

Manajemen Tuberkulosis

TERKINI, MULTIDISIPLIN DAN KOMPREHENSIF

EDITOR
ALFIAN NUR ROSYID
AFIF NURUL HIDAYATI
ROBBY NURHARIANSYAH
ARIEF BAKHTIAR
AZRIL OKTA ARDHIANSYAH
MUHAMMAD AMIN
NASRONUDIN

Manajemen Tuberkulosis Terkini, Multidisiplin dan Komprehensif

EDITOR : Alfian Nur Rosyid, Afif Nurul Hidayati, Robby Nurhariansyah,
Arief Bakhtiar, Azriel Okta Ardhiansyah, Muhammad Amin, Nasronudin

ISBN: 978-602-473-694-1

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Djaiful, Riyanto, Tohir, Catur, Roy, Bagus)
Desain Sampul (Erie Febrianto)
AUP (1051/04.21 – OC399/12.20)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

Manajemen Tuberkulosis

TERKINI, MULTIDISIPLIN DAN KOMPREHENSIF

EDITOR

ALFIAN NUR ROSYID, dr., Sp.P(K), FASPR, FCCP

Dr. AFIF NURUL HIDAYATI, dr., SpKK(K), FINS-DV, FAADV

ROBBY NURHARIANSYAH, dr., Sp.A

ARIEF BAKHTIAR, dr., Sp.P(K), FAPSR

AZRIL OKTA ARDHIANSYAH, dr., Sp.B(K)Onk, FINACS

Prof. Dr. MUHAMMAD AMIN, dr., Sp.P(K), FISR

Prof. Dr. NASRONUDIN, dr., Sp.PD, K-PTI, FINASIM



Daftar Isi

Sambutan Rektor Universitas Airlangga.....	v
Sambutan Direktur Rumah Sakit.....	vii
Kata Pengantar	ix
Prakata	xi
Prolog	1

Bagian 1

DASAR TUBERKULOSIS

Bab 1	KOMITMEN GLOBAL DAN NASIONAL DALAM PENANGGULANGAN TUBERKULOSIS	9
	<i>Imran Pambudi</i>	
Bab 2	IMUNOPATOGENESIS GEJALA SISTEMIK PADA TUBERKULOSIS.....	48
	<i>Resti Yudhawati, Faradila Nur Aini</i>	
Bab 3	DIAGNOSIS LABORATORIUM MIKROBIOLOGIS MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX.....	65
	<i>Eko Budi Koendhori, Deby Kusumaningrum, Pepy Dwi Endraswari, Ni Made Mertaniasih</i>	

Imunopatogenesis Gejala Sistemik pada Tuberkulosis

Resti Yudhawati, Faradila Nur Aini

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Tuberkulosis merupakan salah satu masalah kesehatan utama di dunia yang merupakan salah satu penyebab kematian jutaan orang setiap tahun di seluruh dunia setelah *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). WHO memperkirakan sepertiga dari populasi dunia telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Lee, 2015).

Insiden tuberkulosis dilaporkan meningkat secara drastis pada dekade terakhir di seluruh dunia. Secara global pada tahun 2016 terdapat 10,4 juta kasus insiden tuberkulosis yang setara dengan 120 kasus per 100.000 penduduk. Sebanyak 45% kejadian tuberkulosis diperkirakan terjadi di Kawasan Asia Tenggara, dimana Indonesia merupakan salah satu di dalamnya. Lima negara dengan insiden kasus tertinggi adalah India, China, Indonesia, Philipina, dan Pakistan. Jumlah kasus tuberkulosis baru di Indonesia sebanyak 420.994 kasus pada tahun 2017 (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Gejala utama pasien tuberkulosis paru yaitu batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur bercak darah, batuk darah, sesak napas, dan nyeri dada.

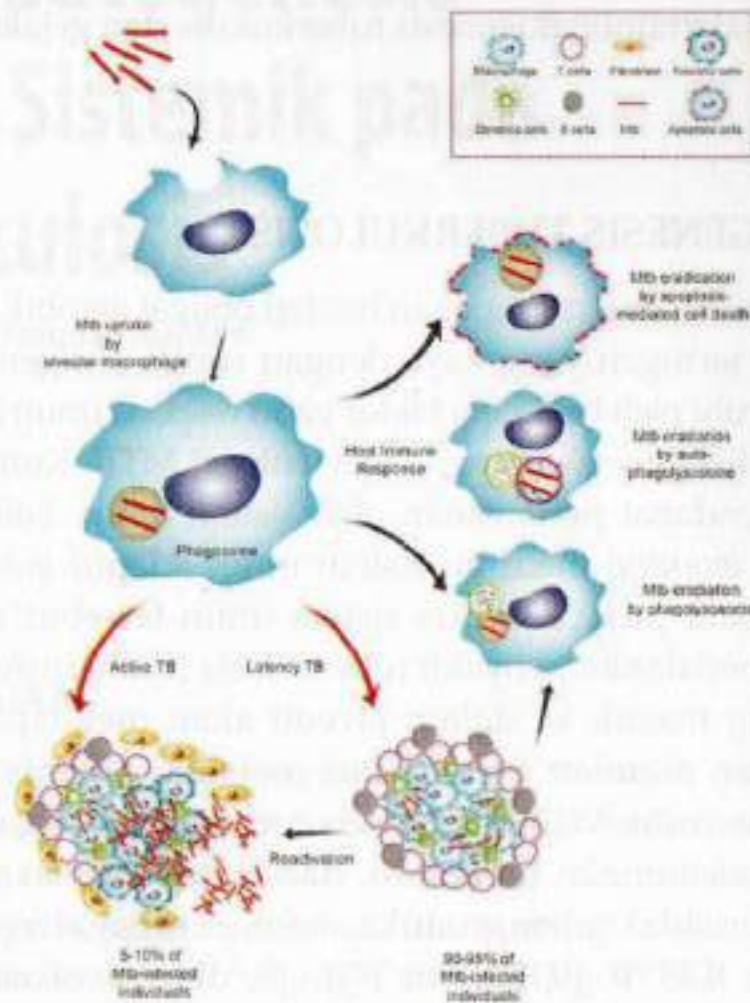
Gejala lain yang menyertai adalah demam, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, dan berkeringat malam hari tanpa kegiatan berat. Hal ini merupakan manifestasi sistemik dari penyakit tuberkulosis. Manifestasi sistemik tersebut erat kaitannya dengan proses perjalanan penyakit tuberkulosis (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Berikut akan dibahas mengenai imunopatogenesis tuberkulosis dan gejala sistemik pada tuberkulosis.

IMUNOPATOGENESIS TUBERKULOSIS

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri obligat aerobik yang memiliki preferensi pada jaringan yang kaya dengan suplai oksigen. Daya hancur bakteri dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu respons imun inang, keadaan gizi inang, kondisi genetik inang, dan virulensi MTB. Kuman MTB yang masuk akan mendapat perlawanan oleh sistem imun, baik sistem imun alamiah (*innate immunity*) maupun sistem imun adaptif (*adaptive immunity*). Interferon merupakan produk kedua sistem imun tersebut yang berperan penting dalam perjalanan penyakit tuberkulosis (Romero-Adrian, 2015).

