

**PENGARUH PENGOBATAN TUBERKULOSIS TERHADAP KADAR
INTERFERON GAMMA INDUCED PROTEIN-10 DAN GAMBARAN
RADIOLOGI TORAKS PADA PASIEN TB PARU KASUS BARU
TERKONFIRMASI BAKTERIOLOGIS
DI KOTA BANDAR LAMPUNG**

TESIS

Oleh:

**KURNIA TRIARIENI PUTRI
NPM. 2128031011**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**PENGARUH PENGOBATAN TUBERKULOSIS TERHADAP KADAR
INTERFERON GAMMA INDUCED PROTEIN-10 DAN GAMBARAN
RADIOLOGI TORAKS PADA PASIEN TB PARU KASUS BARU
TERKONFIRMASI BAKTERIOLOGIS
DI KOTA BANDAR LAMPUNG**

Oleh:

**KURNIA TRIARIENI PUTRI
NPM. 2128031011**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SPESIALIS PARU

Pada

Jurusan Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRACT

The Effect of Tuberculosis Treatment on Interferon Gamma Induced Protein-10 Levels and Chest Radiology Images in New Bacteriologically Confirmed Pulmonary TB Patients in Bandar Lampung

By
Kurnia Triarieni Putri

Background: Pulmonary tuberculosis (PTB) remains a major global health problem, particularly in high-burden countries such as Indonesia. Monitoring treatment response traditionally relies on sputum examination and chest radiography. Interferon-gamma inducible protein 10 (IP-10) has emerged as a promising biomarker, but its association with radiological improvement is not well established. **Objective:** To evaluate the effect of PTB treatment on serum IP-10 levels and chest radiographic findings, and to assess the relationship between these parameters. **Methods:** A prospective cohort study was conducted on 35 newly diagnosed bacteriologically confirmed PTB patients in Bandar Lampung. Patients underwent a 2-month intensive-phase treatment with first-line anti-TB drugs. Serum IP-10 levels were measured by ELISA, and chest radiographs were evaluated before and after treatment. Statistical analyses used the Wilcoxon Signed Ranks Test and Cochran's test; $p < 0.05$ was considered significant. **Results:** Mean IP-10 levels significantly decreased from 473.59 pg/mL to 225.32 pg/mL ($p < 0.001$). Chest radiography showed significant improvement in lesion type ($p < 0.001$), with extensive lesions reduced from 77.14% to 25.71% and complete resolution of cavitary and miliary lesions. The reduction in IP-10 levels was strongly associated with radiological improvement ($p < 0.001$). **Conclusion:** Intensive-phase TB treatment significantly reduced serum IP-10 levels and improved radiological outcomes. IP-10 may serve as a valuable non-sputum biomarker for monitoring treatment response in PTB patients.

Keywords: Pulmonary tuberculosis, IP-10, chest radiography, biomarker, TB treatment.

ABSTRAK

Pengaruh Pengobatan Tuberkulosis Terhadap Kadar Interferon Gamma Induced Protein-10 Dan Gambaran Radiologi Toraks Pada Pasien Tb Paru Kasus Baru Terkonfirmasi Bakteriologis Di Kota Bandar Lampung

Oleh
Kurnia Triarieni Putri

Latar Belakang: Tuberkulosis paru (TB paru) masih menjadi masalah kesehatan global, khususnya di negara dengan beban tinggi seperti Indonesia. Pemantauan respons pengobatan umumnya mengandalkan pemeriksaan sputum dan radiologi toraks. Interferon-gamma inducible protein 10 (IP-10) telah diidentifikasi sebagai biomarker potensial, namun hubungannya dengan perbaikan radiologis belum banyak dilaporkan. **Tujuan:** Menilai pengaruh pengobatan TB paru terhadap kadar IP-10 serum dan gambaran radiologi toraks, serta menganalisis hubungan antara keduanya. **Metode:** Penelitian kohort prospektif dilakukan pada 35 pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis di Kota Bandar Lampung. Semua pasien menjalani fase intensif pengobatan 2 bulan dengan OAT lini pertama. Kadar IP-10 diukur menggunakan metode ELISA, dan gambaran radiologi toraks dinilai sebelum dan sesudah pengobatan. Analisis statistik menggunakan Wilcoxon Signed Ranks Test dan uji Cochran dengan tingkat kemaknaan $p<0,05$. **Hasil:** Rerata kadar IP-10 menurun signifikan dari 473,59 pg/mL menjadi 225,32 pg/mL ($p<0,001$). Gambaran radiologi toraks menunjukkan perbaikan bermakna ($p<0,001$), dengan penurunan lesi luas dari 77,14% menjadi 25,71% dan resolusi total lesi kavitas serta milier. Penurunan kadar IP-10 berhubungan signifikan dengan perbaikan gambaran radiologi ($p<0,001$). **Kesimpulan:** Pengobatan fase intensif selama dua bulan secara signifikan menurunkan kadar IP-10 serum dan memperbaiki gambaran radiologi toraks. IP-10 berpotensi menjadi biomarker non-sputum yang efektif untuk memantau respons terapi TB paru.

Kata kunci: Tuberkulosis paru, IP-10, radiologi toraks, biomarker, pengobatan TB.

Judul Tesis

: PENGARUH PENGOBATAN TUBERKULOSIS TERHADAP KADAR INTERFERON GAMMA INDUCED PROTEIN-10 DAN GAMBARAN RADIOLOGI TORAKS PADA PASIEN TB PARU KASUS BARU TERKONFIRMASI BAKTERIOLOGIS DI KOTA BANDAR LAMPUNG

Nama Mahasiswa : *Kurnia Triarieni Putri*

No. Pokok Mahasiswa : 2128031011

Program Studi : Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi

Fakultas

: Kedokteran



Pembimbing 1

dr. Adhari Ajipurnomo, Sp.P(K)
NIP. 198508252011011001

Pembimbing 2

Dr. dr. Hidayat, Sp.PK, Subs.P.I(K), M.Kes
NIP. 197210082002121003

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Dr. dr. Retno Ariza S. Soemarwoto, Sp.P(K), FCCP, FISR
NIP. 19670324 201503 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Adhari Ajipurnomo, Sp.P(K)**

Wakil Ketua : **Dr. dr. Hidayat, Sp.PK, Subs.P.I(K), M.Kes**

Sekretaris : **dr. Mohammad Junus Didiek Herdato, Sp.P(K), FISR**

Anggota : **dr. Andreas Infianto, MM, Sp.P (K-Onk). FISR, CHAE**

Anggota : **dr. Apri Lyanda, Sp.P(K), M.Kes, FISR**

Anggota : **dr. Gatot Sudiro Hendarto, Sp.P(K), FISR**

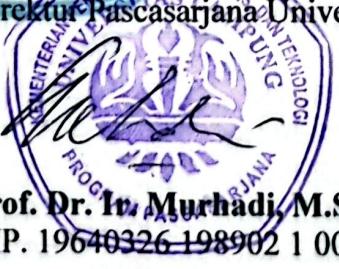
Anggota : **dr. Francisca TY Sinaga, M.Kes., SpP(K), FISR**

Anggota : **dr. Diyan Ekawati, Sp.P(K), FAPSR., FISR**

2. Dekan Fakultas Kedokteran


Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 19760120 200312 2 001

3. Direktur Pascasarjana Universitas Lampung


Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si
NIP. 19640326 198902 1 001

Tanggal Lulus Ujian : **11 September 2025**

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

1. Tesis dengan judul “PENGARUH PENGOBATAN TUBERKULOSIS TERHADAP KADAR INTERFERON GAMMA INDUCED PROTEIN-10 DAN GAMBARAN RADIOLOGI TORAKS PADA PASIEN TB PARU KASUS BARU TERKONFIRMASI BAKTERIOLOGIS DI KOTA BANDAR LAMPUNG” adalah hasil karya sendiri dan menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini disusun berdasarkan hasil penelitian, pemikiran dan pemaparan dari penulis sendiri dan tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Lampung. Jika terdapat karya orang lain, penulis akan mencantumkan sumber secara jelas.
2. Hak intelektual atas karya ilmial ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan tidak benar dalam pernyataan ini, saya akan bertanggungjawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang diberikan oleh Universitas Lampung kepada saya

Bandar Lampung, September 2025

Yang membuat pernyataan,



Kurnia Triarieni Putri

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Bandar Lampung, 17 april 1988, anak ketiga dari lima bersaudara, Penulis telah menikah dan dikaruniai dua orang anak, yang senantiasa menjadi sumber motivasi dalam menjalani proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.

Pendidikan dasar diselesaikan di SDN 5 Natar, pendidikan menengah pertama di SMP Al-Kautsar Bandarlampung dan Pendidikan menengah atas di SMAN 2 Bandar Lampung (lulus tahun 2006). Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan memperoleh gelar dokter pada tahun 2012.

Penulis kemudian menjalani Program Internship di OKU Timur, Sumatera Selatan, dan mulai bekerja sebagai dokter umum di Rumah Sakit Graha Husada Bandar Lampung hingga diterima sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Unila-RS Abdul Moeloek. Penulis mulai menempuh pendidikan spesialis pada bulan Januari 2022 dan masih menjalani pendidikan hingga saat ini.

Selama masa pendidikan penulis aktif menghasilkan beberapa karya tulis ilmiah dan penelitian yang dipresentasikan dalam berbagai forum ilmiah, termasuk APSR Singapura 2023, KONKER PDPI Lampung 2023, KONAS PDPI Bali 2024, PIK PDPI Yogyakarta 2025, serta ICOMESH 2025.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan penuh rasa syukur dan kerendahan hati, karya tulus ini kupersembahkan kepada:

Suami dan anak-anakku tercinta, atas doa, kesabaran, dan pengorbanan yang tak terhitung selama proses penyusunan tesis ini. Terima kasih telah menjadi alasan terkuatku untuk terus melangkah dan menyelesaikan perjuangan ini.

Kedua orang tuaku (Alm.) dan mertua, yang selalu mendoakan, memberikan restu, serta menjadi sumber kekuatan dan dukungan dalam setiap langkah hidupku.

The Sisters, saudari-saudari yang selalu hadir memberi semangat, perhatian, dan energi positif yang tidak pernah habis. Kehadiran kalian adalah kekuatan tersendiri bagiku.

Teh Botol Angkatan 2, untuk kebersamaan, tawa, perjuangan, serta dukungan dalam suka dan duka. Terima kasih telah menjadi bagian penting dari perjalanan ini.

MOTTO

“Tidak Ada Ilmu Tanpa Pengorbanan, Tidak Ada Dokter Hebat Tanpa Kerendahan Hati”

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah penulis mengucapkan puji syukur kehadirat Allah yang Mahakuasa, yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul: “Pengaruh Pengobatan Tuberkulosis terhadap Kadar IP-10 dan Gambaran Radiologi Toraks pada Pasien TB Paru Kasus Baru Terkonfirmasi Bakteriologis di Kota Bandar Lampung”

Penulisan tesis ini ini disusun sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian pendidikan pada Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis menyadari dalam penyusunan tesis ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan arahan serta bimbingan dari dosen, yaitu:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM, selaku Rektor Universitas Lampung
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Dr. dr. Retno Ariza S, Sp.P(K),FCCP,FISR, selaku Ketua Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
4. dr. Adhari Ajipurnomo, Sp.P(K) selaku dosen pembimbing utama, yang telah membimbing dan memotivasi penulis dalam penyelesaian tesis ini.
5. Dr. dr. Hidayat, Sp.PK, M.Kes., selaku dosen pembimbing kedua yang dengan sabar selalu memberikan bimbingan dan arahan untuk tesis ini;
6. Para Dosen Pembahas yang telah memberikan kritik dan saran konstruktif untuk penyempurnaan tesis ini
7. Seluruh Dosen serta Staf Fakultas Kedokteran yang telah banyak memberikan ilmu dan masukan serta membantu kelancaran penulisan tesis ini;

8. Keluarga besar saya yang telah memberikan doa, harapan dan motivasi
9. Sahabat seperjuangan angkatan kedua PPDS Paru FK Unila yang selalu menjadi teman terbaik, menjadi tempat berbagi dan bertukar pikiran. Doa kesuksean dan keberkahan untuk kalian semua
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu

Semoga arahan dan bimbingan yang diberikan kepada penulis menjadi amal baik serta mendapat balasan kebaikan dan pahala dari Allah swt.

Bandar Lampung, Agustus 2025
Penulis

Kurnia Triarieni Putri

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR.....	iii
DAFTAR TABEL	iv

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis Paru	7
2.2. <i>Interferon-gamma Inducible Protein 10</i>	31
2.3. Kerangka Teori	38
2.4. Kerangka Konsep	38
2.5. Hipotesis	39

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian	40
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	40
3.3. Variabel Penelitian	40
3.4. Definisi Operasional	41
3.5. Subjek Penelitian	41
3.6. Pengumpulan Data.....	43
3.7. Prosedur Penelitian	44

3.8. Analisis Data	49
3.9. Etika Penelitian	50
3.10. Alur Penelitian	50

BAB IV HASIL DAN ANALISIS

4.1. Karakteristik Responden	51
4.2. Analisis Univariat	53
4.3. Analisis Bivariat.....	54

BAB V PEMBAHASAN

5.1. Karakteristik Responden	63
5.2. Distribusi Kadar IP-10	66
5.3. Gambaran Radiologi Toraks TB	69
5.4. Hubungan Kadar Serum IP-10 dengan Gambaran Radiologi Toraks	72
5.5. Keterbatasan Penelitian.....	75

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.1. Kesimpulan	76
6.2. Saran	77

DAFTAR PUSTAKA**LAMPIRAN**

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Dosis OAT Lepasan untuk Pengobatan TB Sensitif Obat.....	28
Tabel 2.2	Dosis OAT untuk Pengobatan TB Sensitif Obat.....	28
Tabel 3.1	Definisi Operasional	41
Tabel 4.1	Distribusi Karakteristik Responden.....	52
Tabel 4.2	Distribusi Kadar IP-10 dan Gambaran Radiologi Toraks	53
Tabel 4.3	Distribusi Rerata Kadar IP-10 Berdasarkan Riwayat Merokok	54
Tabel 4.4	Distribusi Rerata Kadar IP-10 Berdasarkan Status Gizi	55
Tabel 4.5	Distribusi Rerata Kadar IP-10 Berdasarkan Sputum BTA.....	55
Tabel 4.6	Perbedaan Kadar IP-10 Sebelum dan Setelah Pengobatan	56
Tabel 4.7	Distribusi Perubahan Luas Lesi Sebelum dan Setelah Pengobatan.....	58
Tabel 4.8	Perbedaan Jenis Lesi Sebelum dan Setelah Pengobatan	59
Tabel 4.9	Hubungan Kadar IP-10 dan Luas Lesi TB	61
Tabel 4.10	Hubungan Kadar IP-10 dan Jenis Lesi TB	62

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema imunopatogenesis Tuberkulosis	11
Gambar 2.2	Spektrum infeksi dan siklus hidup M. tuberkulosis	15
Gambar 2.3	Gambaran Lesi Infiltrat TB	22
Gambar 2.4	Gambaran Lesi Konsolidasi TB	22
Gambar 2.5	Gambaran Lesi Kavitas TB	23
Gambar 2.6	Gambaran Lesi Milier TB.....	24
Gambar 2.7	Alur diagnosis TB	26
Gambar 2.8	Induksi IP-10 Melalui Respons Imun Adaptif.....	33
Gambar 2.9	Jalur Pensinyalan IP-10	34
Gambar 2.10	Kerangka Teori	38
Gambar 2.11	Kerangka Konsep.	38
Gambar 3.1	Alur Penelitian.....	50

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Pada tahun 2023 diperkirakan 10,8 juta orang menderita TB di seluruh dunia dengan insiden sekitar 134 kasus per 100.000 penduduk (WHO, 2024). Dampak pandemi COVID-19 menyebabkan gangguan layanan TB di banyak negara, termasuk Indonesia. Indonesia menempati peringkat kedua kasus TB terbanyak secara global, ca. Pada tahun 2024 Provinsi Lampung termasuk dalam empat provinsi dengan beban kasus TB tertinggi dengan estimasi kasus sebanyak 31.302 kasus. Kota Bandar Lampung merupakan daerah yang memiliki beban kasus tertinggi di Propinsi Lampung yaitu sekitar 5.879 kasus (Kemenkes, 2024).

Penegakan diagnosis tuberkulosis masih sulit dilakukan sehingga deteksi dini infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sangat diperlukan. Selain untuk pengobatan dan menurunkan angka kematian akibat TB, langkah-langkah tepat juga diperlukan untuk mencegah penyebaran infeksi (WHO, 2024). Upaya pengobatan diberikan kepada pasien TB paru sejak temuan kasus baru dijalani dalam periode pengobatan TB paru. Evaluasi hasil pengobatan dilakukan melalui pemeriksaan sputum. Konversi sputum ini masih digunakan sebagai marker terhadap respons terapi dan kesembuhan pasien yang terdiagnosis TB. Konversi sputum pada pasien TB paru ditetapkan apabila hasil pemeriksaan dahak pada akhir bulan kedua dan kelima pengobatan menunjukkan tidak ditemukannya basil tahan asam (BTA). Secara umum, konversi sputum tercapai pada akhir bulan pertama pada 60–

80% pasien, meningkat menjadi 95% pada akhir bulan kedua, sementara sekitar 9% pasien tidak menunjukkan konversi (Aliyah et al, 2016).

Pemeriksaan sputum mikroskopis (*sputum smear*) merupakan metode utama diagnosis dan pemantauan tuberkulosis, namun memiliki keterbatasan dalam sensitivitas dan spesifitas. Sensitivitas *sputum smear* berkisar antara 48–75% dan spesifitasnya sekitar 94–99%. Kultur sputum lebih sensitif (sekitar 71–99%) dan sangat spesifik (mendekati 100%), tetapi prosesnya lebih lama dan mahal (Boldi et al., 2023). Sensitivitas pemeriksaan menurun pada kasus dengan jumlah bakteri sedikit, pasien HIV, atau anak-anak. Kombinasi pemeriksaan klinis, sputum, dan rontgen dapat meningkatkan sensitivitas hingga 85–90% dan spesifitas 86–99% (Saktiawati et al., 2019).

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk menilai respons pengobatan tuberkulosis adalah melalui pemeriksaan radiologis, yaitu pemeriksaan foto toraks. Pemeriksaan radiologi toraks merupakan metode yang praktis dan non-invasif untuk mengidentifikasi lesi paru pada pasien tuberkulosis. Lesi yang tampak pada hasil foto toraks dapat diklasifikasikan berdasarkan luasnya menjadi kategori minimal, sedang, dan luas. Pemeriksaan foto toraks diperlukan terutama untuk mendiagnosis TB paru pada pasien dengan BTA negatif yang tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotik non-OAT (obat anti tuberkulosis) (Triandini N, et al, 2019)

Respons sel imun pejamu terhadap infeksi *M. tuberculosis* yaitu dengan mengeluarkan sejumlah sinyal sitokin dan kemokin (Orme et al, 2015). Hasil klinis dari infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ditentukan oleh interaksi kompleks dari berbagai molekul sinyal interseluler sitokin yang mengatur diferensiasi, proliferasi, dan aktivasi sel imun. Deteksi sitokin diharapkan menjadi metode yang efektif dalam mendiagnosis infeksi TB (Choi et al., 2016). Di antara studi mengenai sitokin, *Interferon-gamma-inducible Protein 10* (IP-10) adalah anggota keluarga kemokin CXC, yang diekspresikan dalam limfosit dan monosit. Sitokin tersebut terlibat dalam aktivasi sel Th1 di fokus

sel yang meradang melalui interaksi dengan reseptor kemokin CXCR3. Pemeriksaan kadar IP-10 sebelumnya telah dilaporkan sebagai biomarker potensial yang dapat membedakan pasien TB dari kontrol yang sehat dan berguna dalam memantau aktivitas penyakit dan efikasi terapi (You et al., 2016).

