

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi kronis yang disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Hingga saat ini, TB merupakan masalah kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian di seluruh dunia. (Valsalan et al., 2012) Pada tahun 2022, TB menyebabkan 1,3 juta kematian di seluruh dunia. TB merupakan penyebab utama kematian pada pasien dengan HIV yang menyebabkan 167.000 kematian pada tahun 2022. Sekitar 10,6 juta orang di seluruh dunia saat ini hidup dengan TB aktif. Selain itu, sekitar 25% populasi dunia terinfeksi, dan 5% hingga 10% di antaranya akan berkembang menjadi TB aktif. (Tobin & Tristram, 2024)

Organisme *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan TB terutama di paru-paru, tetapi dapat juga memengaruhi organ lain, menyebabkan tuberkulosis ekstra paru atau *extra-pulmonary tuberculosis* (EPTB). (Gopalaswamy et al., 2021) Tuberkulosis tulang belakang atau biasa juga disebut *Spinal Tuberkulosis* merupakan bentuk TB ekstraparu yang paling umum di negara-negara berkembang yang mencakup 50% dari keseluruhan TB tulang. Disamping itu, TB tulang dan sendi mencakup 10-35% dari keseluruhan tuberkulosis ekstraparu. (Allie et al., 2013) Spinal Tuberkulosis biasanya menyerang diskus intervertebralis sehingga menyebabkan kerusakan stabilisasi tulang belakang, korpus yang berdekatan dan jaringan lunak di sekitarnya. Oleh karena itu, spinal tuberkulosis telah menjadi penyebab utama spasme dan deformitas tulang belakang karena pengobatan konservatif yang terlalu lama dan kesulitan pembedahan pada spinal tuberkulosis. (Gulland, 2016)

Survei epidemiologi telah menunjukkan bahwa sekitar 1/3 orang di seluruh dunia terinfeksi basil tuberkel, tetapi hanya sedikit dari mereka yang terserang. (Dye & Williams, 2010) Perbedaan tersebut menunjukkan bahwa terdapat faktor patogenik yang kemungkinan berhubungan dengan nutrisi, konstitusi, resistensi spesifik dan nonspesifik

dan kerentanan genetik.(Azad et al., 2012) Studi tentang kerentanan genetik pasien terhadap penyakit ini membantu mengidentifikasi kelompok berisiko tinggi pada tahap awal dan kondusif untuk diagnosis dan intervensi dini, sehingga mengurangi tingkat kejadian penyakit. Oleh karena itu, mengidentifikasi gen host yang bertanggung jawab atas kerentanan dan resistensi terhadap TB dapat membawa kita pada pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme infeksi TB dan pengembangan strategi profilaksis atau pengobatan.(He & Liu, 2018)

Interleukin adalah sekelompok besar protein *immunomodulator* yang menimbulkan berbagai macam respons dalam sel dan jaringan. Interleukin dapat memberikan efek inflamasi dan anti-inflamasi. Beberapa anggota bertindak sebagai *chemoattractant* untuk sel T Helper yang sejajar dengan tindakan kemokin. Yang lain terlibat erat dalam respons seluler terhadap patogen virus, sehingga mirip dengan interferon (IFN). Interleukin adalah mediator yang sangat penting dari respons fisiologis terhadap infeksi dan mereka juga berkontribusi secara signifikan terhadap patofisiologi berbagai macam kelainan.(Commins et al., 2010; Oh et al., 2015)

Meskipun begitu, belum ada penelitian yang mempelajari polimorfisme gen IL-27 terhadap risiko spinal tuberculosis. Penelitian yang sebelumnya sudah dilakukan menemukan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan risiko TB paru pada orang dengan polimorfisme IL-27. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen IL-27 terhadap peningkatan faktor risiko spinal tuberculosis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan dari latar belakang yang telah dijelaskan diatas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen Interleukin-27 (IL-27) dengan risiko terjadinya spinal tuberculosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen Interleukin-27 (IL-27) terhadap risiko terjadinya spinal tuberculosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis frekuensi varian genotipe IL-27 pada pasien dengan spinal tuberculosis.
2. Menganalisis frekuensi varian genotipe IL-27 pada individu sehat (kelompok non spinal tuberculosis).
3. Menentukan adanya perbedaan signifikan antara kelompok pasien spinal tuberculosis dan kelompok non spinal tuberculosis terkait varian gen IL-27.
4. Mengidentifikasi varian gen IL-27 yang berpotensi meningkatkan atau menurunkan risiko spinal tuberculosis.
5. Menilai potensi polimorfisme gen IL-27 sebagai penanda genetik (biomarker) untuk kerentanan terhadap spinal tuberculosis.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah wawasan ilmiah mengenai peran imunogenetik, khususnya IL-27, dalam patogenesis spinal tuberculosis.
2. Memberikan kontribusi pada bidang imunologi molekuler dan genetika infeksius.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Dapat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan skrining genetik terhadap individu dengan risiko tinggi Spinal tuberculosis.
2. Mendukung pendekatan personalized medicine dalam penanganan dan pencegahan Spinal tuberculosis.
3. Membantu klinisi dalam memprediksi prognosis atau menentukan strategi terapeutik berbasis profil genetik pasien.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Defenisi