MTB yang masuk ke dalam alveoli akan mendapat perlawanan dari sistem imun alamiah dan adaptif melalui mekanisme fagositosis oleh makrofag alveolar. Makrofag tersebut mempunyai tiga fungsi utama, yaitu memproduksi enzim proteolitik dan metabolit lain yang memiliki efek mikobakterisidal, memproduksi sitokin sebagai reaksi terhadap MTB (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β), dan membantu memproses serta menyajikan antigen terhadap limfosit T. Sebagian MTB akan dibunuh oleh makrofag melalui mekanisme *apoptosis-mediated cell death* atau melalui *autophagolysosome*, tetapi sebagian MTB lain tidak mati dan malah akan bereplikasi di dalam makrofag. Terdapat dua fase yang dapat terjadi yaitu fase laten TB dan fase aktif TB. Fase laten TB terjadi ketika jumlah bakteri pada fokus infeksi dibatasi oleh granuloma. Granuloma merupakan mekanisme pertahanan utama yang terutama terdiri atas makrofag dan sel-T. Enkapsulasi oleh granuloma juga dipengaruhi oleh kalsium dan kalsifikasi serta terjadi nekrosis yang menurunkan pasokan nutrisi dan oksigen, sehingga terjadi kematian MTB. Akan tetapi sering kali MTB tidak seluruhnya mati. Sebagian MTB tetap hidup dan bertahan dalam bentuk dorman. Infeksi MTB yang terlokalisasi granuloma ini sering tidak menimbulkan gejala klinis dan bisa bertahan dalam waktu yang lama. Fase aktif TB terjadi ketika tidak terbentuk granuloma atau terjadi

perubahan sistem imun yang menyebabkan kerusakan granuloma. MTB akan menyebar secara hematogen dan limfogen sehingga menyebabkan penyakit dan menimbulkan manifestasi klinis. Patogenesis TB tersebut tercantum pada gambar 1 berikut (Yuk and Jo, 2014).



Gambar 2.1 Patogenesis TB (Yuk and Jo, 2014).

Pada tahap awal, makrofag alveolar dan sel fagositik lain melakukan opsonifikasi agar MTB dapat difagosit. Sitokin diproduksi sel-sel yang terlibat dalam reaksi imun alamiah dan reaksi imun adaptif seperti sel makrofag alveolar, sel neutrophil, sel NK, sel fagosit lain, dan sel limfosit T. Sitokin adalah molekul yang bekerja dengan cara parakrin yang mempunyai efek sebagai mediator dan regulator reaksi imun (D'Attilio *et al.*, 2018).

MTB atau produk MTB memberi stimulasi pada makrofag, monosit, sel dendritik, dan sel limfosit T untuk menginduksi produksi sitokin. Sitokin tipe I merupakan sitokin proinflamasi antara lain TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ , IL-12, dan sitokin lain. Sitokin tersebut berperan dalam membunuh MTB secara langsung atau berperan dalam pembentukan granuloma yang

tampak pada gambar 2 (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*) merupakan sitokin proinflamatori yang diproduksi oleh makrofag dan sel T limfosit di tempat pusat sakit. TNF- α memiliki fungsi *chemoattractant*, yaitu menginduksi kedatangan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk memfagosit kuman. Sitokin ini juga menstimulasi sel inflamasi pada sel endotel vascular sehingga dapat terjadi proses diapedesis fagosit, limfosit, dan sel lain ke sumber infeksi. Hal ini berperan penting pada pembentukan granuloma. TNF- α juga akan merangsang makrofag kembali untuk mensekresi kemokin yang lebih banyak lagi serta TNF- α dapat beredar secara sistemik (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002; Lin *et al.*, 2007).

IL-1 β merupakan sitokin proinflamasi kedua yang terlibat dalam respon host terhadap MTB. Sebagaimana TNF- α , IL-1 β utamanya diproduksi oleh monosit, makrofag dan sel-sel dendritik. Pada pasien tuberkulosis, IL-1 β diproduksi dalam jumlah yang berlebihan pada tempat sakit. IL-1 β berperan dalam pembentukan granuloma. Jumlahnya juga meningkat pada kasus pleuritis TB (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

IL-6 memiliki 2 peran yaitu sebagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Terdapat penelitian yang menyatakan IL-6 memiliki peran proinflamatori yang protektif terhadap kuman MTB. Sitokin ini diproduksi di awal infeksi kuman TB. IL-6 juga dapat berperan sebagai antiinflamasi karena menghambat produksi TNF- α dan IL-1 β sehingga justru meningkatkan pertumbuhan MTB (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

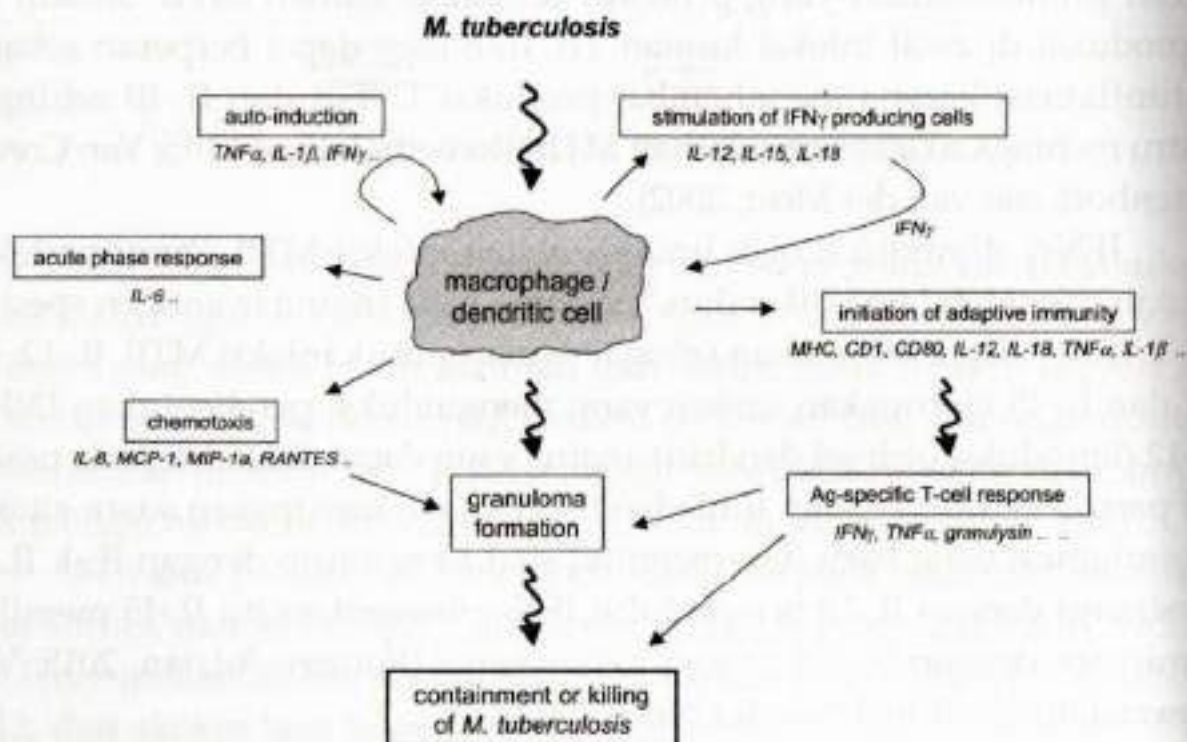
IFN- γ diproduksi oleh limfosit akibat infeksi MTB. Peran protektif sitokin ini sudah lama diketahui, terutama pada imunitas antigen spesifik sel T. IFN- γ dapat digunakan sebagai marker untuk infeksi MTB. IL-12, IL-18, dan IL-15 merupakan sitokin yang menginduksi pembentukan INF- γ . IL-12 diproduksi oleh sel dendritik matur yang dapat dideteksi pada pasien TB paru, Pleuritis TB, dan limfadenitis TB. IL-18 merupakan suatu sitokin proinflamasi yang baru dan memiliki sifat yang mirip dengan IL-1. IL-18 berinteraksi dengan IL-12 penginduksi IFN- γ . Sementara itu IL-15 memiliki kemiripan dengan IL-2 dari segi aktivitasnya (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

Sebagai mekanisme keseimbangan, tubuh juga memproduksi sitokin tipe II yang merupakan sitokin anti inflamasi. Sitokin anti inflamasi

mencegah ikatan antara sitokin dengan reseptor seluler, sehingga menghambat proses transduksi sinyal lebih lanjut. Terdapat 3 jenis sitokin antiinflamasi yang menghambat produksi atau efek dari sitokin proinflamasi yaitu IL-10, TGF- β (*Transforming Growth Factor β*), dan IL-4 (Romero-Adrian, 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002).

