

**HUBUNGAN ANTARA *TOLL LIKE RECEPTOR-4* (TLR-4)  
DENGAN KERUSAKAN VERTEBRA PADA PASIEN TB  
SPONDYLITIS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

*CORRELATION BETWEEN TOLL LIKE RECEPTOR-4 (TLR-4) WITH  
VERTEBRAE DESTRUCTION IN SPONDYLITIS TB PATIENTS AT WAHIDIN  
SUDIROHUSODO HOSPITAL*

**PUTU ACARYA NUGRAHA WINANGUN**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2024**

**HUBUNGAN ANTARA *TOLL LIKE RECEPTOR-4* (TLR-4)  
DENGAN KERUSAKAN VERTEBRA PADA PASIEN TB  
SPONDYLITIS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

*CORRELATION BETWEEN TOLL LIKE RECEPTOR-4 (TLR-4) WITH  
VERTEBRAE DESTRUCTION IN SPONDYLITIS TB PATIENTS AT WAHIDIN  
SUDIROHUSODO HOSPITAL*

**PUTU ACARYA NUGRAHA WINANGUN**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

**HUBUNGAN ANTARA *TOLL LIKE RECEPTOR-4* (TLR-4)  
DENGAN KERUSAKAN VERTEBRA PADA PASIEN TB  
SPONDYLITIS DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO  
MAKASSAR**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Spesialis-1

Pendidikan Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi

Disusun dan diajukan oleh

**PUTU ACARYA NUGRAHA WINANGUN**

kepada

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

## HALAMAN PENGESAHAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Putu Acarya Nugraha Winangun

NIM : C 145 192 001

Program Studi : Ilmu Ortopedi dan Traumatologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2023

Yang menyatakan



Putu Acarya Nugraha Winangun

**LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR**

**CORRELATION BETWEEN TOLL LIKE RECEPTOR-4 (TLR-4) WITH  
VERTEBRAE DESTRUCTION IN SPONDYLITIS TB PATIENTS AT WAHIDIN  
SUDIROHUSODO HOSPITAL.**

Disusun dan diajukan oleh :

**PUTU ACARYA NUGRAHA WINANGUN**

Nomor Pokok : C 145 192 001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Karya Akhir yang dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi Ilmu Orthopedi dan Traumatologi

Pada tanggal : 25 Agustus 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui ,

**Pembimbing I**

**Dr. dr. Muhammad Sakti, Sp.OT(K), FICS**  
NIP. 197610012008011013

**Pembimbing II**

**Dr. dr. Jainal Arifin, M.Kes, Sp.OT(K)Spine, FICS**  
NIP. 197411112009121004

**Ketua Program Studi**

**dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D Sp.OT(K)**  
NIP. 197504042008121001

**Dekan Fakultas Kedokteran**

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)**  
NIP. 196805301996032001

## **KATA PENGANTAR**

Syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia, rahmat kesehatan, dan keselamatan kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan penelitian ini tepat pada waktu. Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada orangtua dan keluarga penulis, pembimbing, dan teman-teman yang telah mendukung dalam penulisan penelitian ini.

Penulisan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pencapaian pembelajaran dalam Program Pendidikan Spesialis 1 Bidang Ilmu Ortopedi dan Traumatologi serta memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program pendidikan ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan penelitian ini masih memiliki kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan. Oleh sebab itu, penulis menerima kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap agar penelitian ini memberi manfaat kepada semua orang.

Makassar, Agustus 2023

Penulis

**ABSTRACT**

**CORRELATION BETWEEN TOLL LIKE RECEPTOR-4 (TLR-4) WITH  
VERTEBRAE DESTRUCTION IN SPONDYLITIS TB PATIENTS AT  
WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL**

Putu Acarya Nugraha Winangun

**Introduction:** Tuberculous spondylitis is a very dangerous infectious disease because it can be associated with neurological deficits due to compression of adjacent nerve structures and significant spinal deformity. Vertebral damage is one of the severe manifestations of TB spondylitis. This condition correlates with vertebral body fractures and causes deformities. Toll like receptor (TLR) is related to the severity of TB spondylitis. TLR 4 specifically play a role in innate immunity and changes are associated with failure of adaptive immunity to the cytotoxic response of T helper 1 lymphocytes. Increased TLR-4 activity triggers a wider infection in patients with TB spondylitis due to decreased inflammatory response in macrophages.

**Method:** We identified tuberculosis spondylitis patients from medical records and patient registers from March 2023 to December 2023 at the hospital as primary data. After going through the screening process, 27 subjects were collected who met the criteria to participate in this study. Examination of TLR-4 serum levels was carried out on all subjects in units of ng/mL, then the data normality test was tested with the Shapiro-Wilk test and the Mann-Whitney test was carried out. After that, a Pearson correlation test was performed between TLR-4 levels and vertebral destruction.

**Result:** The total sample collected in this study was 27 patients diagnosed with Spondylitis Tuberculosis (TB). Most of the samples in this study were aged <50 years as many as 22 people (81.5%). In terms of gender, there were 14 female patients (51.9%) and 13 male patients (48.1%). Based on spinal destruction in these patients, there were 18 people (66.7%) with spinal destruction of less than 3 and 9 people (33.3%) more than 3. On assessment of neurological function, motor disturbances were found in 5 people (18.5%) had paraparesis and 8 people (29.6%) with paraplegia. Next, in this study an assessment of sensory function was carried out, it was found that 11 people (40.7%) experienced hypoesthesia and 4 people (14.8%) experienced anesthesia. The TLR-4 level in these patients had a mean value of  $8,254.1 \pm 1,076.1$  ( $p < 0.05$ ). Distribution of data on 27 participants using the Shapiro Milk test showed that the data distribution was not normally distributed. From the Pearson correlation test, a significant relationship was found between TLR-4 serum levels and vertebral destruction ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There was a significant relationship between TLR-4 levels and vertebral destruction, as well as a significant relationship between TLR-4 levels and impaired motor and sensory function in TB spondylitis patients ( $p < 0.05$ ).

**Keyword :** *tuberculous spondylitis, TLR-4, vertebral destruction, motoric, sensoric*

**ABSTRAK**

**HUBUNGAN ANTARA *TOLL LIKE RECEPTOR-4 (TLR-4)* DENGAN  
KERUSAKAN VERTEBRA PADA PASIEN TB SPONDYLITIS DI RSUP  
DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

Putu Acarya Nugraha Winangun

**Latar Belakang:** Spondilitis TB adalah penyakit infeksi yang sangat berbahaya karena dapat dikaitkan dengan defisit neurologis akibat kompresi struktur saraf yang berdekatan dan deformitas tulang belakang yang signifikan. Kerusakan vertebra merupakan salah satu bentuk manifestasi berat dari spondilitis TB. Kondisi ini berkorelasi dengan fraktur tubuh vertebra dan menyebabkan kelainan bentuk (deformitas). *Toll like receptor (TLR)* berhubungan dengan keparahan spondilitis TB. TLR 4 terutama berperan dalam imunitas innate dan perubahan terkait dengan kegagalan imunitas adaptif terhadap respon sitotoksik dari limfosit T helper 1. Peningkatan aktivitas TLR-4 memicu infeksi yang lebih luas pada pasien dengan spondilitis TB karena menurunnya respon inflamasi pada makrofag.

**Metode:** Kami mengidentifikasi pasien spondilitis tuberkulosis dari rekam medis dan register pasien mulai Maret 2023 hingga Desember 2023 di rumah sakit sebagai data primer. Setelah melalui proses skrining, terkumpul 27 subjek yang memenuhi kriteria untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Pemeriksaan kadar serum TLR-4 dilakukan pada semua subjek dalam satuan ng/mL, kemudian dilakukan uji normalitas data diuji dengan tes Shapiro-Wilk dan dilakukan uji Mann-Whitney. Setelah itu dilakukan uji korelasi Pearson antara kadar TLR-4 dengan destruksi vertebra.

**Hasil:** Total sampel yang terkumpul pada penelitian ini yaitu sebanyak 27 orang pasien yang didiagnosis Spondilitis Tuberkulosis (TB). Sebagian besar sampel pada penelitian ini berusia <50 tahun sebanyak 22 orang (81,5%). Dilihat dari jenis kelamin, didapatkan jumlah pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 14 orang (51,9%) dan 13 orang (48,1%) laki-laki. Berdasarkan destruksi tulang belakang pada pasien ini didapatkan sebanyak 18 orang (66,7%) dengan destruksi tulang belakang kurang dari 3 dan 9 orang (33,3%) lebih dari 3. Pada penilaian fungsi neurologis, didapatkan gangguan motorik sebanyak 5 orang (18,5%) mengalami paraparese dan 8 orang (29,6%) dengan paraplegia. Berikutnya, pada penelitian ini dilakukan penilaian fungsi sensorik, didapatkan sebanyak 11 orang (40,7%) mengalami hipoestesi dan 4 orang (14,8%) mengalami anestesi. Kadar TLR-4 pada pasien ini memiliki rerata nilai  $8.254,1 \pm 1.076,1$  ( $p < 0.05$ ). Distribusi data pada 27 partisipan dengan menggunakan uji shapiro milk didapatkan distribusi data yang tidak terdistribusi normal. Dari uji korealsi pearson didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar serum TLR-4 dengan destruksi vertebra ( $p < 0.05$ )

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar TLR-4 dan destruksi vertebra, serta hubungan yang signifikan antara kadar TLR-4 dengan gangguan fungsi motorik dan sensorik pada pasien spondilitis TB.