Sejak tahun 2015 WHO mendorong para ilmuwan dalam penemuan metode diagnostik TB berbasis non-sputum yang bertujuan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifitas diagnosis TB paru serta membantu evaluasi pengobatan TB (Efriyani et al., 2021). Respons imun pejamu saat ini menjadi perhatian untuk penelitian karena tes respons imun pejamu yang tersedia seperti Interferon- γ (IFN- γ) atau dikenal sebagai *interferon gamma release assay* (IGRA) tidak dapat digunakan untuk membedakan antara TB aktif dan TB laten serta untuk memantau hasil pengobatan TB (Zhao et al., 2018). Salah satu sitokin dan kemokin yang telah dipelajari sebagai penanda alternatif respons pejamu terhadap infeksi *M. tuberculosis* (MTB) adalah *interferon-gamma inducible protein* 10 (IP-10). Kemokin ini diproduksi terutama oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) dan kadarnya 100 kali lipat lebih tinggi dibandingkan IFN- γ setelah infeksi *M. tuberculosis*. Kadar IP-10 yang tinggi ditemukan pada pasien TB paru aktif dan menurun secara signifikan setelah pengobatan anti-TB selesai (Y. C. Chen et al., 2011).

Penelitian Chen et al di Departemen Pulmonologi Rumah Sakit Kaohsiung Chang Gung Memorial Taiwan, menilai kadar serum IP-10 pada pasien tuberkulosis paru. Kadar serum IP-10 diukur setelah dua bulan pengobatan anti-TB didapatkan kesimpulan bahwa nilai kadar serum IP-10 dapat menjadi biomarker untuk memperkirakan risiko timbulnya kavitas pada tuberkulosis paru dan apusan/kultur dahak yang positif setelah 2 bulan pengobatan, dan dapat membantu dalam membuat keputusan berbasis individu tentang pencegahan dan skema pengobatan.

Kim et al, dalam penelitiannya mengenai sampel urin IP-10 sebagai biomarker respons terapeutik pada pasien dengan TB paru aktif. Kadar IP-10

diukur menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) dalam sampel urin dan serum yang dikumpulkan secara bersamaan dari 23 pasien dengan TB paru aktif dan 21 orang dewasa sehat (44 total individu) menunjukkan kadar IP-10 yang tidak distimulasi dalam sampel urin pasien, yang lebih mudah dikumpulkan dan dianalisis dibandingkan dengan sampel darah, dapat digunakan sebagai faktor prediktif, yang menunjukkan respons pengobatan yang positif. Oleh karena itu, deteksi IP-10 dapat menjadi alat pemantauan yang berguna untuk menentukan apakah pasien TB memberikan respons positif terhadap terapi obat anti-TB.

Penelitian tentang pengaruh pengobatan terhadap kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks belum pernah dilakukan. Sasaran penelitian adalah pasien terkonfirmasi bakteriologis di Kota Bandar Lampung sejak awal pengobatan OAT sampai dengan 2 bulan pengobatan. Evaluasi respons pengobatan dilakukan dengan pemeriksaan kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks. Berdasarkan uraian tersebut maka peneliti ingin mengetahui pengaruh pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis terhadap kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis terhadap kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks di Kota Bandar Lampung?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis terhadap kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks di Kota Bandar Lampung.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis di Kota Bandar Lampung
2. Mengetahui kadar serum IP-10 sebelum dan setelah pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis di Kota Bandar Lampung
3. Mengetahui gambaran radiologi toraks sebelum dan setelah pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis di Kota Bandar Lampung
4. Mengetahui pengaruh pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis terhadap kadar IP-10 di Kota Bandar Lampung
5. Mengetahui pengaruh pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis terhadap gambaran radiologi toraks di Kota Bandar Lampung.
6. Mengetahui hubungan antara penurunan kadar serum IP-10 dan gambaran radiologi toraks pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis yang menjalani pengobatan.

1.4 Manfaat Penelitian

Temuan dari penelitian ini diharapkan memberikan manfaat bagi berbagai pihak, termasuk peneliti, institusi universitas, partisipan penelitian, program pelayanan kesehatan, masyarakat umum, serta peneliti lain yang berkepentingan di bidang serupa.

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai syarat untuk mendapatkan gelar Spesialis 1 (Sp1) dan untuk menambah wawasan serta pengetahuan tentang hubungan antara kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks dengan respons pengobatan TB paru terkonfirmasi bakteriologis.

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

Dapat dijadikan referensi dan kepustakaan khususnya bagi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tentang hubungan antara kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks terhadap respons pengobatan TB paru terkonfirmasi bakteriologis.

1.4.3 Bagi Institusi Kesehatan

Dapat dijadikan bahan informasi bagi petugas kesehatan untuk melakukan kegiatan penyuluhan dan edukasi kepada masyarakat mengenai respons pengobatan tuberkulosis paru.

1.4.4 Bagi Responden

Melalui penelitian ini responden mendapatkan informasi mengenai penyakit tuberkulosis paru dan respons pengobatannya

1.4.5 Bagi Peneliti Lain

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi sebagai bahan referensi dalam pengembangan studi-studi sejenis, khususnya yang menyoroti kadar IP-10 dan efektivitas pengobatan tuberkulosis paru.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), yaitu basil berbentuk batang yang bersifat tahan terhadap asam, sehingga dikenal sebagai Basil Tahan Asam (BTA) (Kemenkes RI, 2020). Berdasarkan organ yang terinfeksi, TB diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu tuberkulosis paru dan tuberkulosis ekstra paru. TB paru menyerang jaringan parenkim paru dan merupakan bentuk TB yang paling umum dijumpai. Sementara itu, TB ekstra paru adalah infeksi TB yang terjadi di luar paru, meliputi pleura, kelenjar getah bening, tulang belakang, sendi, sistem genitourinaria, sistem saraf pusat, rongga abdomen, serta organ-organ lainnya (Kusmiati, 2019).

2.1.2 Epidemiologi

Menurut laporan *Global Tuberculosis Report 2024* yang dirilis oleh *World Health Organization* (WHO), TB telah menyebabkan 1,25 juta kematian, termasuk 116.000 diantaranya merupakan pengidap HIV. Tercatat, pada tahun 2023, penderita TB mencapai 10,8 juta dengan persentase 55% pengidap laki-laki, 33% wanita dan 12% anak-anak. Delapan negara dengan jumlah kasus TB tertinggi antara lain India, Indonesia, Tiongkok, Filipina, Pakistan, Nigeria, Bangladesh, dan Republik Demokratik Kongo. Secara khusus, lima negara teratas menyumbang 56% dari total kasus global, dengan Indonesia menjadi

penyumbang kasus terbesar kedua. Pada tahun 2023 diperkirakan 10,8 juta orang menderita TB di seluruh dunia dengan insiden sekitar 134 kasus per 100.000 penduduk (WHO, 2024). Studi terbaru yang dilakukan di antara pasien TB yang tidak mendapatkan pengobatan atau tidak diobati secara lengkap menunjukkan bahwa kecacatan paru merupakan hasil yang relatif umum. Sepertiga dari populasi dunia dikatakan telah tertular bakteri MTB. (Kemenkes RI, 2020)

Manifestasi patologis utama pada tuberkulosis adalah terjadinya peradangan granulomatosa disertai nekrosis (granulomatosa nekrotikans), di mana paru-paru menjadi organ yang paling sering terlibat, yakni pada sekitar 87% dari seluruh kasus (Sudarsan et al., 2021). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2024, Indonesia menempati peringkat kedua tertinggi secara global dalam jumlah kasus tuberkulosis. Pada tahun 2023 diperkirakan 10,8 juta orang menderita TB di seluruh dunia dengan insiden sekitar 134 kasus per 100.000 penduduk (WHO, 2024). Beberapa faktor utama terkait infeksi tuberkulosis yaitu faktor sosioekonomi (kemiskinan, malnutrisi dan kondisi perang), kondisi imunosupresi (HIV, penggunaan steroid jangka panjang), dan pekerjaan (bekerja di pertambangan, pekerja rekonstruksi, pneumokoniasis (silikosis) (Adigun and Singh, 2022).

2.1.3 Etiologi

Tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Kemenkes RI, 2020). Bakteri ini termasuk golongan basil gram negatif yang bersifat aerob dan tidak memiliki alat gerak (nonmotil). Ciri khas dari bakteri ini adalah struktur dinding selnya yang kompleks dan kaya akan asam lemak rantai panjang. Genus *Mycobacterium* secara umum terbagi menjadi dua kelompok, yaitu organisme dengan pertumbuhan cepat dan organisme dengan pertumbuhan lambat, di mana *Mycobacterium tuberculosis* tergolong dalam kelompok yang tumbuh lambat. Komponen utama dari dinding

selnya terdiri atas peptidoglikan dan lipid kompleks dalam jumlah tinggi (Fedrizzi et al., 2017).

Tingginya kandungan lipid dalam dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* diduga berperan dalam mekanisme resistensinya terhadap berbagai jenis antibiotik, serta menyulitkan proses pewarnaan Gram. Selain itu, struktur ini juga memungkinkan bakteri bertahan dalam kondisi lingkungan yang ekstrem, seperti pH asam atau basa, kadar oksigen yang rendah, serta mendukung kemampuannya untuk bertahan hidup secara intraseluler di dalam makrofag (Adigun and Singh, 2022). Kapsul (lapisan luar) yang mengelilingi dinding sel merupakan kontributor utama virulensi dan kelangsungan hidup bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Fedrizzi et al., 2017).

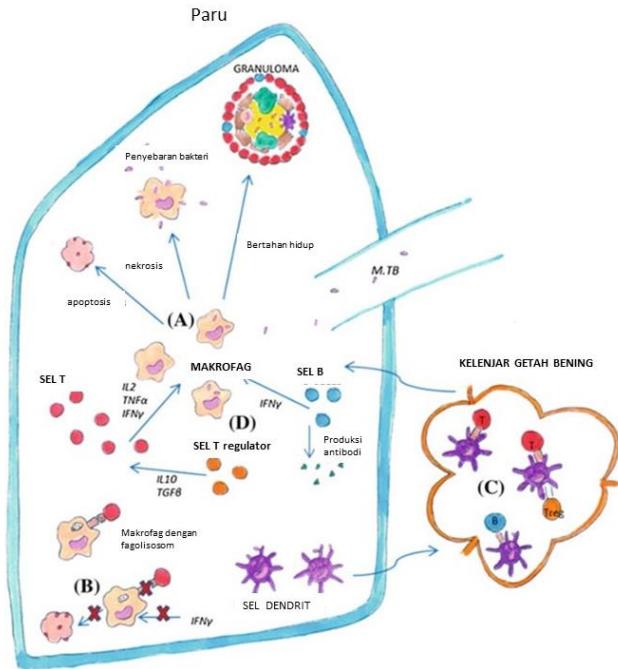
Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri intraseluler yang bertindak sebagai penghambat makrofag dan berproliferasi di dalam makrofag. Kematian makrofag akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan pelepasan basil ke dalam ruang alveolar, yang selanjutnya memperluas penyebaran infeksi. Bakteri ini memiliki laju pertumbuhan yang lambat, dengan waktu replikasi sekitar 24 jam (Alzayer and Nasser, 2022). Ukurannya yang kecil, yakni sekitar 0,4–3 μm , memungkinkan bakteri masuk dengan mudah ke saluran pernapasan bagian bawah. Antigen bakteri ditemukan baik pada dinding sel maupun dalam sitoplasma, dengan beberapa antigen yang telah berhasil dimurnikan, seperti antigen 14 kDa, 19 kDa, 38 kDa, dan 65 kDa. Masing-masing antigen ini memiliki tingkat sensitivitas dan spesifitas yang berbeda-beda dalam mendeteksi infeksi TB (Soeroso L et al., 2017).

2.1.4 Imunopatogenesis

Mycobacterium tuberculosis masuk ke dalam paru melalui inhalasi *droplet nuclei* yang kemudian akan dikenali oleh sistem imunitas saluran pernapasan terutama makrofag alveolar dan sel dendritik. Sel-sel imun

ini, termasuk makrofag, sel dendritik, dan sel imun lainnya, mendeteksi struktur spesifik mikobakteri yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) melalui reseptor pengenal pola yang terdapat di membran sel, atau *membrane-associated pattern recognition receptors* (PRRs). Di antara PRRs tersebut, *Toll-like receptors* (TLR), khususnya TLR2, TLR4, dan TLR9, merupakan yang paling banyak diteliti. PAMPs seperti lipoarabinomannan, phosphatidylinositol, *heat shock proteins* (Hsp65 dan Hsp70), serta asam nukleat milik mikobakteri akan dikenali oleh TLR untuk memicu respons imun bawaan.

Interaksi antara *Mycobacterium tuberculosis* dengan *Toll-like receptors* (TLR) pada permukaan sel imun akan mengaktifasi jalur pensinyalan intraseluler, yang selanjutnya memicu produksi berbagai sitokin proinflamasi, seperti *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-12 (IL-12), serta oksida nitrat (NO). Molekul-molekul ini berperan penting dalam inisiasi dan penguatan respons imun bawaan terhadap infeksi. Apabila jumlah *droplet nuclei* yang terhirup relatif kecil, basil TB yang mencapai saluran pernapasan akan segera dikenali dan ditelan oleh makrofag melalui proses fagositosis sebagai bagian dari pertahanan imun nonspesifik. Melalui mekanisme ini, makrofag berperan dalam menangkap dan mencerna patogen sebelum infeksi berkembang lebih lanjut atau menyebar ke jaringan lain (Heemskerk D, Caws M, Marais B, 2015). Secara skematik imunopatogenesis tuberkulosis dijelaskan pada gambar 2.1.



Gambar 2.1. Skema imunopatogenesis Tuberkulosis (Heemskerk D, Caws M, Marais B, 2015)

Keterangan gambar:

- Makrofag dan sel dendritik mengenali *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) di paru. Setelah melakukan fagositosis kuman, makrofag dapat mengalami apoptosis atau nekrosis. Setelah nekrosis, penyebaran bakteri dapat terjadi. Makrofag yang bertahan akan membantu dalam pembentukan granuloma, baik yang mengarah ke eliminasi atau latensi klinis.
- Mikobakteri dapat menghindari respons imun dengan menghambat pembentukan fagolisom dan apoptosis, serta memblokir respons makrofag terhadap IFN γ .
- Sel dendritik paru dapat melakukan perjalanan ke kelenjar getah bening regional, menghadirkan mikobakteri hidup dan antigen mikobakteri, mengaktifkan sel T naif, sel B dan sel T regulator.
- Sel B dan sel T yang teraktivasi di paru (ditarik ke paru oleh kemokin) mengontrol pertumbuhan bakteri dengan produksi sitokin dan antibodi. Sel T regulator mengontrol peradangan melalui produksi IL-10 dan TGF- β (Heemskerk D, Caws M, Marais B, 2015).

Penularan tuberkulosis terjadi melalui udara dari individu yang terinfeksi ke individu lain, terutama melalui *droplet nuclei* berukuran kurang dari 5 mikron yang dilepaskan saat penderita TB paru batuk, bersin, atau berbicara. Droplet tersebut juga dapat terbentuk selama prosedur medis yang menghasilkan aerosol, seperti induksi sputum, bronkoskopi, serta manipulasi lesi atau pengolahan jaringan di laboratorium. *Droplet nuclei* merupakan partikel halus yang mengandung 1 hingga 5 basil tuberkulosis, bersifat sangat infeksius, dan mampu bertahan di udara hingga empat jam. Karena ukurannya yang sangat kecil, droplet ini dapat mencapai alveoli paru, tempat di mana *Mycobacterium tuberculosis* mulai bereplikasi setelah berhasil masuk ke dalam tubuh inang (Kemenkes RI, 2020; Sudarsan et al., 2021).

Bakteri yang berhasil masuk ke dalam makrofag akan mengalami proses penghancuran melalui mekanisme fusi antara fagosom dan lisosom, serta pengasaman lingkungan intraseluler oleh hidrogen peroksida (H_2O_2) dan senyawa oksigen reaktif lainnya. *Mycobacterium tuberculosis* memiliki kemampuan untuk menghindari proses ini dengan menghambat fusi fagosom-lisosom dan menetralisasi lingkungan asam, sehingga mampu bertahan hidup di dalam sel fagosit dan melanjutkan replikasi (Sullivan et al., 2012). Respons imun bawaan yang dimediasi melalui makrofag dapat memiliki tiga hasil utama; (1) nekrosis sel, (2) apoptosis (3) kelangsungan hidup makrofag yang terinfeksi. Jika sel mengalami nekrosis, mikobakteri dilepaskan dan dapat menginfeksi makrofag baru atau menyebar sedangkan membran sel apoptosis tidak terganggu dan bakteri dihancurkan dengan makrofag. Kelangsungan hidup makrofag yang telah terinfeksi memungkinkan *Mycobacterium tuberculosis* untuk tetap bertahan dan bahkan memperbanyak diri di dalam sel inang sebelum sistem imun adaptif diaktifkan. Aktivasi ini biasanya dimediasi oleh sel T spesifik yang terstimulasi di kelenjar getah bening regional, dan umumnya terjadi dalam rentang waktu 2 hingga 3 minggu setelah terjadinya infeksi primer (Heemskerk D, Caws M, Marais B, 2015).

Sel dendritik berperan sebagai penghubung penting antara sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Setelah melakukan presentasi antigen di kelenjar getah bening, sel dendritik memicu aktivasi sel T CD4+, yang selanjutnya akan bermigrasi menuju jaringan paru-paru untuk menghambat pertumbuhan mikobakteri secara progresif. Kerentanan terhadap TB meningkat seiring dengan penurunan jumlah CD4. Interferon- γ yang diproduksi oleh sel T yang teraktivasi memiliki peran penting dalam perlindungan terhadap TB. Interferon- γ berperan dalam aktivasi makrofag dan pembunuhan mikobakteri intraseluler. *Tumor necrosis factor- α* adalah sitokin lain yang diproduksi oleh makrofag, sel dendritik dan sel-T. Sitokin ini memainkan peran sentral dalam pembentukan granuloma, induksi makrofag, dan memiliki sifat imunoregulasi (Orme, Robinson and Cooper, 2015).

Kemampuan tubuh dalam mengeliminasi *Mycobacterium tuberculosis* sangat dipengaruhi oleh status sistem imun individu, faktor genetik, serta apakah pajanan terhadap basil bersifat primer atau sekunder. Di samping itu, *M. tuberculosis* memiliki sejumlah faktor virulensi yang membuatnya sulit dihancurkan oleh makrofag inang. Salah satu faktor tersebut adalah tingginya kandungan asam mikolat pada lapisan kapsul luar bakteri, yang menghambat proses fagositosis oleh makrofag alveolar. Beberapa studi juga menunjukkan bahwa *M. tuberculosis* mampu mengganggu pembentukan fagolisosom yang efektif, sehingga menghambat atau membatasi proses eliminasi bakteri oleh sistem imun (Adigun and Singh, 2022).

Pajanan awal antara *Mycobacterium tuberculosis* dan tubuh inang akan menimbulkan manifestasi klinis yang dikenal sebagai tuberkulosis primer. Pada kondisi ini, infeksi umumnya terlokalisasi pada area tertentu di paru dan membentuk lesi khas yang disebut fokus Ghon. Fokus ini kemudian dapat menyebabkan inflamasi pada kelenjar getah bening di hilus paru. Kombinasi antara fokus Ghon dan limfadenopati

mediastinum sisi ipsilateral dikenal sebagai kompleks Ghon. Pada sebagian besar individu yang terinfeksi, fokus Ghon tidak berkembang menjadi penyakit aktif, melainkan memasuki fase dorman atau tidak aktif yang disebut sebagai tuberkulosis laten (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021; Adigun and Singh, 2022).