IL-10 adalah sitokin yang diproduksi oleh makrofag setelah memfagositosis MTB dan Limfosit T reaktif-MTB. IL10 menghambat kerja sitokin proinflamasi dengan cara menekan produksi IFN- γ , TNF- α dan IL-12. TGF- β diproduksi oleh sel dendritik dan monosit setelah teraktivasi MTB sebagai imunitas protektif terhadap MTB. Mekanisme kerja TGF- β pada sel T yakni menghambat produksi IFN- γ dan pada makrofag yakni menghambat APC (*Antigen Presenting Cell*), menghambat pembentukan sitokin proinflamasi dan deposisi kolagenase makrofag, dan matriks kolagen. IL-4 mensupresi produksi IFN- γ dan aktivasi makrofag sehingga meningkatkan jumlah bakteri, mempengaruhi progresif penyakit, dan reaktivasi infeksi laten (Romero-Adrian 2015; Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer 2002; Jacobs *et al.*, 2016).

Kemotaktik sitokin (kemokin) bertugas dalam pengumpulan sel-sel inflamasi pada tempat sumber infeksi. Sekitar 40 kemokin dan 16 reseptor kemokin telah berhasil diidentifikasi. Sejumlah kemokin telah diteliti dalam infeksi TB diantaranya adalah peranan IL-8, MCP1, dan RANTES.



Gambar 2.2 Imunopatogenesis TB (Van Crevel, Ottenhoff, and Van der Meer, 2002)

Pada saat fagositosis MTB, makrofag menghasilkan IL-8. IL-8 diketahui berperan dalam penarikan netrofil, limfosit T dan kemungkinan juga monosit. *Monosit Chemoattractant Protein 1* (MCP1) diproduksi dan bekerja pada monosit dan makrofag. Pada binatang pengerat yang mengalami defisiensi MCP-1 terjadi penghambatan formasi granuloma dan menekan produksi sitokin tipe Th-1. RANTES diproduksi oleh beragam sel dan dapat berikatan dengan beragam reseptor. Kemotaktik sitokin ini turut berperan dalam pembentukan granuloma sebagaimana pada gambar 2 (Van Crevel, Hienhoff, and Van der Meer, 2002; Sadek *et al.*, 1998).

IMUNOPATOGENESIS MANIFESTASI GEJALA SISTEMIK

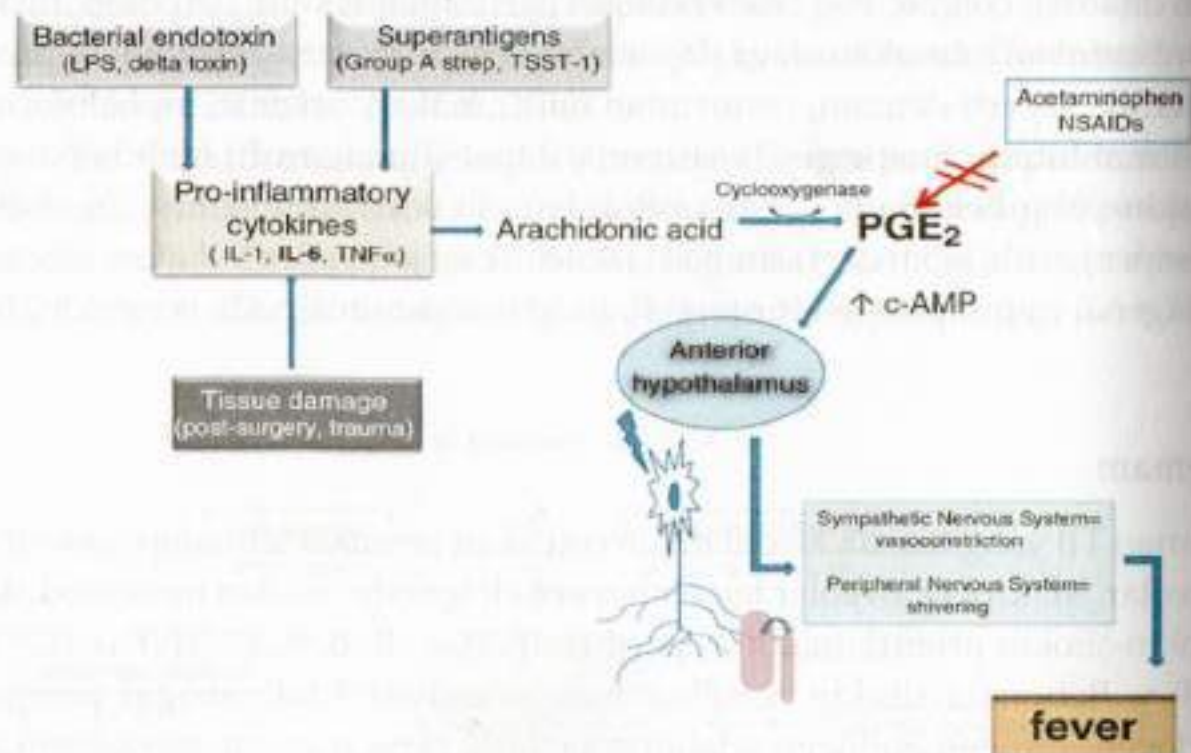
Sitokin berperan penting dalam imunoregulator terhadap proses infeksi. Jumlahnya yang berlebih justru dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan disfungsi organ. Pada tuberkulosis paru, sitokin yang berperan dalam pembentukan granuloma juga dapat mempengaruhi terjadinya gejala-gejala sistemik, seperti demam, penurunan nafsu makan, anemia, hipoalbumin, dan malnutrisi. Suatu gejala sistemik dapat dipengaruhi oleh beberapa sitokin yang bekerja berkesinambungan. Sitokin yang sama juga dapat mempengaruhi lebih dari satu gejala sistemik tersebut. Berikut akan dibahas mengenai imunopatogenesis terjadinya gejala sistemik pada penyakit TB.

Demam

Kuman TB yang masuk ke dalam alveoli akan bereaksi terhadap makrofag alveolar. Makrofag alveolar tersebut menjadi teraktivasi dan memproduksi sitokin-sitokin proinflamatori seperti IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α TGF- β , IFN- γ . Beberapa sitokin tersebut juga memiliki sifat sebagai pirogen endogen. Pirogen endogen adalah substansi yang mampu menyebabkan demam yang berasal dari dalam tubuh host. Pirogen tersebut diklasifikasikan menjadi pirogen endogen utama, dan pirogen endogen minor. TNF- α , IL-1 β dan IL-6 merupakan pirogen endogen utama. Pirogen endogen minor antara lain IL-8, TNF- β , MIP- α , MIP- β , IFN- α , IFN- β , dan IFN- γ (Lin *et al.*, 2007; Leon, 2002; Stenger, 2005).