**Kata Kunci :** *spondilitis tb, TLR-4, destruksi vertebra, motorik, sensorik*



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN SAMPUL</b> .....	Error! Bookmark not defined.
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	Error! Bookmark not defined.i
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	Error! Bookmark not defined.v
<b>ABSTRACT</b> .....	viError! Bookmark not defined.
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR ISTILAH</b> .....	<b>xiii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.3.1 Tujuan Umum .....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
1.4.1 Manfaat Keilmuan .....	3
1.4.2 Manfaat Praktis.....	3
1.4.3 Manfaat bagi peneliti .....	4
1.5 Hipotesis Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Tinjauan Pustaka .....	5
2.1.1 Pendahuluan .....	5
2.1.2 Epidemiologi .....	5
2.1.3 Patofisiologi .....	6
2.1.4 Diagnosis .....	12
2.1.5 Tatalaksana .....	19
2.2 <i>Toll-like Receptor</i> .....	200
2.3 <i>Toll-like Receptor 4 dan Infeksi <i>Mycobacterium tuberculosis</i></i> .....	24
2.4 Kerangka Teori .....	26
2.5 Kerangka Konsep.....	27

<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>278</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	28
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	288
3.3 Populasi dan Subjek .....	288
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	288
3.4.1. Kriteria Inklusi .....	288
3.4.2. Kriteria Eksklusi .....	298
3.5 Metode Pengumpulan dan Analisis Data .....	299
3.6 Definisi Operasional .....	30
3.7 Instrumen Penelitian .....	31
3.8 Alur Penelitian .....	31
3.9 Etika Penelitian .....	3232
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>33</b>
4.1 Karakteristik Pasien Spondilitis Tuberkulosis .....	33
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>31</b>
5.1 Karakteristik Pasien Spondilitis Tuberkulosis .....	35
5.2 Kadar TLR-4 dan Spondilitis Tuberkulosis .....	37
5.3 Korelasi Kadar TLR-4 dengan Kerusakan Vertebra.....	39
5.4 Korelasi Kadar TLR-4 dengan Gangguan Motorik .....	39
5.5 Korelasi Kadar TLR-4 dengan Gangguan Sensorik .....	41
<b>BAB VI PENUTUP .....</b>	<b>42</b>
6.1 Kesimpulan .....	42
6.2 Saran .....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>43</b>

## **DAFTAR TABEL**

No table of figures entries found.

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerusakan Vertebra akibat Spondilitis TB .....	9
Gambar 2. Lesi Marginal Anterior.....	10
Gambar 3. Lesi Sentral .....	11
Gambar 4. Lesi Paradiskal .....	12
Gambar 5. Radiologi Spondilits TB.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 3
Gambar 6. Klasifikasi Spondilits TB .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 4
Gambar 7. MRI pasien spondilitis tuberkulosis...	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 6
Gambar 8. MRI Lumbal.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 7
Gambar 9. Cedera PCL.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 8
Gambar 10. <i>Spine At Risk Signs</i> (SARS) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b> 9
Gambar 11. Progresivitas Spondilitis TB .....	20 <b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 12. Jenis TLR dan ligannya.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 13. <i>Signaling pathway</i> intraseluler TLR ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Gambar 14. Respon Imunitas terhadap <i>Mycobacterium</i> .....	25
Gambar 15. Kerangka Teori .....	26
Gambar 16. Kerangka Konsep.....	27
Gambar 17. Alur Penelitian .....	3230
Gambar 18. Normal Q-Q Plot TLR-4 .....	34

## DAFTAR ISTILAH

DAMPs	:	<i>damage associated molecular patterns</i>
HIV	:	<i>human immunodeficiency virus</i>
INH	:	isoniazid
MyD88	:	diferensiasi myeloid protein primer 88
OAT	:	obat anti tuberkulosis
PRR	:	<i>pattern recognition receptor</i>
PAMPs	:	<i>pathogen associated molecular patterns</i>
PZA	:	pirazinamid
RIF	:	rifampicin
		protein mengandung motif armadilo dan
SARM	:	alfa steril
TB	:	tuberkulosis
TRAM	:	molekul adaptif terkait TRIF
TIRAP	:	toll interleukin receptor
TIRAP	:	protein adaptor mengandung TIR protein penginduksi interferon beta
TRIF	:	mengandung TIR
TLR	:	<i>Toll like receptor</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi granulomatosa yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Infeksi ini melibatkan partisipasi lebih dari 90 antigen dan berbagai faktor virulensi, dan hasil dari interaksi antara patogen dan fagosit mononuklear host dan limfosit T.<sup>1</sup> Berdasarkan data dari World Health Organization (WHO), pada tahun 2016 sekitar sepertiga dari populasi dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*, meskipun hanya sebagian kecil dari yang terinfeksi berkembang menjadi penyakit. Sekitar 10% dari pasien dengan tuberkulosis ekstrapulmonar memiliki keterlibatan skeletal. Tulang belakang adalah daerah yang paling sering terkena. Prevalensi penyakit spondilitis TB di setiap negara belum diketahui secara pasti. Tulang belakang terlibat dalam kurang dari 1% dari semua kasus tuberkulosis (TB). Spondilitis TB adalah jenis TB tulang yang sangat berbahaya karena dapat dikaitkan dengan defisit neurologis akibat kompresi struktur saraf yang berdekatan dan deformitas tulang belakang yang signifikan. Oleh karena itu, diagnosis dini dan manajemen spondilitis TB memiliki kepentingan khusus dalam mencegah komplikasi serius ini.<sup>2</sup>

*Toll like receptor* merupakan penanda imunitas sebagai respon terhadap adanya infeksi atau kerusakan jaringan yang diekspresikan untuk mengenali *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). Protein pengenal ini berperan dalam imunitas innate dan adaptif berkaitan dengan penentuan jenis PAMPs. PAMPs dalam bentuk protein menginduksi imunitas adaptif lebih baik dibanding lipid dan karbohidrat.<sup>3</sup>

TLR merupakan penanda imunitas adaptif terhadap kuman *Mycobacterium tuberculosis*, kondisi ini berhubungan dengan kronisitas gejala TB. Tuberkulosis menunjukkan gejala ekstraparu menunjukkan kegagalan imunitas adaptif.<sup>4</sup> TLR 4 merupakan salah satu famili TLR yang berperan pada penurunan imunitas innate terhadap tuberkulosis karena

menginduksi sitokin antiinflamasi sehingga meningkatkan ketahanan *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>5</sup> Imunitas innate terhadap *Mycobacterium tuberculosis* diperankan oleh makrofag melalui TLR 7 dan 9 yang diperkuat melalui vaksinasi *Bacille Calmette-Guerin* (BCG).<sup>6</sup> Kegagalan respon imun innate berkaitan dengan penghindaran *Mycobacterium tuberculosis* yang dipicu kemampuan untuk melakukan blok dan asidifikasi lisosom pada makrofag. Selain itu, *Mycobacterium tuberculosis* menghambat terjadinya apoptosis dan autofagi yang menyebabkan kondisi inangnya tetap hidup.<sup>7</sup>

Spondilitis TB terjadi akibat penyebaran secara hematogen *Mycobacterium tuberculosis* dari paru-paru sebagai organ primer. Progresivitas gejala berkaitan dengan kegagalan eliminasi kuman sejak berada di situs primer. Peningkatan aktivitas kuman di situs baru berkaitan dengan semakin luasnya infeksi dan komplikasi yang ditimbulkan.<sup>8</sup> Kegagalan imunitas innate dalam melakukan eliminasi sebelum terjadinya penyakit dan kurangnya presentasi ke sel imun adaptif menyebabkan pertumbuhan bakteri semakin meningkat.<sup>9,10</sup> Kondisi ini juga memicu aktivitas virulensi kuman yang mengganggu kestabilan imunitas host.<sup>11</sup>

Kerusakan vertebra merupakan salah satu bentuk manifestasi berat dari spondilitis TB. Kondisi ini berkorelasi dengan fraktur tubuh vertebra dan menyebabkan kelainan bentuk (deformitas) sehingga terjadi pergeseran alignment ke posterior akibat kerusakan yang disebabkan *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>12</sup> Semakin berat gejala TB, kemampuan tubuh dalam mengeliminasi juga berkurang. Kondisi ini diawali dengan kegagalan imunitas innate dan presentasi ke imunitas adaptif.<sup>13</sup>

TLR berhubungan dengan keparahan spondilitis TB.<sup>14</sup> Selain berperan dalam imunitas innate, TLR juga menyebabkan perubahan terkait dengan kegagalan imunitas adaptif terhadap respon sitotoksik dari limfosit T helper 1.<sup>15</sup> Peningkatan aktivitas TLR 4 memicu infeksi yang lebih luas pada pasien dengan spondilitis TB karena menurunnya respon inflamasi pada makrofag.<sup>16</sup> Selain itu ditemukan peningkatan aktivitas osteoklas pada pasien dengan spondilitis TB yang diaktivasi melalui TLR 4.<sup>17</sup> Pada spondilitis TB

mekanisme kegagalan imunitas berkaitan dengan TLR belum diketahui secara pasti sehingga berkaitan dengan keparahan spondilitis TB.

Saat ini masih sedikit artikel yang membahas tentang spondilitis TB dengan TLR, oleh karena itu peneliti melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara TLR dengan destruksi tulang belakang penderita spondilitis TB.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan kadar TLR 4 dengan destruksi vertebra yang dinilai secara radiografis pada pasien dengan spondilitis TB?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan kadar TLR 4 dengan destruksi vertebra yang dinilai secara radiologis pada pasien spondilitis TB.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Secara khusus, tujuan penelitian dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Mengetahui karakteristik pasien spondilitis TB.
2. Mengetahui kadar TLR 4 pada serum pasien dengan spondilitis TB.
3. Mengetahui derajat keparahan radiologis pada pasien dengan spondilitis TB yang dinilai dengan destruksi vertebra pada pemeriksaan MRI pasien.
4. Mengetahui hubungan kadar TLR 4 dengan derajat keparahan radiologis pada pasien dengan spondilitis TB.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Keilmuan**

Penelitian ini memberikan kontribusi untuk memberikan informasi ilmiah tentang TLR 4 dan spondilitis TB.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**



Hasil penelitian ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi seluruh *stakeholder* rumah sakit dalam upaya peningkatan pelayanan kepada pasien juga kepada penentu kebijakan di rumah sakit.

#### **1.4.3 Manfaat bagi peneliti**

Penelitian ini bertujuan untuk memberikan pengalaman peneliti dalam menemukan hubungan antara kadar TLR 4 dengan destruksi vertebra pada pasien spondilitis TB.

