

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 (IL-18) DAN  
*TRANSFORMING GROWTH FACTOR* - BETA (TGF- $\beta$ ) SERUM  
PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN, DAN  
KONTROL SEHAT**

***ANALYSIS OF SERUM INTERLEUKIN 18 (IL-18) AND  
TRANSFORMING GROWTH FACTOR - BETA (TGF- $\beta$ ) LEVELS IN  
ACTIVE, LATENT TUBERCULOSIS AND HEALTH CONTROL***

**VERLIYANTI**

**C085192003**



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

**2023**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 (IL-18) DAN  
*TRANSFORMING GROWTH FACTOR* - BETA (TGF- $\beta$ ) SERUM  
PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN, DAN  
KONTROL SEHAT**

**KARYA AKHIR**

Sebagai Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh:

**VERLIYANTI**

Kepada:

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

**2023**



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Verliyanti

Nomor Pokok : C085192003

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “Analisis Kadar Interleukin 18 (Il-18) Dan *Transforming Growth Factor*-Beta (TGF- $\beta$ ) Serum Pada Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten, Dan Kontrol Sehat” adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Oktober 2023

Yang menyatakan,

A handwritten signature in black ink is placed over a yellow 1000 Rupiah Indonesian postage stamp and a red 'METERAL TEMPEL' (postage meter) label. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '1000', and 'RUPIAH'. The meter label includes the text 'METERAL TEMPEL' and a serial number 'A872EAKX013832799'.

Verliyanti

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS KADAR INTERLEUKIN 18 (IL-18) DAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA (TGF- $\beta$ ) SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN, DAN KONTROL SEHAT”** sebagai salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan Dr. dr. Irida Handayani, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasehat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Nursin Abd. Kadir, M.Kes, Sp.PK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Penullis juga ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya, kepada :

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K) yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp,PK(K), dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland D.N Pakasi, Sp.PK(K), dan dr. Darmawati Rauf, Sp.PK(K) yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, Guru kami yang telah membimbing, mengajar dan

memberikan ilmu dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.

4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik, dr. Uleg Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D, Guru dan Dokter Pembimbing tesis yang bijaksana, baik hati, senantiasa memberi bimbingan, arahan, nasehat serta motivasi penulis agar lebih maju dan semangat menyelesaikan pendidikan.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberi arahan, nasehat, semangat dan motivasi kepada penulis.
6. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS periode tahun 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, arahan, nasehat dan semangat, serta mendorong agar lebih maju di masa awal penulis menjalani pendidikan.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), Guru yang bijaksana, baik hati, senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis.
8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi FK UNHAS periode 2018-2021 Dr. dr. Rachmawati Adiputri Muhiddin, Sp.PK(K), Guru yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis.
9. Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Dokter Pembimbing tesis, Guru yang bijaksana, baik hati, senantiasa meluangkan waktu untuk memberi bimbingan, arahan, nasehat serta motivasi penulis agar lebih maju dan semangat menyelesaikan pendidikan.
10. Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Dokter Pembimbing Akademik penulis, Guru sekaligus orang tua yang bijaksana, baik hati, senantiasa mendampingi, memberi bimbingan, nasehat dan semangat, serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan dari awal hingga akhir.
11. Semua Guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan, arahan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS

UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta staf dan Direktur RSUD Wakatobi beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.

14. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
15. dr. Irmasari Ismail, Sp.PK, M.Kes dan Kusnadi Supriadi Hidayat, Ak, SKM, M.Kes, staf Laboratorium Mikrobiologi Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar yang telah memfasilitasi dan membantu penulis selama pengambilan sampel dan data penelitian.
16. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.
17. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan Kreatinin: Bestie kesayangan dr. Linda Mayliana, Teman seperjuangan dalam penelitian ini dr. Fauziah, dr. Nanda Amelia, dr. Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar, dr. Nefie Ilona Nurue, dr. Agnes Theresia Motulo, dr. Budi Parabang, dr. Ellen Kurniawati Tungka, dan dr. Nurul Afiah yang telah berbagi suka dan duka, berbagi informasi, saling memberikan dukungan, dan menjadikan pendidikan residen menjadi lebih berwarna selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
18. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
19. Tim Admin Program Studi Ilmu Patologi Klinik, Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH dan Indriaty S. Launtina, S.Si atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
20. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih kepada kedua orang tua saya tercinta, Abah Hi. Bastari. AS dan Ebok Hj. Ribudiyati Yahya, serta kedua mertua saya tercinta Papi Hi. Andi Alam, BBA dan Mami Hj. Dra. Frisna Khoilinda atas

dukungan semangat, perhatian, pengorbanan, kasih sayang dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis. Terima kasih kepada saudara(i) saya tercinta yang telah memberikan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Terima kasih khusus kepada suami tercinta, Sandy Putra Alam, SE, MM., dengan penuh cinta penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan semangat, kasih sayang, keikhlasan, kesabaran menjalani begitu banyak peran dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.

Terima kasih pula untuk anakku tersayang Sulthan Berlian Santra Alam dan Qaisara Ruby Shagia Alam dengan penuh cinta dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan semangat dan doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik. Terima kasih Abang dan Adek telah menjadi anak hebat, mandiri, menjadi penyemangat, penyejuk mata dan hati Mama.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril dan materiil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenalkan penulis menghaturkan permohonan maaf setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, 7 Oktober 2023

Verliyanti



## ABSTRAK

**VERLIYANTI.** *Analisis Kadar Interleukin 18 (IL-18) Dan Transforming Growth Factor-Beta (TGF- $\beta$ ) Serum Pada Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten, Dan Kontrol Sehat* (dibimbing oleh **Ulung Bahrnun** dan **Irda Handayani**)

Tuberculosis (TB) adalah penyakit menular disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis laten adalah kondisi adanya infeksi Mtb tanpa adanya tanda dan gejala klinik serta tidak menular. Salah satu pendekatan yang dilakukan adalah mencegah infeksi TB laten berkembang menjadi TB aktif. Dalam upaya mengetahui aktivitas TB dan membedakan TB aktif dan TB laten, diperlukan parameter pemeriksaan antara lain IL-18 dan TGF- $\beta$ . IL-18 adalah sitokin yang berperan dalam respon imun dengan merangsang Th-1, mengaktifkan makrofag dan membentuk sitokin proinflamasi, sedangkan TGF- $\beta$  berperan sebagai mediator kunci dalam imunopatogenesis TB karena mampu memengaruhi sitokin lain, memodulasi fungsi limfosit T dan makrofag. Tujuan penelitian ini untuk melihat adanya perbedaan kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  pada subjek TB aktif dan TB laten.

Desain penelitian *cross sectional* dengan jumlah sampel 81 orang yang terbagi dalam 30 subjek TB aktif, 25 subjek TB laten, dan 26 subjek kontrol sehat. Parameter IL-18 dan TGF- $\beta$  dilakukan pemeriksaan menggunakan metode *ELISA* dengan *kit insert MyBioSource*. Data yang dikumpulkan dianalisis statistik menggunakan uji *Kruskal Wallis* ( $p < 0,05$ ), dan uji *Mann Whitney* untuk uji beda nyata.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa uji perbandingan kadar IL-18 serum didapatkan ada perbedaan yang bermakna antar kelompok  $p = 0,029$  ( $p < 0,05$ ); kadar IL-18 berbeda signifikan antara kelompok TB aktif dan kontrol sehat ( $p = 0,009$ ); kelompok TB aktif dengan TB laten dan kelompok TB laten dengan kontrol sehat tidak ada perbedaan bermakna ( $p > 0,05$ ); kadar TGF- $\beta$  tidak didapatkan perbedaan antar kelompok ( $p = 0,173$ ).

Disimpulkan bahwa kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  ditemukan lebih tinggi pada kelompok TB aktif dibandingkan TB laten dan kontrol sehat; terdapat perbedaan bermakna kadar IL-18 antara kelompok TB aktif dengan kontrol sehat, tidak ada perbedaan bermakna kadar IL-18 serum antara kelompok TB aktif dengan TB laten serta TB laten dengan kontrol sehat; kadar TGF- $\beta$  tidak ditemukan perbedaan bermakna antar kelompok.

Kata Kunci: Tuberculosis, TB aktif, TB laten, IL-18 serum, TGF- $\beta$  serum

## **ABSTRACT**

**VERLIYANTI.** Analysis levels of interleukin 18 (il-18) and transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) serum in active tuberculosis, latent tuberculosis, and healthy control (guided by **Ulung Bahrn** and **Irda Handayani**)

Tuberculosis (TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Latent tuberculosis is a condition where Mtb infection occurs without any clinical signs and it is not contagious. One of approach to prevent latent TB infection developing into active TB. In an effort to know TB activity and differentiate active TB and latent TB, examination parameters are needed, including IL-18 and TGF- $\beta$ . IL-18 is a cytokine that plays a role in the immune response by stimulating Th-1, activating macrophages, and forming pro-inflammatory cytokines, while TGF- $\beta$  acts as a key mediator in TB immunopathogenesis because it is able to influence other cytokines and modulate the function of T lymphocytes and macrophages. The purpose of this study was to see differences in IL-18 and TGF- $\beta$  levels in active TB and latent TB subjects.

Cross sectional research design with sample of 81 subjects divided into 30 active TB subjects, 25 latent TB subjects, and 26 healthy control subjects. IL-18 and TGF- $\beta$  parameters were examined using the ELISA method with the MyBioSource insert kit. The data collected was statistically analyzed using the Kruskal Wallis test ( $p < 0.05$ ), and the Mann Whitney test for significant difference tests.

The results showed that in comparison test of serum IL-18 levels, it was found that there was a significant difference among groups,  $p = 0.029$  ( $p < 0.05$ ); IL-18 levels were significantly different between active TB group and healthy control ( $p = 0.009$ ); there was no difference between active TB group and latent TB and the latent TB group with healthy control ( $p > 0.05$ ); TGF- $\beta$  levels did not differ among groups ( $p = 0.173$ ).

It was concluded that IL-18 and TGF- $\beta$  levels were found to be higher in the active TB group compared to latent TB and healthy control; there was a difference in IL-18 levels between active TB group and healthy control, there was no significant difference in serum IL-18 levels between active TB and latent TB and latent TB and healthy control; TGF- $\beta$  levels TGF- $\beta$  levels did not differ among groups.

Keyword: Tuberculosis, activet TB, latent TB, IL-18 serum, TGF- $\beta$  serum

## DAFTAR ISI

|                                              | Hal  |
|----------------------------------------------|------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b> -----                   | i    |
| <b>HALAMAN PENGAJUAN</b> -----               | ii   |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN</b> -----              | iii  |
| <b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> ----- | iv   |
| <b>PRAKATA</b> -----                         | v    |
| <b>ABSTRAK</b> -----                         | ix   |
| <b>ABSTRACT</b> -----                        | x    |
| <b>DAFTAR ISI</b> -----                      | xi   |
| <b>DAFTAR TABEL</b> -----                    | xii  |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> -----                   | xiii |
| <b>DAFTAR SINGKATAN</b> -----                | xiv  |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> -----               | 1    |
| 1.1 Latar Belakang -----                     | 1    |
| 1.2 Rumusan Masalah -----                    | 4    |
| 1.3 Tujuan Penelitian -----                  | 4    |
| 1.3.1 Tujuan Umum-----                       | 4    |
| 1.3.2 Tujuan Khusus -----                    | 4    |
| 1.4 Manfaat Penelitian -----                 | 4    |
| 1.4.1 Manfaat Ilmiah-----                    | 4    |
| 1.4.2 Manfaat Aplikasi -----                 | 4    |
| 1.5 Hipotesis -----                          | 5    |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> -----         | 6    |
| 2.1 Tuberkulosis -----                       | 6    |
| 2.1.1 Definisi -----                         | 6    |
| 2.1.2 Epidemiologi -----                     | 6    |
| 2.1.3 Etiologi -----                         | 7    |
| 2.1.4 Faktor Risiko-----                     | 8    |
| 2.1.5 Patogenesis-----                       | 11   |
| 2.1.6 Diagnosis -----                        | 15   |
| 2.1.7 Komplikasi-----                        | 18   |
| 2.1.8 Penatalaksanaan-----                   | 18   |
| 2.1.9 Pencegahan -----                       | 19   |

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.2 Tuberkulosis Laten -----                                 | 20        |
| 2.2.1 Definisi -----                                         | 20        |
| 2.2.2 Epidemiologi -----                                     | 21        |
| 2.2.3 Kelompok Risiko Tinggi-----                            | 21        |
| 2.2.4 Patogenesis-----                                       | 21        |
| 2.2.5 Diagnosis -----                                        | 23        |
| 2.2.6 Penatalaksanaan-----                                   | 24        |
| 2.3 Interleukin 18 -----                                     | 24        |
| 2.4 <i>Transforming Growth Factor-β</i> -----                | 26        |
| 2.5 Kerangka Teori-----                                      | 29        |
| 2.6 Kerangka Konsep -----                                    | 30        |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN -----</b>                       | <b>31</b> |
| 3.1 Desain Penelitian -----                                  | 31        |
| 3.2 Tempat dan Waktu Penelitian-----                         | 31        |
| 3.3 Populasi Penelitian-----                                 | 31        |
| 3.4 Sampel Penelitian -----                                  | 32        |
| 3.5 Perkiraan Besar Sampel-----                              | 32        |
| 3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi-----                       | 33        |
| 3.7 Izin Penelitian dan Kelayakan Etik-----                  | 34        |
| 3.8 Teknik Pengumpulan Data -----                            | 34        |
| 3.9 Prosedur Kerja Penelitian -----                          | 35        |
| 3.10 Prosedur Pemeriksaan Interleukin 18-----                | 39        |
| 3.11 Prosedur Pemeriksaan Transforming Growth Factor-β ----- | 42        |
| 3.12 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif -----        | 44        |
| 3.13 Analisis Data -----                                     | 46        |
| 3.14 Alur Penelitian -----                                   | 47        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN-----</b>                         | <b>48</b> |
| 4.1 Hasil Penelitian-----                                    | 48        |
| 4.2 Pembahasan-----                                          | 50        |
| 4.3 Ringkasan Penelitian -----                               | 55        |
| <b>BAB V PENUTUP-----</b>                                    | <b>56</b> |
| 5.1 Kesimpulan-----                                          | 56        |
| 5.2 Saran-----                                               | 56        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA -----</b>                                  | <b>57</b> |

## DAFTAR TABEL

|                                                                                            | Hal |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabel 1 Perbedaan ITBL dengan TB Paru -----                                                | 20  |
| Tabel 2 Persiapan Konjugat Uji IGRA -----                                                  | 38  |
| Tabel 3 Nilai Rujukan dan Interpretasi Hasil Uji IGRA -----                                | 39  |
| Table 4 Karakteristik Subjek Penelitian -----                                              | 48  |
| Tabel 5 Perbandingan Kadar IL-18 dan TGF- $\beta$ Serum Antar Kelompok                     | 49  |
| Tabel 6 Perbandingan Kadar IL-18 Serum pada TB Aktif, TB Laten,<br>dan Kontrol Sehat ----- | 50  |

## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                                                    | Hal |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Gambar 1 Distribusi kasus Tuberkulosis -----                                                                       | 7   |
| Gambar 2 Bentuk <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -----                                                            | 8   |
| Gambar 3 Respon imun alamiah-----                                                                                  | 12  |
| Gambar 4 Respon imun adaptif -----                                                                                 | 13  |
| Gambar 5 Patogenesis siklus hidup Mtb-----                                                                         | 14  |
| Gambar 6 Infeksi Mtb pada TB aktif dan laten-----                                                                  | 23  |
| Gambar 7 Transforming growth factor- $\beta$ dalam pengendalian infeksi<br><i>Mycobacterium tuberculosis</i> ----- | 27  |
| Gambar 8 Pembuatan standar diluent pemeriksaan IGRA -----                                                          | 37  |
| Gambar 9 Proses pengenceran standar IL-18 -----                                                                    | 40  |
| Gambar 10 Proses pengenceran standar TGF- $\beta$ -----                                                            | 43  |

## DAFTAR SINGKATAN

| Lambang/Singkatan | Arti/Keterangan                                            |
|-------------------|------------------------------------------------------------|
| AIDS              | <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>                 |
| BCG               | <i>Bacillus Calmette-Guerin</i>                            |
| BTA               | Basil tahan asam                                           |
| CR3               | <i>Complement 13 receptor 3</i>                            |
| CTL               | Cytotoxic T Cell                                           |
| CT-Scan           | <i>Computed tomography scanning</i>                        |
| Dinkes            | Dinas kesehatan                                            |
| ELISA             | <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>                   |
| GM-CSF            | <i>Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor</i>      |
| HIV               | <i>Human immunodeficiency virus</i>                        |
| IGRA              | <i>Interferon-gamma release assay</i>                      |
| IL                | <i>Interleukin</i>                                         |
| ITBL              | Infeksi Tuberkulosis Laten                                 |
| MHC               | <i>Major histocompatibility complex</i>                    |
| MRI               | <i>Magnetic resonance imaging</i>                          |
| Mtb               | <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                          |
| MyD88             | <i>Myeloid differentiation primary response protein 88</i> |
| NF                | <i>Nuclear factor</i>                                      |
| NOD               | <i>Nucleotide-binding oligomerization domain</i>           |
| NK                | <i>Natural killer</i>                                      |
| NTM               | <i>Non Tuberculous Mycobacteria</i>                        |
| OAT               | Obat anti TB                                               |
| PAMPs             | <i>Pathogen associated molecular patterns</i>              |
| PCR               | <i>Polymerase chain reaction</i>                           |
| PDPI              | Persatuan Dokter Paru Indonesia                            |
| PMO               | Pengawas menelan obat                                      |
| PPD               | <i>Purified protein derivative</i>                         |
| PPRs              | <i>Pathogen recognition receptors</i>                      |
| QFT-GIT           | <i>QuantiFERON-TB Gold-in-Tube test</i>                    |
| RNI               | <i>Reactive nitrogen intermediates</i>                     |
| ROS               | <i>Reactive oxygen species</i>                             |
| Sel Treg          | Sel T Regulator                                            |
| TB                | Tuberkulosis                                               |
| TB-SO             | TB sensitif obat                                           |
| TCR               | <i>T cell receptor</i>                                     |
| TGF- $\beta$      | <i>Transforming growth factor-beta</i>                     |
| Th                | T helper                                                   |
| TLRs              | <i>Toll-like receptors</i>                                 |
| TNF- $\alpha$     | <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>                         |
| TST               | <i>Tuberculin skin test</i>                                |
| WHO               | <i>World Health Organization</i>                           |

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 LATAR BELAKANG**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang menyerang paru-paru dan beberapa organ lain didalam tubuh. Penyakit ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup besar secara global (Qin Hu et al, 2019). *World Health Organization* (WHO) melaporkan bahwa estimasi jumlah orang terdiagnosis TB tahun 2021 secara global sebanyak 10,6 juta kasus atau naik sekitar 600.000 kasus dari tahun 2020 yang diperkirakan 10 juta kasus TB. Pada tahun 2021, penyakit TB sebagai penyakit menular paling mematikan pada urutan kedua di dunia setelah Covid-19, dan berada pada urutan ke tiga belas sebagai faktor penyebab utama kematian di seluruh dunia (WHO, 2022)

Kasus TB di Indonesia diperkirakan sebanyak 969.000 kasus TB (satu orang setiap 33 detik). Angka ini naik 17% dari tahun 2020, yaitu sebanyak 824.000 kasus (WHO, 2022). Kasus TB di Sulawesi Selatan pada tahun 2018 terdapat 185 kasus di setiap 100.000 penduduk (PDPI, 2021). Berdasarkan data Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan tahun 2018, terdapat 23.427 kasus penyakit menular ini. Jumlah ini meningkat signifikan dibandingkan tahun sebelumnya yang tercatat sebanyak 7.914 kasus (Dinkes Sulsel, 2018).

Strategi *End TB* merupakan program WHO untuk mengakhiri epidemik TB pada tahun 2030 dan tahun 2035, memiliki indikator pencapaian penurunan kasus TB dan jumlah kematian akibat TB. Salah satu pendekatan yang dilakukan adalah mencegah infeksi TB laten berkembang menjadi TB aktif. Infeksi TB laten adalah kondisi respon imun persisten terhadap stimulasi M.tb tanpa adanya bukti klinis TB aktif (WHO, 2018). Data TB laten dilaporkan dialami sekitar 1,7 miliar individu di seluruh dunia. China dan India memiliki kasus TB laten tertinggi diikuti Indonesia (Beibei Q et al, 2020).

Penyakit TB aktif merupakan sumber infeksi di masyarakat. Infeksi TB laten pada 5-10% individu dapat berubah menjadi TB aktif terutama saat terjadi



gangguan sistem imun sehingga infeksi TB laten menjadi sumber utama kasus baru TB aktif (Beibei Q et al, 2020). Diagnosis yang cepat dan akurat dalam mendiagnosis TB, khususnya TB aktif dan laten diperlukan dalam upaya melawan TB dan mengimplemetasikan salah satu bagian penting dari strategi *End TB* yaitu pemberian terapi bagi penderita yang terinfeksi *Mtb* dan yang berisiko mengalami progresi ke penyakit TB aktif (Kiazyk S & Ball TB, 2017).

Diagnosis TB saat ini dilakukan dengan beberapa pemeriksaan seperti pemeriksaan mikrobiologi, GeneXpert, dan imunodiagnostik. Pemeriksaan mikrobiologi seperti sputum basil tahan asam (BTA) kurang sensitif, sedangkan kultur memerlukan waktu yang lama dan peralatan khusus. Pemeriksaan GeneXpert memiliki sensitivitas yang tinggi, namun terbatas hanya untuk mengidentifikasi TB aktif. Metode imunodiagnostik seperti *Tuberculin skin test* (TST) dan *Interferon-gamma release assays* (IGRA) yang secara global digunakan untuk deteksi TB laten, namun memiliki beberapa keterbatasan. *Tuberculin skin test* memiliki spesifitas yang rendah dalam mengidentifikasi *Non Tuberculous Mycobacteria* (NTM) dan vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) serta sensitivitas yang rendah pada kondisi imunodefisiensi.

