



## Hubungan Kadar Interleukin 6 Terhadap Konversi Sputum Pada Pengobatan Tuberkulosis Paru

Dicky Wahyudi<sup>1\*</sup>, Irawaty Djaharuddin<sup>2</sup>, Nur Ahmad Tabri<sup>3</sup>

<sup>\*1,2,3</sup> Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin Makassar

Alamat: Jl. Perintis Kemerdekaan No.Km. 10, Tamalanrea Indah, Kec. Tamalanrea, Kota Makassar

Corresponding : [dicky.wahyudi@gmail.com](mailto:dicky.wahyudi@gmail.com)

**Abstract.** Tuberculosis (TB) is still one of the public health problems in the world, the World Health Organization (WHO) reports globally in 2020, it is estimated that there are 10 million TB cases with Indonesia being the second largest contributor to TB cases (8.5. %) after India (26%). Bacteriological examination is one of the evaluations of treatment in assessing the success of TB therapy, one of which is by evaluating microscopic examination. Despite the various shortcomings, the assessment of changes in the sputum status of Acid-fast bacilli (BTA) after 2 months of therapy is still used as a marker of therapy response and healing, until it is considered necessary to develop other supporting examinations to provide prognostic information on the success of therapy. This study aims to determine the relationship between IL-6 levels and the conversion time of AFB sputum in the treatment of pulmonary TB. The type of research used is quantitative with an observational design and a retrospective cohort approach. Data analysis using logistic regression test was used to see the relationship between IL-6 levels and sputum conversion time in pulmonary TB treatment. Based on the results of the study on 51 samples that met the inclusion and exclusion criteria, the following results were obtained: IL-6 levels in this study had a threshold of 16.21 pg/ml with a sensitivity level of 92.31% and specificity 89.47% and there was a relationship between high levels of IL-6 with AFB sputum positivity and the duration of AFB sputum conversion in the treatment of pulmonary TB.

**Keywords:** Tuberkulosis paru, Interleukin-6 (IL-6), Konversi sputum BTA

**Abstract.** Tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di dunia, World Health Organization (WHO) melaporkan secara global pada tahun 2020, diperkirakan terdapat 10 juta kasus TB dengan Indonesia berada pada peringkat kedua penyumbang kasus TB terbanyak (8,5%) setelah India (26%). Pemeriksaan bakteriologis merupakan salah satu evaluasi pengobatan dalam menilai keberhasilan terapi TB, salah satunya dengan evaluasi pemeriksaan mikroskopis. Meskipun dengan berbagai kekurangan, penilaian dalam perubahan status sputum Basil Tahan Asam (BTA) setelah 2 bulan terapi masih digunakan sebagai marker respons terapi dan kesembuhan, hingga dinilai perlu dikembangkan pemeriksaan penunjang lain untuk memberikan informasi prognostik keberhasilan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 terhadap waktu konversi sputum BTA pada pengobatan TB paru. Penelitian dilaksanakan di RSUD Labuang Baji Makassar dengan jenis penelitian yang digunakan kuantitatif menggunakan desain observasional dan pendekatan kohort retrospektif. Data analisis dengan menggunakan Uji regresi logistik digunakan untuk melihat hubungan antara kadar Interleukin-6 (IL-6) terhadap waktu konversi sputum pada pengobatan TB paru. Berdasarkan hasil penelitian terhadap 51 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan hasil sebagai berikut : kadar IL-6 pada penelitian ini memiliki ambang batas 16,21 pg/ml dengan tingkat sensitivitas 92,31 % dan spesifisitas 89,47 % serta terdapat hubungan antara kadar IL-6 yang tinggi dengan tingkat kepositifan sputum BTA dan lama nya konversi sputum BTA pada pengobatan TB paru

**Kata kunci:** Tuberkulosis paru, Interleukin-6 (IL-6), Konversi sputum BTA

### 1. LATAR BELAKANG

Tuberkulosis (TB) hingga saat ini masih menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting di dunia meskipun berbagai negara telah menerapkan strategi pengendalian melalui Directly Observed Treatment Short-Course (DOTS) sejak tahun 1995 (Kementerian Kesehatan RI,

