

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis

TB adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal BTA. Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (Kemenkes, 2019)

a. *Mycobacterium tuberculosis*

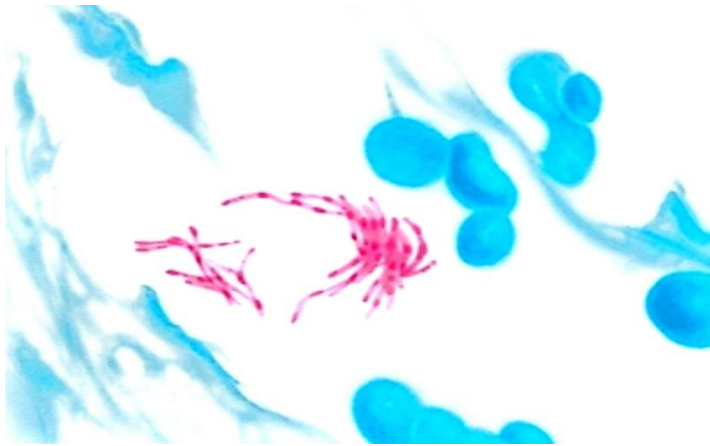
1) Taksonomi

Struktur taksonomi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yaitu:

Kingdom	: <i>Bacteria</i>
Filum	: <i>Actinobacteria</i>
Ordo	: <i>Actinomycetales</i>
Sub Ordo	: <i>Corynebacterinea</i>
Famili	: <i>Mycobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Mycobacterium</i>
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Velayati and Farnia, 2017)

2) Morfologi

Mycobacterium tuberculosis adalah bakteri dengan bentuk batang, ramping, lurus ataupun terdapat sedikit lengkungan dan berukuran panjang 2-4 μm serta lebar 0,2-0,8 μm . Bakteri ini seringkali muncul secara individu, berpasangan atau dalam kelompok, tidak berspora, tidak dapat bergerak dan tidak berkapsul. Organisme ini tidak dapat di dekolorisasi dengan asam sulfat 25 % dan alkohol absolut dalam waktu 10 menit karena dinding selnya memiliki kandungan lipid tinggi yang menyumbang sekitar 60% dari berat dinding sel sehingga di sebut sebagai BTA (Sharma and Mohan, 2009).



Sumber : Kemenkes, 2017

Gambar 2.1 *Mycobacterium tuberculosis* pada sediaan dahak dengan pengecatan Ziehl Neelsen perbesaran 100x.

3) Sifat Pertumbuhan

Mycobacterium tuberculosis termasuk ke dalam bakteri obligat aerob yang memerlukan oksigen untuk tumbuh dan mendapatkan energi dari beragam senyawa karbon sederhana. Proses biokimia yang terjadi pada bakteri ini tidak bersifat spesifik serta kecepatan pertumbuhannya jauh lebih lama dibandingkan bakteri lainnya. Waktu generasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah 18 jam dan biasanya pertumbuhan bakteri terjadi sekitar 2-6 minggu. Suhu optimal untuk pertumbuhan adalah 37 °C serta pertumbuhan tidak akan terjadi pada suhu di bawah 25 °C dan di atas 40 °C, sementara itu pH optimal untuk pertumbuhan bakteri ini adalah 6,4-7,0 (Sharma and Mohan, 2009).

b. Epidemiologi

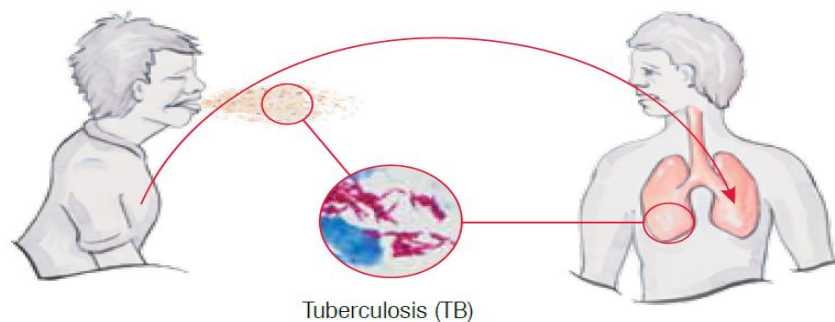
TB sampai dengan saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia walaupun upaya penanggulangan TB telah dilaksanakan di banyak negara sejak tahun 1995 (Kemenkes, 2016). Jumlah kasus TB pada tahun 2022 secara global yaitu 7,5 juta kasus, jumlah tersebut mengalami peningkatan sekitar 1,1 juta dari tahun sebelumnya. Kematian yang disebabkan oleh TB juga sangatlah besar yaitu mencapai 1,30 juta orang yang meninggal (WHO, 2023).

Indonesia menduduki peringkat kedua dengan jumlah kasus TB tertinggi di dunia setelah India pada tahun 2022. Jumlah individu yang menderita TB di Indonesia diestimasikan sekitar 1.060.000 kasus. Jumlah tersebut meningkat

sekitar 9% dari tahun 2021, dimana terdapat 969.000 kasus. CNR atau angka yang mencerminkan total kasus TB per 100.000 penduduk di Indonesia adalah 385/100.000 penduduk (WHO., 2023). Sejalan dengan hal tersebut pada tahun 2022, insidensi kasus TB di Kota Bandar Lampung mencapai 347/100.000 penduduk. Kasus ini mengalami peningkatan dari tahun sebelumnya yaitu 232/100.000 penduduk ditahun 2021 (Dinkes Kota Bandar Lampung., 2022).

