- b. *Moderate* yaitu adanya kapitas dengan diameter tidak lebih dari

4 cm, jumlah infiltrat bayangan halus tidak lebih dari satu bagian paru. Bila bayangannya kasar tidak lebih dari satu pertiga bagian satu paru.

- c. *Far advanced* yaitu terdapatnya infiltrat dan kapitas yang melebihi keadaan pada *moderate*.

## **B. Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL)**

### **1. Definisi infeksi tuberculosi laten (ITBL)**

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

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

### **2. Epedemiologi**

Data TB laten dilaporkan dialami sekitar 1.7 miliar individu di seluruh dunia.(Xia Qiu *et al*, 2020) Cina dan India memiliki kasus TB laten tertinggi diikuti Indonesia. Sekitar 5-10% individu dengan TB laten dalam masa hidupnya akan menjadi TB aktif. (Beibei Q *at al*,2020)

### **3. Kelompok risiko tinggi TB laten menjadi TB aktif**

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

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

### **4. Diagnosis Infeksi TB Laten (ITBL)**

Infeksi TB laten tidak didapatkan adanya gejala sehingga Diagnosis ITBL dilakukan melalui tes kulit tuberkulin atau IGRA.

Sebagai penanda infeksi TB dilakukan pemeriksaan imunologis pada individu ITBL karena pada kondisi tersebut terjadi induksi imun respons seluler Th-1 yang cukup kuat dan merupakan penanda (*marker*) yang sensitif terhadap bakteri tuberkulosis yang *dormant* (Dheda Et al : 2010.,WHO, 2015). Saat ini pemeriksaan imunologi untuk ITBL ada 2 cara yaitu pemeriksaan "*in vivo*" berupa uji tuberkulin dan pemeriksaan "*ex vivo*" yaitu IGRA (PDPI., 2021).

**Tabel 1. Perbedaan TB aktif dan ITBL (WHO . 2016)**

| TB Aktif   | Infeksi TB Laten  |
|--|---|
| 1. Memiliki gejala sakit yaitu demam, batuk, nyari dada, berat badan menurun, keringat malam, hemoptisis,lemah dan nafsu makan menurun | Tidak ada gejala  |
| 2. Merasa sakit  | Tidak Merasa sakit  |
| 3. Tes Tuberkulin atau IGRA positif  | Tes tuberkulin atau IGRA positif                                    |
| 4. Dapat menular   | Tidak menular   |
| 5. Foto thoraks abnormal tetapi bisa normal pada orang   | Foto thoraks normal   |
| 6. Hasil pemeriksaan Mikrobiologi dapat positif atau negatif, termasuk TB ekstraparu   | Hasil pemeriksaan mikrobiologi (BTA, kultur dan gene Xpert) negatif |
| 7. Perlu pengobatan sesuai standar terapi TB   | Perlu terapi pencegahan pada kondisi tertentu                       |

## 5. Pemeriksaan Infeksi TB Laten (ITBL)

Untuk penegakan diagnosis ITBL dapat dilakukan tes tuberkulin dan IGRA, yang mempunyai kemampuan yang sama (ECDC., 2018).

### 5.1 Tes Tuberkulin

Merupakan pengukuran Imunitas seluler *delayed type hypersensitivity* (DTH) terhadap *purified protein dervative* (PPD) tuberkulin, yang merupakan antigen berbagai mikobacteria termasuk MTB, *bacillus calmette-guerin mycobacterium tuberculosis* (BCG MTB), BCG M Bovis dan berbagai mikobacteria di lingkungan. Reaksi DTH ini terjadi 2-3 minggu setelah seseorang terinfeksi bakteri TB. Pengukuran reaksi pada manusia dilakukan dengan mengukur diameter indurasi yang terjadi pada kulit 48-72 jam setelah penyuntikan antigen (PDPI., 2021).

Tes tuberkulin dilakukan dengan menyuntikkan tuberkuloprotein 0.1 mL PPD 5 TU, secara intradermal menggunakan jarum yang kecil pada daerah volar lengan bawah. Pengukuran reaksi dilakukan dengan mengukur diameter indurasi yang terjadi pada kulit 48-72 jam setelah penyuntikan. (PDPI.,2021).