2016; WHO, 2020). World Health Organization (WHO) melaporkan bahwa pada tahun 2020 terdapat sekitar 10 juta kasus TB secara global, dengan proporsi terbesar terjadi pada laki-laki dewasa yang mencapai 56% dari seluruh kasus. Angka keberhasilan pengobatan TB secara global tercatat sebesar 85%, namun penyakit ini masih menyebabkan sekitar 1,5 juta kematian pada tahun 2019 dan termasuk dalam sepuluh penyebab kematian tertinggi di dunia (WHO, 2020). Tingginya angka kejadian dan kematian akibat TB menunjukkan bahwa penyakit ini masih menjadi tantangan besar dalam upaya kesehatan global (Shahverdi & Ma, 2018; WHO, 2020).

Indonesia merupakan salah satu negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Berdasarkan Global Tuberculosis Report 2020, diperkirakan terdapat 845.000 kasus baru TB paru pada tahun 2019 dengan angka insidensi sekitar 312 kasus per 100.000 penduduk (WHO, 2020). Jumlah tersebut menempatkan Indonesia pada peringkat kedua penyumbang kasus TB terbesar di dunia setelah India (WHO, 2020). Di tingkat nasional, data Riskesdas dan Profil Kesehatan Indonesia menunjukkan bahwa TB masih menjadi masalah kesehatan utama dengan angka penemuan kasus yang terus meningkat setiap tahun (Riskesdas, 2019). Meskipun sebagian besar pasien telah terdaftar dan mendapatkan pengobatan, angka kesembuhan yang dicapai masih belum optimal sehingga diperlukan upaya pemantauan terapi yang lebih efektif (Ramadhan et al., 2019; Rockwood et al., 2016).

Evaluasi keberhasilan pengobatan TB hingga saat ini masih banyak bergantung pada pemeriksaan sputum basil tahan asam (BTA) dan kultur *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021). Perubahan status sputum BTA setelah dua bulan terapi sering digunakan sebagai indikator respons pengobatan dan keberhasilan terapi (Chaudhry et al., 2014; Kartikasari et al., 2021). Namun, kedua metode tersebut memiliki berbagai keterbatasan. Pemeriksaan kultur memerlukan waktu yang relatif lama untuk memperoleh hasil sehingga kurang efisien dalam evaluasi terapi, sedangkan pemeriksaan apusan BTA sering terkendala karena sebagian pasien tidak mampu mengeluarkan sputum setelah menjalani pengobatan selama beberapa bulan (Rockwood et al., 2016; Rabahi et al., 2017). Kondisi ini menunjukkan perlunya biomarker yang dapat digunakan secara cepat dan akurat untuk memantau respons terapi serta memprediksi luaran klinis pasien TB.

Perkembangan penelitian imunologi menunjukkan bahwa sitokin dan kemokin memiliki peran penting dalam regulasi respons imun terhadap infeksi MTB (Domingo-Gonzalez et al., 2016; Venketaraman, 2018). Salah satu sitokin proinflamasi yang banyak mendapat perhatian adalah interleukin-6 (IL-6), yang berperan dalam respons fase akut dan proses transisi inflamasi akut menjadi kronik (Tanaka et al., 2014; Luo & Zheng, 2016). Perubahan kadar IL-6 diketahui dapat mencerminkan aktivitas penyakit sehingga berpotensi digunakan sebagai biomarker diagnostik

maupun prognostik pada TB (Singh, 2016; Schett, 2018). Namun demikian, hingga saat ini belum terdapat pemeriksaan yang secara konsisten mampu memprediksi luaran klinis infeksi MTB maupun memantau respons terapi secara optimal (Rockwood et al., 2016).