*Interferon-gamma release assays* (IGRA) memiliki spesifitas yang lebih tinggi dibanding TST namun sensitivitasnya rendah pada anak dan kondisi imunodefisiensi (Xia Qiu et al, 2020; Zhenhong W et al, 2020). Tes IGRA dan TST memiliki keterbatasan yaitu tidak dapat membedakan TB aktif atau TB laten, tidak dapat membedakan infeksi baru atau infeksi lama, serta tidak dapat digunakan untuk menilai hasil pengobatan (WHO. 2018; PDPI. 2016).

Pemeriksaan sitokin dapat membantu memfasilitasi deteksi penyakit TB berhubung keterlibatan sitokin dalam patogenesis dan kontrol infeksi *Mtb* (Kellar K et al, 2011). Interaksi kompleks dari *Mtb* dengan sistem imun menyebabkan pelepasan sejumlah besar sitokin yang disekresikan oleh berbagai jenis sel sebagai respon terhadap infeksi (Etna M et al, 2014). Dalam upaya untuk mengetahui aktivitas penyakit TB dan membedakan apakah seseorang terinfeksi TB aktif atau laten, diperlukan tolak ukur atau parameter pemeriksaan lain, antara lain dengan menentukan kadar IL-18. Sitokin IL-18 memegang peran penting pada respon imun dengan merangsang T helper 1 (Th-1) mengaktifkan makrofag dan membentuk sitokin pro-inflamasi yaitu interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2),

*Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )*, Interleukin 11 (IL-11), Interleukin 12 (IL-12), dan Interleukin 18 (IL-18) (Kusuma, 2007).

Penelitian Sebastian W, et al (2020) mengemukakan bahwa peran IL-18 yaitu protein pengikatnya IL-18BP, dan IFN- $\gamma$  dalam pengembangan respon imun terhadap mikobakteri dikonfirmasi dengan mengamati peningkatan level ekspresi gen ini pada kelompok pasien dengan TB paru aktif. Berkurangnya ekspresi dari gen IL-18R pada individu sehat dengan infeksi TB laten setidaknya dapat mencegah sebagian perkembangan reaksi inflamasi patologis dan meningkatkan pemeliharaan kondisi homeostatis antara imunitas inang dan infeksi Mtb.

*Transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ )* sebagai mediator kunci dalam imunopatogenesis TB karena mampu mempengaruhi sitokin lain secara kuantitatif dan kualitatif seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ , dan memodulasi fungsi limfosit T dan makrofag. *Transforming growth factor-beta* memiliki aktivitas pro-inflamasi dalam konsentrasi rendah pada TB pleura dan kontak sehat pembawa TB, serta aktivitas anti-inflamasi dalam konsentrasi tinggi pada TB paru (Romero-Adrian et al, 2015). Penelitian telah menjelaskan adanya keterlibatan sel T regulator (Treg) dalam patogenesis TB. Induksi sel Treg akan menghasilkan sejumlah besar sitokin IL-10 dan TGF- $\beta$ . Tidak seperti sel Th-1 dan Th-2, sel Treg yang terinduksi memperlihatkan aktivitas immunosupresif. Bakteri Mtb menginduksi ekspansi sel Treg sehingga memungkinkan bakteri bereplikasi terus menerus di paru-paru, akibat peningkatan kadar sitokin IL-10 dan TGF- $\beta$  yang menghambat aktivitas sitokin pro-inflamasi sehingga menyebabkan penurunan regulasi respon imun adaptif yang mempengaruhi kerentanan terhadap TB (Romero adrian et al, 2015).

Penelitian ini merupakan penelitian untuk melihat adanya perbedaan kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  yang dihubungkan dengan progresifitas penyakit sehingga dapat digunakan sebagai marker untuk mendiagnosa TB aktif dan TB laten. Penelitian mengenai kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum pada subjek TB aktif dan TB laten sepengetahuan penulis masih terbatas, khususnya di Makassar. Berdasarkan latar belakang tersebut maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah, dirumuskan pertanyaan sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum dengan kejadian Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten dan kontrol sehat.

## **1.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Diketuinya hubungan antara kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum dengan kejadian Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Diketuinya kadar IL-18 serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.
- b. Diketuinya kadar TGF- $\beta$  serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.
- c. Diketuinya perbandingan kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum pada Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten, dan kontrol sehat.

## **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.4.1 Manfaat Ilmiah**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya tentang perjalanan Tuberkulosis laten menjadi Tuberkulosis aktif.

### **1.4.2 Manfaat Aplikasi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  sebagai penanda untuk diagnosis pada Tuberkulosis aktif dan Tuberkulosis laten.

### **1.5 HIPOTESIS**

1. Kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  lebih tinggi pada Tuberkulosis aktif daripada Tuberkulosis laten.
2. Terdapat hubungan antara kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  dengan Tuberkulosis aktif dan Tuberkulosis laten.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 TUBERKULOSIS

##### 2.1.1 Definisi

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh agen infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) (Sunaryati, 2019). Tuberkulosis adalah penyakit menular yang paling sering mengenai parenkim paru, dapat ditularkan ke setiap bagian tubuh termasuk ginjal, tulang, dan kelenjar getah bening (Smeltzer, 2010).

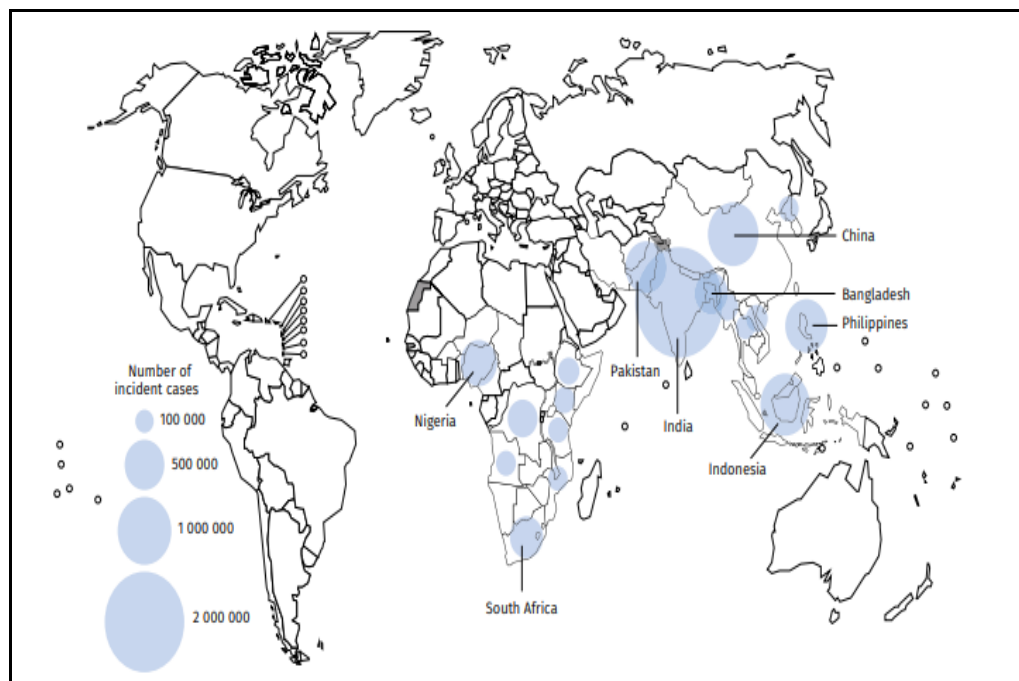
Kuman TB sebagian besar sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (PNPK, 2020).

##### 2.1.2 Epidemiologi

*Global Tuberculosis Report* dari WHO tahun 2021 melaporkan secara global estimasi jumlah penderita TB diperkirakan 9.9 juta orang atau setara dengan 127 kasus per 100.000 penduduk. Kasus TB tertinggi dideteksi di 30 negara, sebanyak 86% dari semua perkiraan kasus insiden di seluruh dunia. Delapan negara tercatat sebagai penyumbang dua pertiga dari total global TB, yaitu India (26%), Indonesia (8,5%), Cina (8,4%), Filipina (6,0%), Pakistan (5,8%), Nigeria (4,6%), Bangladesh (3,6%), dan Afrika Selatan (3,3%) (Gambar 1) (WHO, 2021).

Kematian akibat TB secara keseluruhan terbilang sangat tinggi, setidaknya 1,6 juta orang mati akibat TB, angka ini naik dari tahun sebelumnya yakni sekitar 1,3 juta orang. Terdapat pula sebesar 187.000 orang yang mati akibat TB dan HIV. Insidensi kasus TB di Indonesia adalah 354 per 100.000 penduduk, yang artinya setiap 100.000 orang di Indonesia terdapat 354 orang di antaranya yang menderita TB (WHO, 2022).

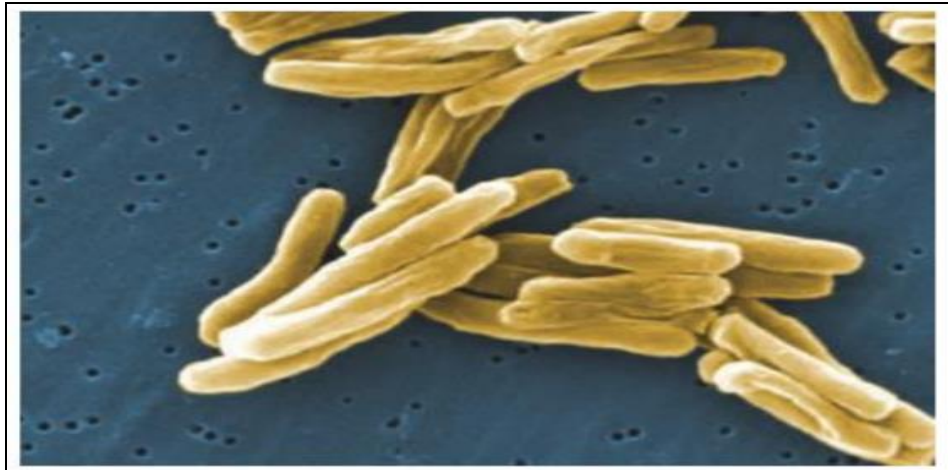
Prevalensi kejadian TB di Indonesia hingga saat ini ditemukan 17 provinsi memiliki angka yang melebihi angka TB Nasional. Beberapa provinsi tersebut antara lain Nanggroe Aceh Darussalam, Sumatera Barat, Riau, DKI Jakarta, Jawa Tengah, DI Yogyakarta, Banten, Nusa Tenggara Barat, Nusa Tenggara Timur, Kalimantan Selatan, Kalimantan Timur, Sulawesi Tengah, Sulawesi Selatan, Sulawesi Tenggara, Gorontalo, Papua Barat dan Papua (Kemenkes RI, 2018).



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

### 2.1.3 Etiologi

Etiologi Tuberkulosis adalah *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang merupakan bakteri gram positif yang berbentuk batang dengan ukuran panjang 1-4  $\mu\text{m}$  dan tebal 0,3-0,6  $\mu\text{m}$  (Gambar 2), bersifat aerob obligat, tidak mempunyai endospora dan kapsul, non motil, tahan terhadap asam. Bakteri ini memerlukan waktu mitosis 12-24 jam, pertumbuhan yang lambat 2-60 hari, dan rentan terhadap sinar matahari dan sinar ultraviolet (Mariyah dan Zulkarnain, 2021)



**Gambar 2.** Bentuk *Mycobacterium tuberculosis*  
(Centers for Disease Control and Prevention, 2013)

Bakteri Mtb termasuk golongan bakteri aerob, mempunyai sifat istimewa yaitu dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol sehingga disebut basil tahan asam (BTA). Bakteri ini tidak tahan terhadap ultraviolet, karena itu penularannya terjadi pada malam hari. Bakteri dapat bertahan hidup pada udara kering maupun dalam keadaan dingin. Hal ini terjadi karena bakteri berada dalam sifat dormant. Dari sifat dormant ini bakteri dapat hidup kembali dan menjadi TB aktif (Apsari, 2018).

Penyakit TB dapat ditularkan melalui *droplet nuclei* dalam udara ketika penderita TB batuk atau bersin. Partikel infeksi bisa bertahan dalam udara bebas selama 1-2 jam, tergantung pada ada atau tidaknya sinar matahari dalam hal ini sinar ultraviolet, ventilasi yang baik dan kelembaban ruangan. Dalam suasana yang lembab dan gelap, bakteri TB dapat bertahan berhari-hari sampai berbulan-bulan (Apsari, 2018).

#### **2.1.4 Faktor Risiko**

Individu dengan kondisi immunosupresi (kekebalan lemah) berisiko lebih tinggi tertular infeksi, dan mereka termasuk orang dengan diabetes, penyakit ginjal kronis, kanker, HIV/AIDS. Kondisi immunosupresif akibat proses keganasan dan pengobatan kanker paru dapat meningkatkan risiko TB aktif sebanyak 8-10 kali lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Untuk itu diperlukan upaya deteksi dini TB termasuk infeksi TB laten pada pasien kanker paru (Putu Gita I. 2020).

Risiko penyakit TB dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya sebagai berikut :

**a. Infeksi HIV**

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

**b. Diabetes Melitus**

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Utomo, dkk (2016) status Diabetes melitus (DM) dapat meningkatkan risiko 5,25 kali terhadap pasien TB paru lesi luas. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Fachri, dkk (2018), pasien TB paru yang memiliki riwayat DM saat dilakukan pemeriksaan BTA didapatkan hasil positif yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB paru yang tidak memiliki riwayat DM.

**c. Kebiasaan Merokok**

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

**d. Alkohol**

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



e. Faktor lingkungan dan sosio ekonomi

Lingkungan yang kurang bersih dan penuh dengan keramaian akan meningkatkan risiko penularan TB. Masyarakat yang sosioekonomi yang lebih rendah akan lebih mudah tertular dibandingkan dengan masyarakat dengan kasta sosioekonomi yang tinggi, hal itu dikarenakan masyarakat yang sosioekonominya rendah memiliki lingkungan yang lebih ramai dan kurangnya ventilasi sehingga penularan lebih mudah terjadi. Contoh lingkungan yang kurang bersih adalah penjara, angka kejadian dan tingkat mortalitas TB disana sangat tinggi dikarenakan kebersihan lingkungan yang kurang bersih. Suhu, pencahayaan, dan kelembaban lingkungan memiliki hubungan dengan keberadaan kuman TB sehingga bisa menjadi salah satu faktor penyakit TB paru (Muslimah dkk, 2019).

f. Tingkat pendidikan

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

g. Usia

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

h. Status gizi

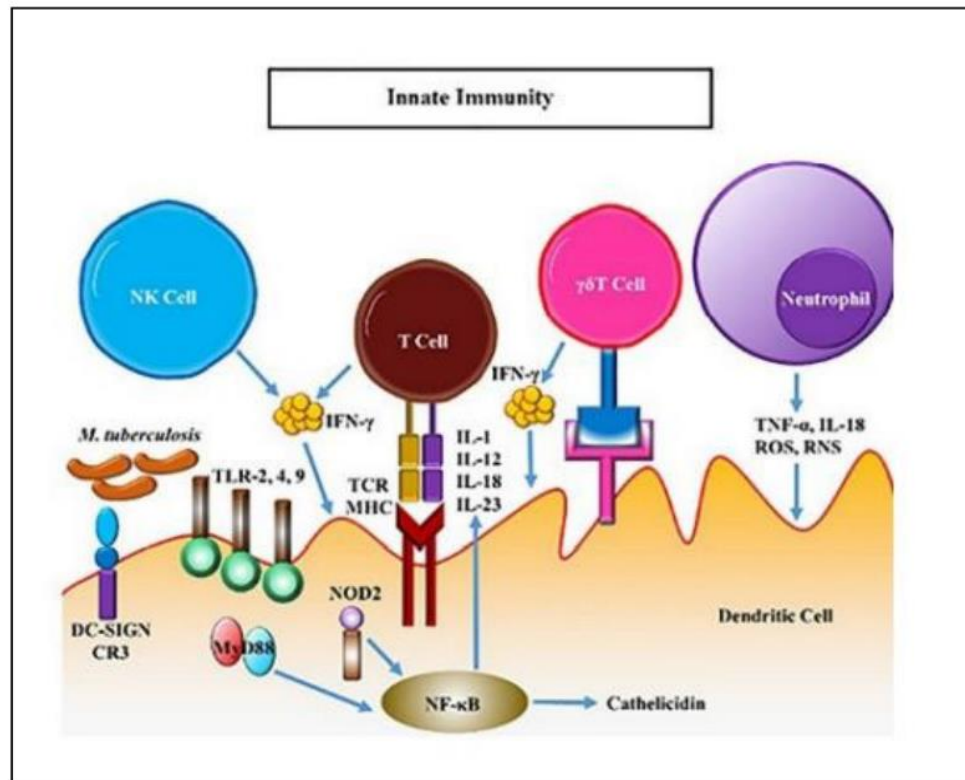
Status gizi yang rendah akan meningkatkan risiko terinfeksi TB karena sistem imunitas yang lemah yang disebabkan oleh kurangnya pasokan makanan masuk ke dalam tubuh sehingga respon imun terhadap kuman TB jadi memburuk.

### 2.1.5 Patogenesis

Tuberkulosis merupakan penyakit yang menular melalui udara (*airbone disease*). Penularannya melalui partikel yang dapat terbawa melalui udara yang disebut *droplet nuclei* (Churchyard et al, 2017). Infeksi Mtb diawali dengan inhalasi *droplet nuclei* dan jalur primer dari infeksi melibatkan organ paru. Droplet yang diinhalasi dapat menghindari pertahanan bronkus berhubung dengan ukurannya yang kecil, terjadi penetrasi ke dalam alveoli terminal dan selanjutnya difagosit oleh sel imun fagositik yaitu makrofag dan sel dendritik (Pai M et al, 2016).

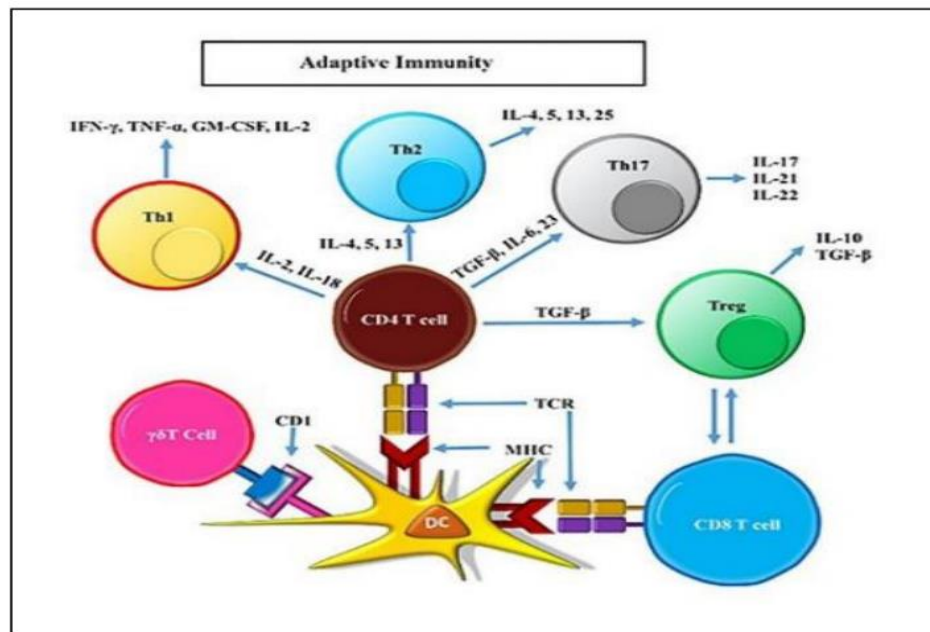
Proses fagositosis dimediasi oleh pengenalan *pathogen recognition receptors* (PRRs) yang diekspresikan oleh makrofag dan sel dendritik terhadap molekul antigenik yang diekspresikan oleh Mtb yang dikenal sebagai *Pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) (Gambar 3). Pengenalan PAMPs oleh PRRs menjadi pusat terhadap inisiasi dan koordinasi respon imun alami. *Pathogen recognition receptors* termasuk *Toll-like receptors* (TLRs), *Complement 13 receptor 3* (CR3), *C-type lectins* (*Mannose receptor/CD207*, *Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non-integrin/DC-SIGN* dan *Dectin-1*) dan *Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD-) like receptors* (NLRs) (Romero-Adrian et al, 2015). Reseptor tersebut akan berinteraksi dengan ligan spesifik M.tb seperti lipoprotein, glikoprotein, *Lipomannan* dan *Mannose-capped lipoarabinomannan* yang mengarah pada aktivasi *Nuclear factor* (NF)- $\kappa$ B melalui jalur *Myeloid differentiation primary response protein 88* (MyD88)-*dependant* atau *MyD88-independent* yang pada gilirannya akan memicu produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  dan kemokin (Javan M et al, 2016).

Sitokin yang dihasilkan akan meregulasi mekanisme antimikrobal dan memicu respon imun adaptif. Kemokin berperan dalam rekrutmen sel imun seperti sel NK, neutrofil, sel T, sel dendritik dan makrofag ke sisi infeksi. Sel T yang teraktivasi dan sel NK mensekresi IFN- $\gamma$  yang berperan dalam mengaktivasi makrofag untuk membunuh Mtb dengan memicu maturasi fagosomal dan memproduksi *Reactive oxygen species* (ROS) serta *Reactive nitrogen intermediates* (RNI) (Javan M et al, 2016).