c. Penularan Tuberkulosis

Sumber penularan utama penyakit TB berasal dari penderita TB yang memproduksi dahak mengandung bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di dalamnya. Penularan tersebut dapat terjadi ketika penderita TB batuk, bersin ataupun berbicara kemudian mengeluarkan *droplet nuclei* atau percikan dahak. Selanjutnya percikan dahak yang mengandung bakteri tersebut akan terhirup melalui saluran pernapasan orang yang ada disekitarnya dan terjadilah infeksi. Saat batuk, pasien TB mengeluarkan sekitar 3.000 *droplet nuclei* yang mengandung 0-3.500 bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, sedangkan saat bersin penderita TB menghasilkan lebih banyak bakteri yaitu sekitar 4.500-1.000.000 (Kemenkes, 2017)



Sumber: Lumb et al., 2013

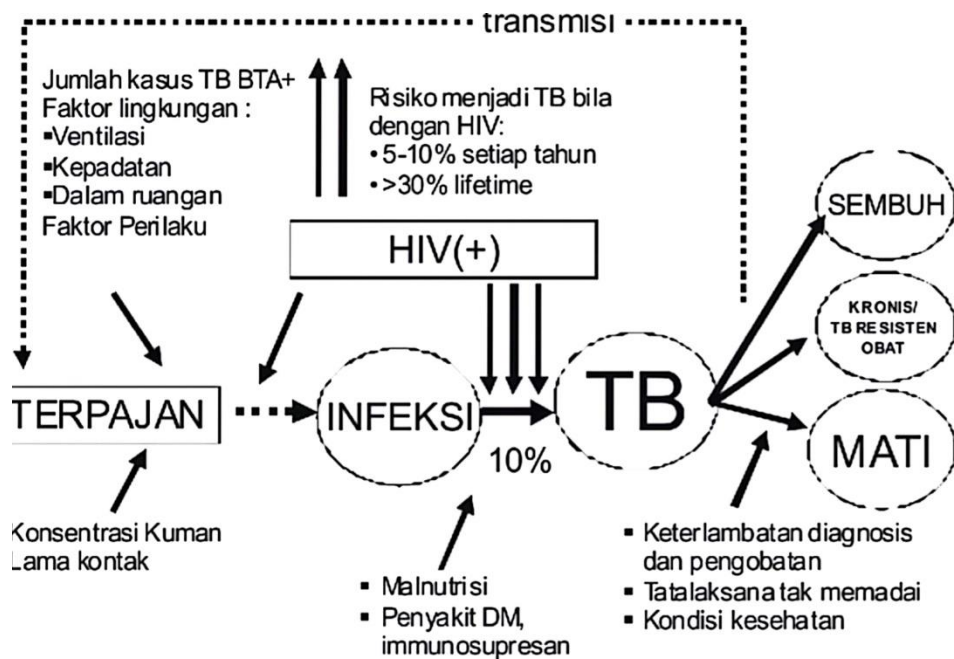
Gambar 2.2 Cara penularan tuberkulosis.

d. Faktor Risiko

Beberapa kemungkinan yang dapat meningkatkan risiko seorang individu terkena TB diantaranya yaitu sistem imunitas yang lemah, contohnya pasien HIV/AIDS, pasien diabetes melitus, serta pada kasus kekurangan gizi atau malnutrisi. Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dapat menyebabkan sistem imun seluler melemah, hal inilah yang mengakibatkan

penderitanya mudah mengalami infeksi oportunistik contohnya TB. Apabila terjadi peningkatan jumlah pasien yang mengalami infeksi HIV, maka meningkat pula jumlah pasien TB yang berarti juga terjadi peningkatan penularan TB di masyarakat. Disamping itu, telah ditemukan beberapa faktor lain yang memiliki pengaruh terhadap penularan penyakit TB diantaranya :

- 1) Hunian padat, contohnya di lembaga pemasyarakatan dan tempat yang digunakan untuk penampungan.
- 2) Kondisi sosial ekonomi yang kurang baik, seperti kesusahan finansial dan unit pelayanan medis belum memadai.
- 3) Lingkungan pekerjaan, diantaranya rumah sakit dan lab klinik (Kemenkes, 2017).



Sumber : Kemenkes, 2017

Gambar 2.3 Faktor resiko kejadian TB.

e. Gejala Klinis

Gejala klinis TB bersifat kurang spesifik, oleh sebab itu sulit membedakan gejala penyakit ini dengan penyakit pernafasan lainnya. Pada sebagian besar kasus, gejala klinis yang dirasakan penderita juga ringan sehingga penegakkan diagnosis menjadi lebih lama. Namun dalam beberapa kasus gejalanya dapat terjadi secara akut seperti demam tinggi, menggigil dan dapat juga disertai dengan batuk berdarah (*hemoptoe*), kondisi ini membuat

penderitanya segera mencari pertolongan medis sehingga penegakkan diagnosis menjadi lebih cepat (Mertaniasih dkk., 2013).

Gejala klinis yang ditimbulkan oleh pasien TB paru yaitu batuk berdarah yang terjadi dalam 2-3 minggu ataupun lebih, batuk di sertai dengan darah, kesulitan bernafas, badan terasa lemas, nafsu makan mengalami penurunan, berat badan turun, malaise, muncul keringat di malam hari tanpa melakukan aktivitas fisik, serta demam yang terjadi lebih dari satu bulan. Pendeteksian TB secara dini sangatlah penting, terlebih dalam menghindari semakin parahnya penyakit dan penularan yang lebih luas. Salah satu upaya diagnosis dini TB adalah dengan dilakukannya pendeteksian terduga TB paru yang memiliki gejala klinis di masyarakat (Mertaniasih dkk., 2013).

f. Patogenesis

Setelah inhalasi, nukleus percik renik terbawa menuju percabangan trakea-bronkial dan dideposit di dalam bronkiolus respiratorik atau alveolus, di mana nukleus percik renik tersebut akan dicerna oleh makrofag alveolus yang kemudian akan memproduksi sebuah respon nonspesifik terhadap basilus. Apabila basilus dapat bertahan melewati mekanisme pertahanan awal ini, basilus dapat bermultiplikasi di dalam makrofag (Kemenkes, 2019).