Beberapa penelitian telah mengevaluasi hubungan kadar IL-6 dengan keberhasilan pengobatan TB. Analisis yang dilakukan Clifford dkk. menunjukkan bahwa sebagian besar penelitian menemukan penurunan kadar IL-6 selama dua bulan pertama pengobatan TB (Clifford et al., 2015). Penelitian lain oleh Ei dkk. juga melaporkan adanya penurunan signifikan kadar IL-6 yang sejalan dengan peningkatan durasi terapi (Ei et al., 2019). Selain itu, penelitian Wahyu Setiani di Surabaya menunjukkan bahwa kadar IL-6 pada pasien TB paru rifampisin sensitif lebih tinggi dibandingkan individu sehat (Wibowo, 2017). Temuan-temuan tersebut mengindikasikan bahwa IL-6 berpotensi dikembangkan sebagai biomarker prognostik keberhasilan terapi TB (Joshi et al., 2015; Singh, 2016). Namun, penelitian mengenai hubungan kadar IL-6 dengan respons terapi dan waktu konversi sputum masih terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan kadar IL-6 terhadap konversi sputum pada pasien yang menjalani pengobatan TB paru.

## **2. METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif (retrospective cohort) yang bertujuan menganalisis hubungan kadar Interleukin-6 (IL-6) serum dengan konversi sputum BTA pada pasien tuberkulosis (TB) paru. Penelitian dilakukan di RSUD Labuang Baji Makassar dengan menggunakan data rekam medis pasien TB paru yang terdaftar selama Januari–Desember 2020, sedangkan proses pengumpulan data dilakukan pada September–Oktober 2021. Populasi penelitian adalah seluruh pasien baru TB paru berusia 18–65 tahun yang menjalani perawatan dan kunjungan di poliklinik paru RSUD Labuang Baji. Sampel dipilih menggunakan teknik total sampling, yaitu seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi pasien TB paru bakteriologis kasus baru, berusia 18–65 tahun, serta memiliki data kadar IL-6 serum dalam rekam medis. Adapun kriteria eksklusi meliputi pasien TB paru resisten obat, pasien dengan penyakit imun, keganasan, atau penyakit paru lainnya, pasien yang tidak menyelesaikan pengobatan fase intensif selama dua bulan, serta rekam medis yang tidak lengkap.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kadar IL-6 serum, sedangkan variabel tergantung adalah konversi sputum BTA setelah fase intensif pengobatan TB. Data penelitian diperoleh dari rekam medis yang mencakup karakteristik pasien, hasil pemeriksaan IL-6, sputum BTA, Tes Cepat Molekuler (TCM), foto toraks, usia, indeks massa tubuh, serta riwayat penyakit penyerta. Data yang terkumpul dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik melalui analisis univariat dan

bivariat. Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan distribusi data dalam bentuk frekuensi, persentase, rerata, dan simpangan baku. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji t tidak berpasangan atau Mann–Whitney untuk membandingkan kadar IL-6 berdasarkan luaran konversi sputum, serta uji Chi-square atau Fisher Exact untuk menilai hubungan antara variabel kategorik. Uji normalitas dilakukan menggunakan Kolmogorov–Smirnov dan uji homogenitas varians menggunakan Levene. Selain itu, analisis Receiver Operating Characteristic (ROC) digunakan untuk menentukan nilai titik potong (cut-off) kadar IL-6 sebagai faktor prognostik terhadap keberhasilan respons terapi fase intensif.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### a. Hasil

##### 1) Karakteristik Responden

Pengumpulan subjek penelitian telah dilakukan dan telah terkumpul sebanyak 51 rekam medis yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

| Parameter                        | Frekuensi (%) |
|----------------------------------|---------------|
| <b>Usia (Tahun)</b>              |               |
| 18-29                            | 34 (66.7)     |
| 30-49                            | 14 (27.5)     |
| 50-65                            | 3 (5.9)       |
| <b>Jenis Kelamin</b>             |               |
| Laki-laki                        | 30 (58.8)     |
| Perempuan                        | 21 (41.2)     |
| <b>Tingkat Pendidikan</b>        |               |
| SD / Sederajat                   | 1 (1,9)       |
| SMP / Sederajat                  | 29 (56.9)     |
| SMA / Sederajat                  | 18 (35.3)     |
| S1 / Sederajat                   | 3 (5.9)       |
| <b>Indeks Massa Tubuh</b>        |               |
| Underweight                      | 24 (47.1)     |
| Normal                           | 24 (47.1)     |
| Overweight                       | 3 (5.9)       |
| <b>Tes Cepat Molekuler (TCM)</b> |               |
| Low                              | 29 (56.9)     |
| Medium                           | 18 (35.3)     |
| High                             | 4 (7.8)       |