**Tabel 2. Interpretasi Tes Tuberkulin (PDPI.,2021)**

| <b>Hasil Uji Tuberkulin positif Pasien</b> | <b>Kelompok</b>   |
|--|---|
| Indurasi > 5 mm                            | <input type="checkbox"/> Pasien HIV <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontak dengan TB aktif yang infeksius (BTA positif) dalam waktu dekat</li> <li>• Pasien dengan gambaran fibrotik pada foto toraks disertai riwayat TB sebelumnya</li> <li>• Pasien dengan Transplantasi organ dan pasien dengan gangguan sistem imun</li> </ul>  |
| Indurasi > 10 mm                           | <input type="checkbox"/> Pasien dari negara endemik TB dalam 5 tahun terakhir <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pengguna narkoba suntik</li> <li>• Individu atau pekerja ditempat dengan kepadatan tinggi (RS, Penjara, rumah singgah, panti)</li> <li>• Pekerja Laboratorium</li> <li>• Pasien dengan risiko tinggi menjadi TB aktif (DM, malnutrisi)</li> <li>• Anaka yang kontak dengan individu berisiko TB</li> </ul> |
| Indurasi > 15 mm                           | <input type="checkbox"/> Individu dengan risiko rendah terinfeksi TB (untuk skrining atau syarat masuk sekolah atau bekerja)  |

## 5.2 Interferon-Gamma Release Assays (IGRA)

*Interferon Gamma Release Assay* adalah pemeriksaan laboratorium diagnostik *in vitro* dengan cara *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang mengukur reaksi pembentukan IFN- $\gamma$  dalam darah pasien dikaitkan dengan infeksi kuman MTB. Dilakukan untuk menentukan ITBL dengan mengukur respons imun seluler terhadap antigen spesifik MTB dalam darah. Termasuk *early secretory antigenic target-6* (ESAT-6), *culture filtrate protein 10* (CFP-10), dan antigen TB7.7. Saat ini terdapat 2 jenis pemeriksaan IGRA yang terdapat dipasaran yaitu *QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay* (QFT-GIT) dan T-SPOT-TB. (Dheda Et al : 2010). Hasil pemeriksaan IGRA adalah berdasarkan jumlah IFN  $\gamma$  yang dikeluarkan.

Interpretasi hasil QFT :

Pemeriksaan IGRA menggunakan *purified antigens M. Tuberculosis* untuk menstimulasi limfosit darah perifer memproduksi IFN- $\gamma$ . Interpretasi pemeriksaan IGRA Quantiferon (QFT) berdasarkan jumlah IFN- $\gamma$  yang dikeluarkan menggunakan ELISA. Pada T-SPOT TB dengan menghitung jumlah sel yang mengeluarkan IFN- $\gamma$ . (PDPI, 2021).

Uji dianggap positif bila kadar IFN- $\gamma$  yang terbentuk pada tabung TB Antigen lebih banyak secara bermakna (dalam IU/mL) daripada tabung Nil. Tabung Mitogen dapat dipakai

sebagai kontrol positif. Hasil **positif** menunjukkan ada infeksi TB (baik TBC aktif maupun LTBI). Hasil **negatif** menunjukkan tidak ada infeksi TB (Insert kit QFT, 2014).

### C. Interleukin 8 pada pasien Tuberkulosis

#### 1. Definisi

Interleukin-8 (IL-8) mempunyai nama lain CXCL-8, *neutrophil chemotactic factor* (NCF), *monocyte derived neutrophil hemotactic factor* (MDNFC) pertama kali ditemukan pada tahun 1987, hubungan antara IL-8 dengan kerentanan TB pertama kali dilaporkan pada tahun 2003 (Qin hu et al,2020). Interleukin-8 adalah sitokin yang termasuk golongan peptida dengan berat molokul rendah yang mempunyai sifat kemotatik dan dapat meningkatkan adhesi PMN pada endotel vaskular yang sangat poten bagi neutrophil, basophil dan sel T dan mempercepat rekrutmen leukosit ke tempat inflamasi.(Prof.Dr.dr.Siti Budina Kresno, Sp.PK(K),)