Tuberkel bakteri akan tumbuh perlahan dan membelah setiap 23-32 jam sekali di dalam makrofag. Bakteri kemudian akan merusak makrofag dan mengeluarkan produk berupa tuberkel basilus dan kemokin yang kemudian akan menstimulasi respon imun (Kemenkes, 2019).

1) Tuberkulosis Primer

Terjadi ketika bakteri *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi paru-paru untuk pertama kalinya pada seseorang dengan sistem pertahanan tubuh yang lemah dan biasanya terjadi pada masa anak-anak. Infeksi bakteri ini menimbulkan terjadinya reaksi inflamasi fokal di subpleura, lobus paru-paru bagian bawah, atau segmen anterior lobus paru-paru bagian atas. Lesi ini dikenal sebagai fokus *Ghon*. Kemudian bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dapat dengan cepat tersebar melewati pembuluh limfe ke kelenjar limfe regional, lalu mengakibatkan limfadenitis. Fokus *Ghon* yang diikuti dengan kelenjar limfe regional yang membesar ini disebut sebagai

kompleks *Ghon* atau kompleks primer. Sebagian besar lesi ini dapat pulih dan menjadi parut fibrosis, atau dapat pula terjadi perkapuran. Namun pada beberapa anak yang mengalami TB primer biasanya tidak terjadi pemulihan yang sempurna, akan tetapi lesi meluas sampai ke bronkus, dan menyebabkan terjadinya proses yang progresif, contohnya dapat menimbulkan bronkopneumonia tuberkulosa dan penyebaran bakteri secara hematogen yang dikenal sebagai tuberkulosa miliaris (Nasar dkk., 2010).

2) Tuberkulosis Sekunder

Tuberkulosis sekunder dapat terjadi ketika *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi secara berulang atau sebagian pula dapat disebabkan oleh reaktivasi infeksi primer (post primer). Pada TB jenis ini, terbentuk tuberkel yang terbatas ketika sistem imunitas tubuh orang yang terinfeksi dalam keadaan baik, namun akan bertambah luas ketika sistem imunitasnya buruk serta menimbulkan terjadinya perkembangan progresif. TB sekunder biasanya berlangsung dalam jangka waktu yang lama atau kronis, contoh bentuk-bentuknya yaitu TB terbuka, pneumonia tuberkulosa, tuberkulosa fibro kaseosa dan tuberkulosa miliaris (Nasar dkk., 2010).

g. Diagnosis

Penegakkan diagnosis penyakit TB didasarkan pada keluhan, hasil anamnesis, hasil pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan penunjang lain.

1) Keluhan dan hasil anamnesis, diantaranya:

a) Gejala Organik

Batuk dalam jangka waktu 2 minggu ataupun lebih yang disertai dengan darah (*hemoptysis*) maupun tidak, serta mengalami kesulitan bernapas.

b) Gejala Sistemik

Terjadi peningkatan suhu tubuh, mengeluarkan keringat di malam hari tanpa melakukan suatu aktivitas fisik, menurunnya nafsu makan, menurunnya berat badan, badan terasa lemas dan malaise (Alisjahbana dkk., 2020).

2) Pemeriksaan Laboratorium

Untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis maka diperlukan pemeriksaan laboratorium yaitu:

a) Pemeriksaan Bakteriologi

(1) Pemeriksaan Mikroskopis BTA

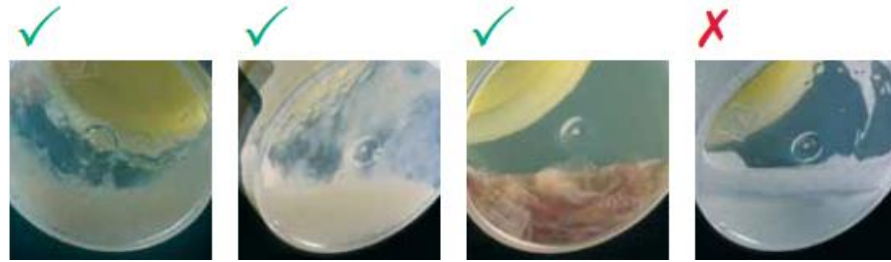
(a) Waktu Pengumpulan Dahak

Dalam penegakkan diagnosis penyakit TB diperlukan pemeriksaan mikroskopis BTA terhadap dahak pasien. Petugas memberi arahan kepada pasien untuk mengumpulkan dua spesimen dahak yaitu dahak sewaktu dan pagi (SP) ataupun dahak sewaktu dan sewaktu (SS). Dahak sewaktu biasanya dikumpulkan ketika pasien berada di fasyankes, sementara dahak pagi dikumpulkan ketika pasien bangun tidur di pagi hari. Selain untuk penegakkan diagnosis, pemeriksaan mikroskopis BTA juga dilakukan untuk pemantauan keberhasilan terapi pengobatan yang telah diberikan (Alisjahbana dkk., 2020).

Seseorang dinyatakan sebagai pasien TB paru BTA positif apabila setidaknya satu dari dua spesimen dahak yang dikumpulkan dinyatakan positif mengandung BTA. Namun bila kedua spesimen yang dikumpulkan memiliki hasil pemeriksaan BTA negatif maka penegakkan diagnosis TB dapat dilanjutkan sesuai prosedur yang benar. Pasien yang memiliki gejala klinis dan hasil foto toraks positif dapat didiagnosis sebagai TB klinis (Alisjahbana dkk., 2020).

(b) Kriteria Spesimen Dahak Yang Baik

Spesimen dahak dikatakan baik apabila memiliki volume 3,5-5 ml, kekentalan dahak mukoid, serta memiliki warna hijau kekuningan (purulen). Jika spesimen dahak yang dikumpulkan oleh pasien berupa air liur maka petugas sebaiknya menolak spesimen dan pasien diminta melakukan pengambilan spesimen kembali dengan didampingi petugas (Kemenkes, 2017).