Tabel 1. Menunjukkan karakteristik sampel penelitian. Kelompok usia dominan didapatkan pada kelompok usia 18-29 tahun sebanyak 34 orang (66.7%) dan paling sedikit pada kelompok usia 50-65 tahun sebanyak 3 orang (5.9%), dengan rerata usia didapatkan pada 28 tahun, usia termuda adalah 18 tahun dan usia tertua adalah 67 tahun. Laki-laki

ditemukan paling banyak yaitu 30 orang (58.8%) dibanding perempuan dengan jumlah 21 orang (41.2%). Tingkat Pendidikan terbanyak pada tingkat SMP/Sederajat dengan 29 orang (56,9%), SMA/Sederajat 18 orang (35,3%), S1 /Sederajat 3 orang (5,9%) dan SD/Sederajat 1 orang (1,9%).

Pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT) memperlihatkan bahwa 24 orang (47.1%) dengan IMT normal dan underweight, serta 3 orang (5.9%) dengan IMT overweight. Berdasarkan tes cepat molekuler, pasien dengan hasil *MTB detected low* didapatkan paling banyak dengan 29 orang (56.9%), kemudian *MTB detected medium* sebanyak 18 orang (35.3%) dan *MTB detected high* sebanyak 4 orang (7.8%).

## 2) Karakteristik Pemeriksaan Penunjang

Tabel 2. Karakteristik Pemeriksaan Penunjang

| Parameter              | Frekuensi (%) |             | P Value    |
|------------------------|---------------|-------------|------------|
|                        | Pre terapi    | Post terapi |            |
| <b>Sputum BTA</b>      |               |             |            |
| Negatif                | -             | 38 (74.5)   | * $<0.001$ |
| +1                     | 29 (56.9)     | 13 (25.5)   |            |
| +2                     | 15 (29.4)     | 0 (0.0)     |            |
| +3                     | 7 (13.7)      | 0 (0.0)     |            |
| <b>Lesi Radiologis</b> |               |             |            |
| Minimal                | 15 (29.4)     | 26 (51.0)   | * $<0.001$ |
| Sedang                 | 20 (39.2)     | 24 (47.1)   |            |
| Luas                   | 16 (13.4)     | 1 (1.9)     |            |

Tabel 4.2. Menunjukkan karakteristik pemeriksaan penunjang penelitian. Pada pemeriksaan BTA post terapi, didapatkan sebanyak 38 orang (74.5%) yang mengalami konversi negatif, dan sebanyak 13 orang (25.5%) yang masih memiliki BTA positif. Sebelum menjalani terapi, pasien dengan sputum BTA +1 sebanyak 29 orang, kemudian setelah menjalani terapi, yang masih dengan sputum BTA +1 sebanyak 2 orang dan 27 orang dengan sputum BTA negatif. Pasien dengan sputum BTA +2 sebelum terapi didapatkan sebanyak 15 orang dan tidak ada pasien dengan sputum BTA +2 setelah terapi, sputum BTA +1 sebanyak 5 orang dan pasien dengan dengan sputum BTA negatif sebanyak 10 orang. Pasien dengan sputum BTA +3 sebelum terapi didapatkan 7 orang dan setelah menjalani terapi, tidak ada pasien yang masih dengan sputum BTA +3 dan +2, sputum BTA +1 sebanyak 6 orang dan pasien dengan dengan sputum BTA negatif sebanyak 1 orang. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada perubahan hasil pemeriksaan sputum BTA pasien TB sebelum dan setelah menjalani terapi fase intensif ( $p<0.05$ ).