Penyakit Tuberkulosis (TB) telah dikenal sejak zaman kuno. Penyakit ini dideskripsikan sejak 1000 hingga 600 SM sebagai "*Yakshama*" dalam literatur medis India kuno serta *Sushruta Samhita* dan *Charaka Samhita*. Pada tahun 1779, Sir Percival Pott mendeskripsikan penyakit tuberkulosis tulang belakang yang secara klinis muncul dengan deformitas kifosis dan defisit neurologis pada pasien di Eropa. Selama abad ke-19 dan ke-20, penemuan mikroorganisme patogen yang mendasarinya yaitu *Mycobacterium tuberculosis*, pengembangan vaksin Bacillus Calmette-Guerin (BCG), kemajuan yang dicapai dalam modalitas diagnostik, agen kemoterapi dan prosedur pembedahan telah sangat merevolusi penanganan spinal tuberkulosis dan memberikan perlindungan yang jauh lebih baik bagi manusia terhadap penyakit ini. (Tuli, 2012)

Baru-baru ini, angka kejadian penyakit Spinal tuberkulosis menunjukkan peningkatan yang signifikan di negara-negara maju, khususnya di antara populasi yang mengalami imunosupresi akibat fenomena migrasi global. Hal ini telah menimbulkan tantangan berat bagi masyarakat global. Telah terjadi tren peningkatan yang mengkhawatirkan dalam kemunculan galur bakteri tuberkulosis yang resistan terhadap berbagai obat di negara-negara berkembang selama beberapa dekade terakhir. Karena alasan ini, penyakit ini terus ada sebagai ancaman kesehatan masyarakat global yang besar hingga saat ini. (Arockiaraj et al., 2019a, 2019b; McLain & Isada, 2004; Rajasekaran et al., 2018)

2.2 Etiologi

Patogen yang mendasari tuberkulosis berasal dari genus *Mycobacterium*. Terdapat sekitar 60 spesies yang di antaranya *M. tuberculosis* yang merupakan jenis yang paling umum. Organisme ini adalah basil yang rumit, tumbuh lambat dan aerobik. Spesies *Mycobacterium* non-tuberkular lain yang menjangkiti manusia termasuk *Mycobacterium*

avium, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium microti*, dan *Mycobacterium africanum*. Basil TB mampu tetap inaktif untuk waktu yang lama, kemudian ketika kondisi yang menguntungkan kembali, mereka cenderung berkembang biak setiap 15 hingga 20 jam. Infeksi *Mycobacterium* mengakibatkan reaksi inflamasi granulomatosa yang biasanya ditandai dengan nekrosis kaseosa, limfosit, sel epiteloid, dan sel raksasa tipe Langhans. Beberapa faktor risiko yang diketahui untuk TB termasuk paparan jangka panjang terhadap pasien yang terinfeksi, defisiensi imun (HIV, alkohol, penyalahgunaan narkoba), kepadatan penduduk, malnutrisi, kemiskinan dan situasi sosial ekonomi yang rendah.

2.3 Epidemiologi

Insidensi TB ekstra paru atau *extra-pulmonary tuberculosis* (EPTB) adalah 3%, di antaranya 10% kasus adalah TB tulang. Kasus Spinal tuberkulosis merupakan 50% dari infeksi tuberkulosis tulang. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) melaporkan insidensi 10,4 juta kasus baru tuberkulosis pada tahun 2016, di antaranya 46,5% kasus dilaporkan dari Kawasan Asia Tenggara saja. India berkontribusi terhadap 23% dari beban TB global. WHO juga melaporkan peningkatan global dalam migran internasional dari 173 menjadi 244 juta antara tahun 2000 dan 2015. Peningkatan global dalam fenomena migrasi ini telah berkontribusi terhadap kebangkitan tuberkulosis baru-baru ini bahkan di negara-negara maju. (Jain & Dhammi, 2007; Rasouli et al., 2012)

2.4 Patofisiologi

Spinal tuberkulosis biasanya merupakan infeksi sekunder akibat penyebaran hematogen dari lokasi infeksi primer (paling sering paru-paru). Pembuluh darah paradiscal biasanya mensuplai tulang subkondral di kedua sisi ruang diskus. Oleh karena itu, lokasi keterlibatan vertebra yang paling umum adalah paradiscal. Pola keterlibatan lainnya meliputi sentral (dengan keterlibatan badan vertebra yang dominan), posterior (melibatkan struktur posterior) dan keterlibatan non-tulang (muncul dengan abses). Destruksi vertebra yang progresif menyebabkan deformitas kifosis dan ketidakstabilan tulang belakang. (Viswanathan & Subramanian, 2023)

2.5 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Presentasi klinis spinal tuberculosis bervariasi. Manifestasinya bergantung pada durasi penyakit, tingkat keparahan penyakit, lokasi lesi, dan adanya komplikasi terkait termasuk deformitas dan defisit neurologis. Pada penyakit tanpa komplikasi, pasien biasanya mengalami nyeri punggung; sedangkan presentasi yang terkait dengan penyakit tulang belakang tuberkular yang rumit melibatkan deformitas, ketidakstabilan dan defisit neurologis. Nyeri punggung pada tuberculosis dapat dikaitkan dengan penyakit aktif itu sendiri (sekunder akibat peradangan), kerusakan tulang, dan ketidakstabilan. Nyeri saat istirahat bersifat patognomonik dan jarang nyeri radikular dapat menjadi gejala utama yang muncul. Gejala konstitusional termasuk penurunan berat badan atau nafsu makan, demam, dan malaise/kelelahan lebih jarang dikaitkan dengan tuberculosis ekstra paru daripada penyakit paru. (Su et al., 2010)

2.5.1 Cold Abscess

Abses ini biasanya tidak memiliki semua tanda inflamasi yang terlihat pada abses; dan oleh karenanya dinamakan demikian. Di tulang belakang segmen servikal, abses ini dapat muncul di ruang retrofaringeal, segitiga anterior atau posterior leher atau aksila. Pada tulang belakang segmen toraks, kelainan ini dapat muncul sebagai abses prevertebral atau paravertebral; atau di atas dinding dada. Pada tulang belakang segmen lumbar, kelainan ini dapat menjalar ke sepanjang otot psoas, segitiga *Petit*, segitiga *Scarpa*, atau daerah gluteal. (Faure et al., 1998)