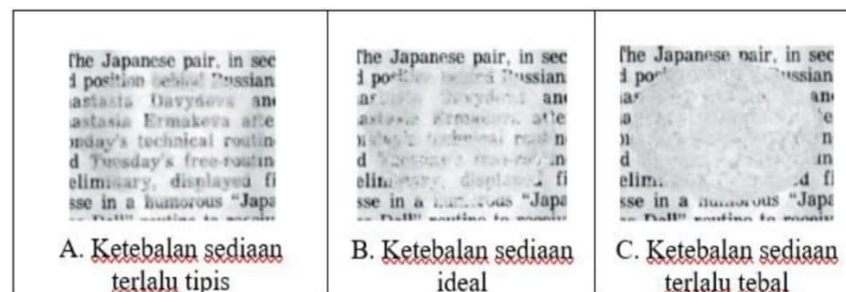


Sumber: Lumb et al., 2013

Gambar 2.4 Contoh spesimen sputum yang berkualitas.

(c) Prosedur Pembuatan Sediaan

Dilakukan pembuatan sediaan dahak dengan mengambil spesimen menggunakan lidi yang telah dipipihkan, kemudian disebarakan dengan bentuk oval berukuran 2x3 cm di atas object glass setelah itu diratakan membentuk spiral-spiral kecil dengan tusuk gigi lalu dikeringkan dan dilakukan fiksasi dengan melewati diatas bunsen sebanyak 2-3 kali selama 1-2 detik. Penilaian ketebalan sediaan dilakukan dengan meletakkan sediaan 4-5 cm di atas koran, sediaan dinilai baik apabila tulisan masih terbaca dengan samar (Kemenkes, 2017)

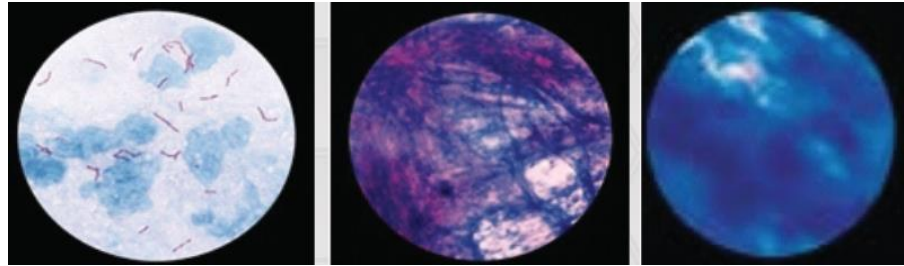


Sumber: Kemenkes, 2017

Gambar 2.5 Penilaian Ketebalan Sediaan.

(d) Pewarnaan Sediaan Dengan Reagen *Ziehl Neelsen*

Pada pewarnaan sediaan yang baik, BTA akan terlihat berwarna merah di mikroskop, tampak sendiri maupun berkelompok, berlatar belakang biru serta terdapat leukosit disekitarnya. Sementara pada pewarnaan yang buruk, terlihat sisa zat pewarnaan apabila diamati menggunakan mikroskop, serta masih terdapat endapan kristal yang membuat BTA tidak terlihat secara jelas (Kemenkes, 2017)



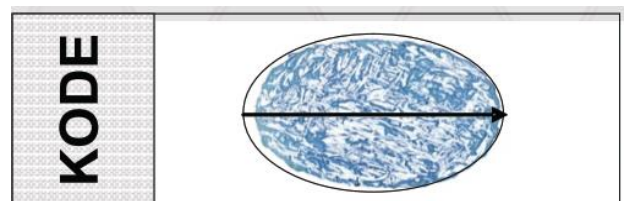
a. Sediaan yang baik b. Kurang c. Latar belakang sediaan terlalu gelap

Sumber: Kemenkes, 2017

Gambar 2.6 Kriteria Pewarnaan Ziehl Neelsen.

(e) Pembacaan Sediaan

Dilakukan pembacaan sediaan dengan perbesaran lensa objektif 10x yang berfungsi untuk penentuan fokus, setelah itu diputar pada perbesaran 100x untuk mengamati dan menghitung BTA menggunakan mikroskop. Sediaan dibaca pada garis horizontal terpanjang dengan menggeser dari ujung sebelah kiri ke ujung sebelah kanan maupun sebaliknya. Pembacaan dilakukan minimal pada 100 lapang pandang (Kemenkes, 2017).



Sumber: Kemenkes, 2017

Gambar 2.7 Pembacaan Sediaan.

(f) Interpretasi Hasil :

Hasil pemeriksaan mikroskopis BTA berupa derajat positività BTA sesuai dengan skala *International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases* (IUATLD) yaitu :

Negatif : Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang

Scanty : 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang (Catat jumlah BTA yang ditemukan)

1+ : 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang

2+ : 1-10 BTA per lapang pandang, periksa minimal 50 lapang pandang

3+ : >10 BTA per lapang pandang, periksa minimal 20 lapang pandang (Kemenkes, 2017).

(2) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM)

Pemeriksaan ini menggunakan alat *Xpert MTB/RIF*. TCM adalah sarana untuk menegakkan diagnosis TB akan tetapi pemeriksaan ini tidak dapat menggantikan pemeriksaan mikroskopis BTA, uji kepekaan dan kultur dalam memantau keberhasilan pengobatan dan mendeteksi resistensi selain rifampisin.

World Health Organization merekomendasikan pemeriksaan TCM dilakukan pada pasien TB yang diduga *multi drug resistant* (MDR) atau pasien HIV, digunakan sebagai pemeriksaan lanjutan pada pasien dengan hasil pemeriksaan BTA negatif dan tidak diduga MDR atau HIV, serta digunakan untuk pemeriksaan awal pada seluruh *suspect* TB apabila sumber daya memadai (Alisjahbana dkk., 2020).