Tuberkulosis laten dapat teraktivasi kembali bila terdapat imunosupresi pada inang. Hanya sebagian kecil individu yang akan berkembang menjadi penyakit aktif setelah pajanan pertama. Beberapa kasus berkembang secara progresif terutama pada anak-anak, kondisi malnutrisi, imunosupresi, dan penggunaan steroid jangka panjang. Keadaan ini disebut dengan tuberkulosis progresif primer (Adigun and Singh, 2022). Mayoritas individu yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* akan mengalami fase laten yang berlangsung dalam jangka waktu panjang, yaitu selama bertahun-tahun setelah infeksi primer terjadi. Keadaan ini disebut sebagai tuberkulosis sekunder. Tuberkulosis sekunder biasanya terjadi akibat reaktivasi infeksi TB laten.. Lesi TB sekunder, baik akibat reaktivasi atau reinfeksi, lokasinya serupa yaitu pada apeks paru dan membentuk kavitas. (Adigun and Singh, 2022).

Kompleks Ghon pada tuberkulosis primer memiliki potensi untuk menyebar ke bagian tubuh lainnya melalui beberapa jalur penyebaran, antara lain:

a. Perkontinuitatum

Merupakan bentuk penyebaran langsung basil tuberkulosis ke jaringan atau organ di sekitarnya. Salah satu contoh klinis dari penyebaran ini adalah epituberkulosis, yaitu infeksi TB yang melibatkan bronkus, sering kali disertai dengan penyumbatan akibat atelektasis.

b. Bronkogen

Penyebaran melalui saluran bronkus dan percabangannya. Mekanisme ini memungkinkan distribusi kuman ke bagian paru yang sama

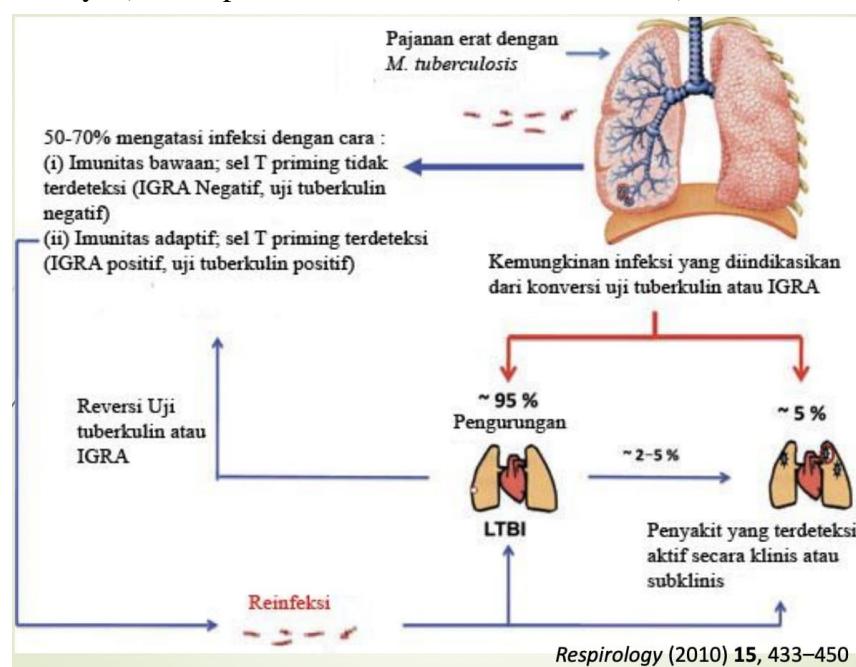
maupun ke paru kontralateral, sehingga memperluas area infeksi di saluran pernapasan.

c. Limfogen

Penyebaran melalui sistem limfatis, di mana basil tuberkulosis bergerak dari fokus infeksi primer menuju kelenjar getah bening regional, terutama di daerah hilus dan mediastinum. Proses ini dapat menyebabkan limfadenitis tuberkulosa. Pada fase awal infeksi, *Mycobacterium tuberculosis* menyebar melalui saluran limfa, yang kemudian dapat menjembatani infeksi ke luar paru. Penyebaran limfogen ini menjadi awal dari proses penyebaran hematogen melalui duktus torasikus.

d. Hematogen

Merupakan penyebaran kuman melalui aliran darah, terutama terjadi pada individu dengan kondisi imunosupresi. Mekanisme ini dapat menimbulkan bentuk TB berat seperti tuberkulosis milier, meningitis tuberkulosa, atau *typhobacilosis Landouzy*. Selain itu, penyebaran hematogen juga memungkinkan keterlibatan organ-organ lain seperti tulang, ginjal, kelenjar adrenal, genitalia, dan berbagai organ sistemik lainnya (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021).



Gambar 2.2 Spektrum infeksi dan siklus hidup *M. tuberkulosis*
(Dheda et al., 2010)

2.1.5 Diagnosis

Penegakan diagnosis tuberkulosis dilakukan melalui kombinasi beberapa metode, meliputi evaluasi gejala klinis, pemeriksaan fisik, uji bakteriologis, pemeriksaan radiologis, serta berbagai pemeriksaan penunjang lainnya yang mendukung identifikasi penyakit secara menyeluruh

2.1.5.1. Gejala Klinis

Manifestasi klinis tuberkulosis secara umum diklasifikasikan ke dalam dua kelompok, yaitu gejala utama dan gejala tambahan. Gejala utama yang paling khas adalah batuk berdahak yang berlangsung lebih dari dua minggu. Sementara itu, gejala tambahan dapat mencakup hemoptisis (batuk darah), sesak napas, kelemahan tubuh, penurunan nafsu makan, nyeri dada, demam ringan berkepanjangan (subfebris) selama lebih dari satu bulan, keringat malam tanpa aktivitas fisik, malaise, serta penurunan berat badan yang terjadi tanpa sebab yang jelas. (PDPI, 2021). Batuk merupakan salah satu gejala utama pasien tuberkulosis paru, dan waktu sejak timbulnya batuk harus diperhatikan, tergantung pada populasi. Oleh karena itu, skrining tuberkulosis harus dilakukan, terlepas dari durasi batuk, pada kontak dengan pasien tuberkulosis, orang yang hidup dengan HIV/AIDS (ODHA), narapidana, tunawisma, individu yang tinggal di tempat penampungan atau lembaga perawatan jangka panjang, masyarakat adat, profesional kesehatan.imigran, dan pengungsi (ketika terjadi peningkatan kerentanan (Rossato Silval et al., 2021).

Skrining tuberkulosis harus dilakukan pada populasi umum di setiap fasilitas kesehatan dan pasien dengan diabetes melitus yang keluhan batuknya lebih dari 2 minggu atau lebih. Keluhan batuk awalnya berupa batuk kering, namun seiring

berkembangnya penyakit, batuk dapat disertai dengan ekspektorasi, batuk dahak disertai darah, atau bahkan hemoptisis, dan pasien dapat mengalami nyeri dada serta sesak nafas (Rossato Silva et al., 2021). Pada tahap anamnesis, penting untuk menggali informasi lebih lanjut terkait riwayat infeksi tuberkulosis sebelumnya, kontak erat dengan penderita TB, serta kondisi lingkungan tempat tinggal, terutama jika berada di kawasan padat penduduk atau dengan sanitasi yang buruk. Selain itu, perhatian khusus perlu diberikan pada individu yang bekerja di lingkungan dengan risiko tinggi terpapar infeksi paru, seperti tenaga kesehatan atau relawan yang aktif dalam kegiatan penanggulangan TB. Riwayat penyakit penyerta yang dapat menurunkan sistem imun, seperti infeksi HIV atau gangguan medis lain yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi tuberkulosis, juga perlu ditelusuri secara mendalam (Loddenkemper, Lipman and Zumla, 2016; PDPI, 2021).

2.1.5.2. Pemeriksaan Fisik

Temuan pada pemeriksaan fisik penderita tuberkulosis sangat bergantung pada luas dan lokasi keterlibatan struktur paru. Pada fase awal penyakit, kelainan klinis sering kali belum tampak secara jelas. Lesi paru akibat infeksi TB umumnya berlokasi di lobus superior, khususnya pada daerah apeks dan segmen posterior (S1 dan S2), serta dapat melibatkan apeks lobus inferior (S6). Pemeriksaan fisik dapat menunjukkan beberapa kelainan auskultasi, seperti suara napas bronkial, suara napas amforik, penurunan intensitas suara napas, serta ronki basah kasar maupun halus. Selain itu, tanda-tanda retraksi paru, dislokasi diafragma, atau deviasi mediastinum juga dapat dijumpai, terutama pada kasus dengan kerusakan jaringan paru yang luas (PDPI, 2021). Hal yang juga harus dinilai dalam

pemeriksaan fisik adalah tanda-tanda penyakit ekstrapulmoner seperti keterlibatan limfadenopati, abdomen, atau tulang dan sendi terutama pada pasien dengan penyakit HIV. Takipnea dan hipoksia relatif jarang dijumpai kecuali pada kerusakan paru yang luas (Soeroso L et al., 2017).

2.1.5.3. Pemeriksaan Bakteriologis

Seluruh pasien dengan dugaan tuberkulosis wajib menjalani pemeriksaan bakteriologis sebagai langkah konfirmasi diagnosis. Pemeriksaan bakteriologis mencakup analisis terhadap apusan sediaan biologis, seperti dahak atau spesimen lainnya, serta pemeriksaan biakan dan identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*. Selain itu, metode diagnostik cepat yang telah direkomendasikan oleh WHO juga digunakan sebagai bagian dari prosedur standar (Kemenkes RI, 2020). Sumber bahan pemeriksaan dapat diperoleh dari berbagai jenis spesimen, antara lain dahak, cairan pleura, cairan serebrospinal (*liquor cerebrospinalis*), bilasan bronkus, bilasan lambung, *bronchoalveolar lavage* (BAL), urin, feses, serta jaringan biopsi, termasuk biopsi jarum halus (BJH). Pemeriksaan terhadap bahan-bahan tersebut umumnya dilakukan melalui metode mikroskopis dan kultur.

Interpretasi hasil pemeriksaan mikroskopis menggunakan sistem klasifikasi dari *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD), yang terbagi sebagai berikut:

- a. Negatif yaitu tidak ditemukan BTA pada 100 lapang pandang
- b. Pelaporan sesuai jumlah basil bila ditemukan 1–9 BTA dalam 100 lapang pandang
- c. Positif 1+ bila ditemukan 10–99 BTA dalam 100 lapang pandang
- d. Positif 2+ bila ditemukan 1–10 BTA dalam satu lapang pandang

- e. Positif 3+ bila ditemukan lebih dari 10 BTA dalam satu lapang pandang (PDPI, 2021)

Kultur bakteri merupakan baku emas dalam diagnosis infeksi tuberkulosis. Pemeriksaan kultur untuk deteksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat dilakukan dengan menggunakan media padat seperti Löwenstein-Jensen, maupun media cair seperti *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) (PDPI, 2021). Seiring dengan perkembangan teknologi diagnostik dan berdasarkan surat edaran dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia mengenai alur diagnosis dan pengobatan tuberkulosis, saat ini Tes Cepat Molekuler (TCM) ditetapkan sebagai metode utama dalam penegakan diagnosis tuberkulosis. Pemeriksaan TCM memiliki keunggulan dalam mendeteksi keberadaan *M. tuberculosis* serta mutasi pada gen *rpoB* yang berhubungan dengan resistansi terhadap rifampisin. Prosedur ini dapat memberikan hasil dalam waktu relatif singkat, yakni sekitar dua jam, sehingga memungkinkan penegakan diagnosis dan inisiasi pengobatan yang lebih cepat dan tepat sasaran.

Meskipun TCM telah menjadi metode utama dalam diagnosis awal tuberkulosis, konfirmasi terhadap uji kepekaan obat anti tuberkulosis (OAT) secara konvensional masih tetap diperlukan dan dianggap sebagai baku emas (*gold standard*). Pemeriksaan TCM tidak sepenuhnya menggantikan peran pemeriksaan kultur dan uji kepekaan konvensional, terutama dalam menegakkan diagnosis pasti pada pasien dengan hasil mikroskopis apusan BTA negatif. Selain itu, uji kepekaan konvensional penting untuk mendeteksi resistensi terhadap OAT lain selain rifampisin, yang tidak dapat diidentifikasi oleh TCM (Kemenkes RI, 2020).

Tes Cepat Molekuler merupakan metode diagnostik yang mampu mendeteksi keberadaan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) sekaligus mengidentifikasi resistensi terhadap obat, melalui deteksi materi genetik spesifik yang terkait dengan gen resistan. Salah satu jenis TCM yang paling banyak digunakan adalah *GeneXpert* MTB/RIF, yang dirancang untuk mengidentifikasi MTB dan resistensi terhadap rifampisin secara simultan. *GeneXpert* MTB/RIF merupakan metode diagnostik berbasis *cartridge* yang bekerja secara otomatis menggunakan platform *Cepheid GeneXpert*.

Metode ini dikategorikan sebagai *nucleic acid amplification test* (NAAT), yang mengintegrasikan proses pemurnian, konsentrasi, amplifikasi (melalui *real-time* PCR), serta identifikasi sekuens asam nukleat dari genom MTB dalam satu sistem tertutup. Waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan pemeriksaan dengan *GeneXpert* berkisar antara 1 hingga 2 jam. Karena sifatnya yang cepat, sensitif, dan mudah digunakan, metode ini sangat bermanfaat dalam menyaring kasus-kasus suspek tuberkulosis resisten obat (TB-RO), terutama dari spesimen dahak. Pemeriksaan *GeneXpert* memiliki tingkat sensitivitas dan spesifitas yang tinggi, yakni mencapai sekitar 99% (PDPI, 2021).

Apabila sampel dahak tidak dapat diperoleh melalui ekspektorasi spontan, maka pengambilan spesimen dapat dilakukan melalui prosedur tambahan seperti induksi sputum atau teknik invasif, antara lain bronkoskopi dan torakoskopi. Selain itu, pada semua pasien tuberkulosis yang telah terkonfirmasi secara bakteriologis maupun yang didiagnosis secara klinis, pemeriksaan tambahan yang wajib dilakukan meliputi uji HIV dan pemeriksaan kadar glukosa darah.

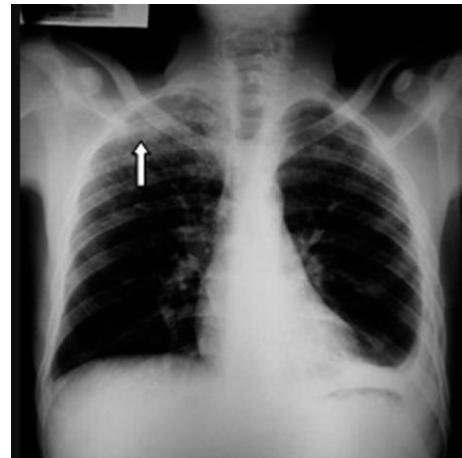
Pemeriksaan penunjang lainnya, seperti evaluasi fungsi hati, fungsi ginjal, dan pemeriksaan laboratorium lain, dilakukan sesuai dengan indikasi klinis yang ditemukan pada masing-masing pasien (Kemenkes RI, 2020).

2.1.5.4. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi, terutama radiografi toraks, memegang peranan penting dalam mendukung penegakan diagnosis tuberkulosis paru. Teknik pencitraan yang paling umum digunakan adalah foto toraks dengan proyeksi posteroanterior (PA), yang memungkinkan visualisasi struktur paru secara lebih optimal. Gambaran radiologi yang dicurigai sebagai lesi TB aktif adalah bayangan berawan atau nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah. Kavitas, terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular. Bayangan bercak milier dan efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang). (PDPI, 2021).

a. Infiltrat

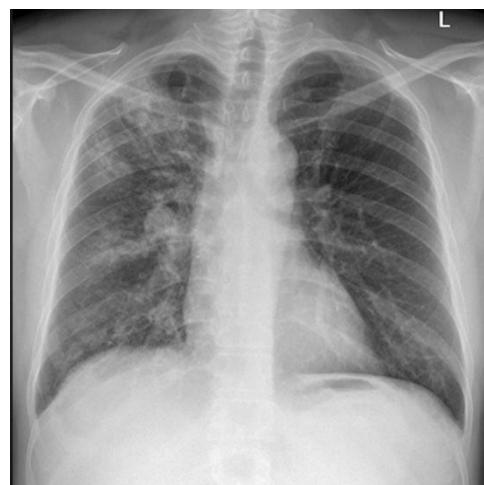
Infiltrat pada radiologi paru menggambarkan terdapat akumulasi sel-sel inflamasi, cairan, atau debris di jaringan paru akibat infeksi atau proses inflamasi. Pada tuberkulosis paru, infiltrat biasanya muncul sebagai area opasitas tidak homogen di paru yang menandakan proses peradangan aktif. Infiltrat sering ditemukan pada awal infeksi TB dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru di masa depan (Das *et al.*, 2018; Nachiappan *et al.*, 2017; Kurnia, Yusup and Santoso, 2022). Pada pasien dengan imunosupresi, infiltrat bisa lebih menyebar dan tidak khas (Padyana *et al.*, 2012).



Gambar 2.3. Gambaran Lesi Infiltrat TB

b. Konsolidasi

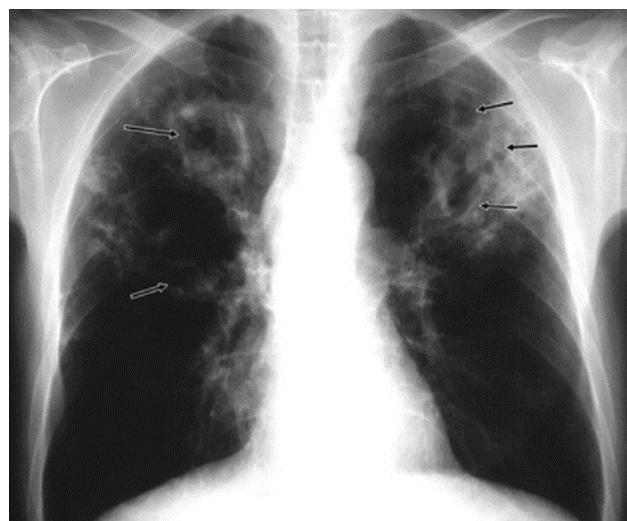
Konsolidasi menggambarkan kondisi alveolus paru yang normalnya berisi udara, terisi oleh cairan, sel inflamasi, atau eksudat, sehingga tampak lebih padat pada foto toraks. Konsolidasi pada TB dapat terjadi baik pada TB primer maupun post-primer, dan sering disertai pembesaran kelenjar limfa hilus atau paratracheal, terutama pada anak-anak dan pasien imunokompromais. Konsolidasi dapat melibatkan satu atau beberapa segmen paru dan tidak selalu spesifik untuk TB, karena juga bisa ditemukan pada infeksi paru lain (Nachiappan *et al.*, 2017; Kurnia, Yusup and Santoso, 2022).



Gambar 2.4. Gambaran Lesi Konsolidasi TB

c. Kavitas

Kavitas adalah ruang abnormal di paru yang terbentuk akibat nekrosis jaringan dan pengeluaran material nekrotik ke bronkus, sehingga meninggalkan rongga berdinding tebal. Pada tuberkulosis paru, kavitas sering terjadi pada fase post-primer dan menjadi sumber utama penularan karena mengandung banyak bakteri. Kavitas juga berperan dalam resistensi obat karena dindingnya yang tebal menghambat penetrasi obat ke dalam lesi. Pada pasien dengan diabetes atau usia muda, kavitas lebih sering ditemukan (Das *et al.*, 2018; Nachiappan *et al.*, 2017; Kurnia, Yusup and Santoso, 2022).