**Gambar 3.** Respon Imun Alamiyah (Javan M et al, 2016)

Sel imun yang direkrut oleh pengaruh kemokin tidak mampu membunuh bakteri secara efisien. Bakteri Mtb melawan mekanisme antibakterial makrofag dengan mencegah fusi fagosom-lisosom, bermultiplikasi didalam fagosom dan menyebabkan nekrosis makrofag. Respon imun adaptif pun diaktivasi (Gambar 4). Sel dendritik yang menelan Mtb dan *Major histocompatibility complex* (MHC) bermigrasi ke limfa nodus regional dan berhadapan dengan sejumlah besar sel *T naive* CD4 dan CD8. Pengenalan kompleks antigen M.tb-MHC oleh *T cell receptor* (TCR) akan menyebabkan aktivasi sel T CD4 dan CD8 yang selanjutnya berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor (Th dan *Cytotoxic T lymphocytes*/CTL) dan sel memori (*effector memory T cells*/Tem dan *central memory T cells*/Tcm) (Javan M et al, 2016).

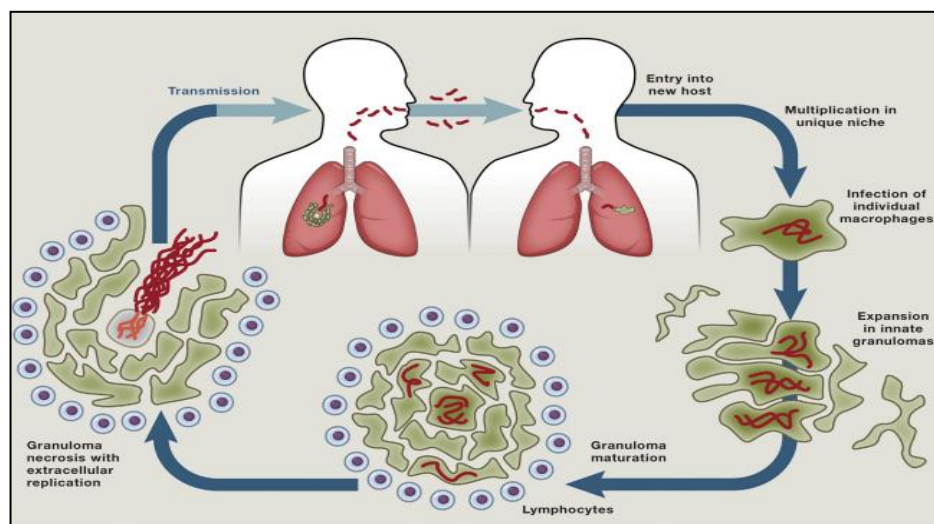


**Gambar 4.** Respon Imun Adaptif (Javan M et al, 2016)

Sel Th terdiri dari beberapa sub tipe tergantung sitokin yang dihasilkan yaitu Th-1, Th-2, Th-17 dan sel regulator (Treg). Sitokin yang dihasilkan oleh Th-1 adalah IL-1, IL-2, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  dan *Granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF) yang menyebabkan differensiasi dan aktivasi lebih lanjut dari sel Th-1, CTL, makrofag dan granulosit. Sel Th-2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9 dan IL-13 yang berperan dalam mengaktivasi dan menstimulasi sel B sehingga terjadi respon antibodi. Selain itu, sel Th-2 menekan Th-1 yang memperantarai respon non-protektif terhadap TB. Sel Th-17 berperan dalam tahap awal respon inflamasi dengan menghasilkan sitokin spesifik seperti IL-17F, IL-21 dan IL-22. Sitokin tersebut terlibat dalam mobilisasi sel inflamasi seperti neutrofil dan monosit ke sisi infeksi. Sel Treg menekan sejumlah respon imun dengan menghasilkan IL-10 dan TGF- $\beta$ . Sel efektor CD8 berpartisipasi dalam proteksi terhadap TB dengan menghasilkan IFN- $\gamma$  dan selanjutnya mengaktivasi makrofag (Javan M et al, 2016).

Akumulasi sel limfosit T dan makrofag yang teraktivasi dikelilingi oleh epiteloid (makrofag yang membentuk seperti epitel) dan *multinucleated giant cell* yang terbentuk oleh fusi makrofag akan membentuk lesi granulomatous.

Granuloma ini akan menciptakan lingkungan mikro untuk membatasi replikasi dan penyebaran kuman Mtb, tetapi kuman ini mampu beradaptasi untuk bertahan hidup dalam granuloma. Granuloma ini pada minggu ke 2 atau 3 akan menjadi nekrotik menyerupai keju lunak yang disebut nekrosis kaseosa dan ditandai dengan kadar oksigen rendah, pH rendah dan nutrisi terbatas. Kondisi ini menyebabkan aktivitas metabolik Mtb rendah dan membatasi pertumbuhan lebih lanjut bakteri dan menjadi laten. Kuman tetap hidup dalam bentuk dorman (Gambar 5). Kuman Mtb dalam makrofag membentuk koloni kuman disebut fokus primer Gohn (Gupta et al, 2018).



**Gambar 5.** Patogenesis siklus hidup Mtb (Gupta et al, 2018).

Individu dengan sistem kekebalan yang adekuat, fokus primer atau granuloma umumnya mengalami fibrosis dan kalsifikasi, proses pengendalian bakteri berhasil sehingga kuman TB yang ada didalam tidak aktif dan sembuh. Sementara individu dengan kekebalan tubuh rendah atau kurang akan berkembang menjadi TB progresif primer atau TB aktif. Kuman TB dapat menyebar dari fokus primer Gohn ke kelenjar limfe regional melalui saluran limfe, penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi disaluran limfe yang menuju hilus (limfangitis lokal) dan dikelenjar limfe dihilus (limfadenitis regional). Gabungan antara fokus primer bersama dengan limfadenitis dan limfangitis dikenal sebagai kompleks primer (PDPI, 2021).

### 2.1.6 Diagnosis

#### 1. Gejala klinis

Manifestasi klinis penderita TB aktif umumnya batuk disertai sputum dan darah, nyeri dada, lemah, berat badan menurun, demam serta berkeringat malam. Risiko terjadinya TB aktif meningkat segera setelah infeksi HIV dan manifestasi TB paru pada tahap ini mirip dengan penderita TB tanpa HIV (WHO, 2020).

#### 2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik umumnya tidak menunjukkan kelainan terutama pada kasus dini atau yang asimtomatik. Pada infiltrat paru yang agak luas, didapatkan perkusi yang redup, suara napas bronkial dan ronkhi basah, kasar serta nyaring. Pada TB paru tahap lanjut dengan fibrosis yang luas, ditemukan atrofi dan retraksi otot interkostal. Fibrosis yang sangat luas akan menyebabkan hipertensi pulmonal diikuti kor pulmonal dan gagal jantung kanan (Kemenkes RI, 2014).

#### 3. Pemeriksaan laboratorium

##### a. *Tuberculin skin test (TST)*

*Tuberculin skin test* dapat mengidentifikasi individu yang terinfeksi Mtb 6-8 minggu setelah terpapar. Pemeriksaan ini mendeteksi imunitas seluler terhadap M.tb melalui reaksi hipersensitivitas tipe lambat dengan menggunakan antigen Mtb yang dikenal sebagai *Purified protein derivative (PPD)*. *Tuberculin skin test* dilakukan berdasarkan teknik Mantoux yaitu injeksi intradermal 0,1 mL PPD (5 TU) pada permukaan volar dari lengan bawah (Lewinsohn D, 2016). Indurasi lebih dari 5 mm yang diobservasi dalam waktu 48-72 jam setelah injeksi dinyatakan positif (Pai M et al., 2016). Beberapa kelebihan dari TST terutama untuk negara dengan sumber daya rendah yaitu biaya reagen dan peralatan yang murah serta tidak diperlukan keterampilan dan peralatan laboratorium yang khusus (Pai M et al, 2016). Kekurangannya adalah spesifitasnya dipengaruhi vaksinasi BCG dan paparan terhadap *Non Tuberculous Mycobacteria (Mycobacterium leprae)*. Selain itu, TST memiliki sensitivitas yang rendah pada kondisi imunodefisiensi (Xia Qiu et al., 2020; Zhenhong W et al., 2020).

#### b. Sputum BTA

Pemeriksaan sputum BTA berperan penting dalam diagnosis awal infeksi TB. Pemeriksaan ini menjadi alat diagnostik di negara-negara berkembang. Pemeriksaan sputum berdasarkan pada kandungan lipid yang tinggi pada dinding sel yang menyebabkan *Mycobacteria* resisten terhadap dikolorisasi dengan larutan asam-alkohol setelah pewarnaan primer. Dua metode yang digunakan yaitu Ziehl-Neelsen dan Kinyoun serta observasi dapat dilakukan dengan mikroskop cahaya atau mikroskop *fluorescence* (WHO, 2018).

Pemeriksaan 2 spesimen sputum yang adekuat dapat mengidentifikasi mayoritas (95-98%) penderita TB. Pemeriksaan sputum BTA merupakan pemeriksaan yang sederhana dan murah serta memungkinkan deteksi kasus TB paru yang infeksius. Kekurangan dari pemeriksaan ini yaitu relatif tidak sensitif yang memerlukan minimal 5000 basil/mL sputum untuk hasil positif. Sensitivitasnya menurun pada penderita TB ekstra paru, anak dan koinfeksi HIV. Pemeriksaan mikroskopik juga tidak dapat membedakan Mtb dengan NTM (WHO, 2018).

#### c. Kultur

Kultur Mtb merupakan pemeriksaan *gold standard*. *Mycobacteria* dapat dikultur pada media solid atau cair yang spesifik. Pertumbuhan bakteri dapat diidentifikasi secara visual atau secara otomatis melalui metabolismenya. Medium kultur yang sering digunakan adalah Lowenstein Jensen, Kudoh atau Ogawa. Kultur dan identifikasi Mtb memungkinkan diagnosis TB secara definitif sehingga meningkatkan jumlah kasus yang diidentifikasi jika dibandingkan pemeriksaan mikroskopik BTA (peningkatan 30-50%). Kerugiannya berupa lebih kompleks dan mahal dibandingkan mikroskopik, memakan waktu yang lama dan memerlukan fasilitas khusus. Kultur juga memerlukan petugas yang terampil dan biosafety yang memadai (WHO, 2018).

#### d. Nucleic Acid Amplification Test

##### 1. Polymerase chain reaction (PCR)

*Polymerase chain reaction* (PCR) merupakan pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi Mtb dan telah digunakan sebagai

pemeriksaan rutin atau konfirmasi di laboratorium mikrobiologi klinik di beberapa negara di dunia. Pemeriksaan ini tergolong hemat biaya dengan diagnosis dapat ditegakkan melalui pemeriksaan sputum tunggal. *Polymerase chain reaction* dapat mengurangi keterlambatan baik dalam diagnosis maupun dalam waktu pemberian terapi. *Polymerase chain reaction* berperan dalam mendiagnosis kasus dengan sputum BTA negatif, diagnosis awal, kasus yang tidak dapat didiagnosis dengan metode konvensional, mengevaluasi respon terapi (PCR kuantitatif) dan menentukan resistensi obat (Kivihya-Ndugga L et al, 2004).

Prinsip pemeriksaan PCR adalah menggunakan primer oligonukleotida yang secara langsung mengamplifikasi urutan DNA mycobacterial melalui siklus yang berulang dari denaturasi, penempelan primer dan pemanjangan primer oleh enzim polimerase. Sensitivitas PCR menurut penelitian berkisar 77% hingga >95% dan spesifitas >95% untuk spesimen sputum positif, namun sensitivitas untuk penderita TB dengan sputum negatif dilaporkan <90% (Kivihya-Ndugga L et al, 2004).

## 2. Pemeriksaan *GeneXpert*

Pemeriksaan *GeneXpert* atau secara spesifik *Xpert* MTB/RIF merupakan pemeriksaan yang didasarkan pada amplifikasi asam nukleat yang bersifat otomatis dan menggunakan *cartridge* (WHO, 2015). Pemeriksaan ini tergolong cepat dan memungkinkan akselerasi diagnosis dengan presisi yang tinggi. Konfirmasi infeksi TB dapat dilakukan dalam beberapa jam. Pemeriksaan *Xpert* MTB/RIF penting terutama pada penderita imunodefisiensi yang tingkat hasil positif palsu yang tinggi. *World Health Organization* merekomendasikan secara kondisional sebagai pemeriksaan diagnostik jalur pertama pada orang dewasa dan anak yang dicurigai mengalami penyakit TB aktif (Pai M et al, 2016). Sensitivitas dan spesifitas *Xpert* MTB/RIF tinggi yaitu masing-masing 88% dan 99% (WHO, 2018).

## 4. Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi thoraks merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi TB. Lokasi lesi TB umumnya di bagian apeks paru



(segmen apikal lobus atas atau segmen apikal lobus bawah). Spesifisitas pemeriksaan ini rendah sehingga gambaran yang abnormal akan dilanjutkan dengan pemeriksaan mikrobiologik. Modalitas pencitraan yang lebih canggih seperti *Computed tomography scanning* (CT-Scan) dan *Magnetic resonance imaging* (MRI) memungkinkan mengetahui berbagai lesi paru namun biayanya mahal dan tidak direkomendasikan untuk pemeriksaan rutin (Pai M et al, 2016).

### **2.1.7 Komplikasi**

Komplikasi penyakit TB apabila tidak ditangani dengan benar dapat menimbulkan beberapa komplikasi seperti efusi pleura, empiema, pleuritis, laringitis, dan TB paru. Komplikasi yang sering terjadi pada TB stadium lanjut adalah sebagai berikut: (Apsari, 2018).

- a. Hemoptitis berat yaitu perdarahan dari saluran napas bawah yang dapat menyebabkan kematian karena syok hipovolemik atau tersumbatnya jalan napas.
- b. Kolaps dari lobus karena retraksi bronkial.
- c. Bronkiektasis dan fibrosis paru
- d. Pneumotorak spontan yaitu kolaps spontan karena kerusakan jaringan paru.
- e. Penyebaran infeksi ke organ lain seperti tulang, otak, persendian, ginjal dan lainnya.
- f. Insufisiensi kardio pulmoner.

### **2.1.8 Penatalaksanaan**

- a. Prinsip pengobatan

Pemberian obat anti TB (OAT) adalah komponen terpenting dalam pengobatan TB dan merupakan cara yang paling efisien untuk mencegah transmisi TB. Pengobatan yang adekuat harus memenuhi prinsip sebagai berikut: (Airlangga University Press, 2021).

1. Pengobatan diberikan dalam bentuk paduan OAT yang tepat mengandung minimal 4 macam obat untuk mencegah terjadinya resistensi.
2. Pengobatan diberikan dalam jangka waktu yang cukup, terbagi dalam 2 tahap yaitu tahap awal serta tahap lanjutan.

- a. Paduan OAT diberikan dengan dosis yang tepat
- b. Paduan OAT ditelan secara teratur dan diawasi oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) hingga masa pengobatan selesai.

b. Tahapan pengobatan

Pemberian OAT pada tahap awal bertujuan untuk menurunkan secara cepat jumlah kuman TB yang terdapat dalam tubuh pasien dan meminimalisir risiko penularan. Jika pada tahap awal OAT ditelan secara teratur dengan dosis yang tepat, risiko penularan umumnya sudah berkurang setelah 2 minggu pertama tahap awal pengobatan. Durasi pengobatan tahap awal pada pasien TB sensitif obat (TB-SO) adalah 2 bulan (PDPI, 2021).

Pengobatan dilanjutkan dengan tahap lanjutan, yang bertujuan untuk membunuh sisa kuman TB yang tidak mati pada tahap awal sehingga dapat mencegah kekambuhan. Durasi tahap lanjutan berkisar antara 4-6 bulan (PDPI, 2021).

c. Evaluasi pengobatan

Evaluasi meliputi evaluasi klinis, bakteriologi, radiologi dan efek samping obat, serta evaluasi keteraturan pengobatan. Evaluasi bakteriologi bertujuan untuk mendeteksi ada tidaknya konversi dahak, pemeriksaan yang dilakukan dengan evaluasi mikroskopis sebelum pengobatan dimulai setelah 2 bulan pengobatan, bulan ke-3 jika hasil mikroskopis bulan ke-2 masih positif dan pada akhir pengobatan (Airlangga Press, 2021).

### **2.1.8 Pencegahan**

Pencegahan penyakit TB antara lain: (Sunaryati, 2019)

- a. Sinar ultraviolet pembasmi bakteri, dapat digunakan di tempat umum. Sinar ultraviolet ini dapat membunuh bakteri yang terdapat di dalam udara.
- b. Isoniazid sangat efektif apabila diberikan pada orang yang berisiko tinggi TB seperti petugas kesehatan dengan hasil tes tuberkulin positif tetapi hasil rontgen tidak ditemukan penyakit. Isoniazid di minum setiap hari selama 6-9 bulan.
- c. Penderita TB pulmonal yang sedang menjalani pengobatan tidak perlu diisolasi lebih dari beberapa hari karena obat dapat bekerja secara cepat,

sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya penularan. Akan tetapi, penderita yang mengalami batuk dan tidak menjalani pengobatan secara teratur, perlu diisolasi lebih lama karena dapat menularkan ke orang lain.

## 2.2 TUBERKULOSIS LATEN

### 2.2.1 Definisi

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

Setelah terpapar *Mtb* diperkirakan 30% dari individu akan berkembang menjadi ITBL berdasarkan diagnosis tes kulit tuberkulin (*tuberculin skin test/TST*) positif. 5-10% dari orang sehat dengan TST positif akan berkembang dari ITBL menjadi TB aktif (reaktivasi) (Kahwati L C *et al*, 2016).

**Tabel 1.** Perbedaan ITBL dengan TB Paru

| No | Infeksi TB Laten                                                             | Infeksi TB Aktif                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 1  | Tidak memiliki gejala                                                        | Memiliki gejala (batuk, demam, BB turun)          |
| 2  | Tidak merasa sakit, tetapi jika bakteri menjadi aktif maka akan merasa sakit | Merasakan gejala sakit                            |
| 3  | Tidak dapat menularkan bakteri ke orang lain                                 | Dapat menularkan bakteri ke orang lain            |
| 4  | Apusan sputum dan kultur negatif                                             | Apusan sputum dan kultur biasanya positif         |
| 5  | Mebutuhkan pengobatan untuk infeksi TB laten, untuk mencegah penyakit TB     | Mebutuhkan pengobatan untuk mengobati penyakit TB |
| 6  | Radiografi normal                                                            | Radiografi abnormal                               |

Sumber: (Putu Gita I, 2020)

### 2.2.2 Epidemiologi

Infeksi Tuberkulosis Laten (ITBL) adalah kondisi adanya infeksi TB didalam tubuh tanpa gejala atau bukti radiografi atau pemeriksaan bakteriologisnya. Diperkirakan hingga 13 juta orang di Amerika Serikat adalah TB laten, dan 5-10% orang yang terinfeksi akan menderita dari TB, yang setara dengan 650.000 hingga 1.300.000 (CDC, 2013).

Data TB laten dilaporkan dialami sekitar 1,7 miliar individu di seluruh dunia. Cina dan India memiliki kasus TB laten tertinggi diikuti Indonesia. Sekitar 5-10% individu dengan TB laten dalam masa hidupnya akan menjadi TB aktif (Beibei Q *et al*, 2020).

### 2.2.3 Kelompok risiko tinggi TB laten menjadi TB aktif

Proses reaktivasi ITBL menjadi TB aktif membutuhkan keadaan bakteri Mtb tidak berada dalam fase dorman. Ada beberapa sebab yang dapat memicu proses reaktivasi ini. Keadaan tersebut antara lain: (PDPI, 2016; WHO, 2018)

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

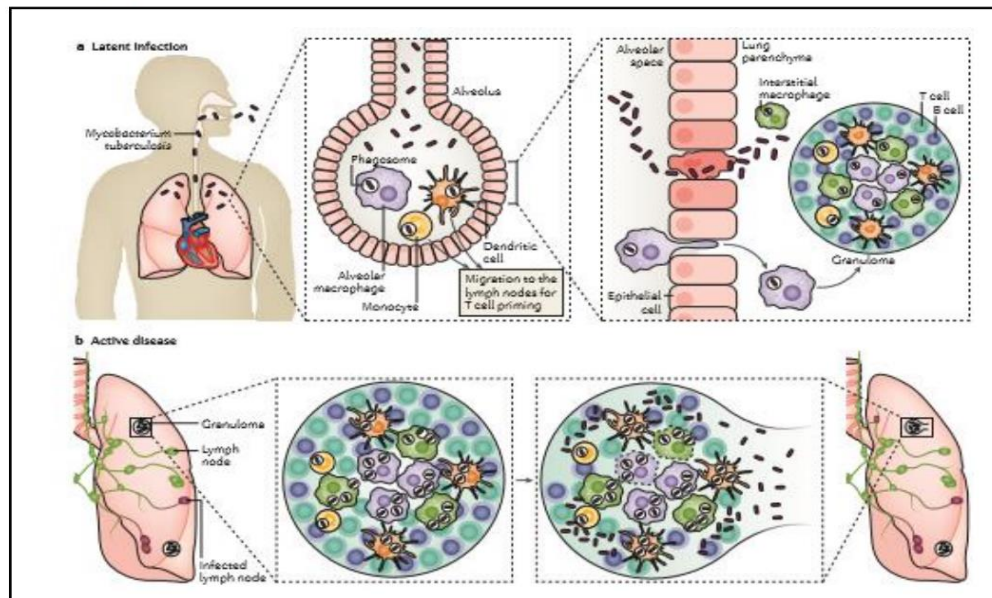
### 2.2.4 Patogenesis

Individu dengan TB laten memiliki pertahanan kekebalan, menyebabkan penyakit aktif pada sepertiga populasi dunia yang terinfeksi secara laten, dan infeksi ini dapat berlanjut seumur hidup pada sekitar 10% dari mereka yang terinfeksi. Setelah infeksi awal, makrofag bermigrasi ke tempat infeksi dan

memfagosit basil. Basil tuberkel sangat kuat karena struktur dinding selnya, dan perlindungan ini memungkinkan basil tuberkel untuk bertahan hidup bahkan ketika difagosit oleh makrofag. Setelah difagosit, basil menginfeksi makrofag. Basil hidup dalam makrofag dan tumbuh secara normal (WHO, 2018).