(3) Pemeriksaan Kultur/Biakan

Dalam mengidentifikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* digunakan media padat dan cair. Media padat yang digunakan adalah *Lowenstein-Jensen* (LJ) sementara media cair yang digunakan adalah *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) (Alisjahbana dkk., 2020).

b) Pemeriksaan Penunjang lainnya

(1) Pemeriksaan Foto Toraks

Untuk mengevaluasi hasil pemeriksaan TCM dan mikroskopis BTA yang negatif maka dilakukan pemeriksaan foto toraks, selain itu pemeriksaan ini juga berperan dalam skrining TB akan tetapi tidak dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis (Alisjahbana dkk., 2020).

(2) Pemeriksaan Histopatologi Pada Kasus Yang Dicurigai TB Ekstra Paru

Pada pasien yang dicurigai mengalami TB ekstra paru biasanya dilakukan pengambilan sampel dari bagian tubuh yang dicurigai mengandung bakteri *Mycobacterium tuberculosis* untuk dapat

dilakukan pemeriksaan histologi dan bakteriologi (Alisjahbana dkk., 2020).

c) Pemeriksaan Uji Kepekaan Obat

Tujuan dilakukannya pemeriksaan uji kepekaan obat adalah untuk mengetahui adanya bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang bersifat resisten terhadap obat anti tuberkulosis (OAT).

d) Pemeriksaan Serologis

Pemeriksaan serologis adalah pemeriksaan dengan menggunakan sampel berupa serum yang bertujuan untuk mengetahui adanya antigen maupun antibodi yang terbentuk pada suatu penyakit. Pemeriksaan serologi digunakan sebagai pemeriksaan penunjang diagnosis tuberkulosis yang penting akan tetapi terdapat beberapa kekurangan dari pemeriksaan ini diantaranya sensitivitas dan spesifitasnya masih tergolong rendah pada penderita dengan BTA negatif, pasien HIV positif dan pasien dengan berbagai infeksi lain. Pemeriksaan ini terdiri dari metode *direct* atau langsung dan *indirect* atau tidak langsung (Buchari, 2019).

(1) Pemeriksaan Serologis Metode *Direct*

(a) Deteksi Lipoarabinomannan (LAM) Dalam Sputum

Pemeriksaan ini digunakan untuk mendeteksi antigen berupa lipoarabinomannan yang terdapat pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis* di dalam sputum penderita dengan menggunakan antibodi monoklonal *murine* (Buchari, 2019).

(b) Deteksi Antigen Dalam Cairan Tubuh

Deteksi ini menggunakan antibodi poliklonal yang akan berikatan dengan antigen bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terutama lipoarabinomannan dan antigen 5 yang terdapat pada cairan tubuh (Buchari, 2019).

(2) Pemeriksaan Serologis Metode *Indirect*

(a) Imunokromatografi TB

Imunokromatografi TB merupakan pemeriksaan serologis yang bertujuan mendeteksi atau mengetahui adanya antibodi

Mycobacterium tuberculosis pada serum penderita. Prinsip kerja pemeriksaan ini yaitu terjadi ikatan antara antigen *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat pada alat dengan antibodi tuberkulosis yang terdapat dalam sampel serum yang dikonjugasi ke partikel *gold colloidal* sebagai pelabel kemudian bermigrasi mencapai garis serta menimbulkan warna (Buchari, 2019).

(b) *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

Pemeriksaan ELISA termasuk uji serologis yang digunakan untuk deteksi respon imun humoral yaitu reaksi antigen dan antibodi yang terjadi di dalam tubuh. Terdapat 4 jenis ELISA diantaranya yaitu *direct*, *indirect*, *sandwich* serta *competitive*. Prinsip pemeriksaan ini dengan melibatkan interaksi antara antigen-antibodi. Setelah penambahan konjugat yang merupakan antigen ataupun antibodi berlabel enzim dan substrat akan mengalami perubahan warna yang dapat diketahui absorbansinya melalui alat *ELISA reader* pada panjang gelombang tertentu (Buchari, 2019).

Contoh pemeriksaan penunjang tuberkulosis dengan menggunakan metode ELISA yaitu deteksi antigen berbagai sitokin pro inflamasi seperti IL-6, *Tumor Necrosis Factor* yang berfungsi untuk mengetahui adanya infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Wibowo, 2017).

(c) Tes Tuberkulin

Tes ini biasanya dilakukan dengan injeksi pada kulit untuk deteksi penderita tuberkulosis aktif, penderita yang memiliki kepekaan terhadap vaksin BCG, serta untuk mengetahui jumlah penderita tuberkulosis pada masyarakat (Buchari, 2019).

2. *Interleukin-6*

a. Definisi

IL-6 adalah jenis sitokin pleiotropik yang memiliki fungsi dalam pertahanan tubuh spesifik dan non spesifik serta berperan di hampir setiap sistem organ. IL-6 biasanya dihasilkan oleh *fibroblast*, sel *endotel vascular*, fagosit mononuklear dan berbagai sel lainnya untuk merespons

adanya infeksi mikroba serta beberapa sitokin lain (Bratawidjaja and Rengganis, 2018).