Gambar 2.5. Gambaran Lesi Kavitas TB

d. Milier

Milier adalah bentuk tuberkulosis diseminata yang terjadi akibat penyebaran hematogen *Mycobacterium tuberculosis* ke seluruh paru dan organ lain. Secara radiologis, TB milier ditandai dengan terdapat banyak nodul kecil berukuran 1-2 mm yang tersebar merata di seluruh lapang paru, menyerupai biji-biji millet (Nachiappan *et al.*, 2017; Buonsenso *et al.*, 2024). TB milier sering terjadi pada pasien imunokompromais, anak-anak, atau kondisi tertentu seperti

kehamilan, dan dapat menyebabkan kegagalan napas akut jika tidak segera ditangani. Diagnosis TB milier kadang sulit karena gambaran radiologisnya bisa samar pada tahap awal (S. Dong *et al.*, 2022; Buonsenso *et al.*, 2024)



Gambar 2.6. Gambaran Lesi Milier TB

Dalam praktik klinis, klasifikasi luas lesi tuberkulosis paru secara umum dibagi menjadi tiga kategori, yaitu lesi minimal, lesi sedang, dan lesi luas:

a) Lesi minimal

Lesi TB dikategorikan sebagai minimal apabila proses infeksi terbatas pada sebagian kecil satu atau kedua paru, dengan luas tidak melebihi area paru yang berada di antara *chondrosternal junction* dari iga kedua dan *processus spinosus* vertebra torakalis IV atau V. Ciri khas lesi minimal adalah tidak terdapat kavitas.

b) Lesi sedang

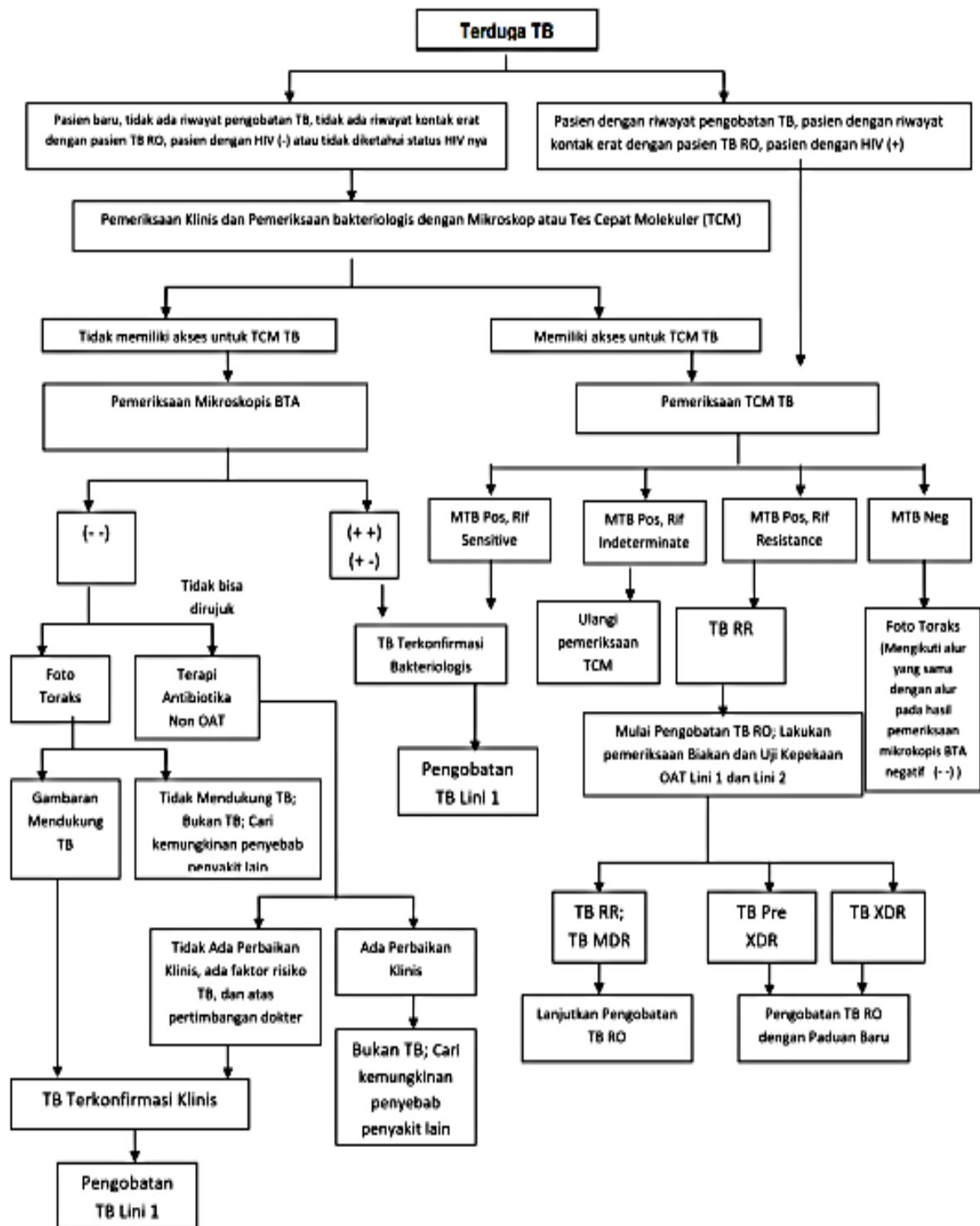
Lesi sedang didefinisikan apabila area yang terkena lebih luas dibandingkan lesi minimal, namun tidak melebihi satu paru secara keseluruhan. Proses infeksi dapat menyebar dengan densitas sedang. Jika densitas lesi cukup tinggi, maka area yang terkena tidak boleh lebih

dari sepertiga dari satu paru. Lesi sedang dapat disertai kavitas dengan diameter tidak lebih dari 4 cm, meskipun keberadaan kavitas bukan syarat mutlak.

c) Lesi luas

Lesi dikategorikan sebagai luas apabila keterlibatan parenkim paru melebihi kriteria lesi sedang, baik dari segi luas distribusi maupun kepadatan lesi yang tampak pada pemeriksaan radiologi. (Lewinsohn et al., 2017).

Ciri-ciri radiologis yang mencurigakan sebagai lesi tuberkulosis inaktif meliputi fibrosis, kalsifikasi, penebalan pleura, atau gambaran *schwarze*. Pada kondisi yang dikenal secara klinis sebagai luluh paru (*destroyed lung*), radiografi menunjukkan kerusakan parenkim paru yang berat. Gambaran radiologis khas pada luluh paru antara lain berupa atelektasis, multiple kavitas, serta fibrosis luas pada jaringan paru. Meskipun temuan radiologis dapat memberikan indikasi terdapat lesi tuberkulosis, penilaian terhadap aktivitas penyakit tidak dapat sepenuhnya bergantung pada pencitraan tersebut. Oleh karena itu, konfirmasi melalui pemeriksaan bakteriologis tetap diperlukan untuk menentukan apakah penyakit berada dalam fase aktif atau tidak (PDPI, 2021).



Gambar 2.7. Alur diagnosis TB (Kemenkes RI, 2020)

2.1.6 Penatalaksanaan

Tujuan utama dari terapi tuberkulosis adalah untuk menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit ini, sekaligus mencegah penularan kepada individu lain. Salah satu strategi paling efektif dalam memutus rantai transmisi *Mycobacterium tuberculosis* adalah melalui pemberian pengobatan yang adekuat dan sesuai dengan prinsip-prinsip pengobatan yang telah ditetapkan (Kemenkes RI, 2020), yaitu:

- a. Pemberian obat anti tuberkulosis (OAT) dalam bentuk kombinasi (paduan obat) yang tepat, terdiri dari sedikitnya empat jenis obat untuk mencegah terjadinya resistensi obat.
- b. Penggunaan dosis yang sesuai dengan berat badan dan kondisi klinis pasien.
- c. Pemberian obat secara teratur dan diawasi langsung oleh petugas Pengawas Menelan Obat (PMO) guna memastikan kepatuhan hingga akhir pengobatan.
- d. Pengobatan dilaksanakan dalam dua tahap, yaitu fase intensif dan fase lanjutan, dengan durasi yang cukup untuk mencapai kesembuhan dan mencegah terjadinya relaps atau kekambuhan.

Panduan regimen obat anti tuberkulosis (OAT) pada pasien TB sensitif obat adalah 2RHZE/4RH. Regimen standar pengobatan tuberkulosis terdiri dari dua fase, yaitu fase intensif dan fase lanjutan. Fase intensif berlangsung selama dua bulan dan mencakup pemberian kombinasi empat jenis obat anti tuberkulosis, yaitu Rifampisin (R), Isoniazid (H), Pirazinamid (Z), dan Etambutol (E), yang diberikan setiap hari. Setelah fase intensif selesai, pengobatan dilanjutkan ke **fase** lanjutan selama empat bulan, dengan regimen yang terdiri atas dua obat, yaitu Isoniazid (H) dan Rifampisin (R), juga dalam bentuk pemberian harian. Pola pengobatan ini sesuai dengan rekomendasi dari *World Health Organization* (WHO), yang menekankan pentingnya pemberian dosis harian pada kedua fase untuk meningkatkan efektivitas terapi dan mencegah resistensi obat (PDPI, 2021). Dosis regimen pengobatan TB sensitif obat dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 2.1 Dosis OAT Lepasan Lini Pertama untuk Pengobatan TB Sensitif
Obat

Nama Obat	Dosis Harian	
	Dosis (mg/kgBB)	Dosis maksimum (mg)
Rifampicin (R)	10 (8-12)	600
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)	
Etambutol (E)	15 (15-20)	
Streptomisin	15 (12-18)	

(PDPI,2021)

Pada umumnya dengan pengobatan tahap awal yang teratur dan tidak ada penyulit, maka daya penularan kuman TB sudah sangat menurun dalam 2 minggu pertama. Selanjutnya pengobatan tahap lanjutan bertujuan untuk membunuh kuman-kuman yang tersisa di dalam tubuh (PDPI, 2021). Regimen OAT dengan kombinasi dosis tetap (KDT) digunakan untuk menunjang kepatuhan berobat pasien. Selain meningkatkan kepatuhan penggunaan KDT memiliki beberapa keunggulan yaitu lebih sederhana dengan kesalahan pembuatan resep minimal, perbaikan manajemen obat karena jumlah obat lebih sedikit dan menurunkan risiko resistensi akibat penyalahgunaan pemakaian obat tunggal. Jumlah tablet KDT yang diberikan sesuai dengan berat badan pasien. Dosis OAT menggunakan KDT dapat dilihat pada tabel berikut (PDPI, 2021).

Tabel. 2.2 Dosis Rekomendasi OAT Lini Pertama untuk Dewasa.

	Dosis rekomendasi harian		3 kali per minggu	
	Dosis (mg/kgBB)	Dosis maksimum (mg)	Dosis (mg/kgBB)	Dosis maksimum (mg)
Rifampicin (R)	10 (8-12)	600	10 (8-12)	900
Isoniazid (H)	5 (4-6)	300	10 (8-12)	600
Pirazinamid (Z)	25 (20-30)		35 (30-40)	
Etambutol (E)	15 (15-20)		30 (25-35)	
Streptomisin	15 (12-18)		15 (12-18)	

(PDPI, 2021)

2.1.7 Pemantauan Respons Pengobatan

Seluruh pasien tuberkulosis yang menerima terapi obat anti tuberkulosis (OAT) wajib menjalani pemantauan secara berkala guna mengevaluasi respons terhadap pengobatan. Pemantauan rutin ini tidak hanya bertujuan untuk menilai efektivitas terapi, tetapi juga untuk memastikan keberlangsungan pengobatan hingga **tuntas** serta mendeteksi secara dini efek samping obat yang mungkin timbul. Keterlibatan aktif pasien, keluarga, dan tenaga kesehatan sangat diperlukan untuk melaporkan setiap perubahan gejala, munculnya reaksi obat, maupun hambatan lain yang dihadapi selama pengobatan berlangsung. Evaluasi respons terapi dilakukan melalui pendekatan yang komprehensif, meliputi penilaian klinis, pemeriksaan bakteriologis, pemeriksaan radiologis, serta pemantauan terhadap kemungkinan efek samping obat (PDPI, 2021).

Evaluasi klinis dilakukan secara periodik minimal setiap bulan. Hal-hal yang perlu dievaluasi antara lain keluhan, peningkatan atau penurunan berat badan, pemeriksaan fisis, serta ada atau tidaknya efek samping pengobatan (PDPI, 2021). *World Health Organization* (WHO) merekomendasikan pemeriksaan sputum Basil Tahan Asam (BTA) di akhir fase intensif pengobatan bagi seluruh pasien yang menjalani terapi OAT lini pertama, baik pada kasus baru maupun kasus pengobatan ulang. Rekomendasi ini juga berlaku bagi pasien dengan hasil BTA negatif pada awal pengobatan.

Temuan BTA positif pada akhir fase intensif dapat menjadi indikator permasalahan dalam pengobatan dan mengarah pada beberapa kemungkinan, antara lain:

- a. Pengawasan terapi yang tidak optimal selama fase inisial, serta rendahnya tingkat kepatuhan pasien terhadap pengobatan.
- b. Kualitas obat anti tuberkulosis yang tidak memenuhi standar.
- c. Pemberian dosis OAT yang berada di bawah rentang yang direkomendasikan.

- d. Resolusi infeksi yang lambat, umumnya terkait dengan kavitas besar dan beban kuman yang tinggi pada paru.
- e. Keberadaan penyakit penyerta (komorbid) yang memengaruhi kepatuhan pasien atau menurunkan efektivitas respons terhadap terapi.
- f. Infeksi disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* yang resisten terhadap OAT lini pertama, sehingga tidak memberikan respons terapeutik yang memadai. (Kemenkes RI, 2020).

Pemeriksaan sputum BTA dilakukan kembali pada akhir pengobatan bulan ketiga jika hasil mikroskopis bulan kedua masih positif. Pada kasus yang tidak terdapat konversi sputum bulan kedua disarankan pemeriksaan TCM atau biakan. Pengobatan dianggap gagal apabila hasil pemeriksaan sputum BTA positif pada bulan kelima atau akhir pengobatan dan perlu dilakukan pemeriksaan TCM untuk mengevaluasi kemungkinan resistensi obat (Kemenkes RI, 2020). Evaluasi pengobatan tuberkulosis paru melalui foto toraks merupakan pendekatan yang penting dalam memantau keberhasilan terapi, terutama dalam mengamati dinamika perubahan lesi paru secara bertahap.

Evaluasi radiografi toraks dilakukan pada tiga periode pemeriksaan, yaitu sebelum inisiasi pengobatan, setelah dua bulan terapi (akhir fase intensif), dan pada akhir masa pengobatan. Pemeriksaan ini bertujuan untuk memantau progresivitas lesi paru, menilai respons terhadap terapi, serta mengevaluasi sisa lesi atau komplikasi pasca terapi (PDPI, 2021). Pemeriksaan ini memungkinkan penilaian terhadap perbaikan luas lesi serta perubahan karakteristik lesi tuberkulosis, seperti infiltrat, konsolidasi, dan kavitas. Seiring dengan pengobatan yang adekuat, umumnya terjadi penurunan luas infiltrat dan mengecilnya atau menghilangnya kavitas, yang mencerminkan respons positif terhadap terapi. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa jenis lesi tertentu, terutama kavitas, keterlibatan bilateral, dan lesi trakeobronkial,

berkorelasi dengan hasil pengobatan yang lebih buruk, sehingga pemantauan serial dengan radiografi dada dapat membantu mengidentifikasi pasien berisiko tinggi sejak dini (Lu et al., 2025).

Perbaikan foto toraks pasien TB setelah pengobatan dapat dinilai dari perubahan jenis dan penurunan luas lesi. Perbaikan foto toraks setelah pengobatan TB umumnya ditandai dengan berkurangnya atau hilangnya infiltrat dan konsolidasi, penutupan kavitas, munculnya fibrosis atau kalsifikasi sebagai tanda lesi inaktif, dan penurunan kadar luas lesi secara kuantitatif (Ambarsari et al., 2023; Kim et al., 2024). Beberapa pasien dapat tetap memiliki lesi residu seperti fibrosis atau kalsifikasi meskipun sudah sembuh secara klinis. Evaluasi kuantitatif dan kualitatif lesi sangat penting untuk memantau respons terapi dan memprediksi hasil pengobatan pasien.

2.2 *Interferon Gamma-Induced Protein*

2.2.1 Definisi dan Fungsi

Interferon gamma-induced protein 10 (IP-10), atau dikenal juga sebagai CXCL10, adalah salah satu kemokin dari subfamili CXC yang pertama kali diidentifikasi sebagai produk sekresi sel yang terinduksi oleh interferon-gamma (IFN- γ). Secara umum, IP-10 merupakan molekul sinyal yang berperan dalam sistem imun, terutama dalam proses kemotaksis, aktivasi, dan adhesi sel imun, serta regulasi angiogenesis (Liu et al., 2011). *Interferon gamma-induced protein* -10 bekerja dengan mengikat reseptor CXCR3 yang banyak diekspresikan oleh sel T efektor tipe Th1, sel *natural killer* (NK), dan beberapa subset sel dendritik serta monosit. Dalam konteks pertahanan terhadap patogen intraseluler, IP-10 memiliki peran penting sebagai mediator utama dalam aktivasi imunitas Th1 yang diperlukan untuk eliminasi patogen seperti *Mycobacterium tuberculosis*. Kadar IP-10 yang meningkat menandakan aktivasi sistem imun seluler yang kuat, sedangkan penurunan kadar IP-10 dapat mencerminkan keberhasilan pengendalian infeksi atau resolusi inflamasi.

Interferon gamma-inducible protein-10 juga digunakan sebagai biomarker inflamasi pada berbagai penyakit selain tuberkulosis, karena kadarnya meningkat saat terjadi aktivasi sistem imun dan inflamasi. Pada infeksi COVID-19, kadar IP-10 yang tinggi berhubungan dengan derajat keparahan penyakit dan dapat membantu memprediksi risiko komplikasi, sehingga bermanfaat untuk stratifikasi pasien dan pemantauan respons terapi. Pada sepsis, IP-10 juga meningkat dan dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan serta memantau perkembangan penyakit. Pada penyakit Kawasaki, IP-10 berperan dalam menilai aktivitas inflamasi dan membantu diagnosis dini (Madhurantakam *et al.*, 2023).

Pada infeksi HIV, kadar IP-10 darah dan urin meningkat pada pasien dengan infeksi aktif, dan kadarnya berkorelasi terbalik dengan jumlah CD4, sehingga dapat digunakan untuk memantau aktivitas penyakit dan respons imun (Petrone *et al.*, 2016). Selain itu, IP-10 juga digunakan pada kanker dan penyakit autoimun sebagai indikator aktivitas inflamasi dan progresivitas penyakit (Madhurantakam *et al.*, 2023). Implikasi klinis dari penggunaan IP-10 sebagai biomarker adalah membantu dokter dalam menilai tingkat keparahan, memantau respons terapi, serta memperkirakan prognosis pada berbagai penyakit infeksi dan inflamasi, meskipun sifatnya non-spesifik sehingga perlu dikombinasikan dengan data klinis dan biomarker lain untuk interpretasi yang akurat.