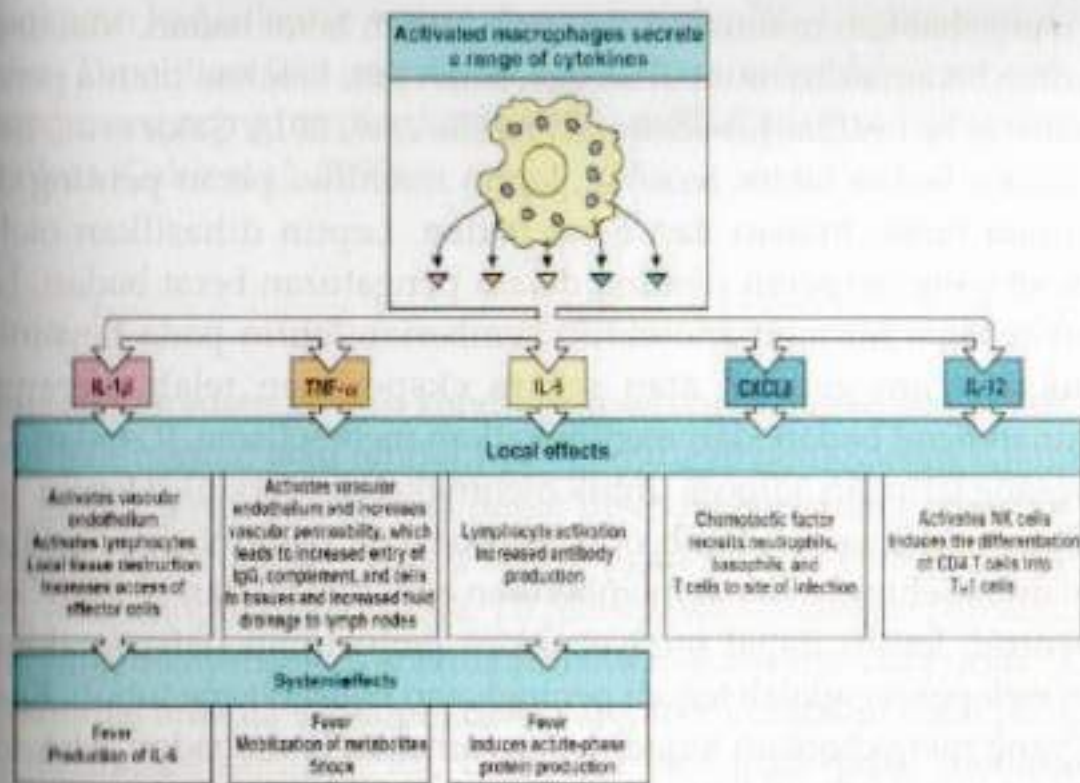
TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 adalah protein yang diproduksi oleh makrofag jaringan, monosit, fibroblas, dan sel dendritik, serta juga diekspresikan oleh limfosit B, sel NK, mikroglia, dan sel epitel. IL-1 β dan IL-6 juga merupakan pirogen endogen yang mempengaruhi aktivitas hipotalamus

dengan cara yang sama seperti $\text{TNF-}\alpha$. Pirogen endogen akan beredar secara sistemik dan menuju ke otak menembus sawar darah otak. Sitokin tersebut akan berikatan dengan reseptor endotelial pada pembuluh darah, atau berinteraksi dengan sel mikroglia lokal sehingga jalur asam arakidonat diaktifkan. $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 menginduksi metabolisme asam arakidonat (AA) menjadi prostaglandin (PGE_2) dengan bantuan enzim cyclooxygenase (COX-2). Kadar prostaglandin E_2 di jaringan hipotalamus anterior dan ventrikel III akan meningkat. Interaksi pirogen dengan endotel pembuluh darah di hipotalamus akan meningkatkan set point suhu tubuh, merangsang sistem nervus simpatis untuk vasokonstriksi, dan merangsang sistem nervus perifer sehingga menggigil (*shivering*). Akibatnya terjadi demam. Mekanisme terjadinya demam tersebut tampak pada gambar 3 (Sundgren-Andersson, Ostlund, and Bartfai, 1998; Di Paolo *et al.*, 2015; Farcy *et al.*, 2017).



Gambar 2.3 Mekanisme terjadinya demam (Farcy *et al.*, 2017).

$\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, dan IL-6 memiliki mekanisme masing-masing dalam menyebabkan demam. $\text{TNF-}\alpha$ mengaktifasi endotel vaskuler dan meningkatkan permeabilitas kapiler. $\text{IL-1}\beta$ mengaktifasi endotel vaskuler dan limfosit pada jaringan. IL-6 mengaktifasi limfosit dan meningkatkan produksi antibodi. Peran masing-masing sitokin tersebut tampak pada gambar 4 (Schindler, 2009).



Gambar 2.4 Peran IL-1 β , TNF- α , dan IL-6 dalam terjadinya demam (Schindler, 2009).

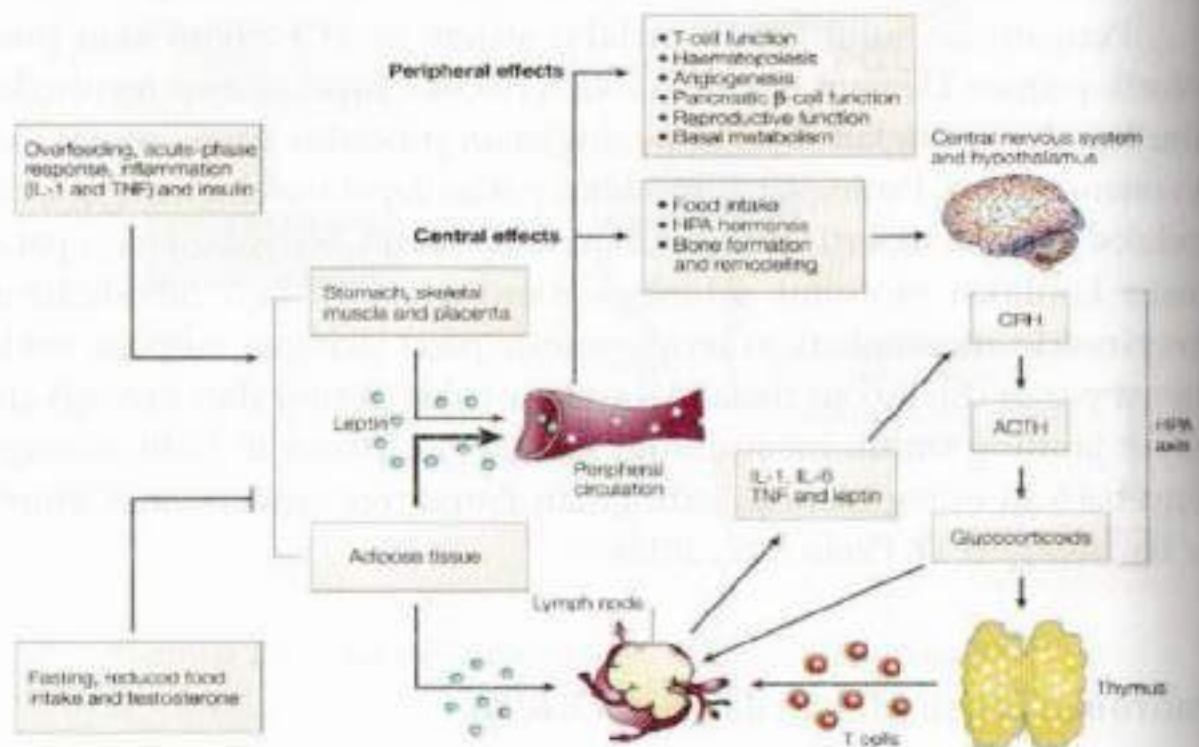
Pengaturan suhu tubuh melalui sistem saraf otonom atau pusat motorik primer. Demam terjadi ketika termostat hipotalamus meningkat. Suhu tubuh meningkat melalui peningkatan produksi panas secara aktif dan retensi panas. Peningkatan produksi panas dapat melalui menggigil, dan produksi hormon seperti epinefrin dan norepinefrin. Menggigil merupakan proses kontraksi otot-otot sehingga meningkatkan laju metabolisme. Norepinefrin meningkatkan termogenesis pada jaringan adiposa coklat. Retensi panas dilakukan melalui vasokonstriksi perifer dan peningkatan denyut jantung untuk mengurangi kehilangan panas di kulit sehingga menyebabkan orang merasa kedinginan (Sundgren-Andersson, Ostlund, and Bartfai, 1998; Di Paolo *et al.*, 2015).