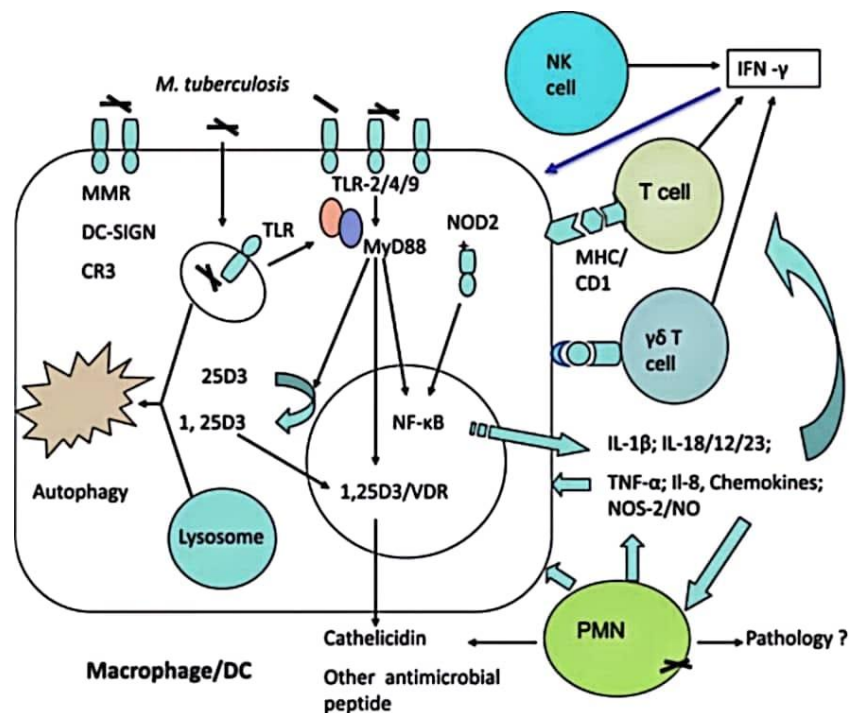
IL-6 mendorong hepatosit untuk menghasilkan APP dan bersamaan dengan CSF mendorong progenitor di sumsum tulang agar dapat menghasilkan neutrofil dalam sistem pertahanan tubuh non spesifik. Sementara pada sistem pertahanan tubuh spesifik, IL-6 berperan dalam mendorong perkembangan dan pembelahan sel B menjadi sel mast yang berfungsi untuk produksi antibodi. Sitokin ini juga memiliki peran sebagai *Growth Factor* sel plasma neoplastik (mieloma). Kemudian IL-6 juga berfungsi untuk mengatur keseimbangan Th17 dan Treg. IL-6 mendorong diferensiasi sel T naif bersama TGF- β menjadi Th17, berlawanan dengan hal tersebut TGF- β yang menginduksi perkembangan Treg akan dihambat oleh IL-6. Terbentuknya IL-6 yang berlebihan dapat menyebabkan penyakit autoimun contohnya artritis rheumatoid dan sklerosis multiple dimana sel Th17 merupakan penyebab utama kedua penyakit ini (Bratawidjaja and Rengganis, 2018).

b. Sintesis IL-6 Pada Penderita Tuberkulosis Paru

Infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat di paru-paru menyebabkan terjadinya inflamasi kronis. Inflamasi adalah suatu reaksi jaringan tubuh untuk menanggapi berbagai macam infeksi (Bratawidjaja & Rengganis., 2018).

Inflamasi yang diakibatkan oleh masuknya bakteri *Mycobacterium tuberculosis* akan memicu timbulnya respon imun. Terdapat 2 jenis respon imun yang terbentuk ketika penderita terinfeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu respon imun *innate* (non spesifik) dan respon imun *adaptif* (spesifik). Respon imun *innate* bekerja saat bakteri pertama kali masuk ke dalam paru-paru melalui inhalasi aerosol dan terjadi interaksi antara bakteri dengan beberapa reseptor yaitu *pattern recognition receptors* contohnya *complement receptor*, *toll-like receptor (TLR)*, *scavenger receptor*, *mannose receptor*, dan *DC specific intercellular adhesion molecule 3 grabbing non integrin*, yang terdapat di permukaan sel dendritik dan makrofag. Reseptor-reseptor tersebut kemudian mengenali beberapa bagian dari bakteri salah

satunya lipoarabinomannan. Lipoarabinomannan yang terdapat pada dinding sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis* akan diikat oleh protein-D surfaktan yang dihasilkan oleh paru-paru. Terjadinya ikatan ini berfungsi untuk menghambat pertumbuhan intraseluler bakteri dengan meningkatkan pembentukan fagolisosom. Bersamaan dengan proses tersebut, terjadi ikatan *cystolic nucleotide* dan *oligomerasi receptor* yaitu NOD2 yang mengenali *muramyl peptide* dan *C type lectin dectin-1* yang berinteraksi dengan bakteri serta bekerja sama dengan TLR-2 agar dapat mengaktivasi NF- κ B dan jalur vitamin D yang menimbulkan pelepasan berbagai macam mediator pro inflamasi diantaranya sitokin IL-1, IL-12, IL-18, TNF- α , serta kemokin yang membawa neutrofil, *natural killer cell* (NK cell), sel T, *dendritic cell* (DC) serta makrofag ke bagian tubuh yang terinfeksi (Dheda and Schwander, 2010).