Makrofag dapat menghancurkan semua basil TB secara permanen. Pada beberapa kasus, makrofag tidak mampu menghancurkan semua basil TB. Basil TB yang bertahan memasuki keadaan tidak aktif dan dapat bertahan untuk waktu yang lama. Selama ini bakteri tidak aktif. Penderita tidak menunjukkan gejala dan tidak dapat menularkannya ke orang lain. Kondisi ini disebut TB laten. Bakteri yang tidak aktif dapat bangun kembali dan menghancurkan makrofag. Proses ini disebut infeksi TB sekunder. Infeksi TB sekunder dapat terjadi ketika sistem kekebalan tubuh melemah dan tidak mampu melawan bakteri, atau ketika bakteri mulai berkembang biak. Infeksi TB sekunder biasanya terjadi dalam waktu 5 tahun setelah infeksi primer. Infeksi TB sekunder sering dilihat sebagai awal dari penyakit TB aktif (kondisi dimana bakteri mulai mengembangkan resistensi terhadap pertahanan tubuh dan menimbulkan gejala) (WHO, 2018).

Sel limfosit yang teraktivasi, makrofag dan sel imun lainnya akan membentuk granuloma pada sisi infeksi. Granuloma berperan dalam membatasi perkembangan jaringan nekrotik, menghambat replikasi dan penyebaran Mtb. Kebanyakan Mtb tidak bertahan hidup di dalam granuloma dan progres penyakit berhenti. Sebagian individu yang dapat menghindari respon imun menyebabkan patogen tidak dieradikasi seluruhnya sehingga beberapa Mtb dapat bertahan hidup dan menetap dalam status non-replikatif (TB laten). Di sisi lain, Mtb dapat bereplikasi di dalam granuloma jika jumlah bakteri semakin banyak granuloma akan gagal menampung infeksi sehingga terjadi penyebaran yang akhirnya ke organ lain termasuk otak. Pada fase ini, Mtb masuk ke pembuluh darah atau kembali ke saluran pernapasan dan status host menjadi infeksius dan simptomatik (TB aktif) (Gambar 6) (Pai M et al, 2016).



**Gambar 6.** Infeksi Mtb pada TB aktif dan laten (Pai M et al, 2016)

### 2.2.5 Diagnosis

Infeksi TB laten tidak didapatkan adanya gejala. Sebagai penanda infeksi TB dilakukan pemeriksaan imunologis pada individu ITBL karena pada kondisi tersebut terjadi induksi imun respons seluler Th-1 yang cukup kuat dan merupakan penanda (*marker*) yang sensitif terhadap bakteri TB yang dormant (Dheda Et al, 2010). Diagnosis TB laten bergantung pada penanda imunologis. Dua metode yang sering digunakan dalam praktik klinis telah dirancang untuk mengukur respon imun adaptif yang dimediasi sel asimtomatik host yang terkena Mtb adalah *Tuberculin Skin Test* (TST) dan *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA). Kedua test tersebut adalah alat diagnostik standar imunologi untuk TB laten (Putu Gita I. 2020).

#### a. *Tuberculin Skin Test* (TST)

Uji tuberkulin ini digunakan untuk menentukan apakah seseorang terinfeksi dengan Mtb. Pada kebanyakan orang yang terinfeksi TB, sisten kekebalan tubuh akan mengenali tuberkulin karena tuberkulin diekstraksi dari basil tuberkulum yang menyebabkan infeksi. Dibutuhkan 2-8 minggu setelah infeksi awal oleh Mtb agar sistem kekebalan tubuh dapat bereaksi terhadap tuberkulin dan infeksi akan terdeteksi oleh TST (CDC, 2013).

b. *Interferon-Gamma Release Assays (IGRA)*

*Interferon Gamma Release Assay (IGRA)* adalah pemeriksaan laboratorium diagnostik *in vitro* dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)* yang mengukur reaksi pembentukan IFN- $\gamma$  dalam darah pasien yang dikaitkan dengan infeksi kuman *Mtb*. Pemeriksaan IGRA ini lebih sensitif dan spesifik (81-88% dibanding 70% dari TST) namun mahal. IGRA memiliki dua jenis pemeriksaan yaitu QuantiFERON-TB Gold-in-Tube test (QFT-GIT) dan T-SPOT TB test untuk mendeteksi infeksi *Mtb*. Hasil pemeriksaan IGRA adalah berdasarkan jumlah IFN- $\gamma$  yang dikeluarkan (Qiagen Guidance, 2018).

#### 2.2.6 Penatalaksanaan

*World Health Organization* menyarankan terapi penatalaksanaan profilaksis pada penderita TB laten. Regimen yang direkomendasikan adalah: (WHO, 2020)

- a. 6H atau 9H: isoniazid tiap hari selama 6 bulan atau 9 bulan.
- b. 3HP: isoniazid dengan rifapentin tiap minggu selama 3 bulan.
- c. 3HR: isoniazid dengan rifampisin tiap hari selama 3 bulan.
- d. 4R: rifampisin tiap hari selama 4 bulan.
- e. 1HP: isoniazid dengan rifapentin tiap hari selama 1 bulan.
- f. H+B6+CPT: isoniazid, vitamin B6, dan kotrimoksazol tiap hari selama 6 bulan khusus untuk orang dengan HIV/AIDS.

### 2.3 INTERLEUKIN 18 (IL-18)

Interleukin-18 (IL-18) adalah sitokin yang terlibat dalam aktivasi dan diferensiasi berbagai populasi sel T. Sitokin IL-18 terlibat dalam proses protektif dan patologis infeksi *Mtb*. Aktivitas IL-18 terjadi melalui kompleks reseptor pengikat IL-18 (IL-18R) yang dibentuk oleh dua rantai: rantai alfa pengikat ligan (IL-18R $\alpha$ ), dan rantai beta (IL-18R $\beta$ ), yang bertanggung jawab untuk induksi sinyal pro-inflamasi. Pembentukan heterodimer IL-18R $\alpha$ /IL-18R $\beta$  memicu kaskade pensinyalan yang mengarah pada aktivasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B.

Pensinyalan inflamasi yang berlebihan dari IL-18 dikurangi oleh IL-18 *binding* protein (IL-18BP) yang disekresikan secara konstitutif (IL-18BP), yang menetralkan IL-18 yang bersirkulasi untuk menurunkan IL-18 bebas dibandingkan dengan level IL-18 total. Oleh karena itu, produksi IFN- $\gamma$  dan sitokin pro-inflamasi lainnya berkurang (Sebastian W et al, 2018).

Pada penyakit TB paru yang aktif, tubuh akan berupaya meningkatkan respon imun pelindung yang didominasi oleh respon imun sel berupa aktivasi makrofag yang kemudian mengaktifkan limfosit T CD4 yang akan berdiferensiasi menjadi Th-1 dan Th-2. Pada infeksi Mtb, Th-1 lebih berperan dominan dan akan menghasilkan sitokin interferon-gama (IFN- $\gamma$ ), Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), dan Interleukin 2 (IL-2). Disamping aktivasi limfosit T CD4, limfosit T CD8 juga akan mengalami aktivasi terutama bila jumlah basil yang menyerang/invasi banyak atau infeksi terjadi berulang kali. Makrofag yang teraktivasi juga akan melepaskan kemokin yaitu IL-8 yang akan menarik sel radang ke tempat terjadinya infeksi, serta IL-12 dan IL-18 yang berperan dalam induksi IFN- $\gamma$  (Martino et al., 2019).

Respon sel imun terhadap antigen spesifik dan non spesifik Mtb infeksi dimodulasi oleh ekspresi mRNA, yang menghasilkan produksi sitokin dan protein lain yang mengaktifkan banyak populasi sel, diantaranya IL-18 memainkan peran penting perannya menginduksi aktivitas sitotoksik sel NK dan mendorong perkembangan respons sel T helper (h) tipe 1 (Th1). Mekanisme ini dikaitkan dengan produksi interferon (IFN)- $\gamma$ , yang merupakan elemen kunci dalam perlindungan anti-mikobakteri. IL-18 pertama kali dideskripsikan pada tahun 1989 sebagai faktor penginduksi IFN- $\gamma$ . Mirip dengan IL-1 $\beta$ , IL-18 secara konstan disintesis sebagai prekursor tidak aktif, dan protease sistein (caspase-1) terlibat dalam pematangannya. Pada model tikus, peningkatan kerentanan terhadap infeksi Mtb ditemukan pada hewan yang tidak mampu memproduksi IL-18. Selain itu, IL-18 meningkatkan ekspresi molekul adhesi, sintesis enzim oksida nitrat sintase, dan produksi kemokin. Selain menginduksi respons seluler T tipe Th-1, IL-18, bersama dengan IL-2, menyebabkan respons sel tipe Th2 dan produksi IL-4 dan IL-13 (Sebastian Warocki et al, 2020)

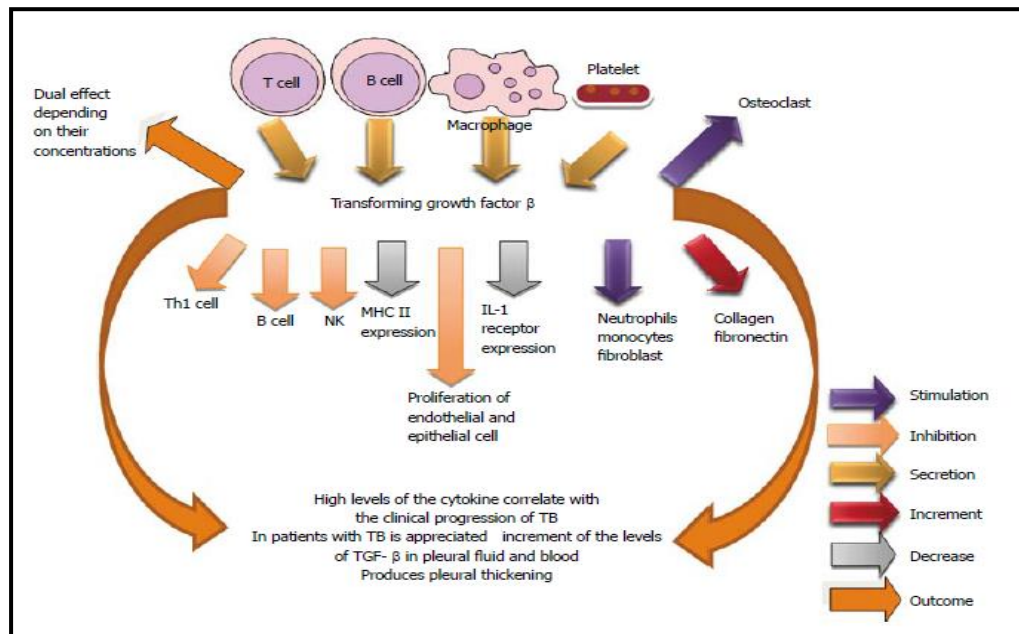


## 2.4 TRANSFORMING GROWTH FACTOR - Beta (TGF- $\beta$ )

*Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) adalah protein yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi dan kematian dari berbagai jenis sel. Produksi TGF- $\beta$  berkorelasi dengan derajat fibrosis subepitelial, biasanya TGF- $\beta$  ini meningkat pada pasien alergi dan asma dengan inflamasi sel eosinofil. Adanya asosiasi juga tampak antara TGF- $\beta$  dengan jumlah eosinofil, apabila jumlah TGF- $\beta$  menurun maka jumlah eosinofil juga ikut turun (Rifa'i M et al, 2010; Akdis CA & Akdis MA, 2009).

Tuberkulosis dapat pula menyebabkan fibrosis paru yang luas yang diperkirakan berhubungan dengan produksi TGF- $\beta$ , IL-4 dan IL-13. Proses perbaikan jaringan ditandai dengan tingginya aktivitas fibroblas yang mensintesis komponen matriks ekstraselular yang akhirnya menghasilkan jaringan parut fibrosis (Erlina Buran, et al. 2019). IL-4 dan IL-10, TGF $\beta$  merupakan regulator penting aktivasi makrofag (I Wayan S, 2016).

*Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) merupakan mediator kunci dalam imunopatogenesis TB karena mampu mempengaruhi sitokin lain secara kuantitatif dan kualitatif, seperti IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ , dan memodulasi fungsi limfosit T dan makrofag. Pada TB pleura, produksi TGF- $\beta$  yang berlebihan diyakini berhubungan dengan perkembangan klinis penyakit, khususnya pada fisiopatologi penebalan pleura. *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) memiliki aktivitas pro-inflamasi dalam konsentrasi rendah (TB pleura dan kontak sehat pembawa TB) dan aktivitas anti-inflamasi dalam konsentrasi tinggi (TB paru). Peningkatan kadar TGF- $\beta$  dalam cairan pleura dan darah pasien TB. Meskipun tingkat TGF- $\beta$  yang lebih tinggi diamati dalam bentuk *pleuro-pulmonary*, tidak ada signifikansi statistik bila dibandingkan dengan tingkat pada pasien dengan penyakit pleura (Gambar 7) (Romero-Adrian et al, 2015).



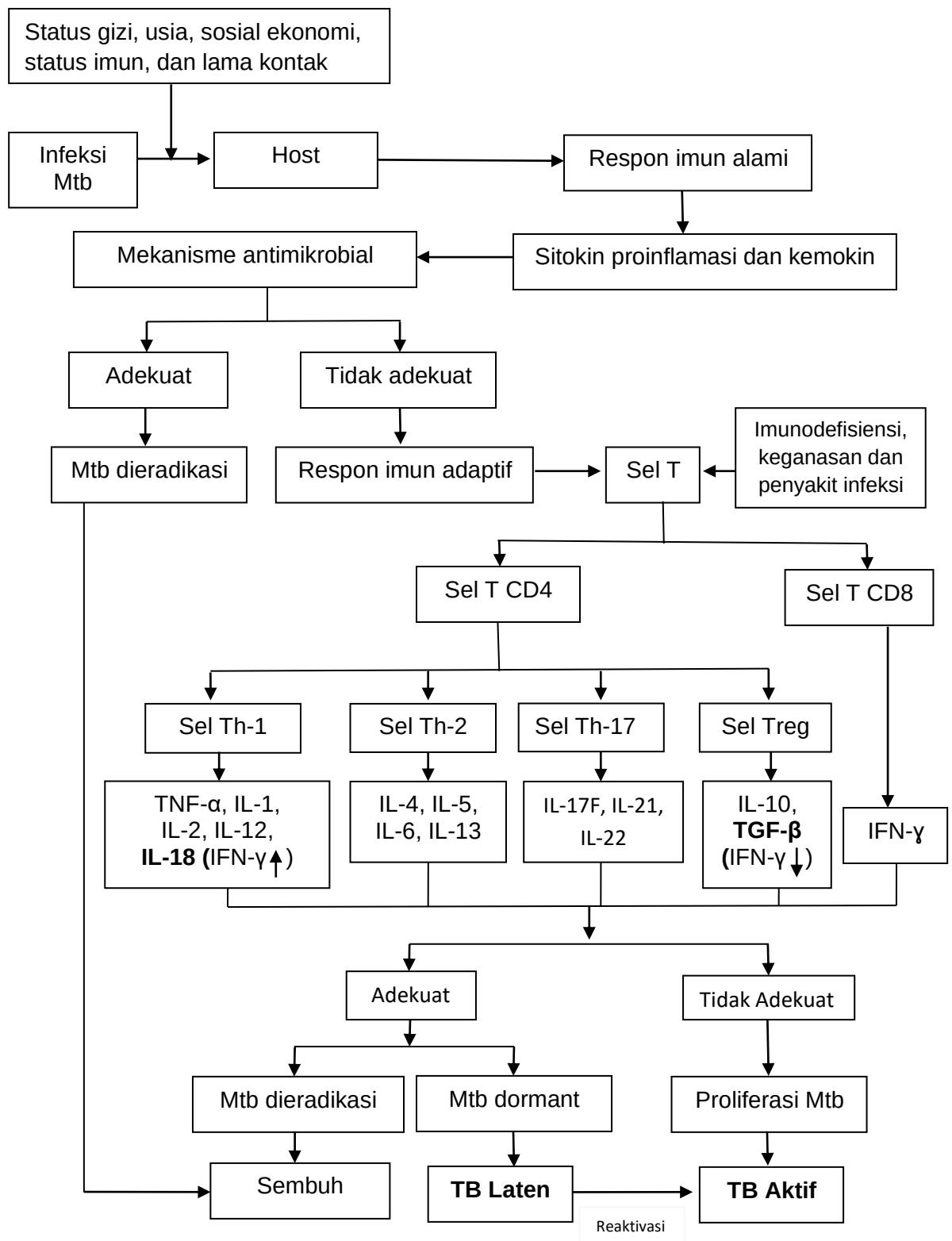
**Gambar 7.** *Transforming growth factor - beta* dalam pengendalian infeksi Mtb (Romero-Adrian et al, 2015).

*Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) sebagai faktor yang disekresikan, tergantung pada tipe sel, ekspresi ligan dan dosis. *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) bersifat pleiotropik, dan kadang antagonis dengan efek seluler dalam hal proliferasi, diferensiasi, migrasi, dan kematian sel (Oshimori & Fuchs, 2013). Imunitas adaptif TB mulai muncul dari sejak minggu ke 3-8 terinfeksi. Imunitas adaptif tubuh terhadap TB terutama dibentuk oleh sel CD4<sup>+</sup> dimana karakteristiknya yaitu adanya hipersensitivitas tipe IV berupa hasil TST yang positif. Imunitas adaptif terdiri dari komponen seluler berupa sel Th-1, Th-2, T regulator (Treg), dan sel T cytotoxic (CTL), sedangkan komponen imun humoral adaptif berupa pembentukan antibodi oleh sel limfosit B (Romero-Adrian et al, 2015).

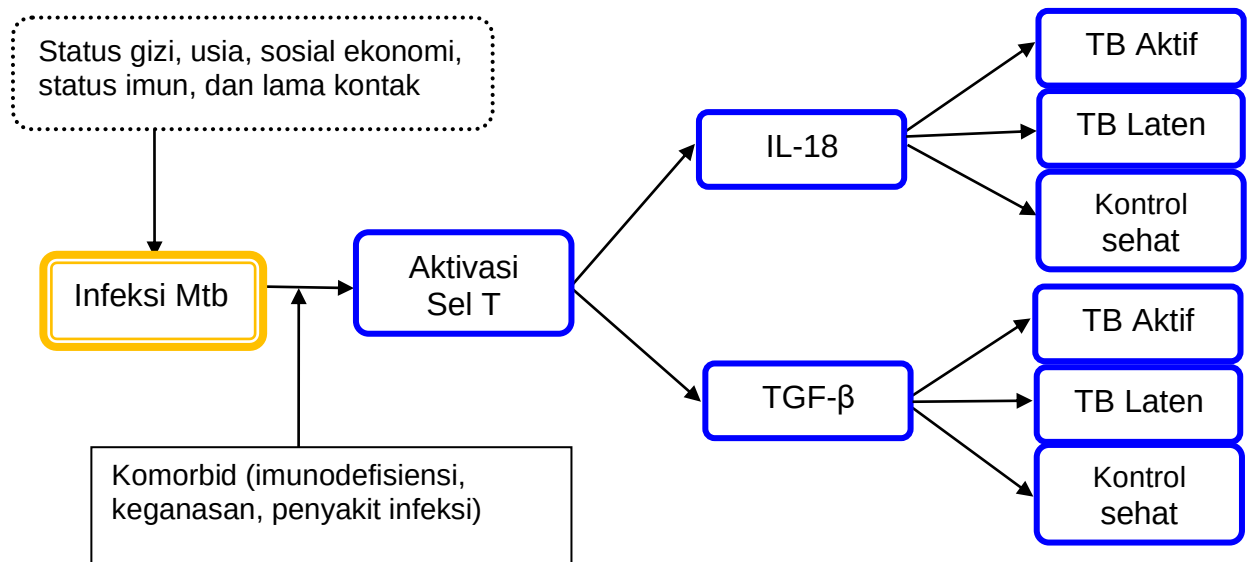
Kemajuan infeksi TB bergantung pada keseimbangan sel. Th-1 spesifik TB (IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan Th-17) mempromosikan inflamasi dan kinerja anti mikroba dari efektor yaitu makrofag yang terinfeksi sekaligus juga CTL dalam mengontrol sekaligus membunuh bakteri dengan pembentukan granuloma. Sebaliknya, sel Th-2 (IL-4, IL-13) dan Treg (IL-10, TGF- $\beta$ ) berperan sebagai suppressor yang akan melawan imunitas seluler yang dapat berakibat hilangnya kontrol terhadap bakteri TB oleh tubuh (Romero-Adrian et al, 2015).

Pada TB aktif, peningkatan sel Treg sebelumnya telah ditunjukkan untuk dikaitkan dengan beban bakteri yang lebih tinggi. Konsisten dengan penelitian ini sel Treg terdeteksi pada frekuensi yang lebih tinggi pada pasien dengan TB sputum BTA positif dibandingkan dengan TB BTA negatif. Sedangkan frekuensi sel Treg terutama meningkat pada TB aktif, peningkatan kadar Treg juga ditemukan pada pasien dengan TB laten dibandingkan dengan kontrol yang sehat, menunjukkan bahwa aktivitas sel Treg juga ada pada individu yang infeksi TB terkendali (Romero-Adrian et al, 2015).

## 2.5 KERANGKA TEORI



## 2.6 KERANGKA KONSEP



Keterangan:   = Faktor risiko

  = Variabel independen

  = Variabel dependen

  = Variabel perancu

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 DESAIN PENELITIAN**

Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* menggunakan sampel darah dari pasien Tuberkulosis paru yang terkonfirmasi secara bakteriologis, Tuberkulosis laten, dan individu sehat sebagai kontrol.