Penurunan Nafsu Makan dan Berat Badan

Sitokin yang berperan dalam penurunan nafsu makan dan berat badan adalah IL-6 dan TNF- α . Sitokin tersebut dapat menyebabkan gangguan sintesis hepatis pada protein reaktan fase akut, gangguan penyerapan, peningkatan laju metabolisme, dan menyebabkan pergeseran konsentrasi plasma mikronutrien esensial tertentu. TNF- α merupakan faktor *cachectic*. Peningkatan TNF- α dapat menyebabkan anoreksia. Pada tahap selanjutnya

dapat menyebabkan malnutrisi dan penurunan berat badan. Malaise atau kelemahan badan akan muncul sebagai salah satu keluhan utama penderita yang datang ke fasilitas kesehatan (D'Attilio *et al.*, 2018; Çakir *et al.*, 1999).

Selain kedua faktor tersebut, leptin memiliki peran penting dalam penurunan nafsu makan dan berat badan. Leptin dihasilkan oleh gen ob (obese) yang berperan penting dalam pengaturan berat badan. Leptin dikenal sebagai hormon anorektik. Pemberian leptin pada hewan yang diinduksi secara genetik atau secara eksperimen telah merangsang penurunan berat badan, dan meningkatkan metabolisme. IL-6 dan TNF- α merangsang jaringan adiposa untuk meningkatkan produksi leptin. Leptin akan menembus sawar darah otak dan bekerja pada nucleus arkuata di hipotalamus sehingga dapat memberikan efek sentral dan perifer. Sebagai efek sentral, leptin dapat menyebabkan penurunan nafsu makan dan sebagai efek perifer adalah terjadi peningkatan metabolisme tubuh. Keadaan inilah yang menyebabkan terjadinya penurunan berat badan. Mekanisme terjadinya penurunan nafsu makan dan berat badan tampak pada gambar 5 (Çakir *et al.*, 1999).



Gambar 2.5 Mekanisme terjadinya penurunan berat badan (Çakir *et al.*, 1999).

Terdapat korelasi yang kuat antara TNF- α dan leptin. Pada penderita tuberkulosis, kadar TNF- α dan leptin tinggi terutama dalam fase infeksi aktif. Pada penelitian uji coba pada tikus, pemberian TNF- α menghasilkan

peningkatan kadar leptin serum dan ekspresi mRNA leptin pada jaringan lemak. Penelitian lain menunjukkan bahwa memblokir respon TNF- α sehingga mengurangi peningkatan kadar mRNA plasma leptin dan ob gen pada tikus (Çakir *et al.*, 1999).