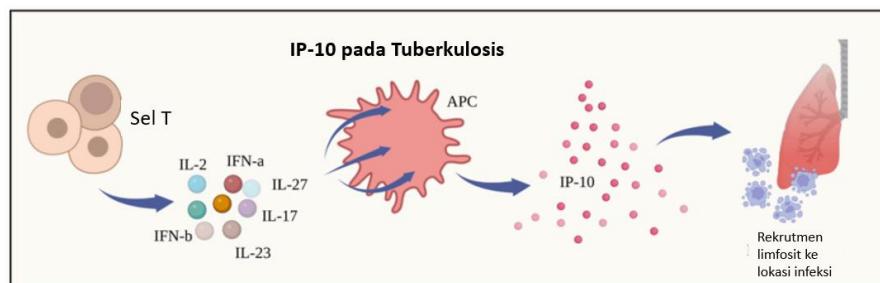
2.2.2 Struktur Molekuler

IP-10 merupakan protein yang terdiri dari sekitar 98 asam amino dengan berat molekul $\pm 10,9$ kDa. IP-10 tergolong dalam kelompok kemokin CXC non-ELR (tidak mengandung motif Glu-Leu-Arg di ujung N-terminal), yang menjadikannya lebih bersifat angiostatik dibandingkan angiogenik. Struktur tiga dimensinya terdiri dari heliks- α tunggal di bagian C-terminal dan tiga heliks- β anti-paralel di bagian N-terminal, menciptakan lipatan kemokin yang khas (Liu *et al.*, 2011). Reseptor utama IP-10 adalah CXCR3, suatu *G-protein coupled receptor* (GPCR)

yang juga berikatan dengan dua ligan lain: CXCL9 (MIG) dan CXCL11 (I-TAC). Kompleks IP-10–CXCR3 memiliki afinitas tinggi dan berperan krusial dalam menentukan arah migrasi sel T ke jaringan yang teraktivasi secara imunologis (Groom & Luster, 2011).

2.2.3 Imunopatogenesis IP-10 dalam Tuberkulosis Paru

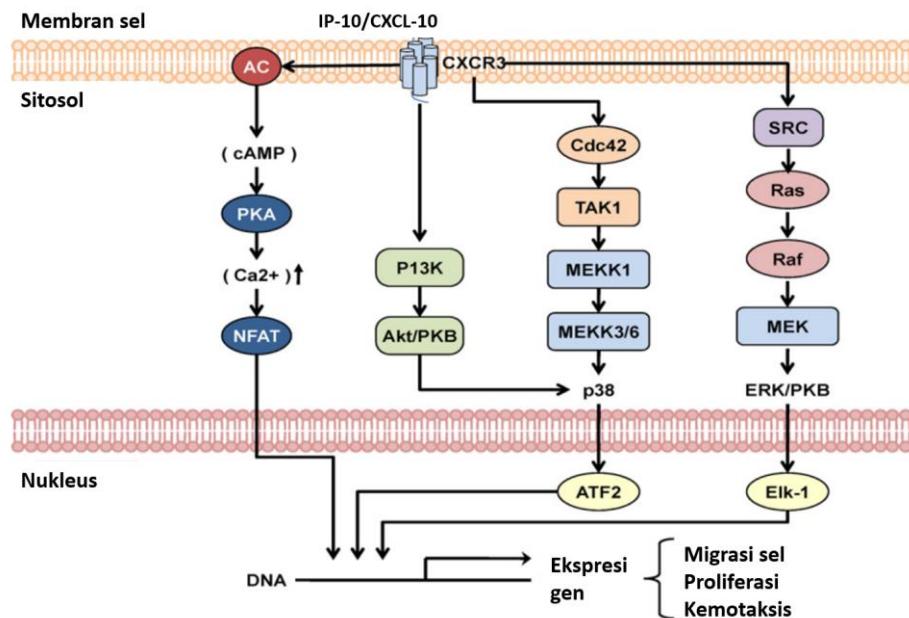
Tuberkulosis paru adalah penyakit infeksi kronik yang disebabkan oleh *M. tuberculosis*, yang ditransmisikan melalui droplet aerosol dan menginfeksi saluran napas bawah. Setelah masuk ke alveolus, *M. tuberculosis* difagositosis oleh makrofag alveolar. Interaksi antara sistem imun dan *Mycobacterium tuberculosis* akan memicu pelepasan sitokin proinflamasi, seperti interleukin-12 (IL-12) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang berperan dalam aktivasi sel T CD4+ dan CD8+. Sel T CD4+ tipe Th1 yang telah teraktivasi akan menghasilkan interferon-gamma (IFN- γ), yang kemudian merangsang ekspresi *interferon gamma-induced protein 10* (IP-10) pada berbagai jenis sel target, termasuk makrofag, sel endotel, dan sel epitel. (Sia et al., 2015).



Gambar 2.8. Induksi IP-10 Melalui Respons Imun Adaptif
(Madhurantakam et al., 2023)

Interaksi antara IP-10 dan reseptornya, CXCR3, menghasilkan peningkatan aktivitas kemotaksis melalui beberapa jalur sinyal. Sinyal p38/MAPK dan PI3K memainkan peran penting dalam kemotaksis yang dipicu oleh reseptor kemokin IP-10/CXCR3 pada sel epitel saluran napas manusia. Pada sel pneumosit tipe II, interaksi IP-10/CXCR3 juga menginduksi kemotaksis melalui jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan PI 3-kinase (PI3K). Kemokin IP-10 memicu respons

kemotaksis pada eosinofil, kemungkinan melalui jalur sinyal protein kinase A (PKA) yang bergantung pada cAMP. Motilitas sel dan proliferasi (perbanyak sel) dikendalikan melalui aktivasi jalur Ras/ERK, Src, dan fosfatidilinositol 3-kinase/Akt. Jalur pensinyalan IP-10 dalam pengaturan respons biologis sel epitel saluran napas manusia ditunjukkan pada gambar 2.8.



Gambar 2.9. Jalur Pensinyalan IP-10

(Liu *et al.*, 2011)

Interferon gamma-induced protein-10 yang dilepaskan akan merekrut lebih banyak sel T efektor dan sel NK ke lokasi infeksi melalui interaksi dengan CXCR3, memperkuat granuloma—struktur imunologis khas TB yang terdiri dari makrofag, sel epiteloid, limfosit, dan fibroblas. Granuloma ini berfungsi membatasi penyebaran Mtb. Dengan demikian, IP-10 berperan sentral dalam membentuk mikroarsitektur granuloma dan mempertahankan respons imun lokal yang efektif (Blauenfeldt *et al.*, 2020). Peningkatan kadar IP-10 dalam sirkulasi atau cairan tubuh seperti sputum, pleura, maupun plasma pasien TB mencerminkan respons imun aktif terhadap infeksi Mtb. Oleh karena itu, IP-10 dapat menjadi indikator biologis dari aktivitas penyakit.

2.2.4 *Interferon gamma-induced protein-10* pada Tuberkulosis Paru

Interferon gamma-induced protein-10 telah dipelajari secara luas sebagai biomarker yang potensial dalam diagnosis dan pemantauan terapi tuberkulosis. Banyak studi menunjukkan bahwa kadar IP-10 meningkat signifikan pada TB aktif dan menurun seiring keberhasilan terapi. Misalnya, Ruhwald et al. (2012) menunjukkan bahwa kadar IP-10 pada anak dengan TB aktif menurun setelah dua bulan terapi, menunjukkan korelasi yang baik dengan penurunan beban basil (Ruhwald, Aabye and Ravn, 2012). Pengamatan longitudinal dari Latorre et al. (2020) juga mencatat bahwa kadar IP-10 plasma menurun drastis selama dua bulan pertama terapi OAT, yang sejalan dengan perbaikan klinis dan radiologis. Hal ini memperkuat posisi IP-10 sebagai kandidat biomarker untuk memantau respons terhadap pengobatan, bahkan berpotensi mendeteksi relaps dini bila kadar IP-10 kembali meningkat setelah terapi dihentikan.

Serum IP-10 dapat disekresikan sebagai respons terhadap rangsangan nonspesifik tetapi dapat menjadi penanda beban basil akibat infeksi TB, kemanjuran pengobatan, dan aktivitas penyakit (Hong et al., 2014). Pada tuberkulosis, didapatkan peningkatan kadar IP-10 secara signifikan seperti *adenosine deaminase* (ADA), yang merupakan indikator fase akut sebuah penyakit dan memungkinkan digunakan sebagai marker tambahan untuk imunodiagnosis (Liu M, et al., 2011). IP-10 adalah penanda imunodiagnostik potensial untuk infeksi *M. tuberculosis* dan tidak dipengaruhi oleh usia, jumlah CD4 yang rendah dan terapi imunosupresif (Hong et al., 2014).

Beberapa penelitian lain yang menunjukkan bahwa IP-10 adalah penanda imunodiagnostik dan *marker* evaluasi pengobatan TB. Pada penelitian Chen disebutkan bahwa IP-10 telah diidentifikasi dapat dijadikan biomarker untuk menentukan tingkat infeksi dan kesembuhan, tetapi bukan untuk menentukan derajat keparahan TB paru (Y. Chen et al.,

2011). Konsentrasi IP-10 dalam urin diketahui mengalami peningkatan signifikan pada pasien dengan penyakit paru, baik akibat tuberkulosis maupun infeksi paru lainnya. Pada pasien tuberkulosis paru, kadar IP-10 urin yang diukur pada fase awal penyakit tercatat lebih tinggi dibandingkan dengan kadar pada pasien yang telah mencapai kesembuhan klinis. (Mertaniasih et al., 2017).

Kadar IP-10 yang tinggi ditemukan pada pasien TB paru aktif dan menurun secara signifikan setelah pengobatan anti TB selesai. Tingkat IP-10 yang tinggi ditemukan setelah paparan TB atau reaktivasi infeksi laten dan kemudian penurunan diamati setelah 2 bulan pengobatan TB karena berkurangnya jumlah MTB teraktivasi dan respons IFN- γ terhadap sel T (Efriyani et al., 2021). Sifat-sifat tersebut telah membuat IP-10 menjadi kandidat yang menjanjikan untuk biomarker pengganti untuk infeksi TB aktif dan untuk memantau hasil pengobatan TB (F A El-emiry et al., 2016). Peningkatan kadar IP-10 setelah paparan TB atau reaktivasi infeksi laten mungkin mencerminkan aktivasi sel dalam respons inflamasi subklinis terhadap infeksi *M. tuberculosis* (Hong et al., 2014).

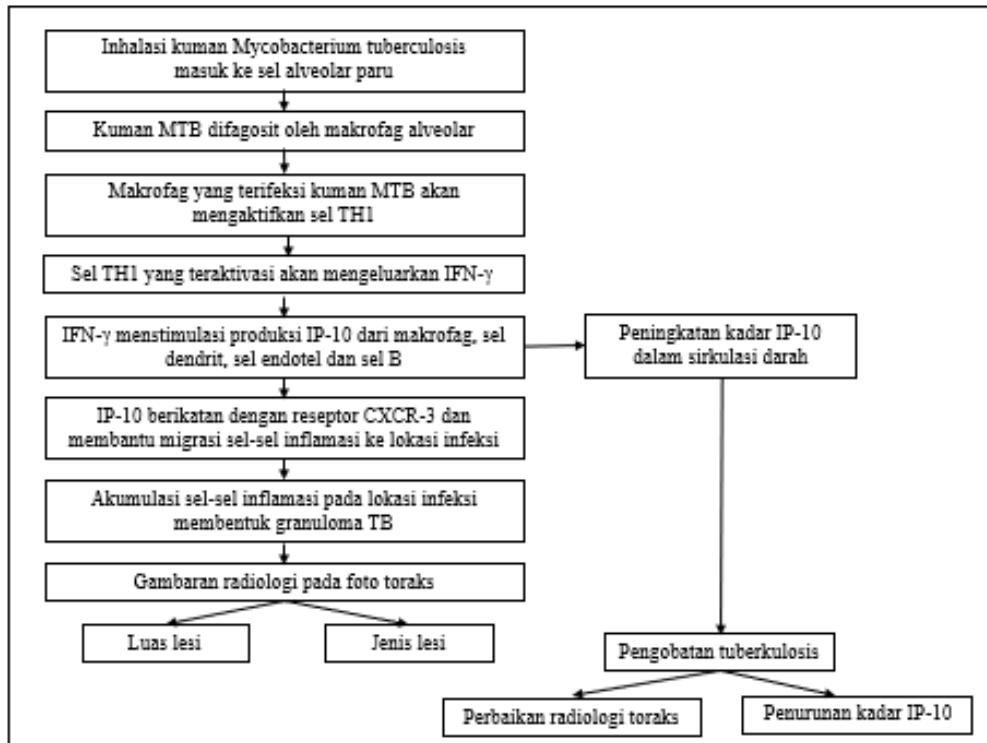
García-basteiro et al., (2017), menyatakan bahwa tingkat IP-10 menurun sejak minggu pertama pengobatan TB, yang mencerminkan penurunan beban bakteriologis pasien. Penelitian Hoel et al., 2019, menunjukkan kadar IP-10 sebelum pengobatan sebesar 1081pg/mL (886-2321) dan kemudian menurun setelah 2 bulan pengobatan TB ($p=0,012$) turun menjadi 203 pg/mL (129–427) ($p=0,028$) pada akhir pengobatan TB. Penelitian Efriani et al (2021) berkesimpulan bahwa kadar IP-10 pada pasien TB paru aktif menurun secara signifikan ($p<0,001$) setelah 2 bulan pengobatan TB baik untuk pasien TB sensitif maupun MDR-TB. Oleh karena itu, IP-10 dapat digunakan sebagai biomarker berbasis non-sputum untuk pemantauan pengobatan TB. Peningkatan kadar IP-10 setelah paparan TB atau reaktivasi infeksi laten mencerminkan aktivasi

sel dalam respons inflamasi subklinis terhadap infeksi *M. tuberculosis* (Hong et al., 2014).

Sejalan dengan penelitian Kabeer di India pada pasien TB dewasa, didapatkan penurunan serum IP-10 setelah 6 bulan pengobatan (Syed et al., 2011). Penelitian Zhao *et al.*, mengenai peran serum IP-10 sebagai biomarker untuk diagnosis dan monitoring TB paru, menunjukkan penurunan serum IP-10 yang signifikan pada pasien TB paru yang menjalani pengobatan tuntas 6 bulan. Penurunan kadar konsentrasi serum ini bermakna keberhasilan obat anti TB dan fase pemulihan pasien tercapai (Zhao et al., 2018). Penelitian Tonby K. et al. tentang Pengukuran IP-10 sebagai biomarker untuk menilai respons terapi pada infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, juga menunjukkan hasil bahwa terdapat penurunan serum IP-10 yang signifikan setelah 2 minggu pengobatan (Tonby et al., 2015).

Pada penelitian *cross-sectional* Bihari di Brazil menunjukkan tidak terdapat perubahan nilai serum IP-10 pada pasien TB paru anak yang diteliti (Smiti Bihari, et al., 2012). Penelitian Saini et al. tentang peran IP-10 selama *follow-up* pada Pasien TB paru, menunjukkan hasil yang kurang lebih sama, bahwa pengukuran serum IP-10 memiliki peran yang sangat terbatas dalam diagnosis TB paru terutama di Negara dengan prevalensi TB yang tinggi, serta hasil penelitiannya juga tidak merekomendasikan penggunaan serum IP-10 sebagai *follow-up* lanjutan pada pengobatan pasien TB paru (Saini et al., 2022).

2.2 Kerangka Teori



Gambar 2.10. Kerangka Teori

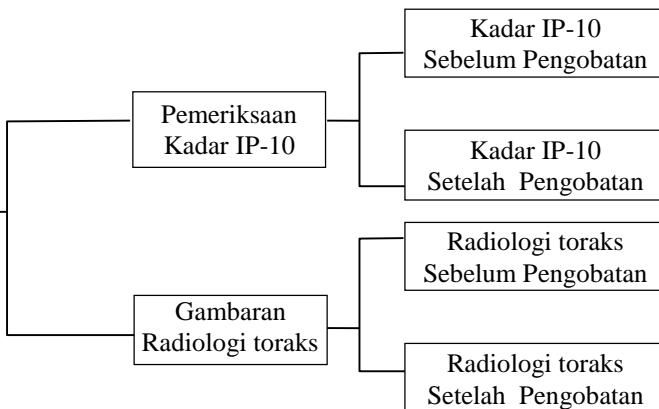
2.3 Kerangka Konsep

Setelah dilakukan tinjauan pustaka, maka didapatkan kerangka konsep sebagai berikut:

Variabel Independent

Pengobatan pasien TB paru (2 bulan)

Variabel Dependent



Gambar 2.11. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah:

- Ho. Tidak ada pengaruh pengobatan tuberkulosis terhadap kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis di Kota Bandar Lampung
- Ha. Ada pengaruh pengobatan tuberkulosis terhadap kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis di Kota Bandar lampung

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan dalam studi ini adalah penelitian kohort prospektif jangka pendek. Jenis penelitian ini mengidentifikasi sampel secara berkala dalam rentang waktu tertentu untuk mengamati apakah *outcome* yang diteliti muncul atau tidak. Durasi *follow-up* bergantung pada karakteristik penyakit atau kondisi yang diteliti, termasuk masa inkubasi atau lamanya proses patologis berlangsung (Ayu, 2021). Pendekatan ini diimplementasikan pada pasien tuberkulosis paru kasus baru yang telah terkonfirmasi secara bakteriologis dan sedang berada dalam masa terapi menggunakan obat anti tuberkulosis (OAT), kemudian dilakukan pengukuran kadar IP-10 dan foto toraks setelah menjalani pengobatan OAT 2 bulan.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di beberapa puskesmas di Kota Bandar Lampung, meliputi Puskesmas Kedaton, Way Halim, Way Kandis, Palapa, dan Kampung Sawah. Pelaksanaan penelitian direncanakan berlangsung selama periode Januari hingga September 2024.

3.3 Variabel Penelitian

Variabel penelitian adalah sesuatu ciri, sifat, atau ukuran yang dimiliki oleh satuan penelitian tentang konsep pengertian tertentu (Notoadmojo, 2012). Variabel bebas penelitian ini adalah pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru yang terkonfirmasi bakteriologis, sedangkan variabel terikat pada penelitian ini adalah kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks.

3.4 Definisi Operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini menjelaskan mengenai variabel dependen dan independen, alat ukur yang digunakan, metode pengukuran, hasil yang diharapkan, serta skala pengukuran yang diterapkan. Adapun definisi operasional dalam penelitian ini disajikan sebagai berikut.

Tabel 3.1. Definisi Operasional

Variable	Definisi	Alat ukur	Cara ukur	Hasil ukur	Skala
Kadar IP-10	Jumlah konsentrasi serum IP-10 dalam sirkulasi pada penderita TB paru BTA positif yang diperiksa	ELISA	Observasi	Nilai serum IP-10 dalam pg/mL	numerik
Luas TB lesi	ukuran area keterlibatan jaringan paru oleh proses tuberkulosis aktif yang terlihat pada pemeriksaan radiologi toraks	Foto toraks	Observasi	0= tidak ada lesi 1=Lesi minimal 2= Lesi sedang 3= Lesi luas	Ordinal
Jenis lesi TB	kelainan jaringan paru yang dihasilkan oleh infeksi Mycobacterium tuberculosis yang menyebabkan peradangan aktif	Foto toraks	Observasi	0=Tidak 1=Infiltrat 2=Konsolidasi 3=Kavitas 4=Milier	Ordinal

3.5 Subjek Penelitian

3.5.1 Populasi

Populasi adalah wilayah generalisasi yang terdiri atas objek/subjek yang mempunyai karakteristik yang ditetapkan peneliti untuk dipelajari dan ditarik kesimpulannya (Notoatmodjo, 2015). Populasi penelitian ini adalah pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis yang menjalani pengobatan di Puskesmas Kota Bandar Lampung pada bulan Januari sampai September 2024.