#### **3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN**

##### **3.2.1 Tempat Penelitian**

- a. Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar untuk perekrutan responden, pengambilan sampel dan data penelitian.
- b. Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUMRC) Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin untuk pemeriksaan *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRA), kadar interleukin18 (IL-18) dan *Transforming Growth Factor*-beta (TGF- $\beta$ ) serum.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini rencana dilaksanakan pada bulan Februari 2023 sampai Oktober 2023.

#### **3.3 POPULASI PENELITIAN**

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh subjek Tuberkulosis paru aktif baru yang memeriksakan diri di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Makassar, dan kontak serumah (kontak erat) dengan penderita TB aktif selama 3 bulan untuk penderita Tuberkulosis laten, serta kontrol sehat yang tidak menderita Tuberkulosis.

### 3.4 SAMPEL PENELITIAN

Sampel dalam penelitian ini adalah bagian dari populasi penderita Tuberkulosis aktif, Tuberkulosis laten yang baru terdiagnosis dan belum mendapatkan terapi, serta kontrol sehat yang sesuai kriteria inklusi.

### 3.5 PERKIRAAN BESAR SAMPEL

Penentuan besar sampel dapat dihitung dengan menggunakan rumus Lameshow sebagai berikut: (Lameshow S, 1997)

$$\begin{aligned}
 n &= \frac{N \cdot Z^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N-1) + Z^2 \cdot p \cdot q} \\
 &= \frac{50 \cdot 1,96^2 \cdot 0,2 \cdot 0,8}{0,5 + 1,96^2 \cdot 0,2 \cdot 0,8} \\
 &= \frac{50 \cdot 3,8 \cdot 0,2 \cdot 0,8}{0,5 + 0,6} \\
 &= \frac{30,4}{1,1} = 27,63 \text{ (Pembulatan menjadi 30 sampel)}
 \end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan rumus diatas maka jumlah sampel penelitian sebanyak 30 sampel pada masing-masing kelompok.

Keterangan:

n = Perkiraan besar sampel

N = Perkiraan jumlah populasi (50)

Z = Tingkat kepercayaan 95% (1,96)

p = Perkiraan proporsi yang diteliti sebesar 20%

q = nilai 1-p

d = Presisi absolut sampling error 10%

### 3.6 KRITERIA PENELITIAN

#### 3.6.1 Kriteria Inklusi

- a. Penderita Tuberkulosis aktif:
  1. Penderita umur  $\geq 18$  tahun.
  2. Penderita TB aktif yang baru terdiagnosis secara laboratorium dan radiologi dengan foto toraks menunjukkan adanya gambaran TB.
  3. Pemeriksaan tes cepat molekular (TCM) GeneXpert positif.
  4. Bersedia menjadi subjek penelitian dan menandatangani *informed consent*.
- b. Penderita Tuberkulosis laten:
  1. Individu yang tinggal serumah (kontak erat) dengan pasien TB aktif minimal selama 3 bulan.
  2. Tidak menunjukkan gejala TB aktif.
  3. Pemeriksaan foto toraks tidak menunjukkan gambaran spesifik TB.
  4. Tes IGRA menunjukkan hasil positif.
  5. Bersedia menjadi subjek penelitian dan menandatangani *informed consent*.
- c. Kontrol sehat:
  1. Individu yang tidak memiliki riwayat kontak dengan penderita TB aktif
  2. Tidak menunjukkan gejala-gejala TB aktif.
  3. Pemeriksaan foto toraks tidak menunjukkan gambaran spesifik TB.
  4. Tes IGRA menunjukkan hasil negatif.
  5. Bersedia menjadi subjek penelitian dan menandatangani *informed consent*.

#### 3.6.2 Kriteria Eksklusi

- a. Penderita TB yang sudah mendapat terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) sebelumnya.
- b. Penderita TB yang memiliki penyakit penyerta seperti HIV, diabetes melitus, dan kanker/keganasan.
- c. Penderita TB yang mendapatkan terapi imunosupresan.
- d. Subjek hamil.



### 3.7 IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK

Dalam penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan partisipan penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan telah memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin-Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri UNHAS-RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar (KEPK FKUH-RSUH-RSWS).

### 3.8 TEKNIK PENGUMPULAN DATA

#### 3.8.1 Alokasi Subjek

Penelitian dilakukan pada penderita TB aktif yang memeriksakan diri di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat dan kontak serumah selama 3 bulan yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

#### 3.8.2 Pengumpulan Data

Penelitian ini dilaksanakan dengan beberapa tahap sebagai berikut:

- a. Melakukan pencatatan identitas pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai tujuan dan manfaat penelitian
- b. Pasien/wali mengisi kuesioner dan menandatangani *informed concent* sebagai tanda persetujuan.
- c. Melakukan pengambilan sampel darah vena sebanyak 3 mL dalam tabung tanpa antikoagulan untuk pemeriksaan IL-18 dan TGF- $\beta$  untuk penderita TB aktif, laten, dan kontrol sehat, serta pengambilan darah vena sebanyak 4 mL dalam tabung heparin untuk pemeriksaan IGRA penderita TB laten dan kontrol sehat.
- d. Pemeriksaan kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum dengan metode ELISA di Instalasi Laboratorium Biologi Molekular *Hasanuddin University Medical-Research Center* (HUM-RC).

### 3.9 PROSEDUR KERJA PENELITIAN

#### 3.9.1 Tes Cepat Molekular (TCM) GeneXpert.

- a. membuka penutup wadah sputum dahak, tambahkan reagen dapar/buffer dengan perbandingan 1 bagian volume sampel dan 2 bagian volume dapar/buffer.
- b. Kocok dengan kuat 10-20 kali sampai homogen, biarkan selama 10 menit pada suhu kamar.
- c. Kocok kembali dengan kuat 10-20 kali sampai homogen. Diamkan selama 5 menit pada suhu kamar sampai sputum benar-benar homogen. Tidak boleh ada gumpalan pada sputum. Bila masih ada gumpalan pada sputum kocok lagi dan biarkan selama 5-10 menit pada suhu kamar.
- d. Pipet sampel dengan menggunakan pipet transfer steril dari uji kit sampai meniscus di atas tanda minimum ( $\geq 2$  ml).
- e. Membuka penutup cartridge, lalu memindahkan sampel dengan cara memasukkan sampel sputum ke dalam cartridge Xpert MTB/RIF.
- f. Mengalirkan perlahan melalui dinding cartridge untuk mencegah aerosol dan gelembung udara.
- g. Menutup cartridge dan pastikan penutup terpasang kuat.
- h. Memasukkan cartridge ke dalam mesin GeneXpert.

Interpretasi dari hasil pemeriksaan sebagai berikut:

- a. Mtb terdeteksi apabila terdapat dua probe memberikan nilai Ct dalam batas valid dan delta Ct min (selisih/perbedaan Ct terkecil antar pasangan probe)  $< 2.0$ .
- b. Rifampisin resistan tidak terdeteksi apabila delta Ct maks (selisih/perbedaan antara probe yang paling awal muncul dengan paling akhir muncul)  $\leq 4.0$ .
- c. Rifampisin resistan terdeteksi apabila delta Ct maks  $> 4.0$ .
- d. Rifampisin resistan indeterminate apabila ditemukan dua kondisi sebagai berikut:
  - 1) Nilai Ct pada probe melebihi nilai valid maksimal (atau nilai 0).
  - 2) Nilai Ct pada probe yang paling awal muncul  $>$  (nilai Ct valid maksimal – delta Ct maksimal cut-off 4.0).

- e. Tidak terdeteksi Mtb apabila hanya terdapat satu atau tidak terdapat probe yang positif.

### 3.9.2 Prosedur Pemeriksaan *Interferon Gamma Release Assay*

#### a. Persiapan sampel

- 1) Sampel berupa *whole blood* yang menggunakan tabung khusus dengan volume 50  $\mu$ L.
- 2) Darah vena sebanyak 1 mL masing-masing dimasukkan ke dalam tiga tabung khusus. Tabung akan mengisi perlahan. Tabung ditahan pada jarum selama 2-3 detik setelah aliran berhenti. Jika volume darah tidak mendekati tanda hitam di sisi label tabung, diambil sampel baru.
- 3) Tabung dihomogenkan dengan menggoyang tabung sebanyak sepuluh kali untuk memastikan sampel telah bercampur dengan antigen pada dinding tabung.
- 4) Tabung diinkubasi dalam keadaan tegak lurus pada suhu 37°C selama 16 hingga 24 jam. Setelah diinkubasi, tabung dapat disimpan selama 3 hari dengan suhu 4°C-27°C sebelum disentrifus.
- 5) Tabung disentrifugasi selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm untuk memisahkan plasma dan eritrosit.
- 6) Sampel plasma dikumpulkan menggunakan pipet. Plasma dalam tabung dapat disimpan selama 28 hari pada suhu 2°C-8°C. Setelah disentrifugasi, dihindari pemipetan ke atas dan ke bawah atau pencampuran plasma.

#### b. Alat dan bahan

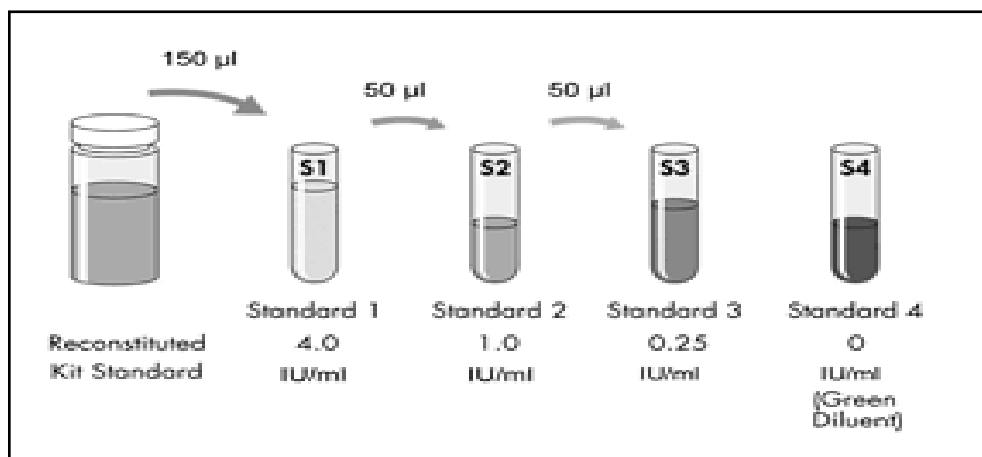
- 1) Inkubator 37°C
- 2) *Multichannel pipet*
- 3) *Microplate shaker*
- 4) *Aquadest*
- 5) *Microplate washer*
- 6) *Microplate reader*
- 7) Reagen IGRA (*Quantiferon* – TB Gold/QGT)

### c. Persiapan reagen

Reagen diletakkan pada suhu kamar 18-25°C selama 1 jam sebelum digunakan. Standar kering beku dibuat dengan air suling yang ditunjukkan pada label botol standar. Diaduk perlahan dan pastikan sudah terlarut. Volume rekonstitusi akan menghasilkan larutan dengan konsentrasi 8 IU/ml. Kit standar yang digunakan dilarutkan untuk menghasilkan empat seri pengenceran. Label diberi pada masing masing tabung S1.

(Standar 1) berisi 4 IU/ml, S2 (Standar 2) berisi 1 IU/ml, S3 (Standar 3) berisi 0,25 IU/ml, dan S4 (Standar 4) berisi 0 IU/ml. Prosedur yang dilakukan dalam duplikat standar sebagai berikut:

- 1) *Green diluent* sebanyak 150 µl ditambahkan ke S1, S2, S3, S4.
- 2) Standar kit sebanyak 150 µl ditambahkan ke S1 dan dicampur rata.
- 3) Sebanyak 50 µl dipindahkan dari S1 ke S2 dan dicampur rata.
- 4) Sebanyak 50 µl dipindahkan dari S2 ke S3 dan dicampur rata.
- 5) *Green Diluent* berfungsi sebagai standar nol (S4).



**Gambar 8.** Pembuatan standar *diluent* pemeriksaan IGRA (Qiagen, 2018)

Cara membuat konsentrat konjugat 100x kering beku dengan 0,3 ml air suling. *Working strength conjugate* dihasilkan dengan pengenceran *Conjugate 100X Concentrate* dalam GD.

**Tabel 2.** Persiapan konjugat Uji IGRA

| Nomor<br><i>Strips</i> | Jumlah <i>Conjugate 100X</i><br><i>Concentrate</i> | Jumlah GD |
|------------------------|----------------------------------------------------|-----------|
| 2                      | 10 µl                                              | 1.0 ml    |
| 3                      | 15 µl                                              | 1.5 ml    |
| 4                      | 20 µl                                              | 2.0 ml    |
| 5                      | 25 µl                                              | 2.5 ml    |
| 6                      | 30 µl                                              | 3.0 ml    |
| 7                      | 35 µl                                              | 3.5 ml    |
| 8                      | 40 µl                                              | 4.0 ml    |
| 9                      | 45 µl                                              | 4.5 ml    |
| 10                     | 50 µl                                              | 5.0 ml    |
| 11                     | 55 µl                                              | 5.5 ml    |
| 12                     | 60 µl                                              | 6.0 ml    |

Sumber: (Qiagen, 2018)

#### d. Prosedur kerja

1. Semua reagen, sampel dan standar disiapkan.
2. Menambahkan *Working strength conjugate 100x concentrate* sebanyak 50 µl untuk semua sumur menggunakan menggunakan pipet *multichannel*.
3. Menambahkan sebanyak 50 µl sampel plasma ke sumur menggunakan pipet *multichannel*.
4. Menambahkan sebanyak 50 µl setiap larutan standar S1 sampai S4 dan dicampurkan menggunakan *microplate shaker* selama 1 menit.
5. Menutup dengan *plate sealer* dan diinkubasi selama 120 menit pada suhu kamar ( $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ ).
6. Sumur dicuci sebanyak 6 kali dengan 400 µl *wash buffer* dengan *microplate washer*. Larutan dibuang dari sumur dengan menghentakkannya pada *absorbent paper*.
7. Menambahkan sebanyak 100 µl larutan *Enzym substrate solution* ke dalam sumur dan diaduk menggunakan *microplate shaker*.
8. Inkubasi selama 30 menit dalam suhu kamar.

9. Menambahkan sebanyak 50  $\mu$ l *Enzyme stopping solution* ke semua sumur dan diaduk menggunakan *microplate shaker*.
10. *Microplate reader* 450 nm digunakan untuk mengukur OD pada tiap sumur.

#### e. Interpretasi hasil

1. Sensitifitas : 78-98,9 %
2. Spesifisitas : 93-98%

**Tabel 3.** Nilai rujukan dan interpretasi hasil Uji IGRA

| Nil (IU/ml)  | TB Antigen minus Nil (IU/ml)             | Mitogen minus Nil (IU/ml)* | QFT result                 | Report/Interpretation                                   |
|--------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------|
| $\leq 8.0$   | $< 0.35$                                 | $\geq 0.5$                 | Negative                   | <i>M. tuberculosis</i> infection NOT likely             |
|              | $\geq 0.35$ and $< 25\%$ of Nil value    | $\geq 0.5$                 | Negative                   | <i>M. tuberculosis</i> infection NOT likely             |
|              | $\geq 0.35$ and $\geq 25\%$ of Nil value | Any                        | Positive <sup>†</sup>      | <i>M. tuberculosis</i> infection likely                 |
|              | $< 0.35$                                 | $< 0.5$                    | Indeterminate <sup>‡</sup> | Results are indeterminate for TB-Antigen responsiveness |
|              | $\geq 0.35$ and $< 25\%$ of Nil value    | $< 0.5$                    | Indeterminate <sup>‡</sup> | Results are indeterminate for TB-Antigen responsiveness |
| $> 8.0^{\S}$ | Any                                      | Any                        | Indeterminate <sup>‡</sup> | Results are indeterminate for TB-Antigen responsiveness |

Sumber: (Qiagen, 2018)

### 3.10 PROSEDUR PEMERIKSAAN INTERLEUKIN 18

#### 1. Persiapan sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah serum yang didapatkan dari prosedur flebotomi. Sampel stabil selama 24 jam pada suhu 2-8°C, dan stabil selama 6 bulan pada suhu -20°C hingga 80°C.

#### 2. Alat dan bahan

Tabung darah, sentrifugasi, inkubator, plate shaker, plate reader dengan filter 450 nm, mikropipet, *assay plate*, *ELISA reader*, tip pipet mikro, aquadest, tube sekali pakai, *absorbent paper*, kit elisa interleukin 18.

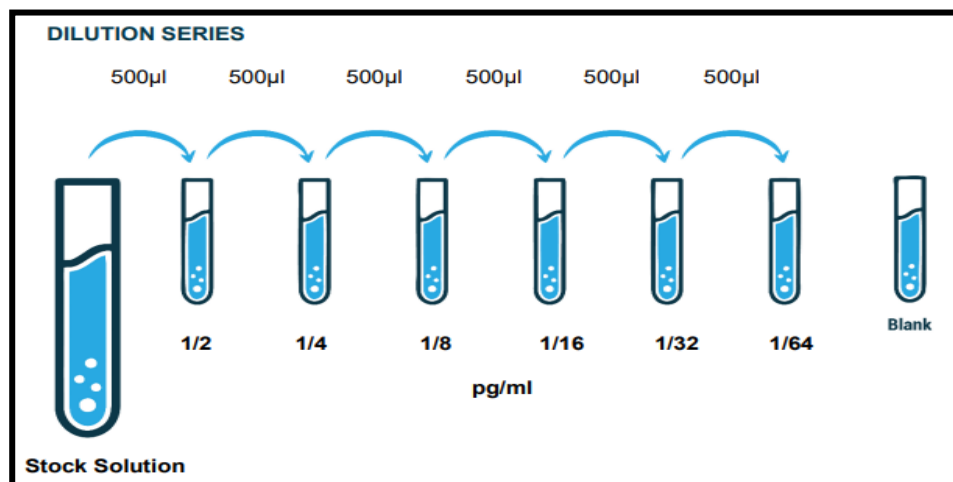
### 3. Persiapan reagen dan standar

#### a. Preparasi reagen.

Bawa semua komponen kit dan sampel ke suhu kamar (18 hingga 25°C) sebelum digunakan.

#### b. Pengenceran standar.

Rekonstitusi standar dengan 1,0 mL larutan penyangga, simpan selama 10 menit pada suhu kamar, kocok perlahan (jangan sampai berbusa). Konsentrasi standar dalam larutan stok adalah 1000 pg/mL. Siapkan 7 tabung yang berisi 0,5 mL larutan penyangga dan gunakan standar pengenceran untuk menghasilkan seri pengenceran ganda sesuai Gambar 9. Campur setiap tabung secara menyeluruh sebelum transfer ke tabung berikutnya. Siapkan seri pengenceran dengan 7 titik; beri label 7 tabung *Eppendorf* masing-masing dengan 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 dan blanko dan tabung EP terakhir dengan *Diluent Buffer* adalah blanko 0 pg/mL.



**Gambar 9.** Proses pengenceran standar IL-18

#### c. Pembuatan larutan kerja deteksi A dan B.

Sentrifugasi larutan deteksi A dan deteksi B sebelum digunakan. Encerkan ke konsentrasi kerja masing-masing dengan *Diluent Buffer* (1:100).

#### d. Pembuatan larutan penyangga (*wash buffer*).

Encerkan 20mL konsentrat Larutan Pencuci (30×) dengan 580 mL air deionisasi atau suling untuk menyiapkan 600 mL Larutan Pencuci (1×).

- e. Pembuatan TMB substrat.

Aspirasi dosis larutan yang dibutuhkan dengan tip steril. Jangan membuang sisa larutan kembali ke dalam vial.

#### 4. Prosedur kerja

- a. Menentukan sumur untuk standar encer, kosong dan sampel. Siapkan 7 sumur untuk standar, 1 sumur untuk blanko. Tambahkan 100  $\mu$ L masing-masing pengenceran standar, kosong, dan sampel ke dalam sumur yang sesuai. Tutup dengan sealer Plat. Inkubasi selama 2 jam pada suhu 37°C.
- b. membuang cairan dari masing-masing sumur, jangan dicuci.
- c. Menambahkan 100  $\mu$ L *Detection Reagent working solution* ke masing-masing sumur. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C setelah ditutup dengan Plate sealer.
- d. Melakaukan aspirasi larutan dan cuci dengan 350  $\mu$ L 1 $\times$  *Wash Solution* untuk setiap sumur menggunakan botol semprot, pipet multialur, dispenser manifold atau pencuci otomatis, dan diamkan selama 1-2 menit. Buang cairan yang tersisa dari semua sumur sepenuhnya dengan mengetuk pelat ke kertas penyerap. Cuci bersih 3 kali. Setelah pencucian terakhir, buang Wash Buffer yang tersisa dengan menyedot atau mendekantasi. Balikkan piring dan tepukkan pada kertas penyerap.
- e. Menambahkan 100  $\mu$ L larutan kerja Detection Reagent B ke setiap sumur. Inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C setelah ditutup dengan *Plate sealer*.
- f. Mengulangi proses aspirasi/pencucian sebanyak 5 kali seperti yang dilakukan pada langkah 4.
- g. Menambahkan 90  $\mu$ L Larutan Substrat ke setiap sumur. Tutup dengan sealer Plat baru. Inkubasi selama 15-25 menit pada suhu 37°C (Jangan melebihi 30 menit). Lindungi dari cahaya. Cairan akan membiru dengan penambahan Larutan Substrat.
- h. Menambahkan 50  $\mu$ L Stop Solution ke masing-masing sumur. Cairan akan menguning dengan penambahan larutan Stop. Campur cairan dengan mengetuk sisi piring. Jika perubahan warna tidak terlihat seragam, ketuk perlahan pelat untuk memastikan pencampuran yang menyeluruh.