#### 2. Struktur

Interleukin-8 (IL-8) adalah suatu kemokin yang terdiri dari suatu polipeptida asam amino yang mempunyai kemampuan aktivitas kuat terhadap neutrofil, limfosit T dan basophil. Interleukin 8 diproduksi oleh makrofrag, fibroblast, sel epitel dan sel mast yang berperan sebagai respon terhadap sinyal eksogen seperti lipopolisakarida (LPS) atau sinyal endrogen seperti TNF- $\alpha$ , Interleukin-1, interleukin-6, dan interleukin-12. Gen IL-8 terletak pada kromosom 4q13-q21 yang terdiri

dari 4 ekson dan 3 intron dan daerah promotor proksimal. Sebuah polimorfisme nukleotida tunggal diidentifikasi di lokus -251. (Prof.Dr.dr.Siti Budina Kresno, Sp.PK(K). Hendrika,2018. Qin hu, 2020).

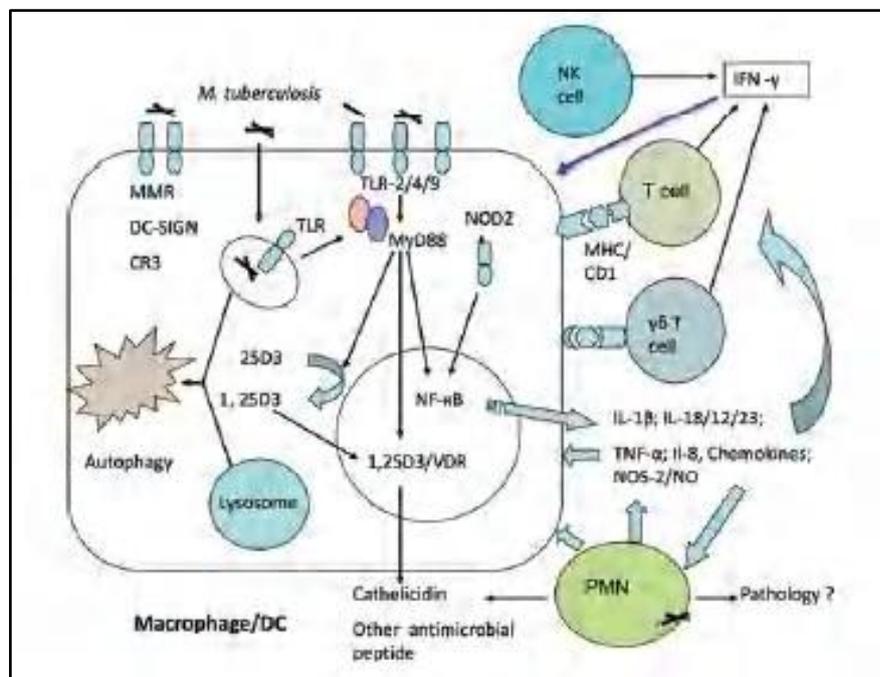
### 3. Peranan interleukin-8 pada tuberculosis

Interleukin-8 terlibat dalam respon imun terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* yang berkaitan inflamasi jaringan dan pembentukan granuloma. Interleukin-8 adalah salah satu kemokin yang memiliki peran penting dalam mengatur masuknya leukosit pada penderita TB sehingga terjadi peningkatan konsentrasi IL-8 pada cairan bronkoalveolar, cairan pleura dan serum penderita TB. kadar IL-8 terdeteksi 8 jam setelah terinfeksi MTB dan level puncak mRNA adalah 16 jam setelah terinfeksi MTB, sedangkan puncak level mRNA setelah tersimulasi oleh LPS adalah 4 jam. (Clara Plum,2002)

Respon imun bila sudah terinfeksi MTB adalah menarik Neutrophil ke dalam alveolus oleh IL-8, yang berperan langsung melisis basil MTB. Interleukin-8 sebagai kemokin mampu menarik sel T kedalam formasi granuloma TB dan mengontrol Inluks seluler ke lokasi infeksi MTB. (Syafa'ah danYudhawati, 2016)