2.5.2 Deformitas

Penampakan klinis deformitas kifosis telah diklasifikasikan sebagai buku jari (keterlibatan satu vertebra), gibbus (dua vertebra), dan kifosis bulat (lebih dari tiga vertebra). Karena keterlibatan tulang belakang anterior yang lebih besar pada TB, tulang belakang secara progresif mengembangkan orientasi kifosis; terutama pada tulang belakang toraks dan torakolumbalis. Rajasekaran dkk. mengklaim sebuah formula untuk memprediksi kyphosis akhir pada populasi dewasa yang menderita Spinal tuberculosis: $y = a + bx$, di mana y adalah kyphosis akhir, a dan b adalah konstanta yang masing-masing

sama dengan 5,5 dan 30,5, dan x adalah hilangnya tinggi badan vertebra awal. Jain et al. mengamati bahwa deformitas kyphosis yang lebih besar dari 60 derajat menyebabkan kecacatan yang signifikan dan berpotensi menimbulkan defisit neurologis. (Jain et al., 2003)

2.5.3 Defisit Neurologis

Defisit neurologis dapat terjadi pada tahap aktif penyakit (sekunder akibat kompresi dari abses, jaringan inflamasi, sequestrum, atau ketidakstabilan tulang belakang) atau selama tahap penyembuhan (biasanya sekunder akibat traksi mekanis di atas gibbus internal atau ketidakstabilan tulang belakang). (Subramani et al., 2016)

Kompresi awal pada TB sekunder akibat kolapsnya badan vertebra yang menyebabkan keterlibatan traktus spinalis anterior (refleks tendon dalam yang berlebihan dan tanda Babinski, perkembangan lebih lanjut menjadi defisit motorik tipe UMN). Selanjutnya, traktus spinalis lateral terlibat secara progresif (dengan hilangnya sentuhan kasar, nyeri, dan suhu); diikuti oleh defisit kolom posterior (gangguan sfingter dan kehilangan sensorik total). Skor Frankel dan ASIA, yang awalnya dikembangkan untuk mengklasifikasikan defisit neurologis pada cedera tulang belakang akut juga dapat digunakan untuk mengklasifikasikan defisit neurologis pada spinal tuberkulosis. Klasifikasi yang dikemukakan oleh Tuli dan dikembangkan oleh Jain mencakup 5 tingkatan berdasarkan defisit neurologis yaitu : (Jain & Kumar, 2012)

- Stadium 1: Pasien biasanya tidak menyadari defisit neurologis, Defisit hanya tampak berdasarkan pemeriksaan klinis oleh dokter (klonus pada ankle, refleks tendon dalam yang berlebihan, dan Babinski atau plantar ekstensor)
- Stadium 2: Pasien memiliki defisit motorik tipe UMN dengan spastisitas, namun masih dapat berjalan. Skor motorik yang diantisipasi pada tetraparese adalah 60 hingga 100 dan pada paraparese antara 80 dan 100; defisit sensorik melibatkan kolom (*column*) lateral
- Stadium 3: Pasien terbaring di tempat tidur dan biasanya spastik. Skor motorik yang diantisipasi pada quadriplegia adalah 0 hingga 30, dan pada paraparese antara 50 dan 80; defisit sensorik melibatkan kolom (*column*) lateral

- Stadium 4: Pasien terbaring di tempat tidur dengan kehilangan sensorik berat, biasanya disertai luka decubitus akibat penekanan lama. Skor motorik yang diantisipasi pada tetraplegia adalah 0, dan pada paraplegia antara 50; defisit sensorik melibatkan kolom (*column*) posterior dan lateral
- Stadium 5: Mirip dengan tahap 4, bisa diikuti keterlibatan kandung kemih/usus dan/atau spasme fleksor/ flaccid tetraplegia/paraplegia.

Meskipun sebagian besar defisit neurologi sesuai dengan klasifikasi ini, defisit neurologi pada granuloma intraspinal, cauda equina, atau sindrom konus medullaris atau TB pada lokasi atipikal lainnya mungkin tidak sesuai dengan salah satu tahap yang disebutkan di atas. (Viswanathan & Subramanian, 2023)

2.5.4 Spinal Tuberkulosis

Karena tulang belakang anak-anak belum matang dan fleksibilitasnya meningkat, mereka sangat rentan mengalami perkembangan deformitas yang parah. Deformitas yang memburuk pada anak-anak juga dapat terjadi setelah penyakit sembuh total, dan oleh karena itu kebutuhan untuk menindaklanjuti populasi pasien ini hingga kematangan rangka tidak dapat diremehkan. Rajasekaran dkk. menjelaskan 4 tanda "tulang belakang berisiko" pada anak-anak, yang meliputi:

1. Retropulsi aspek posterior vertebra yang terlibat
2. Subluksasi facet (pemisahan facet pada radiografi lateral)
3. Translasi lateral vertebra (seperti yang diamati pada radiografi anteroposterior)
4. Tergulingnya satu vertebra di atas yang lain (didefinisikan oleh garis sepanjang permukaan anterior vertebra normal kaudal yang melintasi titik tengah permukaan anterior tulang vertebra normal kranial).