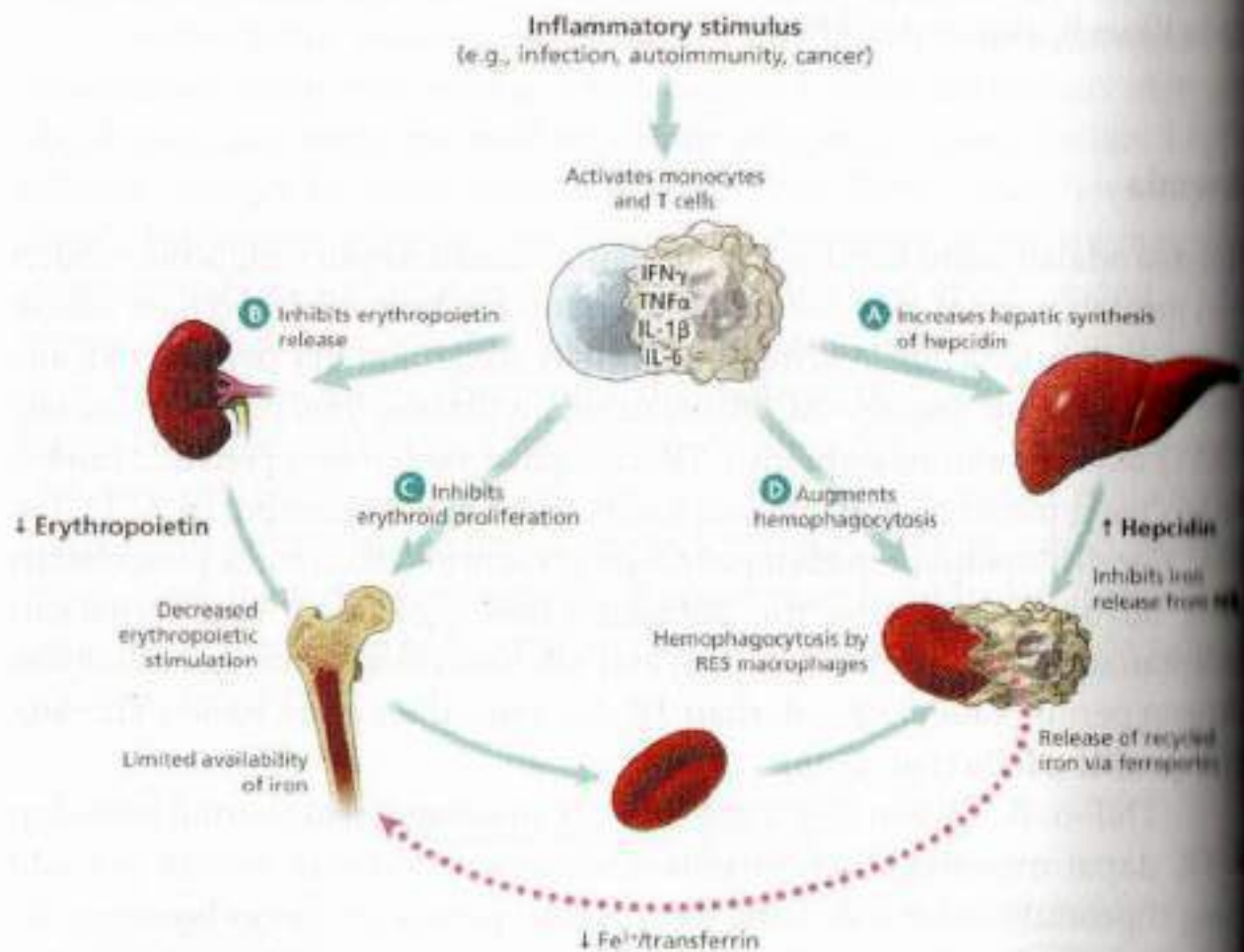
Anemia

Anemia adalah suatu kondisi kandungan sel darah merah yang lebih rendah dari jumlah normal atau rendahnya kandungan hemoglobin dalam sel-sel darah merah tersebut. Anemia dapat disebabkan karena penyakit kronis (*Anemia of chronic disease = ACD*), kekurangan zat besi (*iron deficiency anemia = IDA*), atau campuran keduanya. TB merupakan salah satu penyakit infeksi kronis yang menyebabkan anemia melalui mekanisme campuran ACD dan IDA. Kondisi anemia tersebut justru yang menyebabkan hasil pengobatan yang buruk. Di samping itu, defisiensi besi juga dapat meningkatkan bentangan infeksi TB menjadi penyakit TB. Kondisi anemia juga dikaitkan dengan peningkatan kekambuhan TB dan mortalitas pada pasien TB yang HIV positif (Hella *et al.*, 2018).

TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang dihasilkan sebagai reaksi imun terhadap MTB dapat meningkatkan produksi hepsidin. Hepsidin adalah peptida yang diproduksi oleh hati yang merupakan pengatur utama homeostasis besi. Kadar hepsidin yang tinggi menghambat absorpsi besi pada intestin dan menghambat mobilisasi penyimpanan besi dari makrofag serta hepatosit melalui regulasi ferroportin. Sebaliknya, penurunan produksi hepsidin, meningkatkan ketersediaan besi dengan cara meningkatkan penyerapan enteral dan pelepasannya dari hati dan makrofag. Mekanisme terjadinya anemia tersebut tampak pada gambar 6 (Young and Zaritsky, 2009; Harrington-Kandt *et al.*, 2018; Zarychanski and Houston, 2008).

Beberapa penelitian menyatakan konsentrasi feritin dan hepsidin meningkat pada penderita penyakit TB. Namun penelitian lain menyatakan peningkatan kadar hepsidin sudah terjadi sebelum penyakit TB menjadi aktif. Hal ini menunjukkan metabolisme zat besi yang berubah mungkin menjadi penanda untuk pengembangan penyakit di antara orang yang terpajan TB. Hepsidin dikaitkan dengan skor gejala TB yang lebih tinggi, beban mikrobakteri yang lebih tinggi. Tingkat keparahan penyakit TB, dan pengembangan menjadi TB aktif. Pengobatan TB yang tepat dapat menyebabkan resolusi infeksi dan inflamasi sehingga terjadi penurunan

kadar hepsidin. Konsentrasi zat besi menjadi cukup dalam darah pada sebagian besar pasien TB (Harrington-Kandt *et al.*, 2018).



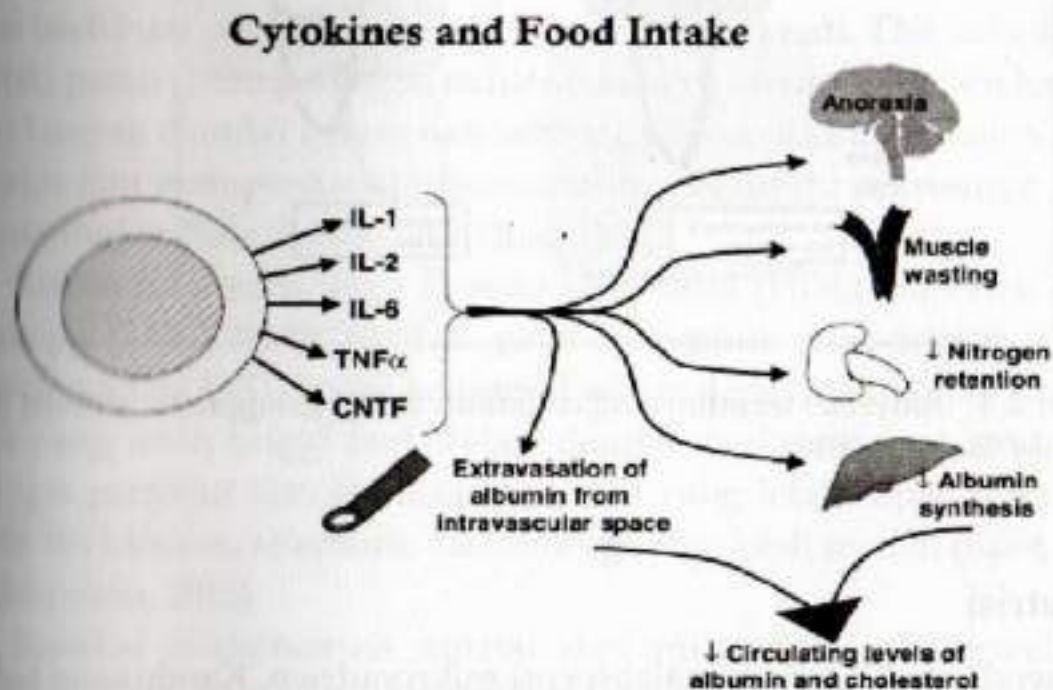
Gambar 2.6 Mekanisme terjadinya anemia (Zarychanski and Houston, 2008)

Hipoalbuminemia

Albumin merupakan protein utama yang terdapat dalam darah manusia yang diproduksi oleh organ hati. Dalam plasma darah, terdapat 55-60% serum albumin. Albumin berfungsi untuk mengatur tekanan onkotik dalam pembuluh darah sehingga menjaga agar cairan yang terdapat dalam pembuluh darah tidak bocor ke jaringan tubuh sekitarnya. Selain albumin lain adalah sebagai pengangkut berbagai nutrisi, hormon dan obat-obatan. Fungsi lain albumin adalah sebagai salah satu antioksidan. Albumin berikatan dengan besi (Fe), tembaga (Cu), dan asam lemak yang merupakan pro-oksidatif. Albumin disintesis di hepar sekitar 130 gram setiap hari. Reduksinya terjadi di otot, kulit, hepar, ginjal, dan saluran pencernaan. Sebanyak 60% albumin terdapat di ekstrasvaskuler dan 40% intravaskuler yang sifatnya mobil (Yartsev, 2015).