#### **1.5 Hipotesis Penelitian**

- $H(0)$  : Tidak ada hubungan yang bermakna antara kadar serum TLR-4 dengan destruksi vertebra pada pasien spondilitis TB.
- $H(1)$  : Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar serum TLR-4 dengan destruksi vertebra pada pasien spondilitis TB.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Tinjauan Pustaka**

##### **2.1.1 Pendahuluan**

Spondilitis tuberkulosis (spondilitis TB) adalah infeksi tuberkulosis ekstrapulmonal yang mengenai satu atau lebih tulang belakang. Penyakit ini sudah lama ada pada manusia sejak masa tahun besi di eropa dan jaman mumi kuno di Mesir. Penyakit ini pertama kali dideskripsikan oleh Percival Pott pada tahun 1779 yang menemukan adanya hubungan antara kelemahan alat gerak bawah dengan kurvatura tulang belakang, tetapi hal tersebut tidak dihubungkan dengan basil tuberkulosa hingga ditemukannya basil tersebut oleh Koch tahun 1882, sehingga spondilitis tuberkulosis dikenal juga dengan Pott's disease. Spondilitis TB merupakan bentuk paling berbahaya dari tuberkulosis muskuloskeletal karena dapat menyebabkan destruksi tulang, deformitas dan paraplegia. TB tulang belakang menyumbang sekitar 50% dari kasus TB tulang. Hampir 10% dari seluruh penderita TB memiliki keterlibatan muskulo-skeletal. Setengahnya mempunyai lesi di tulang belakang dengan disertai defisit neurologik 10–45% dari penderita.<sup>18</sup>

##### **2.1.2 Epidemiologi**

Sekitar 20% infeksi TB paru akan menyebar keluar paru (TB ekstrapulmoner). Sekitar 10% dari TB ekstrapulmoner merupakan TB osteoartikular, dan sekitar setengah dari pasien memiliki infeksi spondilitis TB. Tulang belakang adalah daerah yang paling sering terlibat, yaitu 50% dari seluruh kasus tuberkulosis tulang, 15% dari kasus tuberkulosis ekstrapulmonal dan 3-5% dari seluruh kasus tuberkulosis. Faktor pertahanan tubuh pasien terhadap infeksi tuberkulosis tergantung dari usia, jenis kelamin, nutrisi, faktor toksik dan penyakit penyerta. Pada bayi sampai dengan usia dua tahun, infeksi dapat terjadi dalam bentuk berat

secara hematogen. Setelah pubertas daya tahan tubuh meningkat tetapi tetap dapat terjadi infeksi di paru-paru. Puncak angka kejadian infeksi yaitu pada kelompok usia 40-50 untuk perempuan dan 60 tahun untuk laki-laki. Kondisi malnutrisi, riwayat kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol menyebabkan penurunan daya tahan tubuh, serta penyakit penyerta seperti infeksi HIV dan diabetes mellitus juga meningkatkan resiko terinfeksi tuberkulosis.<sup>19</sup>

### 2.1.3 Patofisiologi

Tuberkulosis disebabkan oleh basil dari *Mycobacterium tuberculosis*. Saat ini, ada enam puluh spesies yang dikenal di antara genus *Mycobacterium*, tetapi hanya sebagian kecil dari spesies ini menyebabkan tuberkulosis, termasuk *Mycobacterium tuberculosis* (paling umum), *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, dan *Mycobacterium africanum*. Spondilitis TB oleh basil hasil dari penyebaran hematogen dari fokus primer. Infeksi spondilitis TB diikuti oleh respon inflamasi kronis ditandai dengan sel epiteloid, sel giant Langhans, limfosit, dan inflamasi eksudat, yang bersama-sama membentuk lesi histopatologis yang khas disebut tuberkel. Dengan progresif, nekrosis kaseosa terjadi pada membentuk abses dingin.<sup>20</sup>

*Mycobacterium tuberculosis* adalah patogen intraseluler yang tumbuh lambat yang dapat bertahan hidup di dalam makrofag inang. *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri tahan asam karena dinding selnya terutama terdiri dari asam mikolat hidrofobik. Ini adalah komponen spesifik dari dinding sel mikobakteri dan membentuk 50% dari komponennya. Karena lapisan tebal asam mikolat ini, masuknya nutrisi terganggu, yang menyebabkan pertumbuhan lambat mikobakteri, tetapi juga meningkatkan resistensi seluler terhadap degradasi melalui enzim lisosom.<sup>21</sup>

Neutrofil dan makrofag merupakan komponen utama dalam imunitas innate terhadap infeksi tuberkulosis yang bekerja sama dengan mediator

inflamasi seperti sitokin dan protease. Dalam proses yang umumnya berakhir dengan penghancuran patogen dan resolusi peradangan. Dalam banyak kasus, respon inflamasi relatif tidak efektif dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan inang. Hal ini ditandai dengan masuknya mediator inflamasi dan sel imun bawaan ke lokasi infeksi dengan kerusakan progresif jaringan yang terkena. Hasil akhirnya adalah pembentukan granuloma tuberkulosis dimana strukturnya, keseimbangan sel imun atau patogen, dan aktivitas sel T intrinsik, akan menentukan derajat pembentukan lesi jaringan.<sup>22</sup>

Neutrofil tidak hanya memainkan peran positif, tetapi bersifat negatif, yang menyebabkan kerusakan jaringan melalui produksi dan pelepasan dari produk antimikrobanya. Untuk fenomena ini, harus ditambahkan interaksi yang berpotensi negatif dengan limfosit. Neutrofil mengekspresikan pada membran selnya ligan 1 dari program kematian sel (ligan kematian terprogram 1 atau PD-L1), yang berinteraksi dengan reseptor limfosit untuk kematian terprogram (reseptor kematian terprogram atau PD-1), dan menentukan perjalanan penyakit infeksi kronis, hilangnya fungsi dan akhirnya kematian limfosit.<sup>23</sup>

Secara anatomis diskus intervertebralis adalah struktur avaskular dan arteri paradiscal membelah di kedua sisi diskus dan mencapai daerah subkondral dari endplate atas dan bawah setiap diskus. Pasokan arteri vertebra ini mendukung keterlibatan tulang subkondral di kedua sisi diskus, "paradiscal," yang merupakan jenis yang paling umum diamati. Pola keterlibatan lainnya adalah "sentral", yang mengakibatkan hilangnya korpus vertebra; "posterior", ketika struktur apendikularis posterior terlibat; dan pembentukan "abses nonosseous". TB menyebabkan inflamasi granulomatosa yang ditandai dengan infiltrasi limfosit dan sel epiteloid, yang dapat bergabung membentuk sel raksasa tipe Langhans klasik dan berakhir dengan nekrosis kaseosa pada jaringan yang terkena membentuk abses dingin. Dengan penghancuran progresif tubuh vertebral, deformasi tulang belakang menyebabkan kyphosis.<sup>20</sup>

Perjalanan penyakit spondilitis TB dibagi dalam 5 stadium, yaitu<sup>24</sup>:

**a. Stadium implantasi**

Stadium ini merupakan kondisi dimana terjadi duplikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* membentuk koloni-koloni baru yang terjadi saat daya tahan tubuh penderita menurun. Proses duplikasi ini berlangsung selama 6–8 minggu. Keadaan ini umumnya terjadi pada daerah paradiskus dan pada anak-anak umumnya pada daerah sentral vertebra.

**b. Stadium destruksi awal**

Ketika stadium implantasi berlanjut, akan terjadi proses destruksi korpus vertebra serta penyempitan ringan pada diskus yang berlangsung selama 3–6 minggu.

**c. Stadium destruksi lanjut**

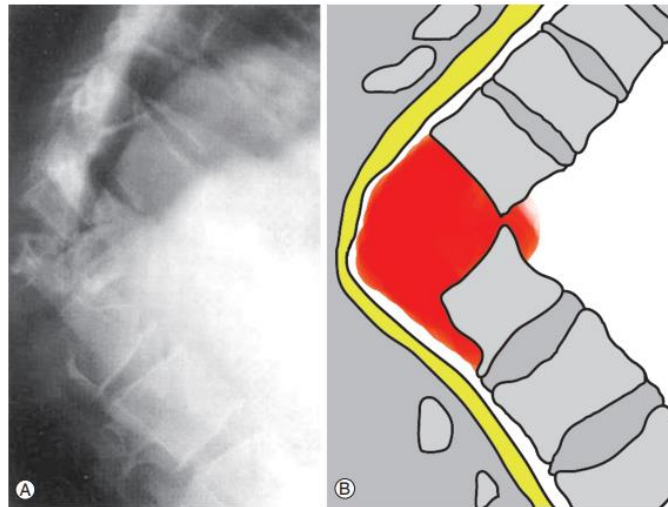
Pada stadium ini terjadi destruksi yang masif, kolapsnya vertebra, dan terbentuknya massa kaseosa serta pus yang berbentuk abses dingin. Kondisi ini terjadi pada 2–3 bulan setelah stadium destruksi awal. Sekuestrum dapat terbentuk dan kerusakan diskus intervertebral dapat terjadi. Pada saat inilah terbentuk tulang baji, terutama di sebelah depan (wedging anterior) akibat kerusakan korpus vertebra, yang menyebabkan terjadinya kifosis atau gibus.

**d. Stadium gangguan neurologis**

Gangguan neurologis disebabkan oleh adanya tekanan abses ke kanalis spinalis. Gangguan ini ditemukan 10% dari seluruh komplikasi spondilitis TB. Vertebra torakalis mempunyai kanalis spinalis yang lebih kecil sehingga gangguan neurologis lebih mudah terjadi pada regio ini.