Pemeriksaan radiologi sebelum menjalani terapi menunjukkan gambaran lesi radiologi minimal sebanyak 15 orang, kemudian setelah menjalani terapi, masih tetap terdapat 15 orang dengan gambaran lesi radiologi minimal. Pasien dengan gambaran lesi

radiologi sedang sebelum terapi didapatkan sebanyak 20 orang, kemudian setelah menjalani terapi, tersisa 9 orang dengan gambaran lesi radiologi sedang dan terdapat 11 orang dengan gambaran lesi radiologi minimal. Pasien dengan gambaran lesi radiologi luas sebelum terapi didapatkan 16 orang dan setelah menjalani terapi, tersisa 1 orang dengan gambaran lesi radiologi luas, 15 orang dengan gambaran lesi radiologi sedang, dan tidak terdapat sampel dengan gambaran lesi radiologi minimal. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan pada perubahan hasil gambaran lesi radiologi pasien TB sebelum dan setelah menjalani terapi fase intensif ( $p < 0.05$ ).

### 3) Karakteristik IL-6

Tabel 3. Karakteristik IL-6

| Parameter    | Frekuensi (%) | Mean  | SD    | Min  | Max   |
|--------------|---------------|-------|-------|------|-------|
| IL-6 (pg/ml) |               | 16.73 | 16.59 | 1.14 | 65.58 |
| * $\leq 10$  | 25 (49.0)     |       |       |      |       |
| * $> 10$     | 26 (51.0)     |       |       |      |       |

Tabel 3. Hasil pengukuran IL-6 sebelum dimulai pengobatan TB, didapatkan kadar rerata 16.73 pg/ml dengan kadar terendah pada 1.14 pg/ml dan tertinggi pada 65.58 pg/ml, berdasarkan standar kalibrasi Laboratorium Prodia pada 0.156 - 10.0 pg/ml dengan limit deteksi 0.031 pg/ml, kadar IL-6 diklasifikasikan dengan  $\leq 10$  pg/ml didapatkan sebanyak 25 orang (49.0%) dan  $> 10$  pg/ml didapatkan sebanyak 26 orang (51.0%).

### 4) Kadar IL-6 terhadap tingkat kepositifan Sputum BTA

Tabel 4. Kadar IL-6 terhadap tingkat kepositifan Sputum BTA

| IL-6 (pg/ml) | Kepositifan Sputum BTA pre-terapi |         |
|--------------|-----------------------------------|---------|
|              | r                                 | P Value |
| IL-6 (pg/ml) | 0.426                             | *0.002  |

Tabel 4. Menunjukkan korelasi antara kadar IL-6 terhadap kepositifan sputum BTA pre-terapi fase intensif pada pasien TB. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara kadar IL-6 dan kepositifan sputum BTA pre-terapi ( $p < 0.05$ ), yang menunjukkan bahwa pada kadar IL-6 pre-terapi yang tinggi didapatkan tingkat kepositifan yang tinggi pula pada sputum BTA ( bakterial load yang semakin banyak).

### 5) Perbandingan kadar IL-6 terhadap Konversi Sputum BTA

Tabel 5. Perbandingan kadar IL-6 terhadap Konversi Sputum BTA

| Variabel<br>(Mean $\pm$ SD) | Konversi BTA      |                   | P Value |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|---------|
|                             | Ya                | Tidak             |         |
| IL-6 (pg/ml)                | 10.20 $\pm$ 12.02 | 35.81 $\pm$ 13.13 | <*0.001 |

Tabel 5. Menunjukkan Perbandingan kadar IL-6 antara pasien TB dengan dan tanpa Konversi Sputum BTA post terapi. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat perbedaan

signifikan pada rerata IL-6 antara pasien yang mengalami konversi dan tidak mengalami konversi sputum BTA post terapi, dimana kadar IL-6 pasien yang tidak mengalami konversi sputum BTA lebih tinggi (35.81 pg/ml) dari pasien yang mengalami konversi sputum BTA (10.20 pg/ml) ( $p < 0.05$ ).