Ia mengusulkan bahwa anak-anak dengan dua atau lebih tanda-tanda ini mengalami disrupsi facet posterior dan memerlukan intervensi bedah. Ia juga mengusulkan sistem klasifikasi untuk perkembangan deformitas pada anak-anak: (Rajasekaran, 2007)

1. Lengkung tipe 1 di mana kelengkungan meningkat hingga pertumbuhan berhenti atau kematangan rangka dan intervensi bedah diperlukan
2. Lengkung tipe 2 di mana deformitas menurun seiring perkembangan pertumbuhan

3. Lengkung tipe 3 di mana terdapat perubahan minimal pada deformitas baik selama fase aktif maupun fase penyembuhan penyakit

2.5.5 Presentasi Atipikal

Beberapa presentasi klinis atipikal dapat mencakup prolaps diskus intervertebralis, abses tanpa keterlibatan tulang, dan granuloma intraspinal murni. Demikian pula, presentasi radiologis atipikal dapat mencakup lesi loncat, kolaps vertebra konsentris, keterlibatan vertebra melingkar, keterlibatan lengkung posterior terisolasi, vertebra gading, keterlibatan meningeal, saraf, atau perineural terisolasi tanpa kerusakan vertebra dan lesi tulang multifokal. (Pande & Babhulkar, 2002)

2.6 Pemeriksaan Penunjang

Gold standard dalam diagnosis tuberkulosis adalah kultur *Mycobacterium*; namun, basil TB sangat sulit dideteksi dan ketergantungan semata-mata pada kultur positif untuk diagnosis dapat dikaitkan dengan sensitivitas yang buruk. Standar rujukan laboratorium alternatif untuk diagnosis meliputi demonstrasi histopatologi granuloma kaseosa klasik, pewarnaan apusan untuk mengidentifikasi basil tahan asam (BTA), penanda inflamasi serologis, uji imunologis dan modalitas diagnostik molekuler. Presentasi klinis yang khas dengan bukti tidak langsung tambahan dari uji radiologis dan laboratorium biasanya diperlukan untuk menegaskan diagnosis pada sebagian besar pasien. (Viswanathan & Subramanian, 2023)

2.6.1 Modalitas Pencitraan

Radiografi polos (sensitivitas 15%): Tahap awal (kerusakan vertebra kurang dari 30%) – tidak banyak berperan; tahap lanjut (kerusakan vertebra lebih dari 30%) – dapat muncul dengan reduksi ruang diskus, penipisan endplate, kerusakan badan vertebra, ketidakstabilan, dan deformitas tulang belakang. Rontgen dada juga merupakan pemeriksaan penting, karena hingga sepertiga dari pasien dengan Spinal tuberkulosis ini juga dapat memiliki penyakit paru-paru yang menyertai. (Dharmalingam, 2004)

Computed tomography (CT) (sensitivitas 100%): Dapat membantu diagnosis pada tahap yang jauh lebih awal daripada rontgen biasa. Jenis lesi destruktif vertebra yang

disebabkan oleh CT pada Spinal tuberkulosis meliputi sklerosis fragmentaris, osteolitik, subperiosteal, dan terlokalisasi. CT scan juga dapat membantu biopsi dengan panduan gambar untuk menegakkan diagnosis.(Sinan et al., 2004)

Magnetic resonance imaging (MRI) (sensitivitas 100% dan spesifisitas 80%): MRI adalah modalitas yang paling berguna dalam diagnosis Spinal tuberkulosis. MRI paling baik mendeteksi luasnya peningkatan jaringan lunak, lokasi abses, dan gangguan kanal tulang belakang. MRI dengan peningkatan gadolinium dapat memberikan informasi tambahan mengenai diagnosis. Urutan skrining yang melibatkan seluruh tulang belakang juga dapat membantu kita mengidentifikasi keterlibatan vertebra yang tidak bersebelahan. MRI juga dapat menilai respons terhadap pengobatan. Temuan MRI yang umum termasuk kumpulan subligamen multisekmen, terjadinya massa para/prevertebral yang jelas atau abses dengan dinding abses yang relatif menebal, ruang diskus yang relatif kosong hingga tahap akhir penyakit dan peningkatan heterogen pada badan vertebra dapat membantu dalam membedakan spondilodisitis tuberkular dari infeksi piogenik lainnya.(Sinan et al., 2004)

Pencitraan nuklir: Pemindaian tomografi emisi positron (PET) berlabel 18 F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) memberikan bukti aktivitas fungsional pada jaringan yang terlibat, berdasarkan alasan bahwa 18F-FDG diketahui terakumulasi dalam makrofag di lokasi peradangan.[36] Modalitas ini tidak dapat membantu dalam membedakan infeksi tuberkular dari keganasan atau infeksi piogenik lainnya.(Vorster et al., 2014)

2.6.2 Pemeriksaan Laboratorium

Laju sedimentasi eritrosit (LED) (sensitivitas 60% hingga 90%) biasanya lebih dari 20 mm/jam pada TB dan menurun seiring dengan respons pengobatan. Meskipun demikian, ini bukanlah tes yang sangat sensitif. Protein C-reaktif (CRP) (sensitivitas 71%) lebih spesifik daripada LED.(Viswanathan & Subramanian, 2023)

Pemeriksaan serologis kadar antibodi IgG dan IgM terhadap antigen TB tidak dapat secara efektif membedakan antara penyakit aktif atau yang sudah sembuh; infeksi

TB alami atau orang yang sudah divaksinasi; dan meningkat pada tahap infeksi aktif dan kronis.(C. H. Chen et al., 2016)

Pewarnaan basil tahan asam (Acid-fast bacillus/AFB) (sensitivitas 25% hingga 75% dan spesifisitas 99%): Menggunakan teknik Ziehl-Neelsen, basil tuberkel muncul dengan noda merah terang. Setidaknya, konsentrasi 1 hingga 10 bakteri/ml diperlukan untuk deteksi.(Viswanathan & Subramanian, 2023)