**e. Stadium deformitas residual**

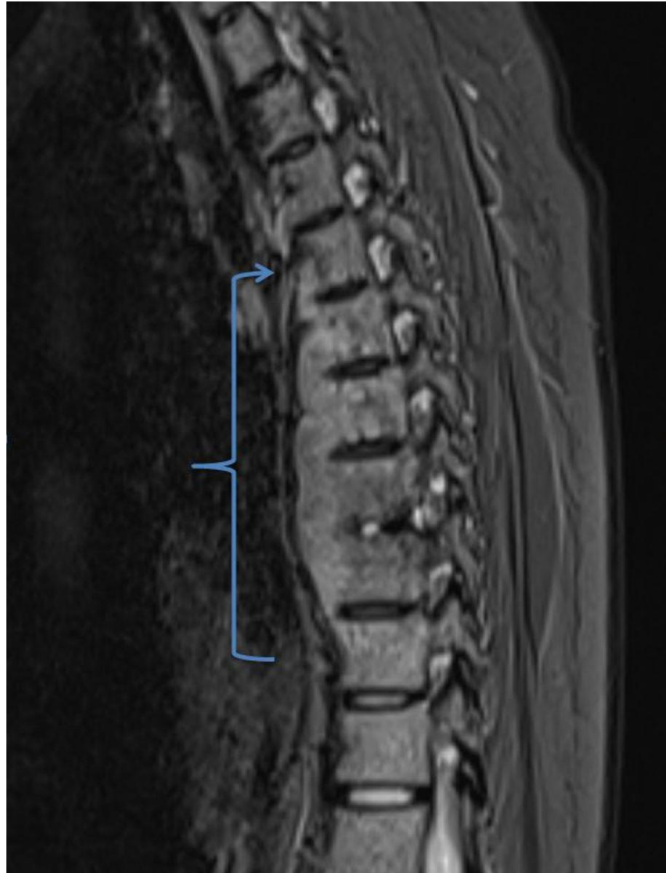
Stadium ini akan terjadi 3–5 tahun setelah munculnya stadium implantasi. Kyphosis atau gibus bersifat permanen. Hal ini disebabkan oleh adanya kerusakan vertebra yang masif di sebelah depan.



**Gambar 1.** Kerusakan Vertebra akibat Spondilitis TB (a) Radiografi lateral menunjukkan kyphosis berat akibat kerusakan yang signifikan dari dua yang berdekatan segmen vertebral oleh infeksi tuberkulosis di persimpangan thoracolumbar (b) Representasi skematis dari patologi, yang mempengaruhi diskus intervertebralis, badan vertebral, dan regio paravertebral anterior  
Secara umum, klasifikasi destruksi vertebra akibat spondilitis TB terbagi atas tiga, yaitu<sup>25</sup> :

a. Anterior

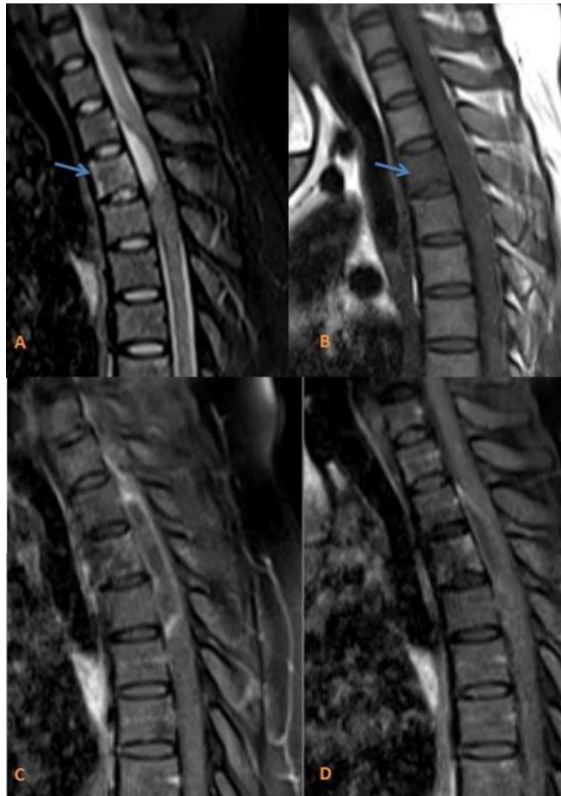
Pada lesi ini terjadi ekstensi abses di bawah ligamen longitudinal anterior dan periosteum. Tipe anterior adalah lesi subperiosteal di bawah ligamen longitudinal anterior. Pus menyebar ke beberapa segmen vertebra, melepaskan periosteum dan ligamentum longitudinal anterior dari permukaan anterior korpus vertebra. Pengupasan periosteal membuat vertebra avaskular dan rentan terhadap infeksi. Pada pemeriksaan MRI menunjukkan abses subligamen, sisa diskus, dan sinyal abnormal yang melibatkan segmen multipel vertebra yang menunjukkan osteomielitis tuberkulosis vertebra.<sup>25</sup>



**Gambar 2.** Lesi Marginal Anterior. Gambar STIR sagital menunjukkan jaringan granulasi subligamentous anterior dengan keterlibatan aspek anterior badan vertebral dan hemat diskus intervertebralis.

b. Sentral

Pada lesi sentral terjadi penyebaran infeksi sepanjang pleksus batson vena Lesi sentral berpusat pada tubuh vertebral. Diskus tidak terlibat. Kolaps vertebra dapat terjadi, menghasilkan tampilan vertebra plana. Pada pemeriksaan MRI menunjukkan abnormalitas sinyal pada korpus vertebral dengan diskus yang terawetkan. Tampakannya tidak dapat dibedakan dari limfoma atau metastasis. Kehadiran koleksi prevertebral/epidural dapat menjadi petunjuk untuk menyarankan tipe pusat tuberkulosis vertebra.<sup>25</sup>



**Gambar 3.** Lesi Sentral. Gambar Sagittal T2W (A), T1W (B) dan Post contrast sagittal T1W (C,D) menunjukkan intensitas sinyal sumsum abnormal pada vertebra dorsal dengan peningkatan pasca kontras yang heterogen dengan hemat diskus yang berdekatan dan badan vertebral. Abses epidural anterior terkait peningkatan perifer terlihat menyebabkan kompresi tali pusat.

c. Paradiskal

Lesi paradiskal Merupakan pola tuberkulosis tulang belakang yang paling umum dan /mnyebar melalui arteri. Pada lesi paradiskal berdekatan dengan diskus intervertebralis yang menyebabkan penyempitan ruang diskus. Penyempitan ruang diskus disebabkan oleh destruksi tulang subkondral yang diikuti dengan herniasi diskus ke dalam korpus vertebra atau oleh keterlibatan langsung diskus. Pada pemeriksaan MRI menunjukkan sinyal rendah pada T1-weighted (T1W) dan sinyal tinggi pada T2-weighted (T2W) di endplate, penyempitan diskus dan abses paraspinal besar dan kadang-kadang epidural.<sup>25</sup>

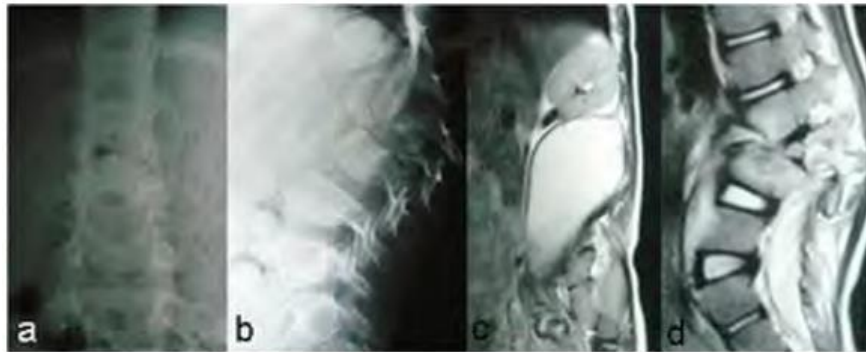




**Gambar 4.** Lesi Paradiskal. Gambar aksial dan Sagittal T2 (A,B) dan Post kontras axial dan sagittal T1 (C,D) menunjukkan erosi end plate vertebral dorsal dengan keterlibatan diskus intervening, kumpulan pre/paravertebral dan jaringan granulasi. Jaringan granulasi epidural anterior yang signifikan terlihat menyebabkan kompresi tali pusat.

#### 2.1.4 Diagnosis

Diagnosis sulit pada tahap awal, keterlambatan dalam diagnosis dapat menyebabkan cedera tulang belakang yang serius. Diagnosis dapat dibantu faktor predisposisi termasuk malnutrisi, alkoholisme, diabetes, dan infeksi virus immunodeficiency (HIV). Gejala biasanya cenderung berat, dan bisa saja baru ada keluhan yang telah terjadiselama bertahun-tahun sebelum diagnosis. Nyeri punggung bawah, demam, penurunan berat badan, dan keringat malam adalah gejala yang paling umum. Namun, standar emas dalam diagnosis dari hasil kultur jaringan *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>26</sup>



**Gambar 5.** Radiologi Spondilits TB. a, b Foto rontgen torakolumbal proyeksi anteroposterior dan lateral memperlihatkan adanya kehancuran dan kerusakan berat (hampir 90%) pada korpus dan vertebral lumbar L1 dan L2. Tampak kifosis regional sebesar  $36^\circ$  (kifosis vertebral  $57^\circ$ ). c, d Foto MRI setinggi T2 (T2-W1) memperlihatkan kehancuran total tulang belakang lumbar di L1 dan kerusakan parah pada vertebra lumbalis L2. Terlihat gambaran abses paravertebral pada tingkat L1 dan L2 dan menyebar ke L3 dan L4.