*Mycobacterium tuberculosis* difagosit oleh makrofag dan sel dendritik melalui reseptor terikat membran seperti *Complement Receptors 3* (CR3), *reseptors scavenger*, *Macrofrag Mannose Receptors* (MMR), *Toll Like receptors* (TLR), dan *Dendritic Cell-Specific*

*Intercellular* (DC-SIGN). Hal ini menyebabkan aktivasi dari jalur pesinyal makrofag yang menyebabkan sekresi dari sitokin pro-inflamatorik, kemokin, molekul antimikrobia, dan aktivasi *Vitamin D Receptors* (VDR) yang mana menginduksi ekspresi dari peptide antimikrobia cathelicidin dan  $\beta$ -defensin. Selain itu, induksi autofagi memediasi aktivitas antimikrobia. Sel PMN mengenali dan memakan *M.tuberculosis* dan mensekresikan peptide antimikrobia untuk membunuh bakteri dengan menstimulasi pembentukan TNF- $\alpha$  dan pembentukan kemokin IL-8. Sel NK, sel T dan sel *CD1-restricted* juga diaktivasi oleh ligan spesifik dan sitokin, menghasilkan faktor sitotoksik dan mensekresikan IFN- $\gamma$  yang mengaktifkan makrofag (Gambar 5).



Gambar 5. Imunitas *innate* terhadap infeksi tuberculosis.  
(Syafaah dkk.2016)

Semakin banyak basil *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk ke dalam tubuh IL-8 di hipotesakan akan meningkat. Selain faktor jumlah, tingkat virulensi juga mungkin berpengaruh terhadap tingginya kadar IL-8 dalam serum seseorang yang terpapar atau yang terinfeksi MTB. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa fagositosis *Mycobacterium tuberculosis* oleh sel-sel monosit merupakan stimulus penting dalam produksi IL-8 dan peningkatan kadar IL-8 ditemukan pada darah pasien yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Qin hu,2020 dan Edwin anto pakpahan, 2018).

Agnieszka Krupa *et al* (2015) pada penelitiannya mendapatkan kadar IL-8 serum meningkat secara signifikan pada pasien TB aktif dibandingkan dengan individu sehat disebabkan respon terhadap infeksi MTB dan IL-8 berperan penting dalam pembentukan granuloma. Mendez-Samperio (2004) dalam penelitiannya mengatakan fagositosis MTB oleh sel monosit merupakan stimulus penting dalam produksi IL-8 dan peningkatan kadar IL-8 ditemukan dalam darah pasien yang terinfeksi MTB.

#### ***D. Interleukin-12 pada pasien Tuberkulosis***

##### **1. Definisi**

Interleukin-12 semula dikenal sebagai aktivator fungsi sitolitik sel *Natural killer* (NK) yang diproduksi oleh makrofrag, tetapi sekarang diketahui bahwa IL-12 merupakan penginduksi yang poten untuk

produksi IFN- $\gamma$  oleh sel T dan sel NK. Beberapa aktivitas biologis IL-12 dapat dilihat pada populasi sel T maupun sel NK yaitu :

- a. IL-12 menyebabkan sel NK dan sel T mensekresi IFN- $\gamma$
- b. IL-12 sebagai faktor diferensiasi sel T, meningkatkan spesialisasi sel T sebagai sel yang memproduksi IFN- $\gamma$ , yang menghasilkan sel seperti sel T yang membantu respon imun sel fagosit.
- c. Meningkatkan fungsi sitolitik sel NK dan sel T CD8 teraktivasi.