Kultur TB: Uji kultur radiometrik BACTEC (sensitivitas 56% dan spesifisitas 100%) memerlukan waktu inkubasi 2 minggu; sedangkan kultur tradisional pada media Lowenstein-Jenson (LJ) memerlukan waktu hingga 6 minggu (sensitivitas 47% dan spesifisitas 100%). Pertumbuhan pada media LJ memerlukan konsentrasi sedikitnya 10 hingga 100 bakteri/ml.(Rajasekaran et al., 2018)

Pengujian molekuler dan reaksi berantai polimerase (PCR) (sensitivitas 75% dan spesifisitas 97%): Teknik ini hanya memerlukan konsentrasi 1 hingga 10 basil/ml. Ini merupakan teknik yang sangat berguna pada infeksi TB ekstra paru pausibasiler.(Rajasekaran et al., 2018)

Gene Xpert MTB/RIF: Ini merupakan uji yang sepenuhnya otomatis, yang memberikan hasil dalam waktu 90 menit (sensitivitas 82,9% dan spesifisitas 98%). Uji ini juga membantu dalam mendiagnosis resistensi terhadap rifampisin. WHO, pada bulan Maret 2017 merekomendasikan Xpert MTB/RIF Ultra (sensitivitas 87,8% dan spesifisitas 94,8%) sebagai investigasi dengan hasil yang baik pada pasien pediatrik dan ekstra paru.(Maynard-Smith et al., 2014; Rajasekaran et al., 2018)

Evaluasi histopatologi: Temuan karakteristik termasuk nekrosis kaseosa, granuloma sel epiteloid, dan sel raksasa Langhans dapat ditemukan pada 72% hingga 97% pasien.

2.6.3 Uji untuk Mendeteksi Tuberkulosis Laten

Uji Mantoux (sensitivitas 40% hingga 55% dan spesifisitas 75%): Uji hipersensitivitas kulit (turunan protein murni [PPD]) telah direkomendasikan sebagai uji berbiaya rendah di negara-negara berkembang; namun ini bukan uji yang akurat di negara-negara endemis atau pasien imunodefisiensi.(Viswanathan & Subramanian, 2023)

Uji pelepasan interferon-gamma (sensitivitas 50% hingga 65% dan spesifisitas 85%): Mengukur interferon yang diproduksi sebagai respons terhadap antigen tuberkulosis; tidak berguna di daerah endemis. Uji imunosorben terkait enzim (ELISA) berbasis darah utuh.(Brodie et al., 2008; Kumar et al., 2010)

2.7 Tatalaksana

Penting untuk mengklasifikasikan penyakit Spinal tuberkulosis menjadi penyakit yang komplikata dan non komplikata, berdasarkan presentasinya. Sementara Spinal tuberkulosis yang non komplikata pada dasarnya adalah penyakit medis; pasien Spinal tuberkulosis yang komplikata memerlukan intervensi bedah selain kemoterapi.(Rajasekaran & Khandelwal, 2012; Zhang et al., 2016)

2.7.1 Medikamentosa

Penanganan utama Spinal tuberkulosis adalah medikamentosa (obat anti-tuberkulosis [OAT]). Basil tuberkulosis dapat muncul dalam bentuk intraseluler atau ekstraseluler atau dalam bentuk yang tidak aktif atau berkembang biak dengan cepat. Oleh karena itu, pengobatan OAT sangat penting untuk menyerang basil dalam berbagai stadium atau bentuk dan mengurangi kejadian resistensi obat. Durasi (6, 9, 12, atau 18 bulan) dan frekuensi (rejimen harian versus alternatif hari) pemberian OAT masih kontroversial. WHO merekomendasikan terapi OAT selama 6 bulan, termasuk pengobatan empat atau lima obat selama 2 bulan (isoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol, dan/atau streptomisin) yang merupakan fase "inisiasi", diikuti oleh terapi fase "lanjutan" selama 4 bulan dengan rejimen dua obat termasuk isoniazid dan rifampisin. American Thoracic Spine Society merekomendasikan rejimen yang melibatkan pengobatan selama 9 bulan dengan obat yang sama (fase "lanjutan" yang diperpanjang selama 7 bulan). Canadian Thoracic Society merekomendasikan pengobatan selama 9 hingga 12 bulan. Obat antituberkulosis lini kedua lainnya termasuk kanamisin, kapreomisin, pirazinamid, amikasin, antara lain biasanya diindikasikan ketika ada resistensi atau toleransi yang buruk terhadap pengobatan lini pertama. Sebuah meta-analisis baru-baru ini tidak menunjukkan adanya perbedaan antara pengobatan yang

diberikan sendiri dan pengobatan yang diobservasi secara langsung (terapi yang diobservasi secara langsung, pengobatan jangka pendek). [DOTS]); namun WHO tetap merekomendasikan terapi DOTS untuk hasil yang optimal.(Ali et al., 2019)

2.7.2 Multi Drugs Resistant

TB-MDR didefinisikan sebagai infeksi TB yang resistan terhadap INH dan rifampisin. TB yang resistan secara ekstensif terhadap obat (XDR-TB) didefinisikan sebagai infeksi yang resistan terhadap INH dan rifampisin, beserta resistensi terhadap fluoroquinolone dan setidaknya satu obat lini kedua yang dapat disuntikkan. Velayati dkk. menjelaskan istilah TB "resistensi obat total", di mana strain tuberkulosis resistan terhadap semua obat lini pertama dan kedua.(Velayati et al., 2009)