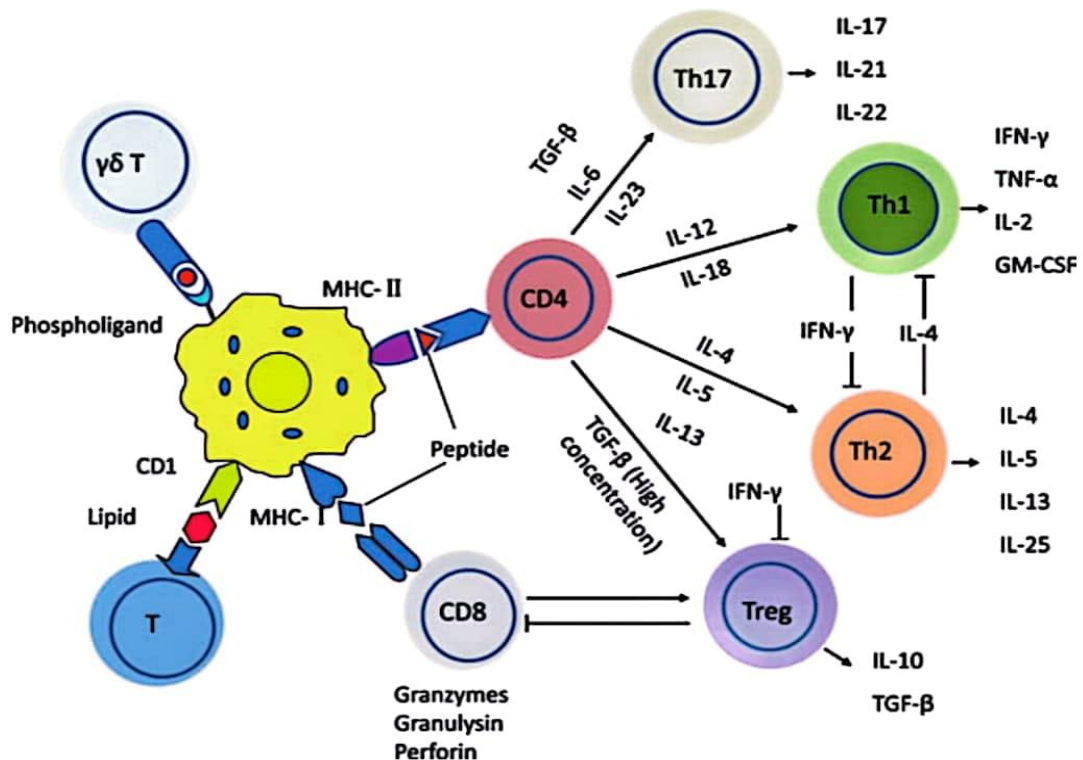
Sumber: Dheda et al., 2010

Gambar 2.8 Respon Imun Innate Terhadap Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Berikutnya pada respon imun adaptif, makrofag dan sel dendritik akan berperan dalam memfagositosis serta mempresentasikan antigen tersebut ke sel T helper (CD4) melalui MHC kelas II, kemudian diikuti oleh aktivasi sel T lainnya. Kemudian sel T melepaskan IFN- γ dan TNF- α yang memicu aktivasi

makrofag serta pelepasan sitokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-21 dan IL-12p40 (Handzel, 2013).

Aktifasi berbagai sitokin pro inflamasi ini akan menginduksi diferensiasi sel T helper (CD4) menjadi sel Th1, Th2, Th17 dan Treg. Sel Th1 memproduksi sitokin TNF- α , IFN- γ , IL-2 dan GM-CSF, yang berfungsi untuk mendorong stimulasi sel Th1, CTL, serta pematangan dan aktivasi sel makrofag dan granulosit. Sel Th2 memproduksi berbagai faktor stimulasi sel B seperti IL-4, IL-5, IL-13, dan IL-25, yang meningkatkan pembentukan antibodi. Sel Th17 menghasilkan berbagai sitokin seperti IL-17, IL-1, dan IL-22 yang berfungsi mengundang neutrofil dan monosit ke lokasi inflamasi (Dheda and Schwander, 2010).



Sumber: Dheda et al., 2010

Gambar 2.9 Respon Imun *Adaptive* Terhadap Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

3. Hubungan Basil Tahan Asam Terhadap Kadar *Interleukin-6*

Sistem imunitas tubuh manusia dinilai sangat penting dalam melawan infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Salah satu respon tubuh terhadap bakteri ini adalah dengan melepaskan berbagai sitokin pro inflamasi seperti IL-1 β , IL-6, IL-21, dan IL-12p40 (Handzel, 2013).

IL-6 berperan penting dalam perkembangan penyakit TB, diantaranya sebagai mediator yang memberi sinyal kepada sel imun lainnya untuk menimbulkan berbagai respon inflamasi. Produksi IL-6 terjadi setelah *Toll Like Reseptors* (TLR) berinteraksi dengan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, kemudian IL-6 mengatur difusi atau akumulasi neutrofil di dalam jaringan serta menginduksi diferensiasi sel *T helper* (CD4) menjadi sel *T efektor* seperti Treg, Th17, Th1, dan Th2. Sel Th 17 berfungsi dalam memicu respon inflamasi akut saat terjadi infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Oleh karena itu, ketika bakteri tidak bereplikasi maka TLR hanya berinteraksi dengan sedikit bakteri sehingga produksi IL-6 menurun (Wahyudi D, 2021).

Berdasarkan penelitian Lopes *et al* (2013) kadar IL-6 pada kelompok tuberkulosis paru aktif memiliki median 4,3 pg/ml (0,5-24 pg/ml), kemudian pada kelompok yang melakukan kontak dengan pasien tuberkulosis aktif memiliki median 1,7 pg/ml (0,96-4,8 pg/ml), sedangkan pada kelompok yang tidak melakukan kontak adalah 0,5 pg/ml (0-2,8 pg/ml). Hal ini sejalan dengan penelitian Vivekanandan *et al* (2022) yang menyatakan bahwa kombinasi sitokin plasma yaitu IL-6, IL-10, dan IP-10 terdeteksi pada sebagian besar pasien tuberkulosis serta secara efisien mengklasifikasikan pasien tuberkulosis berdasarkan jumlah bakteri, terutama IL-6 yang memenuhi syarat sebagai kandidat biomarker untuk respon pengobatan dini.