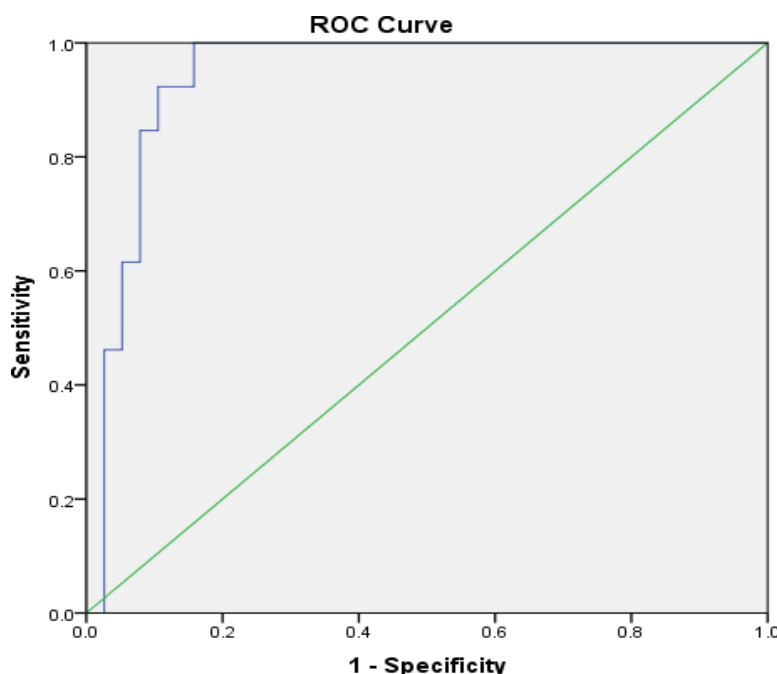
**6) Nilai Cut-off, AUC, Sensitifitas dan Spesifisitas IL-6**

Tabel 6. Nilai Cut-off, AUC, Sensitifitas dan Spesifisitas IL-6

| Variabel | Cut-off | AUC   | Sensitivity | Specificity | 95% CI      | P Value |
|----------|---------|-------|-------------|-------------|-------------|---------|
| IL-6     | 16.21   | 0.941 | 92.31       | 89.47       | 0.838-0.988 | <0.001  |

IL-6= Interleukin-6; AUC= Area Under Curved; CI=Convident Interval

Tabel 6 dan Grafik 1 Menunjukkan Kurva ROC pada IL-6 Pre terapi, menunjukkan *area under curve* (AUC) penelitian ini sebesar 0.941. hasil ini menunjukkan nilai cut-off point pada IL-6 adalah 16.21 pg/ml. nilai Cut-off point ini didapatkan dengan nilai sensitivitas 92.31% dan spesifisitas 89.47% terhadap respon terapi yang dinilai berdasarkan kejadian konversi sputum BTA dengan CI 0.838-0.988. Hasil uji menunjukkan nilai yang signifikan ( $p < 0.001$ ) sehingga nilai titik potong (*cut-off*) IL-6 memiliki kekuatan keamatan yang cukup untuk dapat digunakan dalam memprediksi respon terapi berdasarkan konversi sputum BTA pada pasien TB.



Grafik 1. Kurva ROC (Receiver Operating Characteristics) IL-6

Tabel 7. Hubungan Antara kadar IL-6 dengan Konversi Sputum

| IL-6<br>(pg/ml) | Konversi BTA |       | RR (95%CI) | P Value |
|-----------------|--------------|-------|------------|---------|
|                 | Ya           | Tidak |            |         |

|        |             |             |                    |         |
|--------|-------------|-------------|--------------------|---------|
| ≤16.21 | 34 (89.5%)  | 1 (7.7%)    |                    |         |
| >16.21 | 4 (10.5%)   | 12 (92.3%)  | 3.886 (1.66-9.097) | *<0.001 |
| Total  | 38 (100.0%) | 13 (100.0%) |                    |         |

\*Fisher Exact test

Tabel 7. Menunjukkan hubungan antara kadar IL-6 dengan konversi sputum BTA pada pasien TB menggunakan nilai cut-off. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar IL-6 pre terapi dengan perubahan pada konversi sputum BTA ( $p>0.05$ ). Pada pasien TB dengan kadar IL-6 Pre terapi  $>16.21$  pg/ml didapatkan 4 pasien (10.5%) mengalami konversi sputum BTA, 12 pasien (92.3%) tidak mengalami konversi sputum; sebaliknya pada pasien TB dengan kadar IL-6 pre-terapi  $\leq 16.21$  pg/ml didapatkan 34 pasien (89.5%) mengalami konversi sputum BTA, 1 pasien (7.7%) tidak mengalami konversi sputum. Berdasarkan nilai Risk Relative yang didapatkan pasien dengan nilai  $>16.21$  pg/ml beresiko 3 kali tidak mengalami konversi sputum dibandingkan pasien dengan kadar IL-6 pre-terapi  $\leq 16.21$  pg/ml.