2.7.3 Penatalaksanaan Bedah

Secara tradisional, TB diobati dengan debridemen radikal melalui anterior *approach*. Namun, setelah hasil yang sukses dengan OAT dan pengamatan Medical Research Council, Tuli dkk. memperkenalkan konsep "regimen jalur tengah" dalam pengobatan tuberkulosis. Regimen ini merekomendasikan penatalaksanaan medis pada semua pasien, bersama dengan penatalaksanaan bedah yang diperlukan dalam situasi berikut:(Rajasekaran et al., 2018; Viswanathan & Subramanian, 2023)

1. Tidak ada respons terhadap kemoterapi
2. Penyakit berulang
3. Kelemahan neurologis yang parah
4. Defisit saraf statis atau progresif meskipun telah menjalani terapi antituberkulosis
5. Deformitas
6. Nyeri yang melemahkan
7. Ketidakstabilan

Tujuan intervensi bedah meliputi drainase abses, debridemen jaringan yang terinfeksi, stabilisasi vertebra, dan koreksi deformitas. Basil tuberkel tidak menghasilkan biofilm apa pun dan oleh karena itu, infeksi tuberkulosis dapat distabilkan dengan implan. Prosedur pembedahan biasanya melibatkan debridemen dan fusi (dengan atau tanpa

instrumen) melalui anterior *approach*, posterior *approach*, atau gabungan anterior dan posterior approach. Abses dapat dikeringkan melalui pembedahan minimal invasif atau terbuka.(Rajasekaran et al., 2018)

a. Anterior *approach*

Karena tulang belakang TB melibatkan struktur vertebra anterior secara dominan, debridemen melalui anterior *approach* dan fusi secara tradisional telah digunakan untuk mengelola jaringan yang sakit secara langsung. Namun demikian, anterior *approach* telah dilaporkan terkait dengan komplikasi serius termasuk komplikasi terkait cangkuk (penurunan, selip, fraktur, penyerapan, dan lain-lain), komplikasi terkait seperti gangguan pernapasan, dan bahkan kematian. Indikasi ideal untuk pembedahan anterior meliputi pasien tanpa keterlibatan struktur vertebra posterior, dengan kata lain, tidak ada penyakit panvertebral.

b. Posterior *Approach*

Dalam bedah tulang belakang modern, posterior *approach* lebih disukai pada spondilitis TB mengingat alasan-alasan berikut:(Zhong et al., 2015)

- Kemudahan dan keakraban dari posterior *approach*
- Ketersediaan sistem sekrup pedikel yang lebih kuat
- Morbiditas yang lebih rendah
- Kemampuan untuk melakukan dekompresi sirkumferensial melalui pendekatan transpedicular
- Kemampuan untuk melakukan rekonstruksi global melalui pendekatan transpedikular, transfacetel, kostotransversektomi atau ekstrakavitas-ekstrapleural

c. Gabungan Anterior dan Posterior *Approach*

Biasanya, teknik pembedahan ini harus digunakan untuk lesi destruktif parah dengan deformitas parah atau tulang belakang yang tidak stabil saja, karena dikaitkan dengan morbiditas dan komplikasi yang signifikan. Gabungan *approach* ini dapat dilakukan dalam satu tahap atau lebih dari satu tahap.(Talu et al., 2006)

d. Bedah Minimal Invasif

Baru-baru ini, Pembedahan minimal invasif termasuk debridemen torakoskopi, prosedur fusi minimal invasif, dan debridemen endoskopi posterolateral telah terbukti memberikan hasil yang sangat baik pada spondilitis TB. (Kandwal et al., 2016)

e. Bedah pada Tuberkulosis yang Telah Sembuh

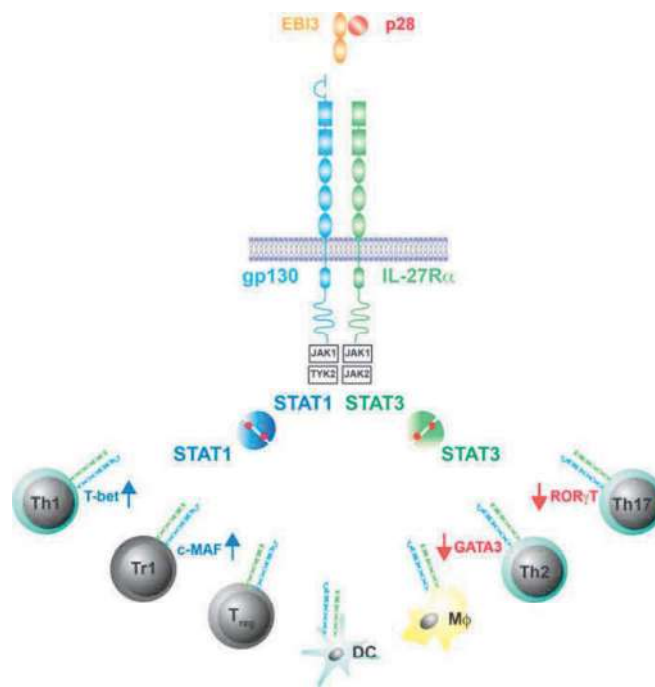
Bedah mungkin diindikasikan pada penyakit yang telah sembuh dengan ketidakstabilan atau deformitas kifosis lebih dari 60 derajat. Keputusan untuk melakukan pembedahan pada kasus tersebut harus dibuat setelah mempertimbangkan beberapa faktor termasuk usia, komorbiditas terkait, tingkat keparahan deformitas, lokasi tulang belakang yang terlibat, jumlah level yang terlibat, dan preferensi dokter bedah. Anterior *approach* dapat sangat sulit pada level toraks dan torakolumbalis di puncak kifosis. Posterior *approach* adalah yang paling populer dan meliputi dekanselasi transpedikular, osteotom Ponte, osteotom pengurangan pedikel/osteotom baji penutup, reseksi kolom vertebra posterior, dan osteotom baji pembukaan penutup. Gabungan anterior dan posterior *approach* mungkin diperlukan pada deformitas yang lebih parah, penyakit yang melibatkan dua atau tiga vertebra atau operasi revisi yang rumit. (Rajasekaran et al., 2009; Zheng et al., 2018)