- i. Menghapus semua tetesan air di bagian bawah piring dan pastikan tidak ada gelembung di permukaan cairan. Jalankan pembaca pelat mikro dan segera lakukan pengukuran pada 450 nm.
- j. Sensitifitas: 6,3 pg/mL
- k. Sensitifitas: tinggi
- l. Rentang deteksi: 15,63 – 1000 pg/mL

### 3.11 PROSEDUR PEMERIKSAAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR- $\beta$

#### 1. Persiapan sampel

Sampel dalam penelitian ini adalah serum yang didapatkan dari prosedur flebotomi. Sampel stabil selama 24 jam pada suhu 2-8°C, dan stabil selama 6 bulan pada suhu -20°C hingga 80°C.

#### 2. Alat dan bahan

Tabung darah, sentrifugasi, inkubator, plate shaker, plate reader dengan filter 450 nm, mikropipet, *assay plate*, *ELISA reader*, tip pipet mikro, aquadest, tube sekali pakai, *absorbent paper*, kit elisa TGF- $\beta$

#### 3. Persiapan reagen dan standar

##### a. Preparasi reagen

Bawa semua komponen kit dan sampel ke suhu kamar (18-25°C) 20 menit sebelum digunakan.

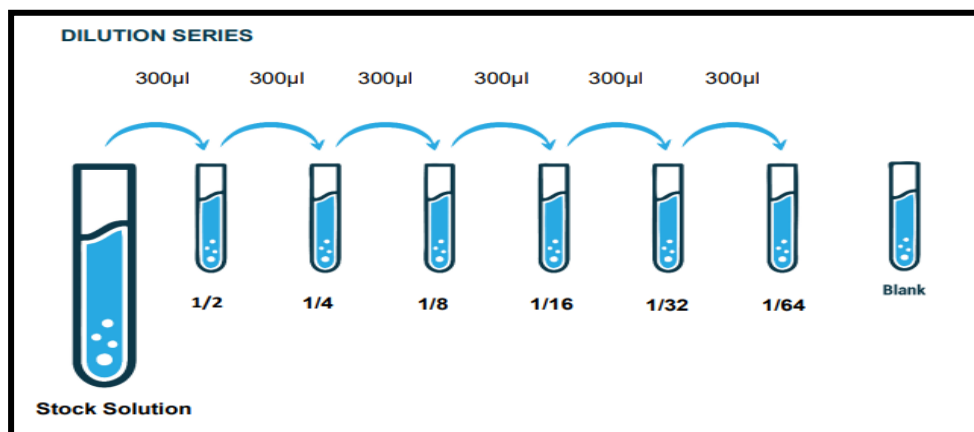
##### b. Pembuatan *Wash buffer*

Encerkan 30 ml (15 ml untuk 48T) *Wash Buffer* pekat ke dalam 750 ml (375 ml untuk 48T) *Wash Buffer* dengan air deionisasi atau suling. Simpan larutan yang tidak digunakan pada suhu 4°C. Jika kristal telah terbentuk dalam konsentrat, hangatkan pada suhu 40°C dalam penangas air (suhu pemanasan tidak boleh melebihi 50°C) dan aduk perlahan hingga kristal benar-benar larut. Solusinya harus didinginkan hingga suhu kamar sebelum digunakan.

##### c. Pengenceran sampel

Tambahkan 1 ml buffer pengenceran Sampel ke dalam satu tabung Standar (berlabel larutan stok), simpan tabung pada suhu kamar selama 10 menit dan aduk rata.

Beri label 7 tabung *Eppendorf* masing-masing dengan 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 dan blanko. *Aliquot* 300  $\mu$ l buffer pengenceran Standar ke dalam setiap tabung. Tambahkan 300  $\mu$ l larutan standar (Solusi Stok) di atas ke dalam tabung pertama dan aduk rata. Pindahkan 300  $\mu$ l dari tabung 1 ke tabung 2 dan aduk rata. Pindahkan 300  $\mu$ l dari tabung ke-2 ke tabung ke-3 dan aduk rata, dan seterusnya. *Buffer* pengenceran sampel digunakan sebagai kontrol kosong.



**Gambar 10.** Proses pengenceran standar TGF- $\beta$

d. Preparasi larutan kerja *biotin-labelled antibody*

Persiapkan dalam waktu 1 jam sebelum percobaan.

1. Menghitung volume total larutan kerja: 100  $\mu$ l / sumur  $\times$  jumlah sumur (Biarkan 100-200  $\mu$ l lebih banyak dari total volume).
2. Mengencerkan antibodi pendeteksi biotin dengan buffer pengenceran antibodi pada 1:100 dan campur secara menyeluruh (yaitu Tambahkan 1  $\mu$ l antibodi berlabel biotin ke dalam 99  $\mu$ l *buffer* pengenceran antibodi.)

e. Preparasi larutan kerja *HRP-streptavidin conjugate* (SABC)

Persiapkan dalam waktu 30 menit sejak percobaan dimulai.

1. Menghitung volume total larutan kerja: 100  $\mu$ l / sumur  $\times$  jumlah sumur. (Biarkan 100-200  $\mu$ l lebih banyak dari total volume)
2. Mengencerkan SABC dengan buffer pengenceran SABC pada 1:100 dan aduk rata. (menambahkan 1  $\mu$ l SABC ke dalam 99  $\mu$ l *buffer* pengenceran SABC).

#### 4. Prosedur kerja

- 3.9 Menetapkan standar, sampel uji (diencerkan setidaknya  $\frac{1}{2}$  dengan buffer pengenceran sampel) dan sumur kontrol (nol) pada pelat pra-lapis dan catat posisinya. Disarankan untuk mengukur setiap standar dan sampel dalam rangkap dua. Cuci piring 2 kali sebelum menambahkan sumur standar, sampel dan kontrol (kosong).
- 3.10 Menambahkan Aliquot 100  $\mu$ l larutan standar ke dalam sumur standar.
- 3.11 Menambahkan 100  $\mu$ l Sampel / *Standard dilution buffer* ke dalam sumur kontrol (blank).
- 3.12 Menambahkan 100  $\mu$ l sampel yang diencerkan dengan benar (serum, plasma, homogenat jaringan, dan cairan biologis lainnya) ke dalam sumur sampel uji.
- 3.13 Menutup plat dan inkubasi pada suhu 37 °C selama 90 menit.
- 3.14 Melepaskan penutup, keluarkan cairan dari piring dan cuci piring 2 kali dengan *Wash Buffer*.
- 3.15 Menambahkan 100  $\mu$ l larutan kerja antibodi berlabel Biotin ke bagian bawah setiap sumur (standar, sampel uji & nol sumur) tanpa menyentuh dinding samping.
- 3.16 Menutup *plate* dan inkubasi pada suhu 37°C selama 60 menit.
- 3.17 Sensitifitas: < 18,75 pg/mL
- 3.18 Spesifitas: tinggi
- 3.19 Rentang deteksi: 21,25 – 2000 pg/mL.

### 3.12 DEFINISI OPERASIONAL DAN KRITERIA OBJEKTIF

#### 1. Tuberkulosis Aktif

Tuberkulosis aktif adalah penderita yang terdiagnosis oleh klinisi sebagai TB paru aktif berdasarkan anamnesis, hasil pemeriksaan fisik, pemeriksaan TCM GeneXpert positif, serta pemeriksaan foto toraks menunjukkan adanya gambaran TB.

#### 2. Tuberkulosis Laten

Tuberkulosis laten adalah seseorang yang tinggal serumah (kontak erat) dengan penderita TB aktif selama 3 bulan, tidak ada gejala TB dengan

hasil pemeriksaan foto toraks tidak menunjukkan adanya gambaran spesifik TB dan tes IGRA positif.

### **3. Kontrol sehat**

Kontrol sehat adalah seseorang yang tidak menunjukkan gejala TB dan tidak memiliki riwayat kontak dengan penderita TB aktif dengan hasil pemeriksaan foto toraks tidak menunjukkan adanya gambaran spesifik TB dan tes IGRA negatif.

### **4. *Interferon gamma release assay***

*Interferon gamma release assay* adalah pemeriksaan untuk mendeteksi IFN- $\gamma$  pada sampel plasma dengan metode ELISA, menggunakan kit *Quantiferon-TB Gold/QFT* (Qiagen, Jerman). Hasilnya dinyatakan positif apabila kadar  $\geq 0,35$  IU/mL dan  $\geq 25\%$  dari nilai nihil.

### **5. Interleukin 18**

Interleukin 18 adalah sitokin yang termasuk dalam jenis sitokin pro-inflamasi yang terlibat dalam aktivasi dan diferensiasi berbagai populasi sel T, kadarnya diketahui berdasarkan pemeriksaan sampel serum dengan metode ELISA menggunakan kit insert dengan rentang deteksi 5.63 – 1000 pg/mL.

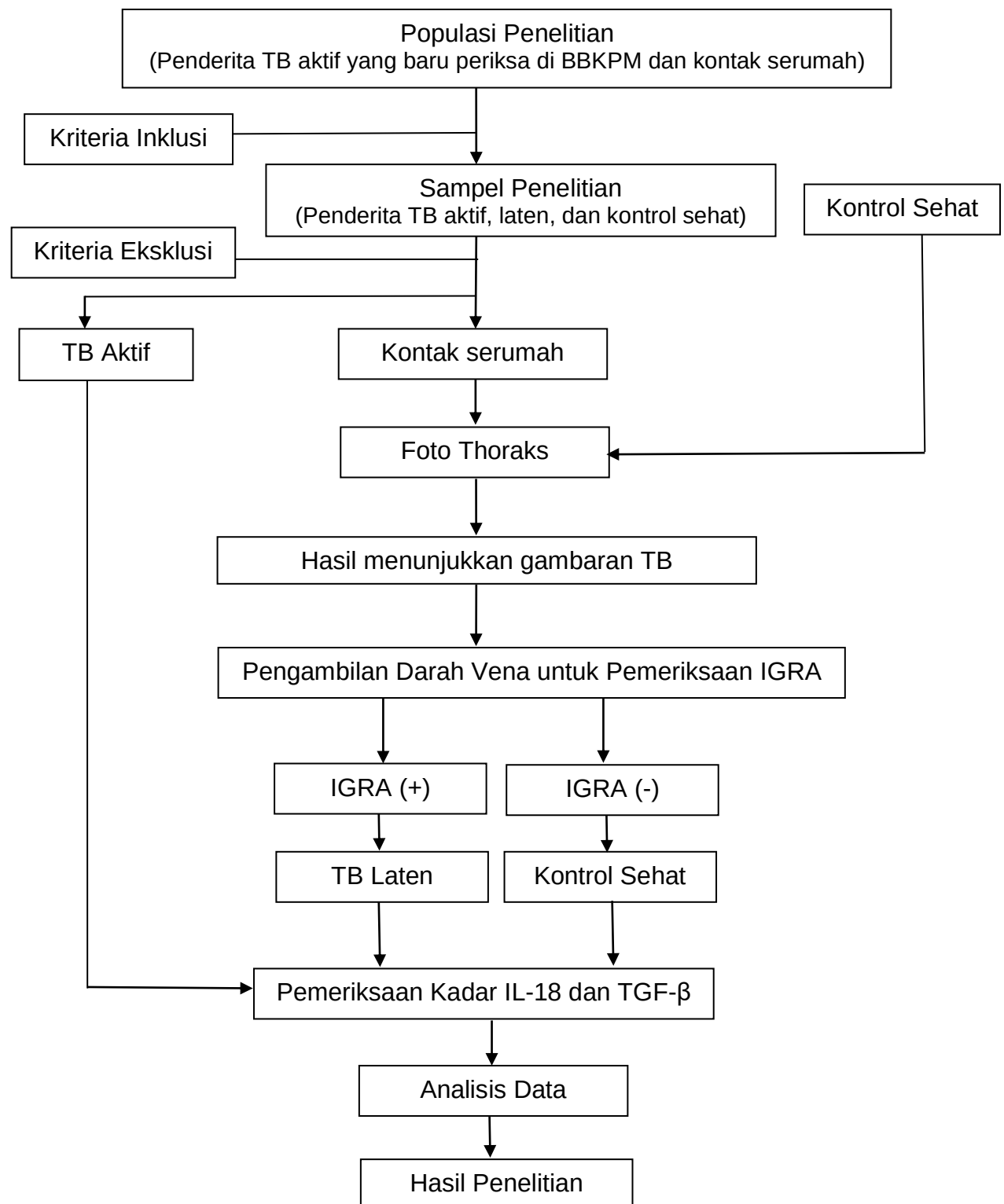
### **6. *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ )**

*Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ) adalah protein yang disekresikan untuk meregulasi proliferasi, diferensiasi dan kematian dari berbagai jenis sel, kadar yang diperoleh berdasarkan pemeriksaan sampel serum dengan metode ELISA menggunakan kit insert dengan rentang deteksi 31.25 – 2000 pg/mL.

### 3.13 ANALISIS DATA

Analisis data yang dilakukan dengan menggunakan *software* SPSS versi 26. Untuk kepentingan analisis *software* yang digunakan untuk uji statistik maka ditentukan nilai invarian 5,8. Metode statistik yang digunakan adalah perhitungan statistik deskriptif dan uji statistik. Uji normalitas menggunakan *Uji Shaphiro Wilk test*, jika didapatkan data tidak terdistribusi normal. Uji statistik menggunakan *Kruskal Wallis*, didapatkan  $p < 0,05$  untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki beda nyata maka digunakan Uji *Mann Withney* sebagai uji post hoc. Hasil uji signifikan jika  $p < 0,05$ .

### 3.14 ALUR PENELITIAN



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 HASIL PENELITIAN

##### 4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Total subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah 81 orang. Subjek penelitian dikelompokkan menjadi tiga kelompok yaitu 30 orang (37%) TB aktif, 25 orang (30,9%) TB laten, dan 26 orang (32,1%) kontrol sehat. Jenis kelamin terbanyak pada penelitian ini adalah perempuan (56,8%). Berdasarkan kategori umur, subjek penelitian yang terbanyak pada penelitian ini adalah 26-35 tahun.

**Tabel 4.** Karakteristik Subjek Penelitian

| Variabel             | n  | %     |
|----------------------|----|-------|
| <b>Kelompok</b>      |    |       |
| TB aktif             | 30 | 37,0  |
| TB laten             | 25 | 30,9  |
| Kontrol sehat        | 26 | 32,1  |
| Total                | 81 | 100,0 |
| <b>Jenis Kelamin</b> |    |       |
| Laki-laki            | 35 | 43,2  |
| Perempuan            | 46 | 56,8  |
| Total                | 81 | 100,0 |
| TB aktif             |    |       |
| Laki-laki            | 22 | 73,3  |
| Perempuan            | 8  | 26,7  |
| Total                | 30 | 100,0 |
| TB laten             |    |       |
| Laki-laki            | 11 | 44,0  |
| Perempuan            | 14 | 56,0  |
| Total                | 25 | 100,0 |
| Kontrol sehat        |    |       |
| Laki-laki            | 2  | 7,70  |
| Perempuan            | 24 | 92,3  |
| Total                | 26 | 100,0 |
| <b>Kategori Umur</b> |    |       |
| 18-25 tahun          | 12 | 14,8  |
| 26-35 tahun          | 38 | 46,9  |
| 36-45 tahun          | 13 | 16,1  |
| 46-55 tahun          | 11 | 13,6  |
| 56-64 tahun          | 7  | 8,6   |
| Total                | 81 | 100,0 |

Catatan: kategori umur berdasarkan KemKes RI (2009)

#### 4.1.2 Perbandingan Kadar IL-18 dan TGF- $\beta$ Serum Berdasarkan Kelompok

Tabel 5 menunjukkan rerata kadar IL-18 serum ditemukan paling tinggi pada kelompok TB aktif (33,44 pg/mL) daripada TB laten (6,79 pg/mL) dan kontrol sehat (5,8 pg/mL), secara statistik didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,029$ ).

Rerata kadar TGF- $\beta$  ditemukan paling tinggi pada kelompok TB aktif (19,18 pg/mL) daripada TB laten (13,73 pg/mL) dan kontrol sehat (11,24 pg/mL), secara statistik didapatkan perbedaan namun tidak bermakna ( $p=0,173$ ).

**Tabel 5.** Perbandingan Kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  Serum Antar Kelompok

| Variabel     | Kelompok      | n  | Min | Maks  | Median | Mean  | SD    | p*     |
|--------------|---------------|----|-----|-------|--------|-------|-------|--------|
| IL-18        | TB aktif      | 30 | 5,8 | 756,4 | 5,8    | 33,44 | 136,7 | 0,029* |
|              | TB laten      | 25 | 5,8 | 16,5  | 5,8    | 6,79  | 2,9   |        |
|              | Kontrol sehat | 26 | 5,8 | 5,8   | 5,8    | 5,8   | 5,8   |        |
| TGF- $\beta$ | TB aktif      | 30 | 5,4 | 45,5  | 14,2   | 19,18 | 13,4  | 0,173  |
|              | TB laten      | 25 | 5,4 | 55    | 11,4   | 13,73 | 10,7  |        |
|              | Kontrol sehat | 26 | 5,4 | 23,3  | 9,95   | 11,24 | 5,2   |        |

\*Kruskal Wallis Test, Bermakna jika  $p<0,05$

Analisis lanjutan (Tabel 6), memperlihatkan perbandingan kadar IL-18 serum antara kelompok TB aktif dengan kontrol sehat didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,009$ ), sedangkan antara kelompok TB aktif dengan TB laten dan antara kelompok TB laten dengan kontrol sehat didapatkan perbedaan namun tidak bermakna ( $p>0,05$ ).

**Tabel 6.** Perbandingan Kadar IL-18 Serum pada TB Aktif, TB Laten, dan Kontrol Sehat

| Kelompok | Kelompok      | p*     |
|----------|---------------|--------|
| TB aktif | TB laten      | 0,248  |
|          | Kontrol sehat | 0,009* |
| TB laten | Kontrol sehat | 0,072  |

\*Mann Whitney Test, Bermakna jika  $p<0,05$



## 4.2 PEMBAHASAN

Penelitian ini untuk menganalisis kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum dengan jumlah sampel 81 orang yang terbagi atas 30 orang kelompok TB aktif, 25 orang kelompok TB laten dan 26 orang kelompok kontrol sehat. Umur subjek penelitian antara 18-64 tahun didapatkan umur terbanyak adalah 26-35 tahun, hal ini sejalan dengan penelitian Budi dkk (2018) yang menyatakan bahwa umur penderita TB terbanyak adalah 35-45 tahun, keadaan ini dapat terjadi karena usia produktif berhubungan dengan aktivitas kerja yang lebih banyak diluar rumah sehingga mengakibatkan mudah tertular oleh bakteri Mtb.

Populasi terbanyak berdasarkan jenis kelamin pada kelompok TB aktif dalam penelitian ini adalah laki-laki (73,3%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Budi dkk (2018) yang melaporkan jumlah penderita TB paru laki-laki sebanyak 72,3%. Persentasi penderita TB aktif lebih tinggi pada laki-laki diduga disebabkan karena aktivitas laki-laki yang lebih banyak diluar rumah sehingga lebih berisiko untuk terpapar kuman TB dan kebiasaan merokok juga lebih banyak pada laki-laki sehingga meningkatkan risiko terpapar penyakit TB. Penelitian ini juga sejalan dengan data Kemenkes 2016 melaporkan bahwa kasus BTA positif pada laki-laki lebih tinggi 1,5 kali daripada perempuan (Kemenkes RI, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Marleni (2020) didapatkan responden yang mengalami TB paru jenis kelamin laki-laki sebanyak 26 orang (92,9%) lebih banyak dibandingkan dengan perempuan sebanyak 9 orang (33,3%). Laki-laki mungkin memiliki lebih banyak kontak sosial dibandingkan perempuan dan menyebabkan peningkatan risiko paparan kasus menular. Hasil penelitiannya juga menunjukkan bahwa usia dan kebiasaan merokok mungkin memainkan peran penting dalam kesenjangan jenis kelamin pada penderita TB. Beberapa penelitian pada hewan menunjukkan bahwa paparan asap rokok dapat merusak kekebalan paru dan meningkatkan kerentanan terhadap infeksi mikobakteri. Oleh karena itu, tingkat merokok yang lebih tinggi pada laki-laki dan durasi merokok yang lebih lama pada laki-laki lanjut usia mungkin merupakan faktor penting lainnya yang menyebabkan kesenjangan jenis kelamin. Kampanye anti-rokok dan program penghentian merokok penting dalam pengendalian TB.

Kelompok TB laten pada penelitian ini didapatkan jenis kelamin perempuan lebih tinggi (56,8%) dibandingkan laki-laki disebabkan karena sampel TB laten berasal dari kontak serumah. Sejalan dengan penelitian Alhawaris (Samarinda, 2020) didapatkan hasil dari 42 responden (47,7%) dari total 88 responden yang tinggal serumah dengan penderita TB paru didapatkan jenis kelamin perempuan memiliki peluang terinfeksi Mtb 1,3 lebih besar dibandingkan jenis kelamin laki-laki. Meskipun data hasil penelitian menunjukkan bahwa jenis kelamin perempuan lebih berisiko terinfeksi Mtb, namun hal tersebut tidak bersifat mutlak sebab infeksi Mtb bersifat multifaktorial. Faktor risiko terjadinya infeksi Mtb setelah paparan dipengaruhi antara lain oleh faktor inang, meliputi durasi kedekatan dengan penderita TB, faktor sosial dan lingkungan meliputi kepadatan penduduk, minimnya sirkulasi udara pada tempat tinggal, alkohol, merokok, dan pekerjaan. Kontak erat dengan penderita TB, termasuk kontak serumah dan pemberi perawatan (petugas kesehatan) terhadap penderita TB berisiko lebih tinggi terinfeksi Mtb, bahkan berpotensi berkembang menjadi penderita TB aktif.