## b. Pembahasan

Berdasarkan karakteristik usia, penelitian ini menunjukkan bahwa penderita TB paru terbanyak berada pada kelompok usia dewasa awal (18–29 tahun), sedangkan jumlah paling sedikit ditemukan pada kelompok usia 50–65 tahun. Temuan ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa sebagian besar penderita TB paru berada pada usia produktif (Snow et al., 2018; Zhang et al., 2019). Tingginya kejadian TB pada kelompok usia produktif dapat dikaitkan dengan tingginya aktivitas sosial dan mobilitas yang memungkinkan terjadinya kontak lebih sering dengan individu yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) (Churchyard et al., 2017). Oleh karena itu, usia produktif merupakan kelompok yang rentan terhadap penularan TB paru.

Berdasarkan jenis kelamin, mayoritas pasien TB paru dalam penelitian ini adalah laki-laki. Hasil ini konsisten dengan data epidemiologi yang menunjukkan bahwa laki-laki memiliki risiko lebih tinggi mengalami TB dibandingkan perempuan (Horton et al., 2016; WHO, 2020). Tingginya prevalensi TB pada laki-laki dapat dipengaruhi oleh aktivitas yang lebih banyak dilakukan di luar rumah sehingga meningkatkan peluang terpapar MTB. Selain itu, laki-laki cenderung memiliki perilaku kesehatan yang kurang baik, termasuk keterlambatan dalam mencari pelayanan kesehatan. Faktor lain yang berkontribusi adalah tingginya prevalensi kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol pada laki-laki yang diketahui dapat meningkatkan risiko perkembangan infeksi TB menjadi penyakit aktif (Amere et al., 2018; Silva et al., 2018; Imtiaz et al., 2017).

Hasil pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki tingkat deteksi MTB kategori low. Temuan ini sesuai dengan penelitian Geleta

et al. (2015) yang juga menemukan dominasi hasil kategori low. Rendahnya jumlah bakteri yang terdeteksi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk kemungkinan pasien telah memperoleh terapi anti-TB sebelumnya sehingga jumlah kuman dalam sputum berkurang pada saat pemeriksaan dilakukan.

Ditinjau dari status gizi, sebagian besar pasien memiliki status gizi kurang. Hasil ini mendukung berbagai penelitian yang menyatakan bahwa malnutrisi merupakan kondisi yang sering ditemukan pada pasien TB paru (Feleke et al., 2019; Sinha et al., 2019). Infeksi TB menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), yang berperan dalam menurunkan nafsu makan dan meningkatkan laju metabolisme tubuh (Tanaka et al., 2014; Domingo-Gonzalez et al., 2016). Kondisi tersebut mengakibatkan terjadinya penurunan berat badan dan malnutrisi pada penderita TB.

Selain sitokin proinflamasi, leptin juga memiliki peranan penting dalam mekanisme penurunan berat badan pada pasien TB. Peningkatan kadar IL-6 dapat merangsang produksi leptin yang selanjutnya bekerja pada hipotalamus untuk menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi (Luo & Zheng, 2016; Schett, 2018). Mekanisme ini turut berkontribusi terhadap penurunan berat badan yang sering ditemukan pada pasien TB aktif.

Evaluasi hasil terapi setelah dua bulan pengobatan menunjukkan bahwa sebagian besar pasien mengalami konversi sputum BTA menjadi negatif. Namun demikian, angka konversi yang diperoleh masih berada di bawah target WHO sebesar 85% (WHO, 2020). Kegagalan konversi dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain kepatuhan minum obat yang rendah, pengawasan pengobatan yang kurang optimal, dosis obat yang tidak sesuai, adanya penyakit penyerta, maupun kemungkinan terjadinya resistensi obat (Rabahi et al., 2017; Ramadhan et al., 2019).