3.5.2 Sampel

Sampel merupakan bagian dari populasi yang memiliki karakteristik tertentu dan dianggap mampu merepresentasikan keseluruhan populasi (Sugiyono, 2014). Dalam penelitian ini, sampel terdiri dari pasien tuberkulosis paru yang telah terkonfirmasi secara bakteriologis dan sedang menjalani pengobatan anti tuberkulosis di sejumlah puskesmas di Kota Bandar Lampung. Teknik pengambilan sampel secara *non-probability sampling* dengan pendekatan *consecutive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Jumlah sampel ditentukan dengan menggunakan rumus sampel minimal sebagai berikut:

$$n = \frac{Z^2 (1 - \alpha/2)}{d^2} P(1 - P)$$

Keterangan

- n = besar sampel minimal
- $Z_{1-\alpha/2}$ = kadarZ pada kepercayaan 95% = 1,96
- P = proporsi pasien TB paru = 0,1
- d = tingkat kesalahan sampel (10%)

maka: $n = \frac{(1,96)^2 \times 0,1 (0,9)}{(0,1)^2} = 34,57$

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 35 orang.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non-probability sampling* dengan pendekatan *consecutive sampling*. Metode ini dilakukan dengan cara merekrut seluruh subjek yang memenuhi kriteria inklusi secara berurutan hingga jumlah sampel yang dibutuhkan tercapai, tanpa memperhitungkan peluang yang sama bagi setiap anggota populasi untuk terpilih (Sastroasmoro & Ismael, 2008). Seluruh anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan sebagai sampel, sedangkan individu yang sesuai dengan kriteria eksklusi tidak disertakan dalam penelitian. Seluruh sampel yang memenuhi

kriteria diambil datanya dalam kurun waktu penelitian hingga besar sampel yang diinginkan terpenuhi. Kriteria yang sesuai dengan kebutuhan penelitian adalah sebagai berikut:

3.5.2.1 Kriteria Inklusi

- a. Usia > 18 tahun
- b. Penderita TB paru terkonfirmasi bakteriologis yang belum mendapatkan pengobatan anti tuberkulosis.
- c. Menyelesaikan pengobatan anti tuberkulosis selama 2 bulan dan mengalami konversi sputum.
- d. Bersedia mengikuti penelitian

3.5.2.2 Kriteria Eksklusi

- a. Pasien TB ekstra paru yang tidak memiliki lesi di paru
- b. Pasien dengan keganasan dan atau menjalani kemoterapi
- c. Komorbid (diabetes mellitus, hepatitis B, hepatitis C, HIV, lupus, PPOK)
- d. Pasien dengan gejala flu akut
- e. *Drop out* pengobatan
- f. Konsumsi obat steroid selama lebih dari 2 bulan, wanita hamil atau menyusui.

3.6 Pengumpulan Data

3.6.1 Jenis Data

Data berasal dari data primer pasien TB terkonfirmasi bakteriologis yang akan menjalankan pengobatan OAT dan menyelesaikan pengobatan 2 bulan. Data yang dikumpulkan yaitu karakteristik responden berupa identitas diri yang terdiri dari usia, jenis kelamin, pendidikan, suku, berat badan dan tinggi badan. Hasil pemeriksaan IP-10, sputum BTA dan foto toraks sebelum dan setelah menjalani pengobatan selama 2 bulan.

3.6.2 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang akan digunakan pada penelitian ini adalah:

- a. Lembar ceklist wawancara yang berisi data demografi subjek meliputi jenis kelamin, usia, suku, pekerjaan, pendidikan, berat badan, tinggi badan, riwayat merokok, dan keluhan klinis.
- b. Lembar hasil laboratorium BTA/ Formulir B05 untuk melihat hasil pemeriksaan sputum BTA di awal dan akhir pengobatan bulan ke-2
- c. Foto Toraks digunakan untuk memperoleh data radiografi toraks pasien.
- d. ELISA reader dan kit digunakan untuk mengukur serum IP-10 pasien pada awal dan akhir pengobatan bulan ke-2

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 Tahap Persiapan Penelitian

Sebelum pelaksanaan penelitian, peneliti terlebih dahulu akan menyelesaikan sejumlah prosedur administratif dan etik sebagai berikut:

- a. Mengajukan permohonan *ethical clearance* ke Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atau RSUD dr. H. Abdul Moeloek sebagai persyaratan etis pelaksanaan penelitian.
- b. Mengurus surat izin penelitian melalui mekanisme administrasi yang berlaku di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- c. Menyampaikan surat permohonan izin penelitian kepada puskesmas-puskesmas yang menjadi lokasi penelitian di wilayah Kota Bandar Lampung.
- d. Mempersiapkan instrumen penelitian yang dibutuhkan seperti kuisioner demografi pasien, foto toraks, ELISA kit dan *microplate reader*.

3.7.2 Tahap Pelaksanaan Penelitian

1. Pemilihan sampel penelitian

Sampel penelitian ini menggunakan *open population* karena kriteria sampel dapat berubah atau disebut dengan *loss to follow up*, pada

penelitian ini potensi *loss to follow up* dapat berupa *drop out* pengobatan, hamil pada saat menjalani pengobatan, mengkonsumsi obat steroid, aktif merokok dalam masa pengobatan, mengundurkan diri, pindah, dan meninggal dunia.

2. Penandatangan lembar *informed consent*.

Sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diberikan penjelasan tentang tujuan dan jalannya penelitian yang akan dilaksanakan, kemudian ditanyakan kesediaannya untuk menjadi responden penelitian dan mengisi lembar *informed consent*.

Wawancara untuk pengisian data demografi, riwayat pekerjaan, riwayat penyakit, riwayat merokok, dan pengukuran tinggi badan dan berat badan.

3. Pemeriksaan sputum BTA

Pemeriksaan sputum untuk menilai konversi sputum dilakukan pada bulan ke-2 pengobatan anti tuberkulosis di puskesmas wilayah kerja pasien. Tahapan pemeriksaan sputum BTA sebagai berikut:

- a. Membuat sedian bakteri pada gelas objek, kemudian fiksasi.
- b. Menuangkan karbol fukhsin pada sedian dan panaskan sampai timbul uap (jangan sampai mendidih atau kering).
- c. Membiarkan dingin selama 5 menit.
- d. Membuang sisa karbol fukhsin dari objek glass, kemudian bilas dengan air bersih.
- e. Melunturkan dengan asam alkohol selama 10-20 detik sampai warna merah hilang, kemudian bilas dengan air bersih.
- f. Menuangkan metilen blue pada sedian dan biarkan selama 10-20 detik.
- g. Membuang sisa *metilen blue* dari objek *glass*, kemudian bilas dengan air bersih.
- h. Mengeringkan dengan kertas pengering
- i. Meneteskan satu tetes minyak emersi pada sedian tersebut, lalu lihat di bawah mikroskop dengan lensa objektif pembesaran 100x.

4. Pemeriksaan foto toraks

Pemeriksaan foto toraks sebagai evaluasi keberhasilan pengobatan dilakukan pada akhir bulan ke-2 pengobatan. Foto toraks dilakukan dengan proyeksi PA dan diinterpretasikan oleh dokter spesialis radiologi konsultan toraks.

5. Pemeriksaan kadar serum IP-10

- a. Sampel diperiksa menggunakan reagen *Quantikine Human CXCL10/IP-10 Immunoassay (R&D Systems)*
- b. Sampel darah diambil dari vena perifer sebanyak 3 ml
- c. Sentrifugasi selama 15 menit pada 1000 x g
- d. Simpan sampel pada suhu $\leq -20^{\circ}\text{C}$
- e. Siapkan semua reagen, standar dan sampel.
- f. Tambahkan 75 μL *assay diluent RD1-56* pada setiap sumur
- g. Tambahkan 75 μL standar, kontrol dan sampel di setiap sumur.
- h. Aspirasi setiap sumur dan tambahkan buffer 400 μL
- i. Tambahkan 200 μL *human IP-10 conjugate* pada setiap sumur
- j. Inkubasi selama 2 jam pada suhu ruangan
- k. Lakukan aspirasi kembali dan tambahkan 200 μL *substrate solution* pada setiap sumur
- l. Inkubasi Kembali selama 30 menit pada suhu ruangan
- m. Tambahkan 50 μL *stop solution* pada setiap sumur. Amati perubahan warna dari biru menjadi kuning. Bila warna pada sumur menjadi hijau atau tidak seragam maka ketuk pelat dengan lembut untuk memastikan pencampuran secara menyeluruh.
- n. Tentukan densitas pada setiap sumur dalam 30 menit menggunakan *microplate reader* yang diatur pada 450 nm.

3.7.3 Etika Penelitian

Etika Penelitian Menurut Nursalam (2013), terdiri dari tiga hal yaitu: 1. Prinsip Manfaat

a) Bebas dari penderitaan

Pada penelitian ini peneliti dilakukan untuk mengetahui pengaruh pengobatan terhadap kadar IP-10 dan gambaran radiologi toraks sehingga dilakukan tindakan dengan standar medis yang dapat dipertanggung jawabkan sehingga tidak menimbulkan penderitaan.

b) Bebas dari eksploitasi

Pada penelitian ini data yang diperoleh tidak disalahgunakan dan hanya digunakan untuk kepentingan penelitian.

c) Risiko

Penelitian ini tidak memunculkan risiko apapun terkait dengan status kesehatan responden dan keadaan lainnya.

Penelitian ini dilaksanakan dengan menjunjung tinggi prinsip-prinsip hak asasi manusia, yang tercermin dalam beberapa aspek berikut:

a. Hak untuk berpartisipasi atau menolak menjadi responden

Peneliti tidak memaksakan partisipasi kepada subjek penelitian. Setiap individu diberi kebebasan sepenuhnya untuk memutuskan apakah bersedia mengikuti penelitian, setelah mendapatkan penjelasan yang memadai dari peneliti.

b. Hak untuk memperoleh jaminan perlakuan yang etis dan adil

Sebelum partisipasi dilakukan, peneliti telah menyampaikan informasi secara jelas mengenai tujuan, prosedur, serta manfaat penelitian, sehingga responden dapat membuat keputusan secara sadar dan tanpa tekanan.

c. Informed consent

Partisipasi dalam penelitian ini dilakukan setelah terdapat persetujuan tertulis (*informed consent*), yang dalam beberapa kasus ditandatangani oleh keluarga responden, sebagai bentuk legalitas dan bukti kesediaan mengikuti penelitian secara sukarela

Penelitian ini juga menerapkan prinsip keadilan sebagai bagian dari etika penelitian, yang diwujudkan melalui hal-hal berikut:

- a. Hak untuk memperoleh perlakuan yang adil

Seluruh responden diperlakukan secara setara tanpa perbedaan selama proses penelitian, baik dalam proses pengumpulan data maupun dalam interaksi dengan peneliti.

- b. Hak atas kerahasiaan data pribadi

Seluruh informasi yang diperoleh dari responden akan dijaga kerahasiaannya secara ketat. Data hanya digunakan untuk tujuan penelitian ini dan tidak akan disebarluaskan dalam bentuk yang dapat mengungkap identitas responden.

3.7.4 Tahap Pengolahan Data

- a. Mengolah data dan menginterpretasikan hasil penelitian.

Pada tahap pengolahan data ini akan diperoleh hasil pemeriksaan kadar IP-10 ini berupa data numerik sehingga hasil pengukuran untuk mendapatkan data kategorik dilihat perubahannya dari hasil pengukuran kadar IP-10 sebelum menjalani pengobatan dan setelah menjalani pengobatan 2 bulan. Jika ada perubahan maka diberikan kode 1 dan jika tidak ada perubahan diberikan kode 0. Sedangkan pada gambaran radiologi foto toraks yang diklasifikasikan menjadi tiga kelompok sesuai dengan luasan lesi, yaitu: lesi minimal, lesi sedang dan lesi luas. Pengelompokan ini kemudian disederhanakan menjadi dua kategori untuk memenuhi syarat analisis data dengan menggabungkan kelompok luas lesi rendah dan sedang dengan kode 1 dan luas lesi berat dengan kode 0.

- b. Konsultasi hasil penelitian dengan dosen pembimbing dan revisi hasil penelitian.

3.7.5 Tahap Publikasi Hasil

Tahapan akhir dalam proses penelitian ini meliputi:

- a. Pelaksanaan sidang hasil penelitian, dilanjutkan dengan revisi sesuai masukan dari penguji, serta proses pengesahan dokumen hasil penelitian.

- b. Pelaksanaan seminar hasil penelitian, disertai pencetakan karya ilmiah dalam bentuk buku laporan akhir, serta publikasi hasil penelitian dalam bentuk artikel ilmiah pada jurnal yang relevan.

3.8 Analisis Data

3.8.1 Analisis Univariat

Tujuan dari analisis ini adalah untuk menjelaskan/ mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel. Hasil univariat dideskripsikan dalam bentuk ditribusi dan proporsi yang ditampilkan dalam bentuk tabel tunggal sesuai kategori yang ditetapkan (Priyo, 2016).

3.8.2 Analisa Bivariat

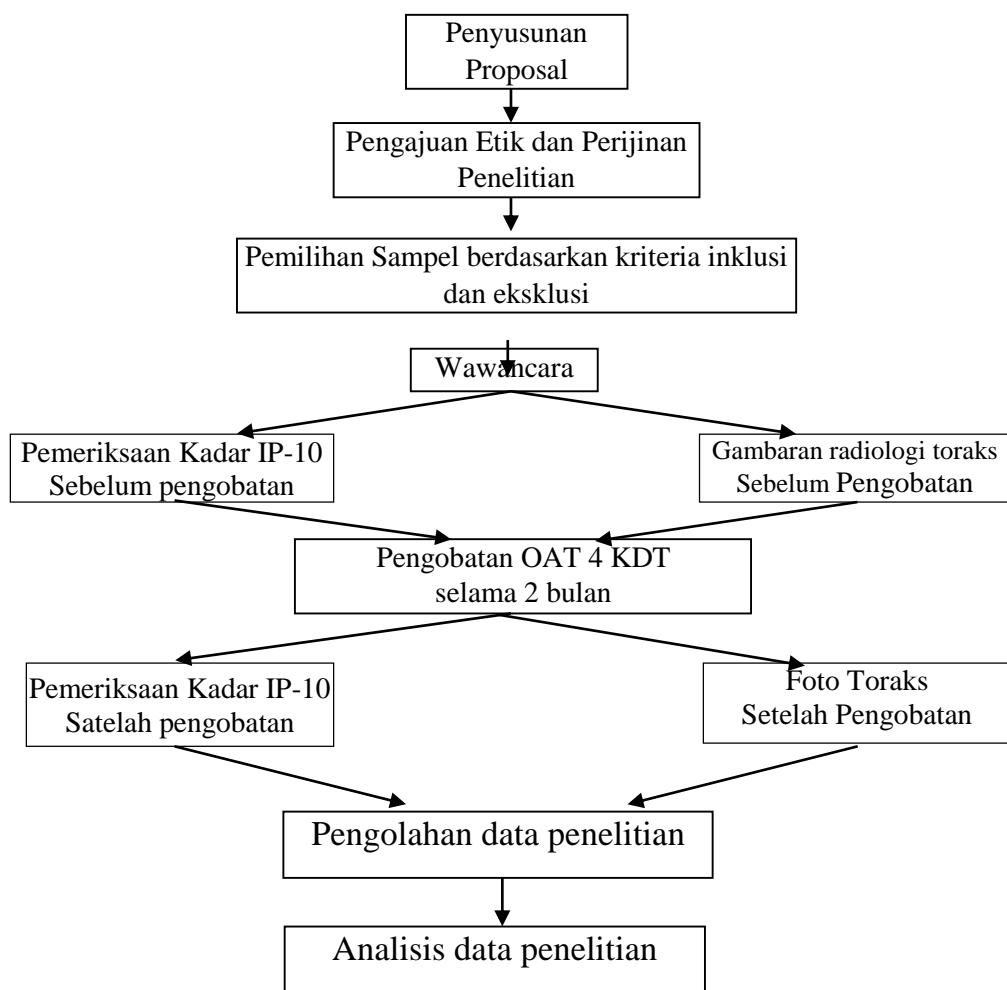
Analisis bivariat menggambarkan status keberpengaruhannya variabel. Pembuktian hubungan variabel-variabel tersebut digunakan pengujian statistik *Chi Square*. Dalam penelitian kesehatan uji signifikan dilakukan dengan menggunakan batas kemaknaan (α)=0,05 dan 95% taraf kesalahan (*Confidence interval*) dengan ketentuan bila:

- a. $p \leq 0,05$ berarti H_0 ditolak ($p \leq \alpha$) uji statistik menunjukkan terdapat pengaruh signifikan. $p > 0,05$ gagal ditolak ($p > \alpha$) uji statistik menunjukkan tidak ada pengaruh signifikan.
- b. Penelitian *cross sectional*, untuk mengetahui faktor risiko dari masing-masing variabel *independen* yang diteliti terhadap variabel *dependen* digunakan *Odd Rasio* (OR). Bila $OR < 1$ artinya faktor protektif yaitu faktor yang dapat mencegah terjadinya risiko. Jika $OR = 1$ artinya faktor yang diteliti bukan merupakan faktor risiko. $OR > 1$ artinya faktor yang diteliti merupakan faktor risiko (Riyanto, 2017).

3.9 Etika Penelitian

Penelitian ini telah melalui uji layak etik di Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 1781/UN26.18/PP.05.02.00/2023. Penelitian ini menggunakan manusia sebagai subjek penelitian, oleh sebab itu respondens diminta untuk menandatangani *informed consent* yang sudah disiapkan oleh peneliti.

3.10 Alur Penelitian



Gambar 3.2 Alur Penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN

4.1 Karakteristik Responden

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan Laboratorium Prodia. Penelitian dimulai pada bulan Januari sampai dengan September 2024. Sampel penelitian awalnya berjumlah 50 orang namun terdapat 15 sampel *drop out*, sehingga total sampel yang dilakukan analisis berjumlah 35 sampel. Sampel merupakan pasien yang baru terkonfirmasi TB secara bakteriologis di puskesmas wilayah Kota Bandar Lampung. Mayoritas sampel merupakan usia pre lansia (45-60 tahun), mencakup 57,14% dari total sampel, usia dewasa (18-44 tahun) 34,28% dan lansia (>60 tahun) 8,57%. Distribusi jenis kelamin hampir seimbang, yaitu 51,42% laki-laki dan 48,58% perempuan. Mayoritas sampel berada dalam status gizi kurang yaitu sebanyak 60%.

Sebagian besar responden memiliki latar belakang pendidikan SMA/SMK (45,71%), diikuti SMP (17,14%), diploma (14,28%), hanya 8,57% yang berpendidikan sarjana dan 2,85% tidak bersekolah. Suku Jawa dominan (42,85%), Lampung (22,85%) dan Sunda (11,42%). Suku lainnya seperti Batak, Palembang, Minang, Aceh, Maluku, dan Bengkulu memiliki representasi yang lebih kecil, masing-masing di bawah 6%. Dalam hal pekerjaan, terdapat 22,85% sampel merupakan ibu rumah tangga, diikuti oleh pekerja swasta (14,28%), sedangkan profesi lain seperti pedagang, pelajar, buruh, PNS, dan wiraswasta memiliki porsi yang lebih kecil, masing-masing berkisar antara 5,71% hingga 8,57%. Persentase sampel dengan riwayat merokok pada penelitian ini cukup tinggi yaitu 37,14%. Hasil pemeriksaan

sputum BTA menunjukkan sebagian besar responden memiliki hasil (+1) yaitu sebanyak 20 orang (57,14%). Hasil sputum BTA (+2) ditemukan pada 9 orang (25,71%), dan (+3) pada 6 orang (17,14%).

Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Responden

Karakteristik	Kategori	Jumlah (n)	Percentase (%)
Usia	Dewasa (18-44 tahun)	12	34,28
	Pre-lansia (45-60 tahun)	20	57,14
	Lansia (>60 tahun)	3	8,57
Jenis Kelamin	Laki-laki	18	51,42
	Perempuan	17	48,58
Status Gizi	Gizi Kurang	24	68,57%
	Gizi normal	10	28,57%
	Gizi Berlebih	1	2,85%
Pendidikan	Tidak Sekolah	1	2,85
	SD	4	11,42
	SMP	6	17,14
	SMA/SMK	16	45,71
	Diploma	5	14,28
	Sarjana	3	8,57
	Batak	2	5,71
	Jawa	15	42,85
	Lampung	8	22,85
Suku	Palembang	2	5,71
	Sunda	4	11,42
	Minang	1	2,85
	Aceh	1	2,85
	Maluku	1	2,85
	Bengkulu	1	2,85
	IRT	8	22,85
	Swasta	5	14,28
	Pedagang	3	8,57
	Pelajar	3	8,57
Pekerjaan	Buruh	2	5,71
	PNS	2	5,71
	Wiraswasta	2	5,71
	Guru	2	5,71
	Petani	1	2,85
	Tidak Bekerja	1	2,85
	SPG	1	2,85
	Pensiunan	1	2,85
	Relawan	1	2,85
	Pegemudi ojek	1	2,85
	Nelayan	1	2,85
	Merokok	13	37,14
	Tidak merokok	22	62,85
Sputum BTA	(+1)	20	57,14
	(+2)	9	25,71
	(+3)	6	17,14

4.2 Analisis Univariat

Tabel 4.2. Distribusi Kadar IP-10 dan Gambaran Radiologi Toraks Sebelum dan Setelah Pengobatan TB

Variabel	Sebelum pengobatan	Setelah pengobatan	Perubahan
Serum IP-10 (pg/mL)			
Min-maks	123,8-1.862,4	88,1-967,7	↓ 28,8% - ↓ 48%
Rerata	473,59	225,32	↓ 52,4%
Radiologi toraks			
Luas lesi			
• Tidak ada	0	6 (17,14%)	↑ 17,4%
• Minimal	1 (2,85%)	7 (20%)	↑ 17,15%
• Sedang	7 (20%)	13 (37,14%)	↑ 17,14%
• Luas	27 (77,14%)	9 (25,71%)	↓ 51,43%
Jenis lesi aktif			
• Infiltrat	19 (54,28%)	4 (11,43%)	↓ 42,85%
• Konsolidasi	16 (45,71%)	7 (20%)	↓ 25,71%
• Kavitas	10 (28,57%)	-	-
• Milier	2 (5,71%)	-	-

Berdasarkan tabel di atas diketahui bahwa terdapat perubahan dari variabel terikat yaitu kadar serum IP-10 dan gambaran radiologi toraks sebelum dan setelah 2 bulan menjalani pengobatan tuberkulosis.. Kadar serum IP-10 mengalami penurunan signifikan setelah pengobatan. Nilai rerata sebelum pengobatan adalah 473,59pg/mL dan turun menjadi 225,32 pg/mL setelah pengobatan. Hal ini menunjukkan penurunan kadar IP-10 sebesar 52,4%. Kategori minimal mengalami penurunan dari 123,8 menjadi 88,1 (28,8%) dan maksimal dari 1862,4 menjadi 967,7 (48%). Penurunan ini dapat mencerminkan respons imun tubuh terhadap terapi TB yang efektif.

Perbaikan yang cukup signifikan juga tampak pada gambaran radiologi toraks pasien. Sebelumnya, seluruh pasien memiliki lesi di paru, namun setelah pengobatan, sebanyak 17,14% pasien tidak lagi memiliki lesi, yang menunjukkan terdapat penyembuhan lesi paru. Jumlah pasien dengan lesi ringan atau minimal juga meningkat, sementara pasien dengan lesi sedang dan berat menurun, khususnya lesi luas yang turun drastis dari 77,14% menjadi 25,71%. Selain itu, jenis lesi aktif TB seperti infiltrat dan konsolidasi juga mengalami penurunan dan lesi kavitas serta milier tidak ditemukan lagi setelah

pengobatan akibat berkurangnya aktivitas infeksi paru. Hal tersebut menunjukkan bahwa pengobatan TB tidak hanya mengurangi luas lesi paru yang terinfeksi tetapi juga menilai perbaikan pada jenis lesi paru.

4.3 Analisis Bivariat

Pada penelitian ini sampel diujikan berdasarkan jenis lesi, luas lesi, dan serum IP-10 saat sebelum dan setelah perlakuan. Dilakukan uji pendahuluan data tidak terdistribusi normal dengan nilai $p < 0,05$ menggunakan uji *Sapiro Wilk*. Uji *Shapiro-Wilk* sebagai salah satu uji normalitas yang paling *powerful* memiliki beberapa persyaratan utama yang harus dipenuhi. Pertama, uji ini dirancang khusus untuk menguji kenormalan distribusi data dengan sampel berukuran kecil hingga sedang, biasanya efektif untuk sampel dengan jumlah observasi antara 3 hingga 50. Penyebab tidak terdistribusinya data dapat dikarenakan terdapat nilai – nilai data yang ekstrim yang menghasilkan kemiringan (*skewness*).

4.3.1 Perbedaan Kadar Serum IP-10 Sebelum dan Setelah Pengobatan

Tabel 4.3 menunjukkan distribusi rerata kadar IP-10 berdasarkan riwayat merokok pada pasien tuberkulosis. Rerata kadar IP-10 pada kelompok tidak merokok adalah 267,21 pg/mL, sedangkan pada kelompok perokok lebih rendah, yaitu 154,41 pg/mL. Uji statistik menggunakan Mann Whitney Test menghasilkan nilai $p=0,539$, sehingga tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara kedua kelompok. Dengan demikian, riwayat merokok tidak terbukti secara signifikan memengaruhi kadar IP-10 pada populasi penelitian ini.

Tabel 4.3. Distribusi Kadar IP-10 berdasarkan Riwayat Merokok

Riwayat merokok	Jumlah	Rerata Kadar IP-10	<i>p-value</i>
Tidak merokok	22	267,21	0,539*
Merokok	13	154,41	

* *Mann Whitney Test*

Tabel 4.4. Distribusi Rerata Kadar IP-10 berdasarkan Status Gizi

Status Gizi	Jumlah	Rerata Kadar IP-10	p-value
Gizi Kurang	24	236,62	<0,001*
Gizi Normal	10	210,05	
Gizi Berlebih	1	106,60	

**Wilcoxon Signed Rank Test*

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar IP-10 berdasarkan status gizi pasien tuberkulosis paru. Pada kelompok dengan status gizi kurang (n=24), rerata kadar IP-10 tercatat sebesar $236,62 \pm 225,77$ pg/mL, yang lebih tinggi dibandingkan kelompok dengan status gizi normal (n=10) yaitu $210,05 \pm 133,23$ pg/mL. Sementara itu, pada kelompok dengan status gizi berlebih hanya terdapat satu pasien dengan kadar IP-10 sebesar 106,60 pg/mL. Uji statistik menggunakan *Wilcoxon Signed Rank Test* menunjukkan bahwa perbedaan kadar IP-10 antara kelompok status gizi tersebut bermakna secara signifikan dengan nilai $p<0,001$. Hal ini mengindikasikan bahwa status gizi berhubungan erat dengan kadar IP-10, yaitu pasien dengan gizi kurang cenderung memiliki kadar IP-10 lebih tinggi dibandingkan pasien dengan gizi normal maupun gizi berlebih. Meskipun demikian, hasil pada kelompok gizi berlebih perlu diinterpretasikan secara hati-hati karena jumlah sampel yang sangat terbatas (hanya satu pasien), sehingga tidak dapat menggambarkan kondisi populasi secara umum.

Tabel 4.5. Distribusi Rerata Kadar IP-10 Berdasarkan Sputum BTA

Sputum BTA	Jumlah	Rerata Kadar IP-10	Mean Rank	p-value
(+1)	20	343,83	13,95	0,026*
(+2)	9	729,55	23,67	
(+3)	6	522,16	23,00	

**Kruskal Wallis Test*

Tabel 4.5 menunjukkan distribusi rerata kadar IP-10 berdasarkan tingkat kepositifan sputum BTA. Rerata kadar IP-10 terendah ditemukan pada pasien dengan hasil BTA (+1), yaitu 343,83 pg/mL. Pada pasien dengan BTA (+2), rerata kadar IP-10 meningkat hampir dua kali lipat menjadi 729,55 pg/mL, sedangkan pada pasien dengan BTA (+3) rerata kadarnya tercatat 522,16 pg/mL. Uji statistik menggunakan *Kruskal Wallis Test* menunjukkan terdapat perbedaan kadar IP-10 yang bermakna secara signifikan antar kelompok BTA ($p = 0,026$). Hal ini menandakan bahwa kadar IP-10 cenderung lebih tinggi pada pasien dengan hasil BTA yang lebih kuat, meskipun tidak sepenuhnya linier.

Selanjutnya, untuk menilai dinamika kadar IP-10 selama pengobatan, dilakukan analisis perbandingan sebelum dan setelah pengobatan pada seluruh sampel. Hasil uji pada tabel 4.6 menunjukkan bahwa seluruh sampel mengalami penurunan rerata kadar IP-10 dari 483,59 pg/mL menjadi 225,32 pg/mL. Nilai statistik uji *Wilcoxon* menunjukkan $Z = -5.159$ dengan nilai signifikansi $p < 0.001$. Karena nilai p lebih kecil dari 0.05, maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik antara rerata kadar IP-10 sebelum dan setelah pengobatan. Dengan demikian, pengobatan TB selama 2 bulan terbukti secara signifikan menurunkan kadar IP-10 pada responden yang diuji.

Tabel 4.6. Perbedaan Kadar IP-10 Sebelum dan Setelah Pengobatan

Rerata IP-10 sebelum pengobatan	Rerata IP-10 setelah pengobatan	Jumlah Sampel	Z-Score	P-Value (2-tailed)
473,59	225,32	35	-5,159	<0,001*

**Wilcoxon Signed Ranks Test* ($p < 0,05$)

4.3.2 Perbedaan Gambaran Radiologi Sebelum dan Setelah Pengobatan

Analisis perbedaan jenis lesi paru sebelum dan setelah pengobatan pada kelompok sampel menggunakan uji *Cochran*. Uji *Cochran* yaitu metode statistik non-parametrik yang sesuai untuk data kategorikal berulang. Uji ini digunakan ketika data bersifat dikotomus, misalnya

menunjukkan ada atau tidak suatu jenis lesi, dan berasal dari pengukuran berulang pada subjek yang sama, seperti sebelum dan setelah pengobatan. Uji *Cochran* dapat diterapkan pada tiga atau lebih waktu pengamatan. Dalam pelaksanaannya, perlu diperhatikan bahwa masing-masing subjek bersifat independen dan tidak saling memengaruhi. Meskipun uji ini tidak memerlukan asumsi normalitas karena termasuk uji non-parametrik, data yang digunakan tetap harus acak dan representatif. Oleh karena itu, uji *Cochran* sangat tepat digunakan dalam desain penelitian *pre-test/post-test* seperti pada penelitian ini, terutama untuk mengevaluasi pengaruh pengobatan TB terhadap perubahan jenis lesi radiologis secara statistik.

Pada penelitian ini, perbedaan luas lesi sebelum dan setelah pengobatan dianalisis menggunakan Uji *Wilcoxon*. Uji *Wilcoxon* sebagai metode statistik non-parametrik memiliki beberapa persyaratan penting yang perlu dipenuhi. Pertama, uji ini dirancang untuk data berpasangan (*paired samples*) yang berasal dari subjek yang sama yang diukur dalam dua kondisi berbeda, seperti sebelum dan setelah pengobatan. Kedua, data yang digunakan harus berskala ordinal atau interval/rasio yang tidak terdistribusi normal, karena uji ini merupakan alternatif non-parametrik dari uji-t berpasangan. Ketiga, perbedaan antara pasangan pengamatan harus bersifat independen dan berasal dari distribusi yang simetris. Keempat, uji ini tidak mensyaratkan homogenitas varians seperti pada uji parametrik. Kelima, data harus menunjukkan arah perbedaan yang konsisten (dapat diurutkan) meskipun tidak perlu linier.

Tabel 4.7. Distribusi Perubahan Luas Lesi Sebelum dan Setelah Pengobatan

Sebelum pengobatan (n)	Setelah Pengobatan	Jumlah sampel	Persentase	p-value
Lesi luas (27)	Lesi luas	9	33,3%	0,059*
	Lesi sedang	11	40,7%	
	Lesi minimal	3	11,1%	
	Tidak ada lesi	4	14,8%	
Lesi sedang (7)	Lesi sedang	2	28,5%	
	Lesi minimal	4	57,14%	
	Tidak ada lesi	1	14,28%	
Lesi minimal (1)	Tidak ada lesi	1	100%	

*Cochran test ($p<0,05$)

Sebanyak 27 pasien yang awalnya memiliki lesi luas, setelah pengobatan sebagian besar mengalami perbaikan, yakni 11 orang (40,7%) menjadi lesi sedang, 3 orang (11,1%) menjadi lesi minimal, dan 4 orang (14,8%) sudah tidak memiliki lesi. Namun, masih terdapat 9 orang (33,3%) yang tetap dengan lesi luas setelah pengobatan. Pada kelompok dengan lesi sedang sebelum pengobatan (7 pasien), sebanyak 2 orang (28,5%) tetap pada kategori lesi sedang, sementara 4 orang (57,14%) menunjukkan perbaikan menjadi lesi minimal, dan 1 orang (14,28%) sudah tidak memiliki lesi setelah pengobatan. Sementara itu, dari 1 pasien yang sebelumnya memiliki lesi minimal, setelah pengobatan didapatkan perbaikan total dengan tidak adanya lesi pada hasil pemeriksaan radiologis. Secara statistik, perbedaan luas lesi sebelum dan setelah pengobatan menunjukkan nilai $p = 0,059$ berdasarkan uji *Cochran*. Meskipun angka ini sedikit di atas batas signifikansi ($p<0,05$), terdapat kecenderungan bahwa pengobatan memberikan perbaikan luas lesi pada sebagian besar pasien.

Penelitian ini juga mengamati perubahan signifikan pada gambaran jenis lesi aktif TB pasien tuberkulosis setelah menjalani pengobatan. Hasil analisis statistik pada tabel 4.8 menunjukkan perbaikan yang

sangat bermakna ($p<0,001$) pada seluruh parameter lesi aktif yang diamati, terlihat penurunan yang dramatis pada berbagai jenis lesi. Jumlah kasus dengan lesi infiltrat berkurang dari 19 sampel (54,28%) menjadi hanya 4 sampel (11,43%). Perubahan serupa terjadi pada lesi konsolidasi yang turun dari 16 sampel (45,71%) menjadi 7 sampel (20%), serta lesi kavitas dan milier yang menghilang setelah pengobatan. Temuan ini secara konsisten menunjukkan nilai $p<0,001$ untuk semua parameter, mengindikasikan bahwa perubahan-perubahan tersebut signifikan secara statistik. Perbaikan yang merata pada semua jenis lesi ini menunjukkan efektivitas pengobatan yang komprehensif dalam menangani berbagai manifestasi tuberkulosis paru. Hasil penelitian ini memberikan bukti kuat bahwa pengobatan tuberkulosis efektif mengurangi lesi aktif sebagai manifestasi penyakit yang masih berlangsung.

Tabel 4.8. Perbedaan Jenis Lesi Sebelum dan Setelah Pengobatan

Jenis Lesi	Infiltrat	Konsolidasi	Kavitas	Milier	P-Value
Sebelum pengobatan	19 (54,28%)	16 (45,71%)	10 (28,57%)	2 (5,71%)	<0,001*
Setelah pengobatan	4 (11,43%)	7 (20%)	-	-	<0,001*

* Cochran test ($p<0,05$)

4.3.3 Perbedaan Kadar IP-10 terhadap Gambaran Radiologi Toraks Sebelum dan Setelah Pengobatan

Uji signifikansi perubahan gambaran radiologi sebelum dan setelah pengobatan pada kelompok sampel dianalisis menggunakan uji *Wilcoxon Signed-Rank Test*. Uji ini dipilih karena mampu menilai perbedaan antara dua kondisi yang berpasangan, yaitu kondisi pasien sebelum terapi dan setelah terapi, tanpa mengasumsikan distribusi data normal. Prinsip dari uji *Wilcoxon* adalah membandingkan peringkat (*rank*) selisih antara pasangan data, kemudian menghitung apakah selisih tersebut cukup konsisten untuk dianggap sebagai perbedaan yang signifikan secara statistik. Dalam penelitian ini, hasil uji *Wilcoxon* menunjukkan nilai Z-score identik untuk semua gambaran radiologi.

Hal ini dapat dijelaskan karena pola perubahan yang terjadi pada seluruh kelompok relatif seragam, yakni penurunan yang jelas pada rerata kadar IP-10 seiring dengan perbaikan gambaran radiologis setelah pengobatan. Dengan kata lain, konsistensi arah perubahan pada seluruh pasien memperkuat hasil uji sehingga menghasilkan nilai statistik yang sama.

Selain itu, ukuran sampel yang relatif kecil ($n = 35$) juga berperan dalam menghasilkan nilai *Z-score* yang identik. Pada sampel terbatas, terutama ketika seluruh data menunjukkan perubahan ke arah yang sama, perhitungan *Wilcoxon* cenderung menghasilkan nilai yang sangat mirip atau bahkan sama. Kondisi ini menunjukkan bahwa perbedaan yang diamati benar-benar kuat dan konsisten antar subjek penelitian, sehingga mempertegas kesimpulan bahwa pengobatan TB memberikan dampak signifikan terhadap perbaikan lesi radiologis dan penurunan kadar IP-10.

Tabel 4.9. menunjukkan hubungan kadar IP-10 dengan luas lesi paru sebelum dan setelah pengobatan tuberkulosis. Pada pasien dengan lesi luas (27 orang), rerata kadar IP-10 sebelum pengobatan adalah 516,9 pg/mL. Kadar IP-10 mengalami penurunan secara bermakna setelah pengobatan. Pasien yang tetap memiliki lesi luas menunjukkan rerata IP-10 sebesar 164,12 pg/mL, pasien yang membaik menjadi lesi sedang sebesar 273,82 pg/mL, pasien yang membaik menjadi lesi minimal sebesar 335,26 pg/mL, dan pasien yang sudah tidak memiliki lesi sebesar 283,65 pg/mL.

Pada kelompok dengan lesi sedang (7 orang), kadar IP-10 awalnya 345,72 pg/mL. Setelah pengobatan, pasien yang tetap dengan lesi sedang memiliki kadar 152,30 pg/mL, yang membaik menjadi lesi minimal sebesar 141,10 pg/mL, dan yang sudah tidak ada lesi sebesar 198,00 pg/mL. Sementara itu, pasien dengan lesi minimal (1 orang)

memiliki kadar IP-10 awal 199,20 pg/mL dan setelah pengobatan menjadi 189,60 pg/mL saat lesinya hilang. Secara statistik, uji *Wilcoxon* menunjukkan nilai $p < 0,001$, yang berarti terdapat perbedaan signifikan kadar IP-10 sebelum dan setelah pengobatan. Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan TB fase intensif berhubungan dengan penurunan kadar IP-10 yang konsisten sejalan dengan perbaikan gambaran radiologis paru.