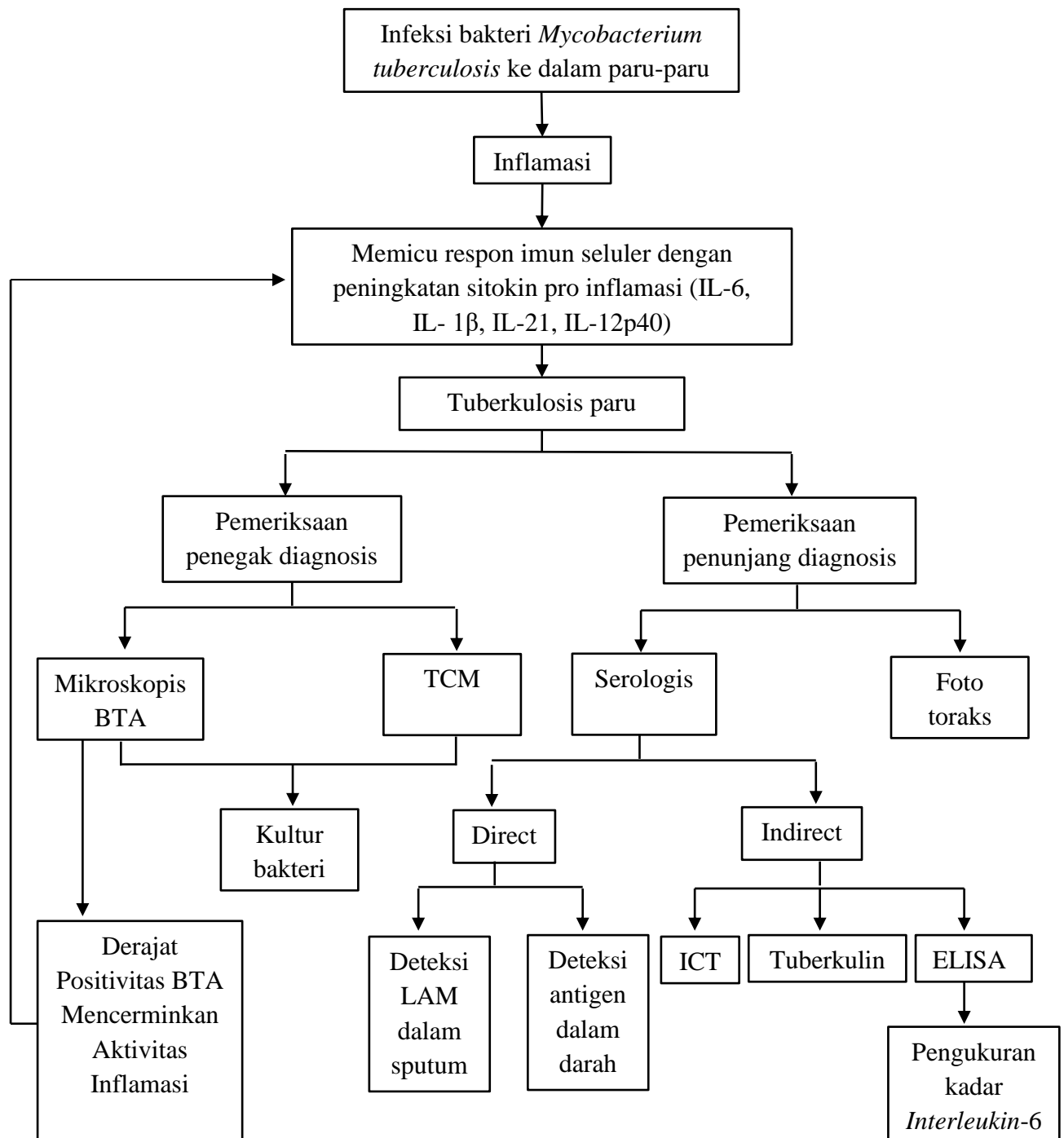
Pada tahun 2015, Joshi *et al.*, melakukan penelitian dengan membandingkan sitokin IL-6, IL-10, serta TNF- α pada pasien tuberkulosis aktif dan kelompok sehat, kemudian didapatkan *cut off value* IL-6 adalah 7,83 pg/ml dengan AUC (*Area Under Curve*) 0,708. Berikutnya Seyedhosseini *et al* (2019) menetapkan *cut off* yang cukup tinggi untuk IL-6 yaitu 31,95 pg/ml dalam membedakan pasien TB dan subjek normal dengan AUC 0,5598, sensitivitas 51,43 % serta spesifitas 54,95%.

Sintesis IL-6 berhubungan secara langsung dengan jumlah bakteri. Jumlah bakteri yang ada pada tubuh dapat diketahui melalui pemeriksaan mikroskopis dari spesimen sputum. Hasil pemeriksaan tersebut berupa derajat positività BTA. Semakin tinggi derajat positivitànya maka kadar IL-6 juga semakin

tinggi serta menandakan semakin parahnya infeksi yang terjadi pada pasien TB (Wahyudi D, 2021).

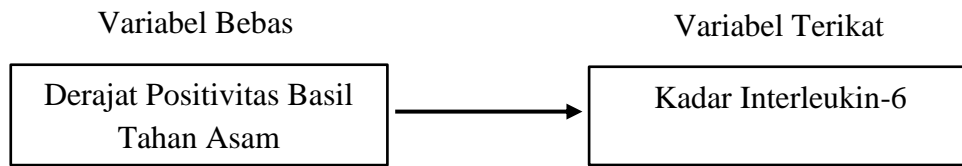
Sehingga pemeriksaan kadar IL-6 dapat dipertimbangkan sebagai salah satu biomarker yang memiliki fungsi untuk memantau perkembangan penyakit pasien TB paru.

B. Kerangka Teori



Sumber: Bratawidjaja & Rengganis, 2018; Handzel, 2013; Alisjahbana dkk., 2020; Buchari, 2019

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

- Ho : Tidak ada hubungan derajat positività basil tahan asam terhadap kadar *Interleukin-6* pada pasien baru tuberkulosis paru sebelum pengobatan.
- Ha : Ada hubungan derajat positività basil tahan asam terhadap kadar *Interleukin-6* pada pasien baru tuberkulosis paru sebelum pengobatan.