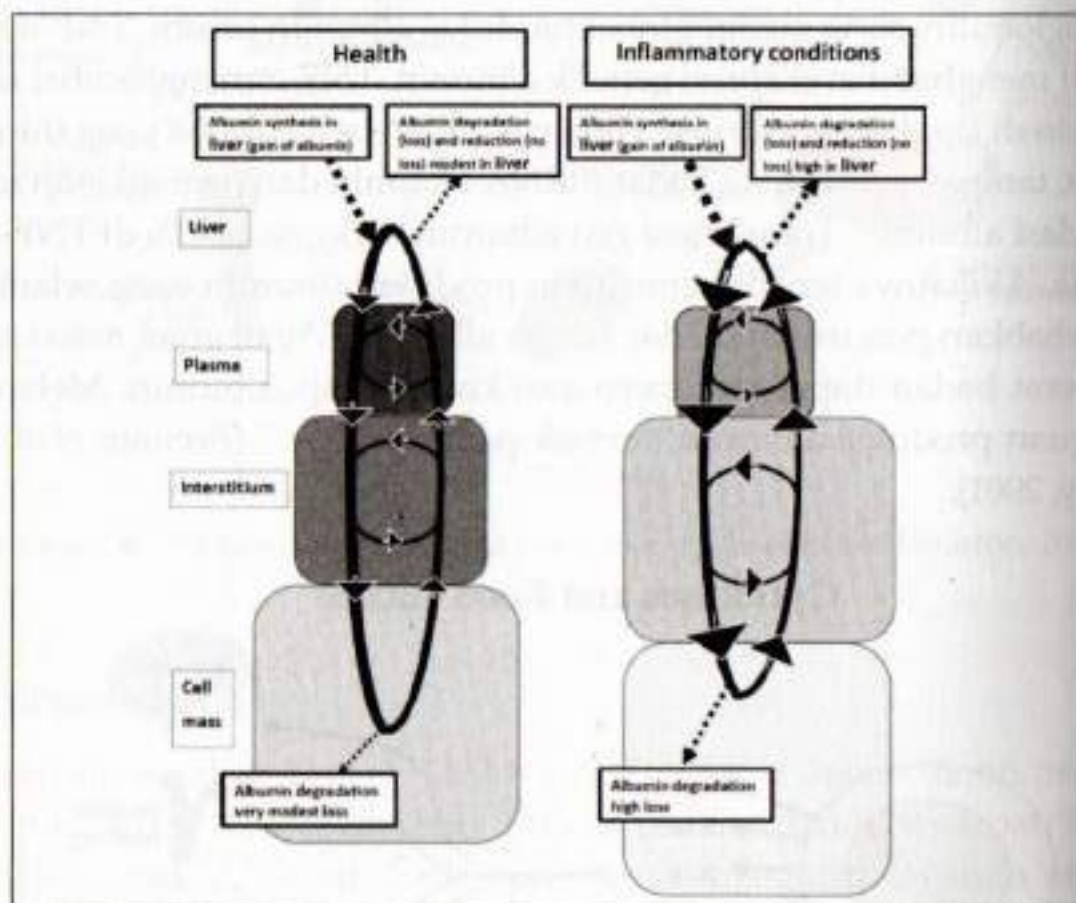
Kadar albumin dalam darah berkisar 3.4-5.5 g/dl. Hipoalbuminemia merupakan menurunnya kadar albumin serum di bawah nilai normal. Hipoalbuminemia menggambarkan tingkat stres fisiologis akibat inflamasi, penyakit, atau terkait trauma. Keadaan hipoalbumin disebabkan oleh penurunan produksi, gangguan distribusi albumin, dan peningkatan degradasi. Selain itu hipoalbumin juga dapat menggambarkan kondisi malnutrisi. Penyakit TB merupakan salah satu penyakit kronis yang dapat menyebabkan hipoalbuminemia. TNF- α dan IL-6 dicurigai sebagai salah satu faktor yang berperan di dalamnya (Yartsev, 2015; Brenner *et al.*, 1990).

TNF- α sebagai sitokin akibat reaksi imun terhadap MTB, dapat menyebabkan gangguan sintesis hepatic berupa protein reaktan fase akut (amiloid serum A, gamma fibrinogen, beberapa protein komplemen dan makroglobulin) serta menghambat produksi albumin serum. TNF- α secara selektif menghambat ekspresi genetik albumin. TNF- α menghambat sintesis albumin di tingkat transkripsi. Pada penelitian hewan coba yang diinduksi TNF- α , tampak penurunan kadar mRNA albumin dan peningkatan mRNA degradasi albumin. Transkripsi gen albumin berkurang 90% di TNF- α hati murine. Akibatnya terjadi penurunan produksi albumin yang selanjutnya menyebabkan penurunan kadar serum albumin. Penurunan nafsu makan dan berat badan dapat memperparah kondisi hipoalbumin. Mekanisme gangguan produksi albumin tampak pada gambar 7 (Brenner *et al.*, 1990; Morley, 2001).



Gambar 2.7 Mekanisme terjadinya hipoalbumin (Morley, 2001).

Gangguan distribusi albumin terjadi akibat perubahan permeabilitas kapiler. Ketika inflamasi terjadi, sitokin pro inflamatori akan diproduksi seperti IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IFN γ , GM-CSF, dan lainnya. IL-6 merupakan sitokin yang menginduksi peningkatan permeabilitas kapiler. IL-6 dapat mengubah bentuk sel endotel, tepi sel endotel menjadi ireguler, terjadi kontraksi sel endotel, pembentukan celah antar sel, dan mengubah komposisi filamen aktin. Akibatnya terjadi kebocoran kapiler yang menyebabkan albumin serum keluar ke jaringan interstitial yang pada tahap selanjutnya menurunkan kadar albumin dalam darah. Mekanisme gangguan distribusi albumin tampak pada gambar 8 (Soeters, Wolfe, and Shenkin, 2019; Maruo *et al.*, 1992).



Gambar 2.8 Penyebab terjadinya hipoalbumin akibat gangguan distribusi (Soeters, Wolfe, and Shenkin, 2019).

Malnutrisi

Pada penderita TB terjadi malabsorpsi mikronutrien. Kandungan beberapa vitamin dan mineral menurun dalam plasma, seperti vitamin A, vitamin D, vitamin E, zat besi, seng, dan kolesterol. Kondisi defisiensi mikronutrien

ini dapat mempengaruhi sistem imun yang justru memperberat kondisi penyakit TB (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015).

Kekurangan vitamin A banyak diamati pada pasien dengan TB. Vitamin A berperan penting dalam proliferasi limfosit, pembentukan respons antibodi, dan pemeliharaan permukaan mukosa serta fungsi epitel. Pada respon fase akut penderita TB, tingkat serum retinol umumnya lebih rendah, terutama dengan koinfeksi TB/HIV. Defisiensi vitamin A dapat disebabkan oleh hilangnya nafsu makan sehingga intake berkurang, penyerapan usus yang buruk, peningkatan ekskresi vitamin A dalam urin atau reaksi fase akut pada TB. Namun setelah mendapat pengobatan TB, balarnya dapat kembali normal, bahkan ketika tidak ada suplemen vitamin A yang diberikan (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015; Qraflı et al., 2017).

Vitamin D diperlukan untuk aktivasi makrofag. Pada penderita TB terjadi defisiensi vitamin D sehingga meningkatkan resiko kerentanan terhadap TB dan meningkatkan keparahan TB aktif. Kadar vitamin E, vitamin C, dan glutathione yang rendah menyebabkan aktivitas antioksidan pulmonal non-enzimatik menurun (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015).

Seng (Zn) adalah salah satu mineral essensial yang diperlukan tubuh. Seng tidak diproduksi oleh tubuh. Kebutuhan seng diperoleh dari intake makanan. Kekurangan seng juga mempengaruhi sistem imun host dengan berbagai cara, antara lain penurunan fagositosis dan menyebabkan berkurangnya jumlah sel T, sel B, dan sitokin yang bersirkulasi. Selain itu, seng juga merupakan komponen penting dalam metabolisme vitamin A karena berfungsi dalam mobilisasi vitamin A dari hati. TNF alfa dan IL-6 memiliki peran penting sebagai redistribusi seng serum ke dalam hati. Seng serum banyak diambil dalam hati sehingga konsentrasinya dalam plasma menurun dan mempengaruhi sistem imun. Selain itu sekresinya ke urin juga meningkat (Sato, Sasaki, and Hojo, 1994).