Defisit neurologis pada pasien spondilitis TB biasanya terjadi jika lesi tuberkulosis terdapat di vertebra toraks. Defisit neurologis dan deformitas kyphotic lebih jarang terjadi ketika lesi terjadi segemen lumbar. Ini karena arteri radikularis besar, arteri utama yang mensuplai darah ke sumsum tulang belakang segmen torakolumbar. Obliterasi arteri ini karena trombosis akan menyebabkan kerusakan saraf dan paraplegia. Selain itu, diameter relatif berbeda antara sumsum tulang belakang dan foramen vertebralnya. Intoleransi lumbar mulai melebar kira-kira pada vertebra T10 tinggi, sedangkan foramen vertebra di daerah tersebut relatif kecil. Pada vertebra lumbalis, foramen vertebral lebih besar dan memberikan lebih banyak ruang untuk kompresi bagian anterior.<sup>27</sup>

Diagnosis didasarkan pada kriteria berikut<sup>28</sup> :

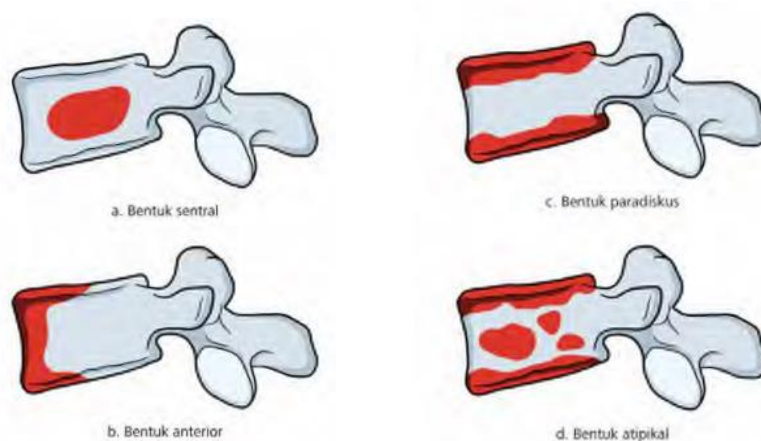
- a. Gejala dan tanda klinis seperti sakit punggung, deformitas tulang belakang, defisit neurologis (mati rasa, kelemahan, disestesia, diskinesia, dan kelumpuhan), gejala toksisitas sistemik (STS) TB, termasuk demam ringan, keringat malam dan kekurusan;
- b. Manifestasi *computed tomography* (CT) dan magnetic resonance imaging (MRI), seperti kerusakan tulang vertebral, keterlibatan ruang

intervertebralis, kyphosis, pembentukan abses paravertebral, dan kompresi kantung dural;

- c. Temuan laboratorium termasuk tingkat sedimentasi eritrosit (ESR) dan protein C-reaktif (CRP) konsentrasi tinggi, T-SPOT positif, antibodi TB (IgG dan IgM), dan uji tuberkulin;
- d. Pengobatan anti tuberkulosis diagnostik efektif ketika sulit untuk membuat diagnosis yang pasti;
- e. Bukti patologis TB, seperti TB tipikal dengan nekrosis kaseosa secara mikroskopis, dianggap sebagai standar emas diagnosis.

Klasifikasi spondilitis TB berdasarkan bentuk kerusakan pada korpus vertebra dibedakan atas<sup>24</sup>:

- a. Sentral, destruksi awal terletak di sentral korpus vertebra.
- b. Anterior, lokasi awal berada di korpus vertebra bagian superior atau inferior dan merupakan penyebaran perkontinuitatum dari vertebra di atasnya.
- c. Paradiskus, destruksi terletak di bagian korpus vertebra yang bersebelahan dengan diskus intervertebralis.
- d. Atipikal, campuran beberapa bentuk sehingga tidak memiliki pola jelas.



**Gambar 6.** Klasifikasi Spondilits TB

*Magnetic Resonance Imaging* (MRI) merupakan pilihan terbaik dalam diagnosis dan penatalaksanaan spondilitis TB. Meskipun CT dianggap lebih baik untuk pencitraan tulang, tetapi pada spondilitis TB, MRI telah terbukti menjadi modalitas pilihan karena kemampuan multiplanar untuk menunjukkan keterlibatan jaringan lunak dan sumsum lebih baik daripada CT. MR myelogram pada sagital dan koronal dilakukan untuk melihat keparahan kanal (*canal retropulsion*) yang signifikan.<sup>29</sup> Noncontrast T1-weighted (T1W), T2-weighted (T2W) dan *short tau inversion recovery* (STIR) pada bidang aksial, sagital, dan koronal diperoleh dari MRI. Gambar diperiksa untuk konfigurasi dan intensitas sinyal dari vertebra dan diskus intervertebralis yang terkena. Intensitas sinyal pada badan vertebra normal dan cakram di bidang pandang digunakan untuk perbandingan. Dari MRI dapat dinilai beberapa komponen yaitu: keterlibatan vertebra, keterlibatan diskus, keterlibatan sumsum tulang belakang (*medulla spinalis*) dan cold abses.<sup>30</sup>

a. Keterlibatan vertebra

Corpus vertebra dinilai untuk sifat dan luasnya keterlibatan, lokasi lesi vertebra, tingkat keruntuhan dan kyphosis. Tingkat keruntuhan diukur sebagai tinggi tubuh midvertebral dari vertebra yang terkena dibandingkan dengan rata-rata tinggi tubuh midvertebral dari vertebra yang berdekatan dan tidak terpengaruh. Wedging dan kyphosis diukur menggunakan metode Cobb.<sup>30</sup>

b. Keterlibatan diskus

Ruang diskus intervertebralis dinilai berdasarkan keutuhannya, perubahan intensitas sinyal, kehilangan tinggi dan tingkat keterlibatan endplate vertebra yang berdekatan; temuan dibandingkan dengan ruang diskus di atas dan di bawah, untuk menilai penyimpangan dari normal.<sup>30</sup>

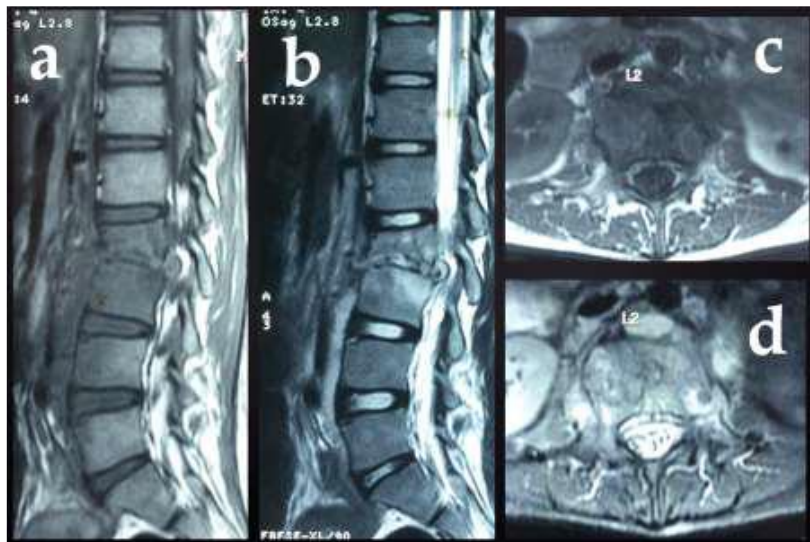
c. Keterlibatan sumsum tulang belakang (*medulla spinalis*)

Keterlibatan *medulla spinalis* secara langsung, sebagaimana dibuktikan dengan perubahan sinyal pada parenkim medula spinalis,

dicatat, dan berkorelasi dengan tidak adanya defisit neurologis. Derajat stenosis kanal dihitung dengan mengurangi diameter kanal anteroposterior pada tingkat vertebra yang terkena dampak dari rata-rata diameter kanal tingkat yang berdekatan, dinyatakan dalam persentase. Stenosis kanal kemudian dikorelasikan dengan derajat defisit neurologis.<sup>30</sup>

d. Abses cold

Kehadiran pengumpulan jaringan lunak, di dalam dan sekitar kolom tulang belakang, dicatat dan perluasan abses ditentukan.<sup>30</sup>

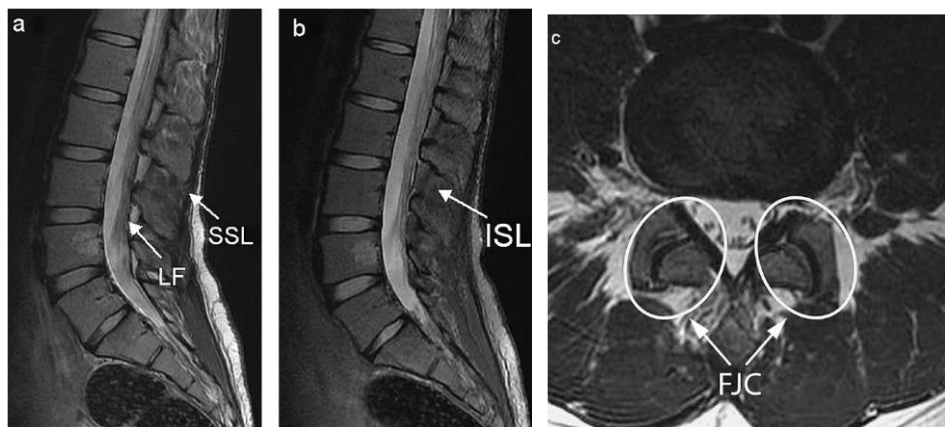


**Gambar 7.** MRI pasien spondilitis tuberkulosis. a, b. Potongan sagital T1W dan T2W menunjukkan lesi paradiskal L2-L3 dengan ruang diskus intervertebralis mengalami destruksi, destruksi *end plate* inferior L2, erosi *end plate* L3 superior, *kyphotic wedge collapse*, jaringan granulasi epidural retropulsed dengan edema sumsum L2 dan L3. c, d. Potongan aksial T1W dan T2W menunjukkan kerusakan corpus kaseosa, stenosis kanal minimal (20%), abses subligamen anterior dengan intak elemen posterior.