2.8 Interleukin 27

IL-27 pertama kali dideskripsikan pada tahun 2002 yang merupakan anggota keluarga sitokin IL-6/IL-12. Ia membentuk kompleks heterodimerik yang terdiri dari subunit α -IL-27p28, protein bundel empat- α -heliks dan subunit β Epstein-Barr virus-induced gene 3 (EBI-3) yang secara struktural terkait dengan reseptor larut dari keluarga sitokin ini. IL-27 dilepaskan oleh M Φ (makrofag) dan DC (*Dendritic cell*/sel dendritik) yang diaktifkan. Transduksi sinyalnya terjadi melalui pengikatan ke kompleks reseptor heterodimerik yang terdiri dari subunit spesifik IL-27R α [sebelumnya dikenal juga sebagai WSX-1 atau TCCR (reseptor sitokin sel T)] dan subunit gp-130 yang ada di mana-mana. IL-27R diekspresikan pada berbagai sel imun tetapi yang paling menonjol pada sel T, M Φ , dan DC. Pengikatan IL-27 ke kompleks reseptornya menyebabkan fosforilasi *signal transducer and activator of transcription* (STAT)1 dan STAT3 melalui aktivasi

berbagai kinase. Menurut jalur STAT1, IL-27 awalnya diberi sifat pro-inflamasi karena menginduksi T-box yang diekspresikan dalam sel T (T-bet) dan ekspresi kompleks reseptor IL-12 yang berfungsi dalam sel T CD4⁺ naif yang dengannya ia menginstruksikan sel Th0 untuk mengembangkan program Th1.(Abdalla et al., 2015; Yoshida & Hunter, 2015)

Berbeda dengan fungsi pro-inflamasi ini selama fase awal respons imun yang dimediasi sel, IL-27 memediasi efek anti-inflamasi terutama melalui fosforilasi STAT3. Pada dasarnya, IL-27 dapat membatasi kekuatan dan durasi respon imun Th1, Th2 dan Th17 baik secara langsung maupun tidak langsung. Ia meredam sel Th1 yang berlebihan dan memperbaiki penyakit inflamasi tipe 1 yang sesuai. Respon imun Th2 dan Th17 yang berlebihan dapat dikontrol oleh IL-27 melalui penurunan regulasi faktor transkripsi GATA3 (protein pengikat GATA 3) dan reseptor orphan terkait retinoid gamma t (ROR γ t), masing-masing. IL-27 juga dapat secara tidak langsung mengatur respon imun yang diperantarai sel dan reaksi inflamasi yang berlebihan dengan mempromosikan sel Treg dan Tr1 regulatori. Ia menginduksi molekul sentral dalam Treg, yang penting untuk fungsi sel-sel ini. Sementara mekanisme yang mendasari aktivasi Treg yang bergantung pada IL-27 ini masih sebagian besar belum jelas, telah dijelaskan untuk sel Tr1 bahwa IL-27 memediasi produksi IL-10 melalui induksi faktor transkripsi c-MAF. Tetapi IL-27 tidak hanya mengintervensi respons imun yang dimediasi sel pada tingkat limfosit T. Ia juga dapat menghambat reaksi inflamasi pada M Φ dan DC yang teraktivasi dan dengan demikian secara tidak langsung mengendalikan perkembangan sel Th1 dan Th17 dengan mengurangi pelepasan IL-12, IL-6 dan IL-23.(Yoshida & Hunter, 2015)