Kolesterol serum, *High Density Lipoprotein* (HDL), dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) lebih rendah pada kelompok BTA-positif. Dengan pemberian terapi OAT, kadar kolesterol serum dapat meningkat. Kolesterol serum yang lebih tinggi berkorelasi dengan berkurangnya tanda-tanda radiologis penyakit dan sterilisasi sputum yang lebih cepat. Kandungan vitamin B6, kalsium, selenium, dan tembaga juga lebih rendah (Kant, Gupta, and Ahluwalia, 2015).

Kondisi malabsorpsi nutrisi dan mikronutrien menyebabkan malnutrisi. Pada saat yang bersamaan terjadi peningkatan metabolisme. Kondisi defisiensi nutrisi ini dapat mempengaruhi kekebalan tubuh, seperti menurunnya fungsi fagositik, konsentrasi antibodi, dan gangguan

produksi sitokin. Hal ini justru dapat memperberat penyakit TB yang dapat menyebabkan kematian apabila tidak segera diterapi dengan baik (Çakir *et al.*, 1999).

RINGKASAN

Imunopatogenesis tuberkulosis merupakan reaksi sistem imun alamiah dan sistem imun adaptif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk ke dalam host. Sitokin sebagai produk kedua sistem imun tersebut memiliki peran penting dalam perjalanan penyakit tuberkulosis, seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , TGF- β . Gejala sistemik yang terjadi pada tuberkulosis dipengaruhi oleh sitokin-sitokin tersebut, seperti demam, penurunan nafsu makan, anemia, hipoalbumin, dan malnutrisi. Imunopatogenesis gejala sistemik tersebut penting untuk dipelajari agar dapat menjadi dasar pemahaman dalam pengobatan tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Brenner DA, Buck M, Feitelberg SP, and Chojkier M. 1990. Tumor Necrosis Factor- α Inhibits Albumin Gene Expression in a Murine Model of Cachexia. *Journal of Clinical Investigation*, 85(1): 248–55.
- Çakir B, Yönel A, Güler S, Odabaşı E, Demirbaş B, Gürsoy G, and Aral Y. 1999. Relation of Leptin and Tumor Necrosis Factor α to Body Weight Changes in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Hormone Research*, 52(6): 279–83.
- D'Attilio L, Natalia S, Bettina B, Bay ML, and Bottasso O. 2018. Tuberculosis, the Disrupted Immune-Endocrine Response and the Potential Thymic Repercussion as a Contributing Factor to Disease Physiopathology. *Frontiers in Endocrinology*, 9:214
- Di Paolo NC, Shafiani S, Day T, Papayannopoulou T, Russell DW, Iwakura Y, Sherman D, Urdahl K, and Shayakhmetov DM. 2015. Interdependence between Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Regulates TNF-Dependent Control of Mycobacterium Tuberculosis Infection. *Immunity*, 43(6): 1125–36.
- Farcy DA, Chiu WC, Marshall JP, and Osborn TM. 2017. Critical Care Emergency Medicine. 2017. www.accessemergencymedicine.com.

- Harrington-Kandt R, Stylianou E, Eddowes LA, Lim PJ, Stockdale L, Pinpathomrat N, Naomi B, et al. 2018. Hepcidin Deficiency and Iron Deficiency Do Not Alter Tuberculosis Susceptibility in a Murine M. Tb Infection Model. *PLoS ONE*, 13(1):e0191038.
- Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, Sasamalo M, Stoffel N, Zwahlen M, Bodmer T, et al. 2018. Anemia in Tuberculosis Cases and Household Controls from Tanzania: Contribution of Disease, Coinfections, and the Role of Hepcidin. *PLoS ONE*, 13(4):e0195985.
- Jacobs AJ, Mongkolsapaya J, Sreaton GR, McShane H, and Wilkinson RJ. 2016. Antibodies and Tuberculosis. *Tuberculosis*. 101: 102-113.
- Kant S, Gupta H, and Ahluwalia S. 2015. Significance of Nutrition in Pulmonary Tuberculosis. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(7): 955–63. 500.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. Tuberkulosis. Jakarta.
- Lee JY. 2015. Diagnosis and Treatment of Extrapulmonary Tuberculosis. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 78(2): 47-55.
- Leon LR. 2002. Invited Review: Cytokine Regulation of Fever: Studies Using Gene Knockout Mice. *J Appl Physiol*. 92: 2648-2655.
- Lin PL, Plessner HL, Voitenok NN, and Flynn JAL. 2007. Tumor Necrosis Factor and Tuberculosis. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 12 (1): 22–25.
- Mario N, Morita I, Shirao M, and Murota SI. 1992. IL-6 Increases Endothelial Permeability in Vitro. *Endocrinology*, 131(2): 710–14.
- Murley JE. 2001. Decreased Food Intake With Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(Suppl 2): 81–88.
- Qaflli M, El Kari K, Aguenau H, Bourkadi JE, Sadki K, and El Mzibri M. 2017. Low Plasma Vitamin A Concentration Is Associated with Tuberculosis in Moroccan Population: A Preliminary Case Control Study. *BMC Research Notes*, 10(1): 421.
- Romero-Adrian TB. 2015. Role of Cytokines and Other Factors Involved in the *Mycobacterium Tuberculosis* Infection. *World Journal of Immunology*, 5(1): 16.
- Sadek MI, Sada E, Toossi Z, Schwander SK, and Rich EA. 1998. Chemokines Induced by Infection of Mononuclear Phagocytes with *Mycobacteria* and Present in Lung Alveoli during Active Pulmonary Tuberculosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 19(3): 513–21.

- Sato M, Sasaki M, and Hojo H. 1994. Differential Induction of Metallothionein Synthesis by Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor- α in Rat Tissues. *International Journal of Immunopharmacology*, 16(2): 187-95.
- Schindler C. 2009. T-Cell Polarization & Cytokine Signaling Cell Polarization & Cytokine Signaling. 2009. <http://www.columbia.edu/itc/hs/medical/pathophys/immunology/2009/lecture10.pdf>.
- Soeters PB, Wolfe RR, and Alan S. 2019. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 43(2): 181-193.
- Stenger S. 2005. Immunological Control of Tuberculosis: Role of Tumor Necrosis Factor and More. In *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 64.
- Sundgren-Andersson AK, Ostlund P, and Bartfai T. 1998. IL-6 Is Essential in TNF- α -Induced Fever. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 275: R2028-R2034.
- van Crevel R, Ottenhoff TH, and van der Meer JWM. 2002. Innate Immunity to Mycobacterium Tuberculosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(2): 294-309.
- Yartsev A. 2015. Metabolic Fate of Transfused Albumin. *Deranged Physiology*. 2015. https://derangedphysiology.com/main/core-topics/intensive-care/manipulation-fluids-and-electrolytes/Chapter_2.4.1/metabolic-fate-transfused-albumin.
- Young B, and Zaritsky J. 2009. Heparin for Clinicians. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 4(8): 1384-1387.
- Yuk JM, and Jo EK. 2014. Host Immune Responses to Mycobacterial Antigens and Their Implications for the Development of a Vaccine to Control Tuberculosis. *Clinical and Experimental Vaccine Research*, 3(2): 155.
- Zarychanski R, and Houston DS. 2008. Clinical Paradigms - Anemia of Chronic Disease: A Harmful Disorder or an Adaptive, Beneficial Response?. *CMAJ*, 179(4): 333-37.

Manajemen Tuberkulosis

TERKINI, MULTIDISIPLIN DAN KOMPREHENSIF



Airlangga
University
Press

ISBN 978-602-473-694-1



9 786024 736941