Walaupun status neurologis dapat dinilai secara klinis, MRI direkomendasikan untuk menentukan lokasi cedera secara tepat dan menentukan perluasan cedera. Berdasarkan sudut pandang radiologi, cedera medula spinalis dibagi menjadi tiga tingkatan pada T2WI yaitu: (I) pendarahan medula spinalis berupa lesi hipointens dan memiliki prognosis yang buruk; (II) edema medula spinalis berupa lesi hiperintens dan memiliki prognosis yang baik; dan (III) kontusio atau pendarahan kecil

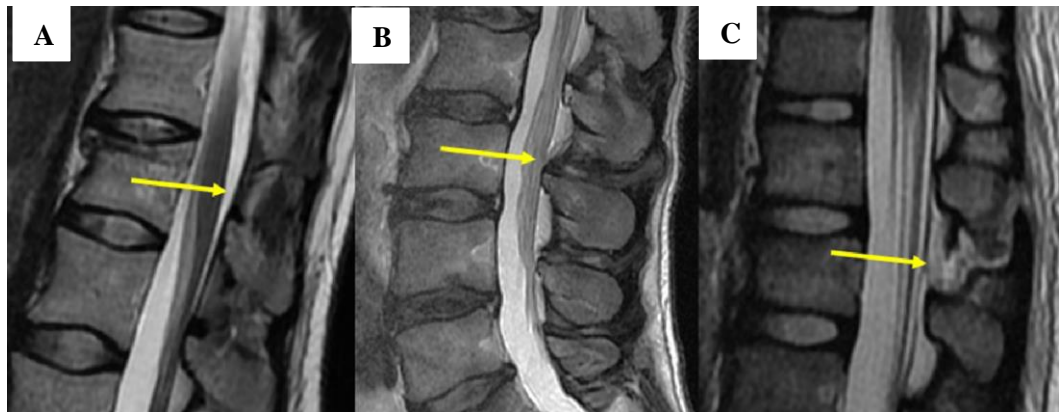
yang dikelilingi oleh edema berupa lesi dengan intensitas campuran dengan prognosis intermediate. Adanya edema medula spinalis pada 1 segmen vertebra memiliki prognosis pemulihan neurologis yang lebih baik daripada edema yang melebihi 1 segmen vertebra MRI juga dapat menilai perluasan cedera anatomis. Adanya ruptur PLC tanpa adanya deficit neurologis mengindikasikan perlunya tindakan pembedahan. MRI diperlukan bila pemeriksaan klinis ataupun CT scan tidak dapat menentukan integritas PLC.<sup>31</sup>

MRI merupakan modalitas gold standard dalam menilai integritas PLC dengan sensitivitasnya mencapai 90%. Pemeriksaan ini memungkinkan visualisasi jaringan lunak sekitar vertebra secara langsung. Setiap elemen PLC paling baik dinilai dengan sekuens yang berbeda. MRI T1W1 dan T2WI irisan sagital paling baik untuk menilai LF dan SSL, MRI STIR irisan sagital paling baik untuk menilai ISL, dan MRI STIR irisan axial paling baik untuk menilai *facet joint capsule*.<sup>32</sup>



**Gambar 8.** MRI Lumbal. (a) MRI Lumbal sekuens T2WI irisan sagital menunjukkan *supraspinous ligament* (SSL) dan *ligamentum flavum* (LF). (b) MRI Lumbal sekuens STIR irisan sagital menunjukkan *interspinous ligament* (ISL). (c) MRI Lumbal sekuens STIR irisan axial menunjukkan *facet joint capsule* (FJC).

Ruptur ligamen diperlihatkan sebagai interupsi yang jelas dari ligamen yang normalnya tampak hipointens dan digantikan dengan lesi intensitas tinggi. MRI secara akurat menilai cedera ligamen supraspinosus dan ligamentum flavum, dan kurang akurat untuk menilai cedera ligamen interspinosus dan cedera kapsul facet.<sup>31</sup>



**Gambar 9.** Cedera PLC. (A) PLC intact (panah); (B) cedera indeterminate; (C) cedera komplit (panah) (Santiago et al, 2016)

S. Rajasekaran et. al, menggambarkan empat tanda radiologis yang akan memprediksi tingkat keparahan deformitas dengan *Spine At Risk Signs* (SARS) dari tuberkulosis vertebra.<sup>33</sup>

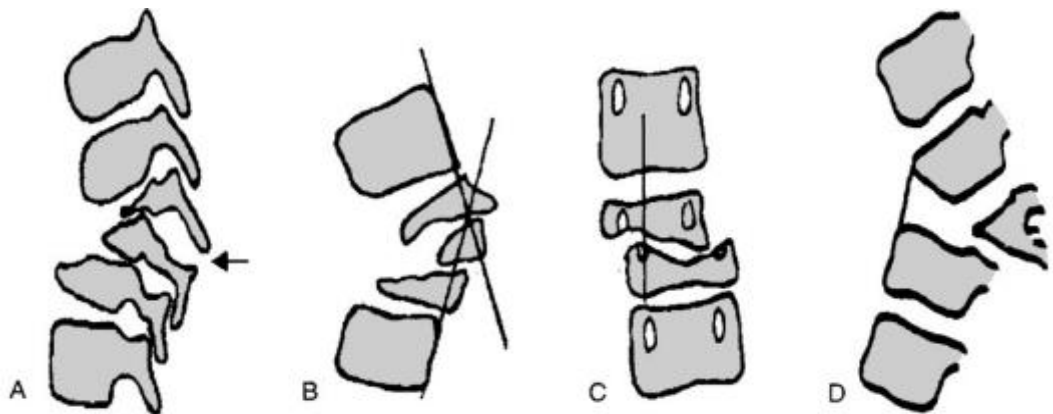
Tanda-tanda ini mengikuti pola yang dapat diprediksi berdasarkan biomekanik vertebra, dan dapat berimplikasi pada perkembangan kelainan bentuk.<sup>33</sup>

*Spine At Risk Signs* (SARS) dari tuberkulosis tulang belakang, memuat :

- a) Dislokasi Sendi Facet
- b) Retropulsi Posterior
- c) Translasi Lateral
- d) Toppling Sign

Keterangan :

- Skor 0 : Tidak ada
- Skor  $\geq 2$  : Spine at risk
- Skor 1 : Instabilitas vertebra
- Skor 4 : Semua tanda ada



**Gambar 10.** *Spine At Risk Signs (SARS)*

### 2.1.5 Tatalaksana

Pengobatan farmakologis dini yang memadai dapat mencegah komplikasi yang parah dari spondylitis TB. Kombinasi rifampisin, isoniazid, etambutol, dan pirazinamid selama dua bulan diikuti dengan kombinasi rifampisin dan isoniazid untuk periode total 6, 9, 12 atau 18 bulan adalah protokol yang paling sering digunakan untuk pengobatan spondilitis TB.<sup>1</sup>

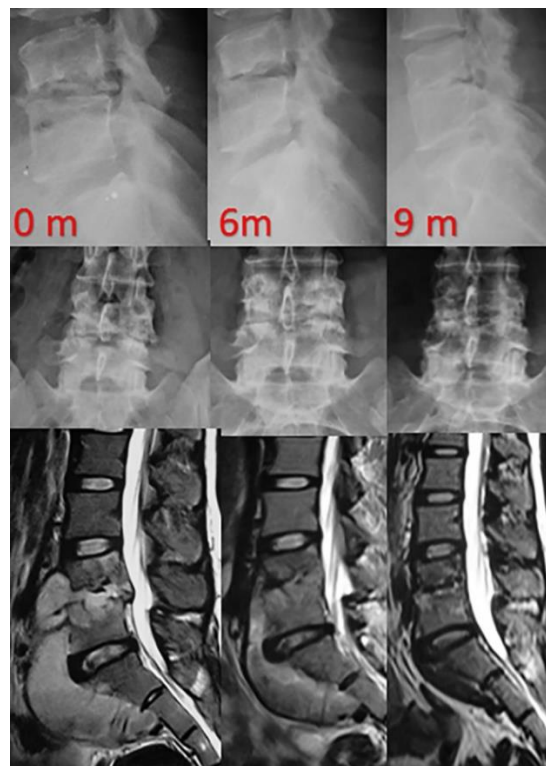
Selama pemberian pengobatan, pasien harus dipantau untuk efek samping dari obat anti-TB (OAT). Streptomisin dan etambutol dapat mempengaruhi fungsi ginjal. Banyak agen bersifat hepatotoksik. Meskipun tidak diuji secara rutin, gejala seperti mual harus meningkatkan kemungkinan hepatitis. Apabila enzim AST/ALT meningkat tetapi kurang dari 2x normal, diindikasikan pengujian ulang dalam 2 minggu. Jika lebih besar dari 2x normal, tes ulang selama 2 minggu, kemudian setiap minggu kedua sampai normal. Jika 5x normal atau meningkat bilirubin, INH, RIF dan PZA harus dihentikan. Jika secara klinis tidak sehat, seseorang dapat melanjutkan dengan streptomisin atau etambutol. Setelah transaminase menjadi normal, obat-obatan tersebut kemudian dapat diperkenalkan kembali secara serial dengan dosis awal yang rendah meningkat setiap beberapa hari.<sup>34</sup>

Indikasi pembedahan pada tuberkulosis spinal akut<sup>35</sup>.

- a. Defisit neurologis progresif,



- b. Peningkatan progresif deformitas tulang belakang (lebih dari  $\pm 40^\circ$  kyphosis segmental, translasi anteroposterior atau lateral),
- c. Respon yang buruk terhadap pengobatan medis,
- d. Nyeri berat atau sakit punggung terus-menerus karena abses atau ketidakstabilan tulang belakang,
- e. Diagnosis yang tidak pasti: ini bisa menjadi ketidakmampuan untuk mendapatkan diagnosis mikrobiologis dari mikroskop, kultur atau bahkan melalui deteksi DNA mikobakterium menggunakan PCR.