Tabel 5 menunjukkan rerata kadar IL-18 serum ditemukan paling tinggi pada kelompok TB aktif daripada TB laten maupun kontrol sehat, dan secara statistik didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,029$ ). Analisis lanjutan (Tabel 6), memperlihatkan perbandingan kadar IL-18 serum antara kelompok TB aktif dengan kontrol sehat didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,009$ ), sedangkan antara kelompok TB aktif dengan TB laten dan antara kelompok TB laten dengan kontrol sehat didapatkan perbedaan namun tidak bermakna ( $p>0,05$ ).

Penelitian yang dilakukan oleh Sebastian W et al (Polandia, 2019) menyatakan peran IL-18 pada penyakit TB berdasarkan imunopatogenesis bahwa makrofag di jaringan paru yang terinfeksi TB akan mensekresi IL-18 yang kemudian akan keluar menuju peredaran sirkulasi sistemik, sehingga pada penderita TB paru aktif akan didapatkan kadar IL-18 yang meningkat. Interleukin 18 diproduksi di paru-paru sebagai respon terhadap infeksi Mtb, dengan cara menginduksi perekrutan sel imun ke paru-paru dan memainkan peran penting dalam pembentukan granuloma. Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian Inomata S, et al (Jepang, 2005) yang menyatakan bahwa kadar IL-18 dan osteopontin di sirkulasi sistemik penderita TB paru aktif secara signifikan lebih tinggi daripada kelompok kontrol sehat, dan kadar IL-18 di sirkulasi sistemik

sejajar dengan keberadaan lesi paru. Peningkatan kadar IL-18 diperkirakan oleh karena kebocoran IL-18 pada jaringan tempat terjadinya infeksi menuju peredaran sirkulasi sistemik.

Penelitian Sebastian Wawrocki, et al (Polandia, 2019) menjelaskan bahwa kompleks pensinyalan IL-18 dapat dieksploitasi oleh Mtb untuk memperluas manifestasi klinis TB paru dan terdapat peningkatan konsentrasi IL-18 total dan bebas, IL-18BP, IFN- $\gamma$  dan IP-10 yang terdeteksi dalam serum pasien TB paru aktif. Ekspresi bersama yang kompleks dari serum IL-18BP dan IL-37, IP-10 dan IFN- $\gamma$  telah diidentifikasi sebagai set biomarker diskriminatif tertinggi untuk mendiagnosis TB paru aktif. Oleh karena itu, analisis langsung dari komponen serum dari kompleks pensinyalan IL-18/IL-37 dan IP-10 mungkin dapat diterapkan dalam merancang tes diagnostik baru untuk TB aktif. Peran IL-18, IL-18BP, dan IFN- $\gamma$  dalam pengembangan respon imun terhadap mikobakteri dikonfirmasi dengan mengamati peningkatan tingkat ekspresi gen tersebut pada kelompok pasien TB paru aktif. Berkurangnya ekspresi gen IL-18 pada individu sehat dengan infeksi TB laten dapat mencegah perkembangan reaksi inflamasi patologis dan meningkatkan pemeliharaan kondisi homeostatis antara keduanya.

Penelitian Sebastian Wawrocki, et al (Polandia, 2020) menunjukkan bahwa tingkat relatif yang lebih tinggi secara signifikan dari ekspresi mRNA IL-18 diamati pada kelompok TB laten dibandingkan dengan kontrol sehat tanpa infeksi Mtb ( $p=0,023$ ). Peningkatan yang serupa dalam relatif tingkat ekspresi IL-18 diamati diantara pasien TB aktif. Namun, perbedaan nilai untuk kelompok TB aktif dan kelompok kontrol sehat tidak signifikan ( $p=0,082$ ). Interleukin-18 yang merupakan sitokin yang berperan penting dalam inflamasi dan reaksi kekebalan tubuh, terdapat banyak bukti yang mendukung peran penting IL-18 dalam infeksi TB dan kekebalan anti-tuberkulosis (Hassuna NA, et al, Mesir, 2021).

Tabel 5 menunjukkan bahwa kadar TGF- $\beta$  serum ditemukan paling tinggi pada kelompok TB aktif daripada kelompok TB laten maupun kelompok kontrol sehat, dan secara statistik didapatkan perbedaan namun tidak bermakna ( $p=0,173$ ).

Hasil penelitian Zahra Toosi & Jerrold J. Ellner (1998) menunjukkan peran imunomodulator utama untuk mengubah TGF- $\beta$  pada penderita TB. *Transforming Growth Factor-beta* (TGF- $\beta$ ) diproduksi secara berlebihan selama menderita TB dan diekspresikan di lokasi infeksi Mtb aktif. Netralisasi TGF- $\beta$

meningkatkan respons sel T pasien dengan TB aktif. TGF- $\beta$  diketahui menghambat beberapa peristiwa dalam aktivasi dan fungsi sel T yang berujung pada rendahnya produksi dan/atau fungsi sitokin yang rusak (misalnya, IL-2 dan IFN $\gamma$ ) yang penting dalam respon imun anti-Mtb inang. Lebih lanjut, TGF- $\beta$  adalah molekul penonaktifan makrofag yang kuat dan dengan demikian melucuti sel efektor yang mengandung pertumbuhan Mtb.

*Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) memiliki aktivitas pro-inflamasi dalam konsentrasi rendah pada TB pleura dan kontak sehat pembawa TB, serta aktivitas anti-inflamasi dalam konsentrasi tinggi pada TB paru (Romero-Adrian et al, Venezuela, 2015). Penelitiannya menjelaskan adanya keterlibatan sel T regulator (Treg) dalam patogenesis TB. Induksi sel Treg akan menghasilkan sejumlah besar sitokin IL-10 dan TGF- $\beta$ . Tidak seperti sel Th-1 dan Th-2, sel Treg yang terinduksi memperlihatkan aktivitas immunosupresif. Bakteri Mtb menginduksi ekspansi sel Treg sehingga memungkinkan bakteri bereplikasi terus menerus di paru-paru, akibat peningkatan kadar sitokin IL-10 dan TGF- $\beta$  yang menghambat aktivitas sitokin pro-inflamasi sehingga menyebabkan penurunan regulasi respon imun adaptif yang mempengaruhi kerentanan terhadap TB.

Sitokin anti-inflamasi TGF- $\beta$  didokumentasikan dengan baik sebagai penghambat utama fungsi efektor sel T dan mediator utama fibrogenesis dalam tubuh (Warsinske, H.C, et al. 2017; Yue X, et al. 2010). Dengan demikian, infeksi Mtb pada subjek yang sehat akan menghasilkan respon imun yang kuat melalui pelepasan sitokin ini dan pembentukan granuloma. Namun, individu yang menderita penyakit yang mengganggu sistem imun seperti HIV atau diabetes melitus tipe 2 akan memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan infeksi aktif karena disregulasi tingkat sitokin yang dapat menyebabkan gangguan respon imun (Singh M, et al, 2020).

*Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) adalah pengatur sistem kekebalan yang kuat, yang bekerja pada setiap tahap mulai dari diferensiasi timus, kontrol responsif, perbaikan jaringan, dan pembentukan memori. Oleh karena itu, faktor ini merupakan pemain utama dalam respon imun terhadap patogen infeksius. Kadar TGF- $\beta$  yang tinggi pada penderita TB dikaitkan dengan keadaan immunosupresi yang mampu mengaktifasi infeksi TB laten. Sitokin ini juga berperan dalam proses kerusakan jaringan dan fibrosis. Kerusakan jaringan yang luas, pembentukan kavitas, dan fibrosis merupakan karakteristik TB.

Semua jenis sel imunitas termasuk sel imfosit B, sel limfosit T, sel dendritik, makrofag, fibroblast dan sel mesotelial pada jaringan juga mampu mensekresi TGF- $\beta$  sehingga kadar TGF- $\beta$  mampu menggambarkan proses infeksi di jaringan dan efek anti-inflamasi (Rick M Maizels, 2021).

Penelitian ini mendapatkan kadar IL-18 pada tiga kelompok memiliki nilai yang sama yaitu <5,8 pg/mL. Kadar IL-18 pada kelompok TB aktif dan TB laten dapat terdeteksi sama rendah dengan kelompok kontrol sehat, hal ini kemungkinan dipengaruhi oleh status gizi pada penderita TB. Malnutrisi akan mempengaruhi penurunan sistem imunitas sehingga mempengaruhi pembentukan komplemen dan produksi sitokin. Sistem imunitas pada infeksi TB terutama tergantung pada imunitas seluler yaitu interaksi antara makrofag, sel T dan sitokin. Sitokin mempunyai peranan penting dalam pertahanan inang terhadap patogen. Keseimbangan dan perubahan yang dinamis antara sitokin Th-1 dan Th-2 merefleksikan sistem imun dan mempengaruhi manifestasi klinis penyakit. Produksi IL-18 sebagai respons terhadap antigen mikobakteri sangat terkait dengan produksi IFN- $\gamma$  dan imunitas defensif mikobakteri (Hassuna NA et al, Mesir, 2021).

Penelitian ini memiliki keterbatasan diantaranya saat melakukan skrining hanya menggunakan kuesioner sehingga informasi yang didapatkan bersifat subjektif dan tidak dilakukan pemeriksaan kesehatan secara lengkap mencakup status gizi, penyakit lainnya, dan pemeriksaan laboratorium. Hal ini diperlukan untuk mendapatkan data lengkap terkait dengan variabilitas sampel yang dipengaruhi oleh status gizi, faktor lingkungan, dan adanya penyakit lain yang diderita berhubungan dengan sistem imunitas yang akan mempengaruhi pembentukan komplemen dan produksi sitokin.

#### 4.3 RINGKASAN PENELITIAN

1. Total subjek penelitian adalah 81 orang yang terdiri dari 30 orang (37%) TB aktif, 25 orang (30,9%) TB laten, dan 26 orang (32,1%) kontrol sehat.
2. Kadar IL-18 serum ditemukan paling tinggi pada kelompok TB aktif daripada TB laten maupun kontrol sehat, dan secara statistik didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,029$ ). Analisis lanjutan memperlihatkan perbandingan kadar IL-18 serum antara kelompok TB aktif dengan kontrol sehat didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,009$ ), sedangkan antara kelompok TB aktif dengan TB laten serta antara kelompok TB laten dengan kontrol sehat didapatkan perbedaan namun tidak bermakna ( $p>0,05$ ).
3. Kadar TGF- $\beta$  serum ditemukan paling tinggi pada kelompok TB aktif daripada TB laten maupun kontrol sehat, dan secara statistik ditemukan perbedaan namun tidak bermakna ( $p=0,173$ ).

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1 KESIMPULAN**

1. Kadar IL-18 serum lebih tinggi pada kelompok TB aktif daripada TB laten dan kontrol sehat.
2. Kadar TGF- $\beta$  serum lebih tinggi pada kelompok TB aktif daripada TB laten dan kontrol sehat.
3. Perbandingan kadar IL-18 antara kelompok TB aktif dengan TB laten ditemukan perbedaan namun tidak bermakna, sedangkan kadar IL-18 serum antara kelompok TB aktif dengan kontrol sehat ditemukan perbedaan bermakna.

Kadar TGF- $\beta$  serum antara kelompok TB aktif dengan TB laten ditemukan perbedaan namun tidak bermakna.

#### **5.2 SARAN**

Penelitian lanjutan untuk mengetahui kadar IL-18 dan TGF- $\beta$  serum terhadap faktor lainnya seperti status gizi, faktor lingkungan, dan penyakit lainnya.

## DAFTAR PUSTAKA

- Airlangga University Press. Manajemen Tuberkulosis, Terkini, Multidisplin dan Komprehensif. 2021
- Akdis CA, Akdis MA. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:735-746.
- Apsari, D. (2018). Karakteristik Penderita Tuberkulosis Paru di Puskesmas Batu Anam Kecamatan Siantar Kabupaten Simalungun Tahun 2015-2017.
- Bastu Edo Hermendy & Dwi Reno Pawarti. Peran Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) pada Rinitis Alergi. *Jurnal THT-KL*. Vol. 10. NO. 1. Januari 2017. Pp.27-36.
- Beibei, W.U Xiaohong, C.H.E.N, Qiang, Z.H.E.N.G & Xiao, X.U. (2020). Application of nutrition support of multi-disciplinary diagnosis and treatment mode in patients with tuberculosis and diabetes mellitus. 24(1), 95-98.
- Blank, U., & Karlsson, S. (2015). TGF- $\beta$  signaling in the control of hematopoietic stem cells. *Blood*, 3542-3552.
- Budi, I.S., Ardillah, Y., Sari, I.P. and Septiawati, D., 2018. Analisis Faktor Risiko Kejadian penyakit Tuberculosis Bagi Masyarakat Daerah Kumuh Kota Palembang (Artikel Jurnal). *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*, 17(2), pp.87-94.
- Centers for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: a guide for primary health care providers. Georgia: U.S. Department of Health and Human Services National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2013. p.5-18.
- Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, Gandhi N, Mathema B, et al. What We Know about Tuberculosis Transmission: An Overview. *Journal of Infectious Diseases*. 2017.
- Cohen A, Mathiasen VD, Schön T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2019;54(3). doi:10.1183/13993003.00655-2019
- Darmin, D., Akbar, H., & Rusdianto, R. (2020). Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Tuberkulosis Paru di Wilayah Kerja Puskesmas Inobonto. *Media Publikasi Promosi Kesehatan Indonesia (MPPKI)*, 3(3), 223-228.
- Dheda, K., Schwander, S. K., Zhu, B., van Zyl-Smit, R. N., & Zhang, Y. (2010). The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*, 15(3), 433-450



- Dinareello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 103: 11–24.
- Dinareello CA, Novick D, Kim S, Kaplanski G. Interleukin-18 and IL-18 Binding Protein. *Front Immunol*. 2013; 4: 289.
- Dinareello CA, Nold-Petry C, Nold M, Fujita M, Li S, Kim S, et al. Suppression of innate inflammation and immunity by interleukin-37. *Eur J Immunol*. 2016; 46: 1067–1081
- Dinas Kesehatan Sulawesi Selatan. 2018. Profil Kesehatan Sulawesi Selatan Tahun 2017. Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan: Makassar.
- Eun-Jeong W, Jung-Ho C, Young-Nan C, Hye-Mi J, Hae Jin K, Yong-Wook P, et al. Biomarkers for discrimination between latent tuberculosis infection and active tuberculosis disease. *Elsevier: Journal of Infection*, 2016; xx, 1-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.010>.
- Etna M, Giacomini E, Severa M, Coccia E. 2014. Pro-and anti-inflammatory cytokines in tuberculosis: A two-edged sword in TB pathogenesis. *ELSEIVER*. 26: 543-551.
- Fachri, M., Hatta, M., Abadi, S., Santoso, S. S., Wikanningtyas, T. A., Syarifuddin, A., & Noviyanthi, R. A. (2018). Comparison of acid fast bacilli (AFB) smear for *Mycobacterium tuberculosis* on adult pulmonary tuberculosis (TB) patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and without type 2 DM. *Respiratory medicine case reports*, 23, 158-162
- Hassuna NA, El Feky M, Hussein AARM, Mahmoud MA, Idriss NK, et al. Interleukin-18 and interferon- $\gamma$  single nucleotide polymorphisms in Egyptian patients with tuberculosis. *PLOS ONE*, 2021. 16(1): e0244949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244949>
- Hu, Q., Hua, H., Zhou, L., & Zou, X. (2019). Association between interleukin-8–251A/T polymorphism and the risk of tuberculosis: A meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 48(5), 0300060520917877.
- Inomata S, Shijubo N, Kon S, Maeda M, Yamada G, Sato N, Abe S, Uede T. Circulating Interleukin-18 and osteopontin are useful to evaluate disease activity in patients with tuberculosis. *Cytokine*; 2005; 30: 203–11
- I Wayan Surudarma. 2016. *Regulas dan Fungsi Imunitas Diperantarai Sel T pada Infeksi Toksoplasma gondii*. Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
- Javan M, Nezhad A, Shahraki S, Safa A, Aali H. 2016. Cross-Talk Between the Immune System and Tuberculosis Pathogenesis; A Review with Emphasis on the Immune Based Treatment. *IJBSM*. 1(2): 40-7
- Kahwati, L. C., Feltner, C., Halpern, M., Woodell, C. L., Boland, E., Amick, H. R & Jonas, D. E. (2016). Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 316(9), 970-983.

- Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunol Rev.* 2018 Jan;281(1):138-153. doi: 10.1111/imr.12616. PMID: 29247988; PMCID: PMC7165732.
- Kellar K, Gehrke J, Weis S, Mahmutovic-Mayhew A, Davila B, Zajdowicz M, et al. 2011. Multiple Cytokines are Released When Blood from Patients with Tuberculosis is Stimulated with Mycobacterium Tuberculosis Antigens. *Plos One.* 6(11): 1-17
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Info Datin Tuberculosis. Kementerian Kesehatan RI. Jakarta.
- Kemenkes Republik Indonesia 2014. Profil kesehatan Indonesia tahun 2013, Jakarta- Indonesia.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: Tata laksana tuberkulosis. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013. p.1-80.
- Khusnul Mariyah & Zulkarnain. Patofisiologi penyakit infeksi tuberkulosis. Prosiding Biologi Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change Gowa, 08 November 2021.
- Kiazyk S, Ball TB. 2017. Latent Tuberculosis Infection: An Overview. *CDDR.* 43(3/4): 62-6
- Kivihya-Ndugga L, Van Cleeff M, Juma E, Kimwomi J, Githui W, Oskam L. et al. 2004. Comparison of PCR with the Routine Procedure for Diagnosis of Tuberculosis in a Population with High Prevalences of Tuberculosis and Human Immunodeficiency Virus. *Journal Of Clinical Microbiology.* 42(3): 1012-5
- Kuo Lo, P., Kanojia, D., Liu, X., Singh, U. P., Berger, F. G., Wang, Q., et al. (2012). CD49f and CD61 identify Her2/neu-induced mammary tumor initiating cells that are potentially derived from luminal progenitors and maintained by the integrin-TGF $\beta$  signaling. *Oncogene*, 2614–2626.
- Kusuma C 2007. Diagnostik tuberkulosis paru. *Sari Pediatri*, Vol 8, No 4,143-151.
- Lemeshow, s., hosmer, D.W., Klar, J & Lwanga, S.K. (1997). Besar sampel dalam penelitian Kesehatan. Jogjakarta: Gajahmada University Press.
- Mar'iyah, K., & Zulkarnain, Z. (2021, November). Patofisiologi penyakit infeksi tuberkulosis. In *Prosiding Seminar Nasional Biologi* (Vol. 7, No. 1, pp. 88-92).
- Marleni, L., Syafei, A., & Saputra, A. D. (2020). Hubungan antara Pengetahuan dan Jenis Kelamin dengan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Babulllmi Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan*, 12(1)
- Martino, M., Lodi, L., Galli, L., & Chiappini, E. 2019. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Frontiers in Pediatrics.* 7: 1-8

- Meliza Lasmaida Gultom. 2020. Karakteristik Penderita TB Paru di Puskesmas Balaijaya Kabupaten Rokan Hilir Tahun 2020. Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Santa Elisabeth Medan.
- Muslimah, D. D. L. (2019). Keadaan lingkungan fisik dan dampaknya pada keberadaan *Mycobacterium tuberculosis*: Studi di wilayah kerja Puskesmas Perak Timur Surabaya. *Jurnal kesehatan lingkungan*, 11(1), 26-34.
- Novick D, Kim S, Kaplanski G, Dinarello CA. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine. *Semin Immunol*. 2013; 25:439-448.
- Alhawaris, Nur Ahmad Tabri (2020). Risiko Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis* Pada Orang Yang Tinggal Serumah Dengan Penderita Tuberkulosis Di Makassar. Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia. *J. Ked. Mulawarman* Vol. 7 (1) Juni 2020
- Oshimori, N., & Fuchs, E. (2012). The Harmonies Played by TGF- $\beta$  in Stem Cell Biology. *Cell Stem Cell*, 751–764.
- Pai M, Behr M, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme C. et al. 2016. *Tuberculosis*. Macmillian Publishers. 2:1-23
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2021. Tuberkulosis, Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. 2021
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2016. Pedoman Tatalaksana TB Laten. Jakarta.
- PNPK. 2020. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK). Tata Laksana Tuberkulosis.
- Putu Gita Indraswari. 2020. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Reaktivasi Infeksi Tuberkulosis Laten. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.
- Rick M. Maizels. Chapter One – The multi-faceted roles of TGF- $\beta$  in regulation of immunity to infection. *Advances in Immunology*, 2021; Vol. 150: 1-42.
- Rifa'i M, Pramana A, Djati MS dkk. Signal Transduksi dan Sistem Petahanan Tubuh. dalam: Widodo, Sasmito Djati, eds. Buku ajar fisiologi. Malang: Galaxy Science; 2010. p. 1-6.
- Romero-Adrian TB, Leal-Montiel J, Fernández G, Valecillo A. Role of cytokines and other factors involved in the *Mycobacterium tuberculosis* infection. *World J Immunol* 2015; 5(1): 16-50. DOI: 10.5411/wji.v5.i1.16
- Sebastian W, et al. IL-18/IL-37/IP-10 signalling complex as apotential biomarker for discriminating active and latent TB. *PLOS ONE*. 14(12). 2019.
- Sebastian W, et al. Interleukin-18, functional IL-18 Receptor and IL-18 binding protein expression in active and latent tuberculosis. *Pathogens*, 2020. 9(6): 451.