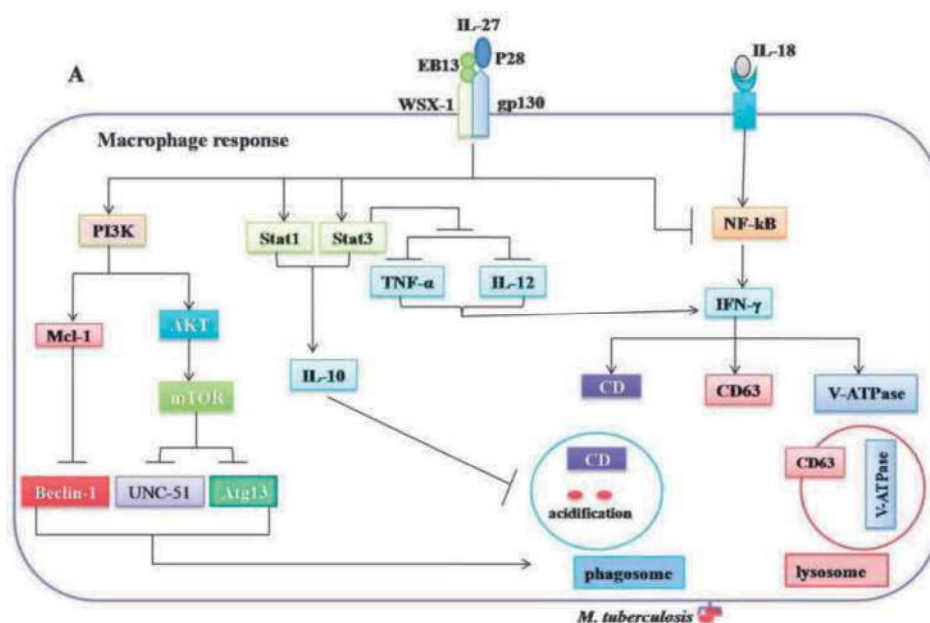
Gambar 1 Struktur Interleukin-27

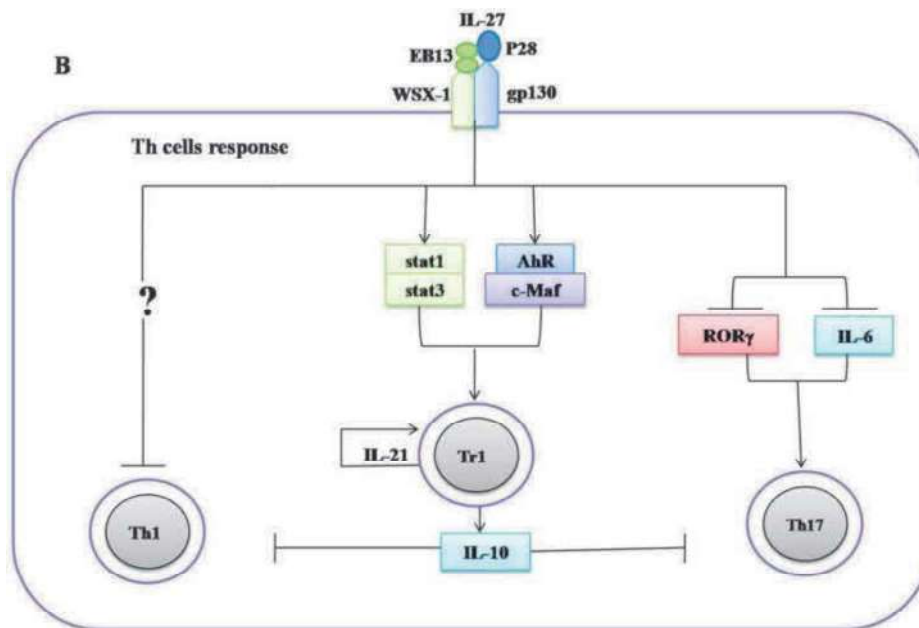
2.9 Hubungan Polimorfisme Gen IL-27 Terhadap Penyakit Tuberkulosis

Polimorfisme -964A/G dari SNP gen IL-27 telah ditemukan terlibat dalam penyakit yang berhubungan dengan imun, seperti kolitis ulseratif, penyakit Crohn, asma, PPOK dan termasuk tuberkulosis. IL-27 merupakan salah satu sitokin penting yang diproduksi oleh makrofag sebagai respons terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Sitokin ini berperan dalam pengaturan imunitas bawaan melalui modulasi respons pro-inflamasi. Meskipun di satu sisi IL-27 berperan dalam mengendalikan peradangan berlebihan, di sisi lain ia juga dapat menghambat fungsi bakterisidal makrofag yang justru dibutuhkan untuk mengeliminasi Mtb. IL-27 menekan produksi IL-12 dan TNF- α melalui aktivasi Stat3 serta menghambat sinyal IL-18, yang berdampak pada menurunnya produksi IFN- γ —sitokin penting dalam imunitas terhadap Mtb. IL-27 juga mengganggu pematangan fagosom dengan menurunkan ekspresi protein penting seperti V-ATPase dan CD63, sehingga menurunkan kemampuan makrofag membunuh Mtb. Selain itu, IL-27 memfasilitasi produksi IL-10 oleh makrofag melalui jalur Stat1/Stat3. IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang dapat menekan respons imun dan mendukung kelangsungan

hidup *Mtb* secara intraseluler. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa IL-27 juga menekan autofagi yang dimediasi IFN- γ pada makrofag terinfeksi melalui aktivasi jalur PI3K/Akt dan mTOR, yang turut menghambat eliminasi bakteri.(Abdalla et al., 2015)

Pada model hewan, penghapusan gen reseptor IL-27 (WSX-1) atau pemberian antibodi terhadap IL-27R menghasilkan peningkatan kontrol pertumbuhan *Mtb*. Tikus knockout WSX-1 menunjukkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi, pembentukan granuloma yang lebih baik, serta peningkatan respons sel T CD4⁺ terhadap *Mtb*. IL-27 juga diketahui menekan perkembangan sel Th17 yang penting dalam pertahanan terhadap *Mtb*. Sel Th17 memediasi rekrutmen sel T CD4⁺ penghasil IFN- γ melalui kemokin seperti CXCL9, CXCL10, dan CXCL11. Tikus dengan defisiensi IL-17 terbukti lebih rentan terhadap infeksi *Mtb*, menunjukkan pentingnya jalur Th17 dalam kontrol infeksi.(Abdalla et al., 2015)





Gambar 2 Peran regulasi IL-27 dalam respons imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*.

Terdapat beberapa penelitian yang mempelajari hubungan antara polimorfisme gen IL-27 terhadap penyakit TB paru. Penelitian yang dilakukan di Korea menunjukkan -964AA berhubungan dengan faktor pelindung terhadap infeksi tuberkulosis paru. Penelitian lain dilakukan pada populasi etnis Han di China menunjukkan hasil yang sama, yaitu polimorfisme gen -964A/G berkorelasi dengan kerentanan spinal tuberkulosis dan dapat menjadi faktor risiko terhadap kemunculan penyakit ini. Sebaliknya, gen -964AA dapat menjadi faktor protektif terhadap kuman *mtb*. (He & Liu, 2018; Oh et al., 2015)