**Gambar 11.** Progresivitas Spondilitis TB dengan OAT Radiografi serial dan gambar MRI menunjukkan penyembuhan tulang progresif yang baik dan resolusi lengkap abses dingin setelah hanya menerima 9 bulan OAT

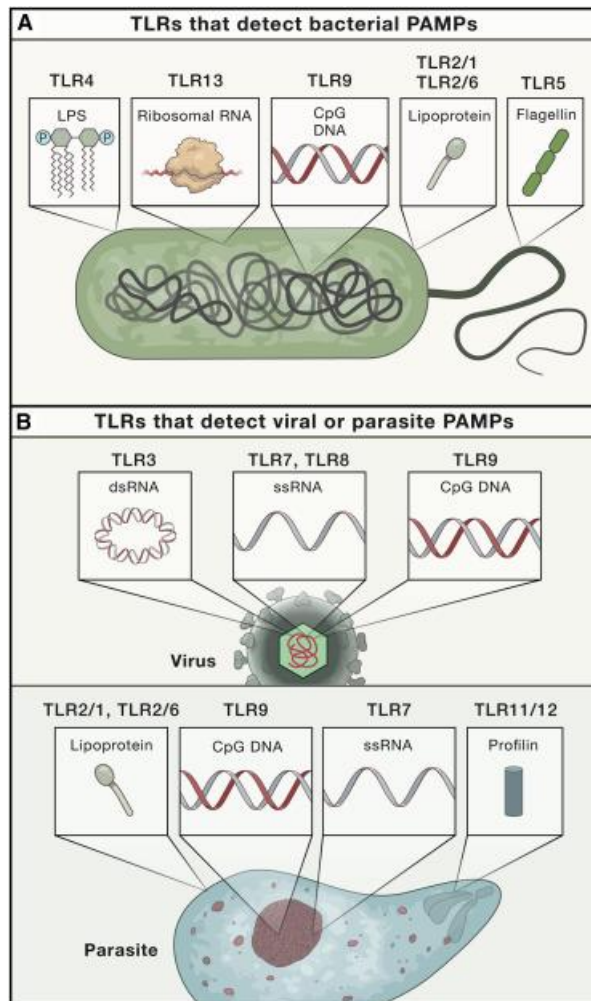
## 2.2 *Toll-like Receptor*

*Toll like receptor* (TLR) merupakan salah satu pattern recognition receptor (PRR) berupa protein membran integral merupakan reseptor pada imunitas innate yang berkaitan dengan imunitas terhadap pathogen associated molecular patterns (PAMPs) yang dihasilkan mikroorganisme. Protein ini sebagian besar diekspresikan pada membran sel (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5, TLR-6, dan

TLR 10) terutama pada sel imun innate berukuran besar. TLR-2 dan TLR-4 juga diekspresikan intraseluler sehingga berhubungan dengan penyakit autoimun.<sup>36</sup> Reseptor ini terletak terutama pada sel imun innate seperti neutrofil, makrofag dan sel dendritik (31). Selain itu, TLR juga diekspresikan oleh sel imun adaptif seperti pada sel T dan sel B serta sel non imun seperti endotel dan fibroblast.<sup>37</sup>

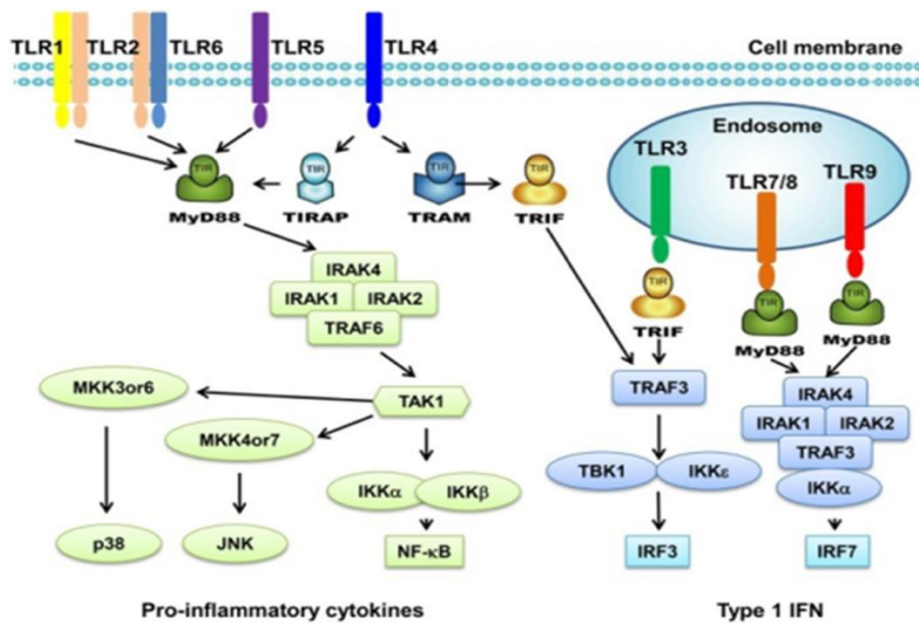
TLR berfungsi menghubungkan imunitas innate ke imunitas adaptif melalui sel dendritik. TLR juga berfungsi dalam mengenali PAMPs sebagai patogen dan membedakannya dengan *damage associated molecular patterns* (DAMPs). Fungsi lain dari TLR adalah stimulasi apoptosis pada sel yang terinfeksi dan justru menurunkan regulasi sel dendritik selama kondisi inflamasi sistemik. Selain itu, TLR berkaitan dengan penyakit autoimun seperti reumatoid artritis dan rinitis alergi.<sup>38</sup>

Ekspresi TLR memiliki hubungan dengan pengenalan mikroorganisme yang berhubungan dengan eliminasi mikroorganisme. Ekspresi TLR 4 memicu sel penyaji antigen untuk menginduksi terjadinya inflamasi dan respon imun adaptif terutama lipopolisakarida. TLR terdiri atas komponen protein transmembran, dan ektodomain N-terminal yang disintesis di retikulum endoplasma tetapi diglikosilasi di kompleks Golgi.<sup>3</sup> Bagian intraseluler terdiri atas toll interleukin receptor (TIR) yang berfungsi pada fase transduksi sinyal.<sup>38</sup>



**Gambar 12.** Jenis TLR dan ligannya

Pada induksi TLR, terdapat 5 jalur aktivasi sinyal dari TLR yaitu diferensiasi myeloid protein primer 88 (MyD88), protein adaptor mengandung TIR (TIRAP), protein penginduksi interferon beta mengandung TIR (TRIF), molekul adaptif terkait TRIF (TRAM) dan protein mengandung motif armadilo dan alfa steril (SARM). MyD88 berkaitan dengan TLR-2 dan TLR-4. TRIF hanya bekerja pada transduksi MyD88 yang mengaktifasi TLR 3 dan 4. TRAM memediasi TLR 4 pada MyD88 atau TRIF dan SARM merupakan regulator negatif dari TRIF meskipun juga diaktivasi oleh TLR 3 dan 4.<sup>38</sup>



**Gambar 13.** *Signaling pathway intraseluler TLR*

Aktivasi TLR melalui jalur MyD88 mengaktivasi NF- $\kappa$ B yang mengakibatkan peningkatan sintesis sitokin proinflamasi dan kemokin. Kondisi ini memungkinkan terjadinya inflamasi pasca rekognisi patogen. Pengenalan dan sintesis protein bervariasi pada jenis TLR dan produksi sitokin yang berkaitan dengan perbedaan ligan.<sup>39</sup>

**Tabel 1.** TLR, sel imun, ligan, adaptor dan sitokin yang diinduksi

TLR	Immune cells	Microbial ligand (PAMPs)	Endogenous ligand (DAMPs)	Signal adapter	Cytokine production
TLR1 (+TLR2)	Cell surface Mo, MΦ, DC1, B cell	Triacylated lipoproteins (Pam3CSK4), LPS, PGN	HSP, HMGB1, proteoglycans	MyD88, Mal	Pro-INF
TLR2	Cell surface Mo, MΦ, MC, B cell	Zymosan, LPS, PGN	HSP, HMGB1, proteoglycans	MyD88, Mal	Pro-INF
TLR3	Endosomes B cell, T cell, NK, DC1	dsRNA viruses (poly I:C)	mRNA, tRNA	TRIF	Pro-INF, type1 IFN
TLR4	Cell surface/endosomes Mo, MΦ, DC, MC, IE	LPS	HSP, HMGB1, proteoglycans, fibronectin	MyD88, TRAM, TRIF, Mal	Pro-INF, type1 IFN
TLR5	Cell surface Mo, MΦ, DC, IE	Flagellin		MyD88	Pro-INF
TLR6 (+TLR2)	Cell surface Mo, MΦ, MC, B cell	Diacylated lipoproteins(FSL-1), zymosan			
TLR7	Endosomes Mo, MΦ, DC2, B	ssRNA viruses	ssRNA/IgG complexes	MyD88	Pro-INF, type1 IFN
TLR8	Endosomes Mo, MΦ, DC, MC	ssRNA viruses, imidazoquinolines (R848), guanosine analogs (loxoribine)	ssRNA/IgG complexes	MyD88	Pro-INF, type1 IFN
TLR9	Endosomes Mo, MΦ, DC2, B, T	Unmethylated CpG (CpG ODNs)	Chromatin, IgG complexes	MyD88	Pro-INF, type1 IFN
TLR10	Endosomes Mo, MΦ, DC	Profilin-like proteins		MyD88	Pro-INF

*Mo* monocytes, *MΦ* macrophages, *DC1* dendritic cells type 1, *DC2* dendritic cells type 2, *MC* mast cells, *IE* intestinal epithelium, *Pro-INF* pro-inflammatory cytokines, *HSP* heat shock proteins, *HMGB1* high mobility group protein 1, *LPS* lipopolysaccharides, *PAMPs* pathogen-associated microbial patterns, *DAMPs* danger-associated molecular patterns, *PGN* peptidoglycans

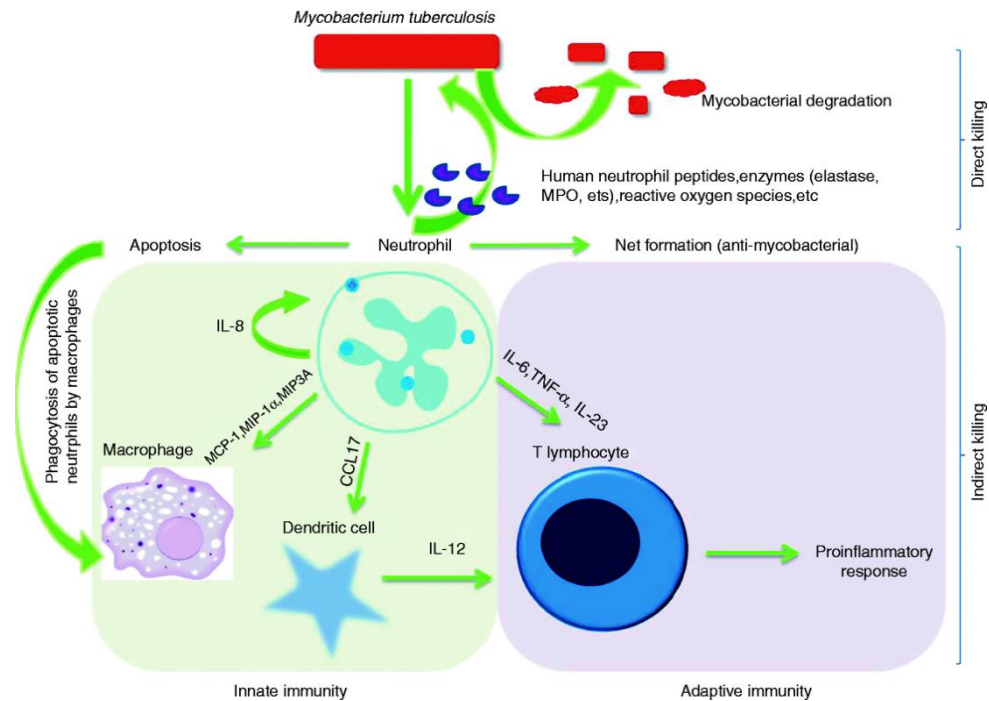
### 2.3 Toll like Receptor 4 dan Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