- Silva, D.R., Muñoz-Torrico, M., Duarte, R., Galvão, T., Bonini, E.H., Arbex, F.F., Arbex, M.A., Augusto, V.M., Rabahi, M.F. and Mello, F.C.D.Q., 2018. Risk factors for tuberculosis: diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 44, pp.145-152.
- Singh M, Vaughn C, Sasaninia K, Yeh C, Mehta D, Khieran I, Venketaraman V. Understanding the Relationship between Glutathione, TGF- $\beta$ , and Vitamin D in Combating Mycobacterium tuberculosis Infections. *J Clin Med*. 2020 Aug 26;9(9):2757. doi: 10.3390/jcm9092757.
- Smeltzer. (2010). Brunner & Suddarth's Textbook of Medical-Surgical Nursing, Twelfth Edition, Volume 1. Lippincott Williams & Wilkins.
- Smeltzer. 2013. Keperawatan Medikal Bedah, Edisi 12. Jakarta; EGC
- Sunaryati, S. S. (2019). 14 Penyakit Paling Sering Menyerang dan Sangat Mematikan. Jogjakarta; FlashBooks.
- Syafa'ah, I & Yudhawati, R. 2019. Peran Imunitas Mukosa terhadap Infeksi Mycobacterium Tuberculosis. *Jurnal Respiras*. 2(2): 61-68
- Warsinske, H.C; Pienaar, E; Linderman, J.J; Mattila, J.T.; Kirschner, D.E. Deletion of TGF-1 Increases Bacterial Clearance by Cytotoxic T Cells in a Tuberculosis Granuloma Model. *Front. Immunol*. 2017, 8.
- WHO. 2018. Guidelines on The Management of Latent Tuberculosis Infection 2018. Geneva, Switzerland.
- WHO. 2020. WHO Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2021. WHO Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization.
- WHO. 2022. WHO Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: Prevention. WHO. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/who-operational-handbook-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment>
- Xia Q, Huiqing W, Ying T, Xiaojuan S, Long G, Dezhi M. 2020. Is Interleukin-2 an Optimal Marker for Diagnosing Tuberculosis Infection? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Medicine*. 52(7): 376-85.
- Yue, X; Shan, B Lasky, J.A.TGF- $\beta$ : Titanof Lung Fibrogenesis. *Curr. Enzym. Inhib*. 2010,6, 67–77.
- Zahra Toosi & Jerrold J. Ellner. Short Analytical Review: The Role of TGF- $\beta$  in the Pathogenesis of Human Tuberculosis. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1998; 87(2): 107-114.



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

## FORMULIR PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN (PSP)

### PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN

Saya dr. Verliyanti berasal dari Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan ini meminta bapak/ibu untuk ikut berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian saya yang berjudul **“Analisis Kadar Interleukin 18 (IL-18) dan Transforming Growth Factor - beta (TGF-beta) pada Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten, dan Kontrol Sehat”**

Penelitian ini bertujuan untuk mencari penanda diagnostik untuk tuberkulosis laten/aktif dan penelitian ini akan banyak memberi manfaat langsung kepada bapak/ibu, karena dengan penelitian ini akan di ketahui penanda untuk tuberkulosis laten/aktif hanya dengan pengambilan darah saja sehingga nantinya tidak diperlukan lagi banyak pemeriksaan untuk penentuan/membedakan kedua penyakit tersebut.

Tuberkulosis laten adalah infeksi TBC yang tidak bergejala, meskipun terinfeksi tapi tidak menunjukkan gejala berupa batuk yang umum pada penderita tuberkulosis. Kondisi tuberkulosis laten di pengaruhi oleh respon imun yang tahan terhadap infeksi bakteri. Risiko tinggi TB laten adalah orang yang tinggal serumah dengan penderita TB, anak-anak dan orang dengan sistem imun yang rendah. Meski tidak merasakan gejala TB, seseorang dengan infeksi perlu melakukan perawatan ke dokter karena untuk mencegah aktifnya infeksi bakteri TBC. Penentuan penyakit tuberkulosis laten ini dapat di diagnosa dengan cepat nantinya dapat mencegah morbiditas/kesakitan menjadi tuberkulosis aktif.

Partisipasi bapak/ibu sangat kami butuhkan, diawal penelitian kami akan melakukan wawancara kepada bapak/ibu, kemudian kami akan melakukan pengambilan darah sebanyak 10 cc untuk pemeriksaan Kadar Interleukin 18 (IL-18), Transforming Growth Factor - beta (TGF- $\beta$ ) dan IGRA yang akan diambil oleh petugas laboratorium untuk kelompok TB laten, aktif, dilanjutkan dengan pemeriksaan foto thorax. Untuk lokasi pengambilan darah vena, dilakukan di daerah lengan. Apabila nantinya terjadi risiko berupa efek samping akibat pengambilan darah (misalnya berupa bengkak), maka bapak/ibu akan mendapatkan tanggungan semua biaya pengobatan dan perawatan yang dibutuhkan sampai pulih. Efek samping yang terjadi sangat ringan, kemungkinan muncul efek samping yang ringan seperti bengkak di daerah tempat pengambilan darah.

Semua biaya yang timbul dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti. Sebagai kompensasi bapak/ibu akan menerima uang transport sebesar Rp. 100.000,- yang bermanfaat bagi bapak/ibu. Perlu kami sampaikan, apapun hasil dari pengukuran ini tidak akan kami bocorkan ke orang lain atau pihak manapun tanpa persetujuan dari bapak/ibu, Hasil penelitian ini akan kami seminarkan dengan tetap menjaga kerahasiaan, dan hak subjek tetap kami jaga serta rahasiakan. Bapak/Ibu bebas menolak ikut dalam penelitian ini.

Sebelum menandatangani formulir izin ini, perlu diketahui bahwa; bapak/ibu mempunyai hak berpartisipasi dalam penelitian ini dengan dasar kerahasiaan dijamin, bapak/ibu berhak sewaktu-waktu untuk menarik izin dari partisipasi kapanpun sebelum penelitian berakhir tanpa menyebabkan berubahnya kualitas pelayanan dokter. Bapak/Ibu bebas menolak ikut dalam penelitian ini. Bila memutuskan untuk berhenti berpartisipasi, tak seorangpun boleh memaksa untuk berubah pikiran dan tak seorangpun boleh melakukan tindakan diskriminasi apapun terhadap bapak/ibu. Namun bila bapak/ibu tidak mengikuti dan memenuhi prosedur yang diberikan oleh peneliti, keikutsertaan anda dalam penelitian ini akan berakhir.

Jika bapak/ibu menyetujui untuk ikut maka kami harapkan agar bapak/ibu harus mengikuti protokol penelitian sampai selesai. Jika ada sesuatu hal yang ingin ditanyakan atau masalah yang terjadi yang berhubungan dengan penelitian ini, silahkan menghubungi saya ; dr. Verliyanti, beralamat di BTP Blok M No 351, Kecamatan Tamalanrea, Kota Makassar, 90246, HP : 081260228555



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

**FORMULIR PERSETUJUAN SETELAH  
PENJELASAN**

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama: .....

Umur: .....

Alamat: .....

setelah mendengar/membaca dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan, manfaat, dan apa yang akan dilakukan pada penelitian ini, menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian ini secara sukarela tanpa paksaan.

Saya tahu bahwa keikutsertaan saya ini bersifat sukarela tanpa paksaan, sehingga saya bisa menolak ikut atau mengundurkan diri dari penelitian ini. Saya berhak bertanya atau meminta penjelasan pada peneliti bila masih ada hal yang belum jelas atau masih ada hal yang ingin saya ketahui tentang penelitian ini.

Saya juga mengerti bahwa semua biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan penelitian ini, akan ditanggung oleh peneliti. Saya percaya bahwa keamanan dan kerahasiaan data penelitian akan terjamin dan saya dengan ini menyetujui semua data saya yang dihasilkan pada penelitian ini untuk disajikan dalam bentuk lisan maupun tulisan.

Dengan membubuhkan tandatangan saya di bawah ini, saya menegaskan keikutsertaan saya secara sukarela dalam studi penelitian ini.

|                 | <b>Nama</b> | <b>Tanda tangan</b> | <b>Tgl/Bln/Thn</b> |
|-----------------|-------------|---------------------|--------------------|
| Responden ..... | .....       | .....               | .....              |
| /Wali .....     | .....       | .....               | .....              |
| Saksi .....     | .....       | .....               | .....              |

(Tanda Tangan Saksi diperlukan hanya jika Partisipan tidak dapat memberikan consent/persetujuan sehingga menggunakan wali yang sah secara hukum, yaitu untuk partisipan berikut:

1. Berusia di bawah 18 tahun
2. Usia lanjut
3. Gangguan mental
4. Pasien tidak sadar
5. Dan lain-lain kondisi yang tidak memungkinkan memberikan persetujuan

**Penanggung jawab penelitian :**

Nama : dr. Verliyanti  
Alamat : BTP Blok M No 351, Makassar  
Hp : 081260228555

**Penanggung jawab medis :**

Nama : dr. Verliyanti  
Alamat : BTP Blok M No 351, Makassar  
Hp : 081260228555



### **REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 415/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2023

Tanggal: 23 Juni 2023

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

|                                       |                                                                                                                                                        |                                                                      |                           |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| No Protokol                           | UH23050338                                                                                                                                             | No Sponsor                                                           |                           |
| Peneliti Utama                        | <b>dr. Verliyanti</b>                                                                                                                                  | Sponsor                                                              |                           |
| Judul Peneliti                        | Analisis Kadar Interleukin 18 (IL-18) dan Transforming Growth Factor - beta (TGF-beta) pada Tuberkulosis Aktif, Tuberkulosis Laten, dan Individu Sehat |                                                                      |                           |
| No Versi Protokol                     | <b>1</b>                                                                                                                                               | Tanggal Versi                                                        | <b>23 Mei 2023</b>        |
| No Versi PSP                          | <b>1</b>                                                                                                                                               | Tanggal Versi                                                        | <b>23 Mei 2023</b>        |
| Tempat Penelitian                     | RS Universitas Hasanuddin Makassar                                                                                                                     |                                                                      |                           |
| Jenis Review                          | <input type="checkbox"/> Exempted<br><input checked="" type="checkbox"/> Expedited<br><input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal                       | Masa Berlaku<br><b>23 Juni 2023</b><br>sampai<br><b>23 Juni 2024</b> | Frekuensi review lanjutan |
| Ketua KEP Universitas Hasanuddin      | Nama<br><b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>                                                                                              | Tanda tangan                                                         |                           |
| Sekretaris KEP Universitas Hasanuddin | Nama<br><b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>                                                                                           | Tanda tangan                                                         |                           |

**Kewajiban Peneliti Utama:**

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



## MASTER TABEL PENELITIAN

| No | No. Sampel | Nama    | Umur | JK | Status   | Keluhan                        | Rontgen                        | TCM          | IGRA | IL-18 | TGF- $\beta$ |
|----|------------|---------|------|----|----------|--------------------------------|--------------------------------|--------------|------|-------|--------------|
| 1  | A1         | Tn. AL  | 63   | L  | TB Aktif | Batuk, Sesak                   | TB paru aktif luas             | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 25.196       |
| 2  | A2         | Tn. SF  | 41   | L  | TB Aktif | Batuk, Sesak, Nyeri dada kanan | TB paru duplex aktif           | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 12.591       |
| 3  | A3         | Tn ABD  | 50   | L  | TB Aktif | Batuk, Meriang, suara serak    | TB paru duplex aktif           | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 35.697       |
| 4  | A4         | Tn. ASR | 27   | L  | TB Aktif | Batuk berdarah, Sesak          | TB paru duplex aktif lesi luas | RIF Sensitif |      | 27.51 | 13.172       |
| 5  | A5         | Tn. HZ  | 27   | L  | TB Aktif | Batuk, Nyeri dada, Pusing      | TB paru aktif                  | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 9.566        |
| 6  | A6         | Tn. UD  | 61   | L  | TB Aktif | Batuk, Banyak lendir, Sesak    | TB paru aktif lesi minimal     | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 32.355       |
| 7  | A7         | Tn. SW  | 29   | L  | TB Aktif | Batuk                          | TB paru aktif                  | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 12.918       |
| 8  | A8         | Ny. RSM | 30   | P  | TB Aktif | Batuk                          | TB paru aktif                  | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 20.201       |
| 9  | A9         | Tn. JM  | 54   | L  | TB Aktif | Batuk, Sesak                   | TB paru aktif lesi luas        | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 5.698        |
| 10 | A10        | Ny. NC  | 21   | P  | TB Aktif | Batu dahak, Keringat malam     | TB paru aktif                  | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 12.61        |
| 11 | A11        | Tn. MD  | 58   | L  | TB Aktif | Batuk, Suara hilang            | TB paru aktif lesi minimal     | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 5.771        |
| 12 | A12        | Tn MLY  | 45   | L  | TB Aktif | Batuk, Sesak                   | TB paru duplex aktif lesi luas | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 5.394        |
| 13 | A13        | Nn. FAJ | 24   | P  | TB Aktif | Batuk, Sesak, Nyeri dada kanan | TB paru duplex aktif lesi luas | RIF Sensitif |      | 15.8  | 5.394        |
| 14 | A14        | Tn. MU  | 37   | L  | TB Aktif | Batuk, Sesak, Susah tidur      | TB paru aktif lesi minimal     | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 6.146        |
| 15 | A15        | Tn. RM  | 19   | L  | TB Aktif | Batuk, Sesak                   | TB paru aktif                  | RIF Sensitif |      | < 5,8 | 6.626        |

|    |     |         |    |   |          |                                 |                                  |              |         |         |        |
|----|-----|---------|----|---|----------|---------------------------------|----------------------------------|--------------|---------|---------|--------|
| 16 | A16 | Nn. MRD | 22 | P | TB Aktif | Batuk                           | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 5.394  |
| 17 | A19 | Tn. ZKD | 34 | L | TB Aktif | Batuk darah                     | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | 14.9    | 5.394  |
| 18 | A20 | Tn. MIK | 59 | L | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 5.394  |
| 19 | A21 | Tn. ZAW | 64 | L | TB Aktif | Batuk, Banyak lendir, Sesak     | TB paru aktif lesi minimal       | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 22.42  |
| 20 | A22 | Ny. UMF | 29 | P | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB paru duplex aktif lesi luas   | RIF Sensitif |         | 23.794  | 37.021 |
| 21 | A23 | Tn. AA  | 22 | L | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 42.601 |
| 22 | A24 | Tn. MSP | 18 | L | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | 15.6    | 40.062 |
| 23 | A25 | Tn. MAR | 21 | L | TB Aktif | Batuk                           | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 44.419 |
| 24 | A26 | Ny. AIS | 20 | P | TB Aktif | Batuk                           | TB paru aktif lesi minimal       | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 16.919 |
| 25 | A27 | Ny. RAT | 40 | P | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB paru duplex aktif lesi luas   | RIF Sensitif |         | 15.8    | 29.579 |
| 26 | A28 | Tn. AIL | 40 | L | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB milier                        | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 15.327 |
| 27 | A29 | Ny. ROS | 45 | P | TB Aktif | Batuk, Sesak, Sakit tenggorokan | TB paru duplex aktif lesi luas   | RIF Sensitif |         | 756.482 | 25.217 |
| 28 | A30 | Tn. RIS | 42 | L | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 13.159 |
| 29 | A31 | Tn. MHR | 48 | L | TB Aktif | Batuk, Badan lemas              | TB paru duplex aktif lesi luas   | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 17.876 |
| 30 | A32 | Tn. SRF | 34 | L | TB Aktif | Batuk, Sesak                    | TB paru aktif                    | RIF Sensitif |         | < 5,8   | 45.4   |
| 31 | L1  | Ny. HAS | 40 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan               | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal |              | Positif | < 5,8   | 9.518  |
| 32 | L2  | Ny. SWN | 45 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan               | Corakan Bronchovaskular Paru     |              | Positif | < 5,8   | 16.6   |

|    |     |         |    |   |          |                   |                                                 |  |         |        |        |
|----|-----|---------|----|---|----------|-------------------|-------------------------------------------------|--|---------|--------|--------|
|    |     |         |    |   |          |                   | Dalam Batas Normal                              |  |         |        |        |
| 33 | L3  | ny. MLN | 46 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 12.778 |
| 34 | L4  | Tn. JF  | 27 | L | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 7.148  |
| 35 | L5  | Tn. AWD | 30 | L | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 5.916  |
| 36 | L6  | Ny. EMW | 28 | P | TB Laten | Susah tidur       | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 8.261  |
| 37 | L7  | Tn. AGU | 28 | L | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | 10.087 | 10.115 |
| 38 | L8  | Tn. RUD | 48 | L | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 19.961 |
| 39 | L10 | Ny. IR  | 35 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 19.912 |
| 40 | L11 | Tn. MUH | 44 | L | TB Laten | Tidak ada keluhan | Corakan Bronchovaskular Paru Dalam Batas Normal |  | Positif | < 5,8  | 6.886  |
| 41 | L12 | Ny. HAJ | 49 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Cardiomegali                                    |  | Positif | < 5,8  | 6.321  |
| 42 | L13 | Nn. AME | 18 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 22.872 |
| 43 | L14 | Ny. NM  | 30 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal         |  | Positif | < 5,8  | 5.394  |
| 44 | L15 | Tn. MIA | 26 | L | TB Laten | Tidak ada keluhan | Cardiomegali, Vaskuler Paru Dalam Batas Normal  |  | Positif | < 5,8  | 11.914 |
| 45 | L16 | Nn. ND  | 19 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal                |  | Positif | < 5,8  | 5.394  |
| 46 | L17 | Tn. IV  | 26 | L | TB Laten | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal                |  | Positif | < 5,8  | 5.394  |
| 47 | L18 | Ny. IMR | 46 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal                |  | Positif | 15.8   | 11.414 |
| 48 | L19 | Ny. HI  | 52 | P | TB Laten | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal                |  | Positif | < 5,8  | 12.934 |

|    |     |         |    |   |                |                   |                                         |  |         |       |        |
|----|-----|---------|----|---|----------------|-------------------|-----------------------------------------|--|---------|-------|--------|
| 49 | L20 | Ny. STK | 33 | P | TB Laten       | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Positif | < 5,8 | 6.885  |
| 50 | L21 | Tn. AFR | 30 | L | TB Laten       | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Positif | < 5,8 | 7.343  |
| 51 | L22 | Ny. MWR | 62 | P | TB Laten       | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Positif | < 5,8 | 11.887 |
| 52 | L23 | Ny. ML  | 29 | P | TB Laten       | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Positif | < 5,8 | 15.577 |
| 53 | L24 | Tn. WY  | 30 | L | TB Laten       | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Positif | < 5,8 | 29.568 |
| 54 | L25 | Tn. KAI | 20 | L | TB Laten       | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal |  | Positif | < 5,8 | 18.219 |
| 55 | L26 | Yn. IML | 50 | L | TB Laten       | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Positif | 16.5  | 55.042 |
| 56 | S1  | Ny. DL  | 37 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 14.527 |
| 57 | S2  | Ny. YP  | 33 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 8.999  |
| 58 | S4  | Ny. HF  | 32 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 6.399  |
| 59 | S6  | Tn. HYT | 30 | L | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 19.742 |
| 60 | S8  | Ny. MOD | 34 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 13.349 |
| 61 | S9  | Ny. PTC | 35 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 9.78   |
| 62 | S10 | Ny. TIA | 30 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 6.529  |
| 63 | S11 | Ny. UTN | 34 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 8.48   |
| 64 | S12 | Ny. RN  | 28 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal |  | Negatif | < 5,8 | 23.018 |
| 65 | S13 | Ny. SK  | 32 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 9.949  |

|    |     |         |    |   |                |                   |                                         |  |         |       |        |
|----|-----|---------|----|---|----------------|-------------------|-----------------------------------------|--|---------|-------|--------|
| 66 | S14 | Ny. AY  | 29 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 10.886 |
| 67 | S15 | Ny. MM  | 31 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 13.313 |
| 68 | S16 | Ny. IRT | 34 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 23.346 |
| 69 | S17 | Ny. NIK | 29 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 15.323 |
| 70 | S18 | Ny. AGN | 39 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 10.415 |
| 71 | S19 | Ny. NFI | 39 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 6.633  |
| 72 | S20 | Ny. TN  | 38 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 15.224 |
| 73 | S22 | Nn. C   | 35 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 5.394  |
| 74 | S23 | Ny. NT  | 31 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 7.279  |
| 75 | S24 | Tn. WL  | 30 | L | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 5.394  |
| 76 | S25 | Ny. SF  | 32 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 5.394  |
| 77 | S26 | Ny. SHL | 49 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Bronchovaskuler Paru Dalam Batas Normal |  | Negatif | < 5,8 | 5.394  |
| 78 | S27 | Ny. SR  | 45 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 8.927  |
| 79 | S28 | Ny. NH  | 23 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 17.097 |
| 80 | S29 | Ny. MO  | 63 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 9.957  |
| 81 | S30 | Ny. KIR | 54 | P | Individu Sehat | Tidak ada keluhan | Cor dan Pulmo Dalam Batas Normal        |  | Negatif | < 5,8 | 11.599 |

## BIODATA PENELITI UTAMA

### A. Identitas Diri

|   |                             |                                                                          |
|---|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Nama Lengkap (dengan gelar) | dr. Verliyanti                                                           |
| 2 | Tempat dan Tanggal Lahir    | Banjar Agung, 29 September 1983                                          |
| 3 | E-mail                      | <a href="mailto:Verliyanti1983@gmail.com">Verliyanti1983@gmail.com</a>   |
| 4 | Alamat Rumah                | Jl. Pagar Alam No 173, Segalamider, Tanjung Karang Barat, Bandar Lampung |
| 5 | Nomor Telepon/HP            | 0821 6022 8555                                                           |
| 6 | Status                      | Menikah                                                                  |

### B. Riwayat Pendidikan

| No | Strata                | Institusi                                                                   | Tempat         | Tahun Lulus     |
|----|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| 1  | SD                    | SD Negeri 2 Tunggal Warga                                                   | Tulang Bawang  | 1995            |
| 2  | SMP                   | SLTP Negeri 3 Banjar Agung                                                  | Tulang Bawang  | 1998            |
| 3  | SMA                   | SMU Al-Kautsar                                                              | Bandar Lampung | 2001            |
| 4  | S1                    | Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati                                  | Bandar Lampung | 2006            |
| 5  | Dokter                | Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati                                  | Bandar Lampung | 2019            |
| 6  | Spesialis (sementara) | Departemen Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin | Makassar       | 2020 - sekarang |