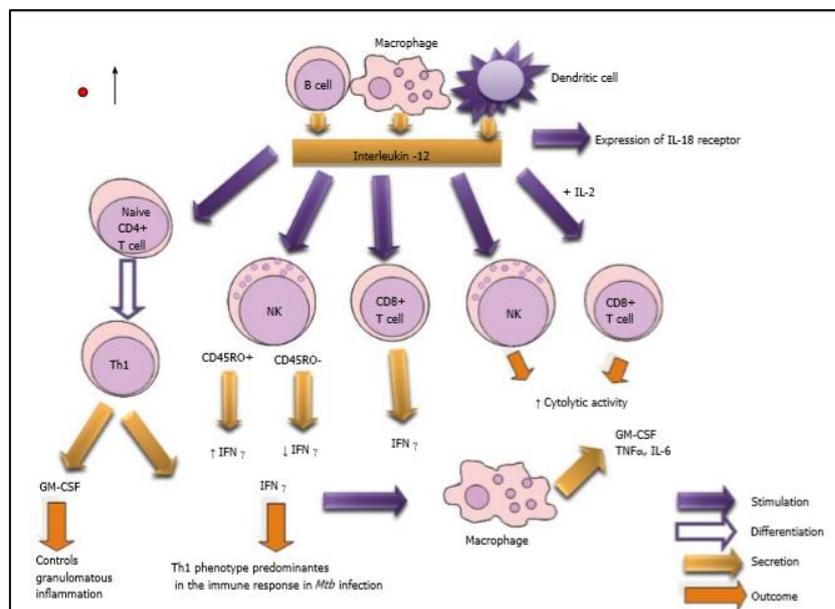
Interleukin-12 digolongkan dalam mediator respon imun alami karena menghubungkan aktivitas makrofrag atas rangsangan mikroba dengan perkembangan fungsi efektor sel NK, sehingga IL-12 merupakan mediator yang penting antara imunitas alami dan imunitas adaptif, dan meningkatkan respon imun spesifik yang mampu melindungi penjamu terhadap produk bakteri dan virus. Interleukin-12 juga menekan produksi IgE dan mengarahkan respon imun T ke arah sel Th1. (Prof.Dr.dr.Siti Budina Kresno, Sp.PK(K),)

## **2. Struktur**

Interleukin12 ditemukan pertama kali pada tahun 1989 oleh Trinchieri. Interleukin-12 merupakan sitokin heterodinamik terdiri dari polipeptida p40 dan p35. Interleukin-12 terditeksi di infiltrat paru, pleura, di dalam granuloma dan limfadenitis. Interleukin 12 merupakan regulator sitokin yang menghubungkan respon imun alami dan adaptif terhadap MTB dan memberikan efek proteksi terhadap infeksi bakteri dan virus melalui produksi IFN- $\gamma$  (Edwin,2018).

## **3. Peranan interleukin-12 pada tuberculosis**

Infeksi MTB akan mengaktifkan sel B, makrofrag dan sel dendritik yang mensekresi IL-12 yang menstimulasi *Natural killer* (NK) dengan *cluster of differentiation 8* (CD8) sel T dengan bantuan Interleukin-2 akan meningkatkan aktivitas sitolitik. Interleukin menstimulasi CD4 sel T untuk berdiferensiasi menjadi T Helper 1 untuk mensekresi *granulocyte-macrophage stimulatinh factor* (GM-CSF) yang berfungsi untuk mengontrol granulomatosa. Interleukin-12 menstimulasi CD45RO+ menyebabkan peningkatan IFN- $\gamma$ , dan CD45RO- menyebabkan penurunan IFN- $\gamma$ . Fungsi dari IFN- $\gamma$  adalah menstimulasi makrofrag untuk mensekresi GM-CSF, Interleukin-6, TNF- $\alpha$ . (Romero-Adrian TB, 2015)



Gambar 6. Biological actions of interleukin-12 to control of the mycobacterium *O.tuberculosis* infection GM-CSF.  
(Romero-Adrian TB, 2015)

Respon seluler yang berbeda telah banyak diteliti diantaranya dengan mempelajari produksi sitokin didalam cairan pleura dan terbukti

kadar IL-12 tinggi setelah cairan efusi distimulasi dengan *Mycobacterium tuberculosis*. Kim (2005) mendapatkan kadar IL-12 meningkat pada pasien TB aktif dibanding orang sehat. Studi lain menjelaskan bahwa sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-12 (p40) dan IL-17 meningkat pada kasus TB dan dapat membedakan antara kasus TB aktif dengan infeksi laten (Sutherland, 2010). Wu (2007), melaporkan TB laten dapat dibedakan dengan TB aktif melalui pengukuran ekspresi *messenger ribonucleic acid* (mRNA) pada IL-8, FOXP3 dan IL-12 setelah stimulasi terhadap ESAT-6.