Tabel 4.9. Hubungan Kadar IP-10 dan Luas Lesi Sebelum dan Setelah Pengobatan

Sebelum pengobatan		Setelah pengobatan		<i>p</i> -Value
Luas lesi (n)	Rerata IP-10 (pg/mL)	Luas lesi (n)	rerata IP-10 (pg/mL)	
Lesi luas (27)	516,9	Lesi luas (9)	164,12	<0,001
		Lesi sedang (11)	273,82	
		Lesi minimal (3)	335,26	
		Tidak ada lesi (4)	283,65	
Lesi sedang (7)	345,72	Lesi sedang (2)	152,30	<0,001
		Lesi minimal (4)	141,10	
		Tidak ada lesi (1)	198,00	
Lesi minimal (1)	199,20	Tidak ada lesi (1)	189,60	<0,001

**Wilcoxon test* ($p < 0,05$)

Tabel 4.10 menunjukkan distribusi kadar IP-10 berdasarkan jenis lesi aktif paru sebelum dan setelah pengobatan tuberkulosis. Pada pasien dengan lesi infiltrat (19 orang), rerata kadar IP-10 sebelum pengobatan adalah 429,37 pg/mL. Setelah pengobatan, jumlah pasien dengan infiltrat berkurang menjadi 4 orang, dengan rerata IP-10 turun signifikan menjadi 184,15 pg/mL. Pada pasien dengan lesi konsolidasi (16 orang), rerata kadar IP-10 awalnya 453,21 pg/mL, dan setelah pengobatan hanya tersisa 7 pasien dengan konsolidasi, dengan rerata IP-10 turun menjadi 267,6 pg/mL. Sementara itu, pasien dengan lesi

kavitas (10 orang) memiliki rerata kadar IP-10 sebesar 497,82 pg/mL sebelum pengobatan, namun setelah terapi tidak ditemukan lagi pasien dengan kavitas, dan rerata kadar IP-10 tercatat 225,32 pg/mL. Hal serupa juga terlihat pada pasien dengan lesi milier (2 orang), dengan kadar IP-10 awal yang sangat tinggi, yaitu 907,00 pg/mL, setelah pengobatan tidak ditemukan lagi pasien dengan lesi milier, dengan rerata kadar IP-10 yang juga turun menjadi 225,32 pg/mL.

Secara statistik, uji *Wilcoxon* menunjukkan nilai $p < 0,001$ pada seluruh jenis lesi, yang berarti terdapat penurunan kadar IP-10 yang signifikan setelah pengobatan. Hal ini menunjukkan bahwa perbaikan jenis lesi aktif TB paru berjalan seiring dengan penurunan kadar IP-10. Temuan ini memperkuat bahwa kadar IP-10 tidak hanya meningkat pada kondisi TB aktif, tetapi juga mencerminkan keparahan lesi paru. Lesi yang lebih berat, seperti kavitas dan milier, ditandai dengan kadar IP-10 yang lebih tinggi. Setelah pengobatan TB, hilangnya jenis lesi berat diikuti dengan penurunan signifikan IP-10.

Tabel 4.10. Hubungan Kadar IP-10 dan Jenis Lesi TB Sebelum dan Setelah Pengobatan

Jenis Lesi (n)	Sebelum pengobatan		Setelah pengobatan		p -Value
	Rerata IP-10 (pg/mL)		Jenis Lesi (n)	Rerata IP-10 (pg/mL)	
Infiltrat (19)	429,37		Infiltrat (4)	184,15	<0,001
Konsolidasi (16)	453,21		Konsolidasi (7)	267,6	<0,001
Kavitas (10)	497,82		Kavitas (0)	225,32	<0,001
Milier (2)	907,00		Milier (0)	225,32	<0,001

**Wilcoxon test* ($p < 0,05$)

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Diketahui bahwa karakteristik pasien TB paru terkonfirmasi bakteriologis sebagian besar berusia 45-60 tahun, dengan jenis kelamin merata antara laki-laki dan perempuan, berpendidikan mayoritas lulusan SMA, status gizi kurang, dan memiliki hasil sputum BTA (+1).
2. Diketahui rerata kadar serum IP-10 sebelum pengobatan adalah 473,59 pg/mL dan menurun menjadi 225,32 pg/mL setelah pengobatan TB selama 2 bulan.
3. Diketahui terdapat perbaikan pada gambaran radiologi toraks setelah pengobatan TB selama 2 bulan, ditandai dengan penurunan lesi TB luas sebanyak 51,43% dan peningkatan 17,4% pasien tanpa lesi di paru, serta perbaikan jenis lesi TB infiltrat berkurang 42,85%, konsolidasi 25,71%, serta menghilangnya lesi kavitas dan milier.
4. Pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis menyebabkan penurunan yang signifikan pada kadar serum IP-10, mencerminkan berkurangnya aktivitas inflamasi tubuh.
5. Pengobatan tuberkulosis pada pasien TB paru kasus baru terkonfirmasi bakteriologis menyebabkan perubahan yang signifikan pada gambaran jenis lesi TB ($p<0,001$) dan perubahan yang tidak signifikan pada gambaran luas lesi TB ($p 0,059$).
6. Kadar serum IP-10 memiliki hubungan yang signifikasi dengan gambaran radiologi toraks dengan nilai $p<0,001$ ($Z-score -5,159$).

6.2 Saran

1. Hasil penelitian ini menyarankan agar kadar IP-10 digunakan sebagai biomarker tambahan untuk memantau efektivitas pengobatan tuberkulosis, terutama pada kondisi pemeriksaan sputum sulit dilakukan.
2. Meskipun terdapat perbedaan yang bermakna pada gambaran radiologi toraks saat sebelum dan setelah pengobatan, penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan durasi yang lebih lama diperlukan untuk mengonfirmasi potensi IP-10 sebagai biomarker prediktif jangka panjang.

DAFTAR PUSTAKA

- A. Shrivastava, B. kakati, DK dhar, A.K. shrivastava. 2025. Serial Estimation of IFN- γ and IP-10 as Biomarkers of Pulmonary Tuberculosis: A Longitudinal Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 19(4).
- Adigun, R. and Singh, R. 2022. Tuberculosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. pp. 1-10
- Aliyah, N., Pranggono, E.H. and Andriyoko, B. 2016. Gambaran Konversi Sputum Bakteri Tahan Asam (BTA) dan Vitamin D Pada Penderita Tuberkulosis Paru Kasus Baru. *Ina J CHEST Crit and Emerg Med*, 3(1), pp. 1–6.
- Altet, N. et al. 2022. Tobacco Smoking and Second-Hand Smoke Exposure Impact on Tuberculosis in Children, *Journal of Clinical Medicine*. 11(7), pp. 1–12.
- Alzayer, Z. and Nasser, Y. Al. 2022. Primary Lung Tuberculosis, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Ambarsari, U. et al. 2023. Synchronization of Sputum Conversion and Resolution of Intensive Phase Lesion Areas on Thorax X-rays Determinants of Prognosis for Pulmonary Tuberculosis Therapy. *Medical and Health Science Journal*, 7(02). pp. 57–65.
- Bastiana and Arimbi, M.R. 2022. Sputum Smear Conversion as Prognostic Determinant of Timely Complete Therapy on Pulmonary Tuberculosis. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 28(3), pp. 219–224.
- Bates, M.N. et al. (2007) ‘Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: A systematic review and meta-analysis’, *Archives of Internal Medicine*, 167(4), pp. 335–342.
- Blauenfeldt, T. et al. 2020. Diagnostic accuracy of interferon gamma-induced protein 10 mRNA release assay for tuberculosis. *Journal of Clinical Microbiology*. 58(10).
- Boldi, M.O. et al. 2023. Performance of microbiological tests for tuberculosis diagnostic according to the type of respiratory specimen: A 10-year

- retrospective study *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. pp. 1–11.
- Buonsenso, D. et al. 2024. Miliary TB in children and adolescents: a scoping review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 28(9), pp. 412–418.
- Chen, Y.C. et al., 2011. Prognostic values of serum IP-10 and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis. *Disease Markers*. 31(2). pp. 101–110.
- Chidambaram, V. et al. 2021. Sex differences in TB treatment outcomes: Retrospective cohort study and meta-analysis. *medRxiv*, pp.1-13
- Choi, R. et al. 2016. Serum inflammatory profiles in pulmonary tuberculosis and their association with treatment response. *Journal of Proteomics*, 149. pp. 23–30.
- Dabitao, D. and Bishai, W.R. 2023. Sex and Gender Differences in Tuberculosis Pathogenesis and Treatment Outcomes. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 441. pp. 139–183.
- Das, S. et al. 2018. A Cross Sectional Study on X-Ray Pattern of Patients of Pulmonary Tuberculosis with Diabetes Mellitus in a Tertiary Care Hospital in Tripura. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 6. 10.18535
- Dheda, K. et al. 2010. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology* (Carlton, Vic.). 15(3), p. 433.
- Dong, S. et al. 2022. Analysis of Clinical Features and Risk Factors in Pregnant Women With Miliary Pulmonary Tuberculosis After In Vitro Fertilization Embryo Transfer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. pp. 1–12.
- Dong, Z. et al. 2022. Age–period–cohort analysis of pulmonary tuberculosis reported incidence, China, 2006–2020. *Infectious Diseases of Poverty*, 11(1). pp. 1–10.
- Efriyani, Y.I. et al. 2021. IP-10 as a Non Sputum Biomarker in TB Treatment Monitoring. *Majalah Kedokteran Bandung*, 53(1), pp. 52–56.
- El-emiry, F A et al. 2016. Diagnostic value of inducible protein-10 in pulmonary tuberculosis. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 65(1), pp. 219–225.
- Fedrizzi, T. et al. 2017. Genomic characterization of Nontuberculous Mycobacteria. *Scientific Reports*. pp. 1–14.

- García-basteiro, A.L. et al. 2017. IP-10 Kinetics in the First Week of Therapy are Strongly Associated with Bacteriological Confirmation of Tuberculosis Diagnosis in HIV- Infected Patients. pp. 1–8.
- Gopalan, N. et al. 2021. Predictors of unfavorable responses to therapy in rifampicin-sensitive pulmonary tuberculosis using an integrated approach of radiological presentation and sputum mycobacterial burden. PLoS ONE. pp. 1–15.
- Groom, J.R. and Luster, A.D. 2011. CXCR3 ligands: Redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunology and Cell Biology*. 89(2), pp. 207–215.
- Guo, J. et al. 2023. Assessment of Effective Anti-TB Regimens and Adverse Outcomes Related Risk Factors in the Elderly and Senile-Aged TB Patients', *Infection and Drug Resistance*. 16, pp. 3903–3915.
- Heemskerk D, Caws M, Marais B. 2015. *Tuberculosis in Children and Adults.*, Springer. pp. 6-71.
- Herwansyah, H. et al. 2022. Exploring the Influence of Sociodemographic Characteristics on the Utilization of Maternal Health Services: A Study on Community Health Centers Setting in Province of Jambi, Indonesia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 19(14), p. 8459.
- Heyckendorf, J. et al. 2018. Treatment responses in multidrug-resistant tuberculosis in Germany. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 22(4), pp. 399–406.
- Hoel, I.M. et al. 2019. IP-10 dried blood spots assay monitoring treatment efficacy in extrapulmonary tuberculosis in a low-resource setting. pp. 1–9.
- Hong, J.Y. et al. 2014. Efficacy of IP-10 as a biomarker for monitoring tuberculosis treatment. *Journal of Infection*. 68(3), pp. 252–258.
- Hoyt, K.J. et al. 2019. Effect of malnutrition on radiographic findings and mycobacterial burden in pulmonary tuberculosis. PLoS ONE, 14(3), pp. 1–11.
- Jones, T.P. et al. 2021. Journal Pre-proof The blood neutrophil count after 1 month of treatment predicts the radiological severity of lung disease at treatment end. *Mediators Inflamm*.p. 1-15
- Kemenkes RI. 2020. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tatalaksana Tuberkulosis 2020*. Jakarta.
- Kemenkes RI, 2024. Dashboard Public Private Mix (PPM) Tuberkulosis Indonesia.

- Kim, H.J. et al. 2024. Artificial intelligence-based radiographic extent analysis to predict tuberculosis treatment outcomes: a multicenter cohort study. *Scientific Reports*. 14(1), pp. 1–8.
- Kim, S.Y. et al. 2018. Urine IP-10 as a biomarker of therapeutic response in patients with active pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*. 18(1), pp. 1–6
- Kurnia, M.T., Yusup, I.M. and Santoso, P. 2022. Thoracic Radiography Findings of Multi-Drug Resistant Tuberculosis at Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung. *Althea Medical Journal*, 9(3), pp. 151–155.
- Kusmiati, T. 2019. *Tuberkulosis Paru*. Dalam: Buku Ajar Paru.
- Lee, J.H. et al. 2020. Changes in chest X-ray findings in 1- and 2-month group after treatment initiation for suspected pulmonary tuberculosis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 35(5), pp. 1145–1153.
- Leung, C.C. et al. 2010. Passive smoking and tuberculosis. *Archives of Internal Medicine*. 170(3), pp. 287–292
- Lewinsohn, D.M. et al. 2017. Official American thoracic society/Infectious diseases society of America/Centers for disease control and prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children', *Clinical Infectious Diseases*. 64(2), pp. 111–115.
- Li, A. et al. 2023. Prevalence and risk factors of malnutrition in patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. p.10.
- Liu, M. et al. 2011. CXCL10/IP-10 in infectious diseases pathogenesis and potential therapeutic implications. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 22(3), pp. 121–130.
- Loddenkemper, R., Lipman, M. and Zumla, A. 2016. Clinical Aspects of Adult Tuberculosis. pp. 1–25.
- Lu, B. et al. 2025. Development of a clinical prediction model for poor treatment outcomes in the intensive phase in patients with initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Medicine*. 12, pp. 1-8.
- Madhurantakam, S. et al. .2023. Importance of IP-10 as a biomarker of host immune response: Critical perspective as a target for biosensing. *Current Research in Biotechnology*. p. 100-130.
- Matsuoka, S. et al. 2004. Relationship between CT findings of pulmonary tuberculosis and the number of acid-fast bacilli on sputum smears. *Clinical*

- Imaging, 28(2), pp. 119–123.
- Mertaniasih, N.M. et al. 2017. Nontuberculous Mycobacterial Species and *Mycobacterium Tuberculosis* Complex Coinfection in Patients with Pulmonary Tuberculosis in Dr . Soetomo Hospital , Surabaya , Indonesia. pp. 9–13.
- Mily, A. et al. 2020. Slow radiological improvement and persistent low-grade inflammation after chemotherapy in tuberculosis patients with type 2 diabetes. *BMC Infect Dis.* pp. 1-12.
- Mohammed, A. et al. 2025. Sex-related absolute inequalities in tuberculosis incidence in 47 countries in Africa. *BMC Medicine.* 23(1), pp. 1–11.
- Molina-Moya, B. et al. 2023. Acute phase proteins and IP-10 in plasma for tuberculosis diagnosis. *Frontiers in Tuberculosis.* 1, pp. 1-7.
- Muchsin, S. et al. 2022 The Difference in Serum Levels of IP-10 in Patients with Pulmonary Tuberculosis with A Positive AFB and AFB Conversion. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 42(3).
- Murthy, S.E. et al. 2018. Pretreatment chest x-ray severity and its relation to bacterial burden in smear positive pulmonary tuberculosis. *BMC Medicine.* pp. 3-11.
- Nachiappan, A.C. et al. 2017. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. 37(1), pp. 52–72.
- Orme, I.M., Robinson, R.T. and Cooper, A.M. 2015. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. *Nature Immunology.* 16(1), pp. 57–63.
- Padyana, M. et al. (2012) ‘HIV-Tuberculosis: A Study of Chest X-Ray Patterns in Relation to CD4 Count.’, *North American Journal of Medical Sciences*, 4(5), pp. 221–225.
- PDPI. 2021. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan Tuberkulosis di indonesia. Jakarta: Indah Offset Citra Grafika.
- Pean, P. et al. 2024. Rapid decrease in IL-1Ra and IP-10 plasma levels following tuberculosis treatment initiation. *International Journal of Infectious Diseases.*
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (2021) Tuberkulosis Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Petrone, L. et al. 2016. Blood and urine inducible protein 10 as potential markers of disease activity. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*,

- 20(11), pp. 1554–1561.
- Qiu, F. et al. 2017. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down?. *Oncotarget*, 8(1), pp. 268–284.
- Qiu, X. et al. 2019. Accumulate evidence for IP-10 in diagnosing pulmonary tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*, 19(1), p. 924.
- Rossato Silva1, D. et al. 2021. Diagnosis of tuberculosis: a consensus statement from the Brazilian Thoracic Association. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 47(2), pp. 1-11
- Ruhwald, M., Aabye, M.G. and Ravn, P. 2012. IP-10 release assays in the diagnosis of tuberculosis infection: Current status and future directions. *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 12(2), pp. 175–187.
- Sáenz, B. et al. 2013. The dual face of central nervous system tuberculosis: A new Janus Bifrons. *Tuberculosis*.93(2), pp. 130–135.
- Saini, H. et al. 2022. Role of IP-10 during follow up of pulmonary tuberculosis patients. 92, pp. 2–5.
- Saktiawati, A.M.I. et al. 2019. Sensitivity and specificity of routine diagnostic work-up for tuberculosis in lung clinics in Yogyakarta, Indonesia: A cohort study. *BMC Public Health*. 19(1), pp. 1–11.
- Skouwig Pedersen, O. et al. 2025. Sex differences in risk factors for unsuccessful tuberculosis treatment outcomes in Eastern Europe from 2020 to 2022: a multi-country retrospective cohort study. *The Lancet* p. 55.
- Smiti Bihari, Nara Cavalcanti, Jailson B. Correia, Gerlane Alves, Edvaldo Souza, Bernard J. Brabin, L.E.C. 2012. Interferon gamma–induced protein-10 concentrations in children with previous tuberculosis infections and disease. 31(10), pp. 1089–1091.
- Soeroso L et al. 2017. Buku Ajar Respirasi FK USU. Departemen Pulmonogi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 53(9), pp. 1689–1699.
- Suárez, I. et al. 2021. Plasma interferon- γ -inducible protein 10 (IP-10) levels correlate with disease severity and paradoxical reactions in extrapulmonary tuberculosis. *Infection*. 49(3), pp. 437–445.
- Subroto, H. et al. 2025. A Cohort Study: Urine Interferon Gamma-Induced Protein 10 As A Non-Sputum Biomarker in Diagnostic and Treatment Monitoring in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis. *Journal of Neonatal Surgery*. 14(5S), pp. 340–354.

- Sudarsan, T.I. et al. 2021. Tuberculous ARDS is associated with worse outcome when compared with non-tuberculous infectious ARDS. *Journal of Critical Care*. 61, pp. 138–143.
- Sullivan, J.T. et al. 2012. The *Mycobacterium tuberculosis* SecA2 system subverts phagosome maturation to promote growth in macrophages. *Infection and Immunity*. 80(3), pp. 996–1006.
- Syed, B. et al. 2011. IP-10 response to RD1 antigens might be a useful biomarker for monitoring tuberculosis therapy. pp. 1–9.
- Tonby, K. et al. 2015. IP-10 measured by Dry Plasma Spots as biomarker for therapy responses in *Mycobacterium Tuberculosis* infection. pp. 1–6.
- Wetscherek, M.T.A. et al. 2021. Active pulmonary tuberculosis: something old, something new, something borrowed, something blue. Springer Open. pp. 1-13.
- WHO. 2024. Global tuberculosis report 2024. Geneva.
- You, E. et al. 2016. Evaluation of IL-2, IL-10, IL-17 and IP-10 as potent discriminative markers for active tuberculosis among pulmonary tuberculosis suspects. *Tuberculosis*. Elsevier Ltd. pp. 100-108.
- Zhao, Y. et al. 2018. IP-10 and RANTES as biomarkers for pulmonary tuberculosis diagnosis and monitoring. *Tuberculosis*. pp. 45–53.
- Zhu, Y. et al. 2015. Decreased Osteopontin Expression as a Reliable Prognostic Indicator of Improvement in Pulmonary Tuberculosis: Impact of the Level of Interferon- γ -Inducible Protein 10. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 37(5), pp. 1983–1996.