*Toll like receptor 4* memiliki peranan penting pada kasus infeksi tuberkulosis karena berkaitan dengan membran sel *Mycobacterium tuberculosis* yang terbentuk dari lipopolisakarida. Polimorfisme TLR-4 berkaitan dengan kerentanan infeksi TB.<sup>2</sup>

Individu dengan yang menjalani imunisasi TB memiliki ekspresi TLR-4 lebih tinggi dibanding yang tidak menjalani imunisasi. Kondisi ini diakibatkan aktivasi sel dendritik menyebabkan upregulation pada TLR-4. Selain itu kondisi ini juga meningkatkan ekspresi TNF alfa dan interferon gamma. Kondisi aktivasi sitokin proinflamasi ini juga didukung dengan downregulation sitokin antiinflamasi.<sup>4</sup>

Peningkatan signaling TLR-4 berkaitan dengan upregulation miR-125a yang berkaitan dengan respon makrofag pada infeksi tuberkulosis. Overekspresi miR-125a berkaitan dengan penurunan sintesis sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) dan interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (5). Selain itu, karena kurangnya produksi sitokin proinflamasi, terjadi penurunan respon imun adaptif yang diperantarai limfosit T helper 1 yang berperan dalam imunitas sitotoksik.<sup>40</sup> Kelainan yang terjadi berkaitan dengan mutasi TLR 4

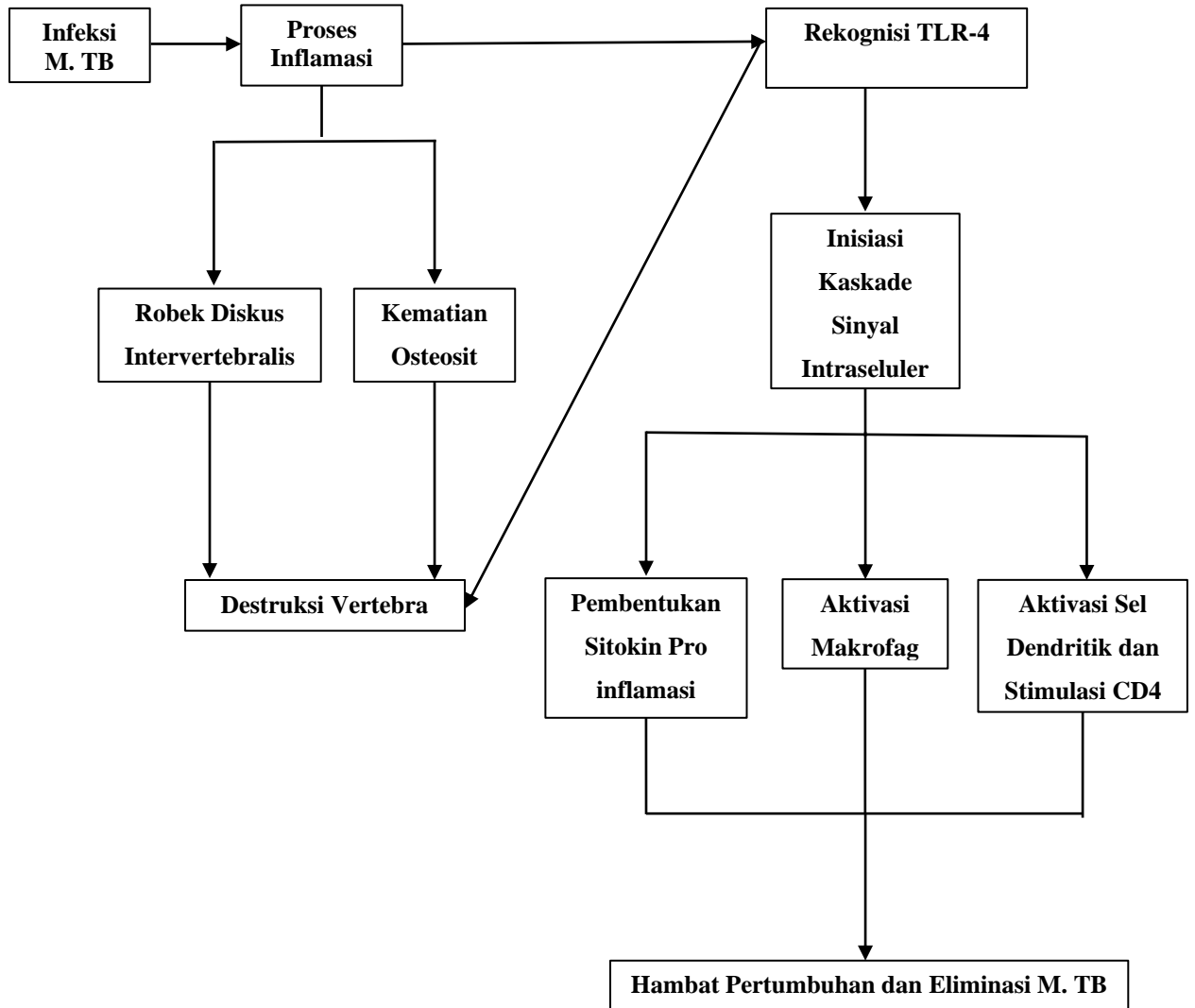
menyebabkan kerentanan infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>41</sup>



**Gambar 14.** Respon Imunitas terhadap *Mycobacterium*

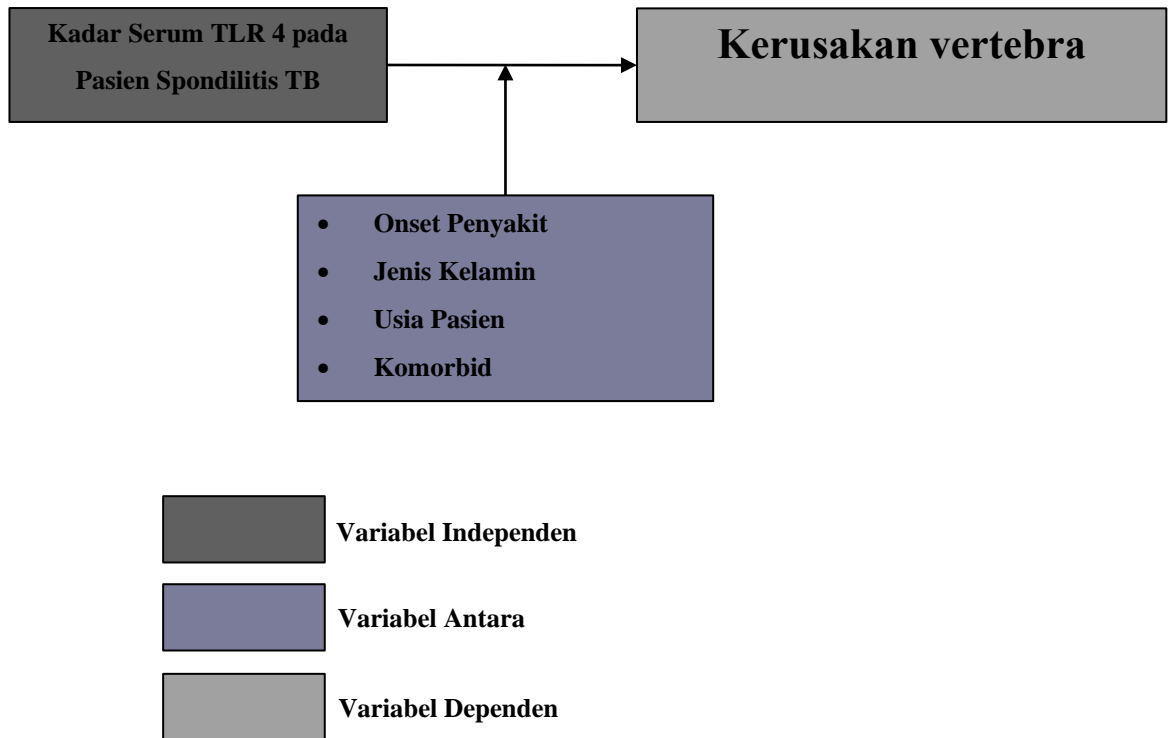
*Mycobacterium tuberculosis* memiliki faktor virulensi yang menyebabkan kegagalan terjadinya eliminasi tuberkulosis. Fusi fagolisosomal digagalkan oleh kuman ini sehingga eliminasi tidak berhasil.<sup>42</sup> Selain itu, kuman ini menyebabkan penurunan sintesis oksigen dan nitrogen reaktif sehingga sekalipun proses fusi fagolisosom berhasil tidak terjadi kematian kuman.<sup>43,44</sup> Mekanisme yang lain adalah menghambat apoptosis makrofag yang telah memakan kuman ini. Mekanisme ini memungkinkan kuman *Mycobacterium tuberculosis* hidup dan bereplikasi menjadi lebih banyak. Kondisi diakibatkan karena produksi kegagalan respon pada TLR sehingga justru mengaktivasi sitokin antiinflamasi.<sup>45,46</sup> Mekanisme terakhir adalah karena kegagalan respon fusi fagolisosom, efek apoptosis, reduksi jumlah oksigen dan nitrogen reaktif kuman *Mycobacterium tuberculosis* gagal dipresentasikan oleh sel penyaji antigen. Kegagalan ini membuat mata rantai imunitas innate dan adaptif terputus.<sup>47</sup>

## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 15. Kerangka Teori

## 2.5 Kerangka Konsep



Gambar 16. Kerangka konsep