Pada pemeriksaan BTA awal, tingkat kepositifan terbanyak adalah BTA 1+. Analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara hasil pemeriksaan sputum BTA sebelum dan sesudah terapi fase intensif. Hasil tersebut menunjukkan efektivitas kombinasi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) kategori 1 yang terdiri atas isoniazid, rifampisin, pirazinamid, dan etambutol dalam menurunkan jumlah kuman MTB selama fase intensif pengobatan (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021; Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Penelitian ini juga menemukan adanya perbaikan gambaran radiologis setelah dua bulan terapi OAT fase intensif. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memberikan respons klinis dan radiologis yang baik terhadap pengobatan. Temuan ini sejalan dengan konsep

evaluasi keberhasilan terapi TB yang menggunakan parameter klinis, bakteriologis, dan radiologis (Kriel et al., 2015; Rockwood et al., 2016).

Analisis hubungan antara kadar IL-6 dan kepositifan sputum BTA sebelum terapi menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan. Semakin tinggi kadar IL-6, semakin tinggi pula tingkat kepositifan sputum BTA yang menggambarkan semakin besar beban bakteri (bacterial load) dalam tubuh pasien. Hubungan dengan kekuatan korelasi sedang ini mengindikasikan bahwa IL-6 berperan penting dalam respons inflamasi terhadap infeksi MTB (Seyedhosseini et al., 2019; Joshi et al., 2015).

Lebih lanjut, kadar IL-6 sebelum terapi juga terbukti berbeda secara signifikan antara kelompok pasien yang mengalami konversi sputum dan yang tidak mengalami konversi setelah terapi fase intensif. Pasien yang gagal mengalami konversi memiliki kadar IL-6 yang jauh lebih tinggi dibandingkan pasien yang berhasil mengalami konversi. Temuan ini mendukung berbagai penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kadar IL-6 meningkat secara signifikan pada pasien TB aktif dibandingkan individu sehat maupun penderita TB laten (Wibowo, 2017; Ei et al., 2019; Singh, 2016).

Analisis kurva ROC menunjukkan bahwa kadar IL-6 memiliki kemampuan yang sangat baik dalam memprediksi keberhasilan terapi berdasarkan konversi sputum BTA. Nilai cut-off sebesar 16,21 pg/mL menghasilkan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dengan nilai AUC sebesar 94,1%, yang menunjukkan akurasi diagnostik sangat baik. Temuan ini memperkuat potensi IL-6 sebagai biomarker prognostik dalam pemantauan terapi TB (Clifford et al., 2015; Singh, 2016).

Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa IL-6 tidak hanya berhubungan dengan tingkat keparahan infeksi TB, tetapi juga berpotensi menjadi biomarker prognostik dalam memantau keberhasilan terapi. Penurunan kadar IL-6 selama pengobatan mencerminkan berkurangnya aktivitas inflamasi dan perbaikan respons imun terhadap infeksi MTB (Djoba Siawaya et al., 2009; Clifford et al., 2015). Oleh karena itu, pemeriksaan kadar IL-6 berpotensi digunakan sebagai indikator keberhasilan terapi OAT, khususnya dalam memprediksi terjadinya konversi sputum BTA pada pasien TB paru.

#### **4. KESIMPULAN DAN SARAN**

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa kadar IL-6 memiliki nilai ambang batas sebesar 16,21 pg/ml dengan sensitivitas 92,31% dan spesifisitas 89,47% dalam memprediksi kondisi yang diteliti. Penelitian ini juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kadar IL-6 yang tinggi dengan tingkat kepositifan sputum BTA serta konversi sputum BTA pada pasien TB paru. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa IL-6 berpotensi menjadi biomarker

yang dapat digunakan untuk menilai aktivitas penyakit dan respons pengobatan. Oleh karena itu, disarankan dilakukan penelitian lanjutan untuk mengevaluasi dinamika kadar IL-6 sebelum dan sesudah pengobatan serta hubungannya dengan respons terapi TB paru, sehingga peran IL-6 sebagai indikator prognosis dan pemantauan pengobatan dapat diketahui secara lebih komprehensif.

## **DAFTAR REFERENSI**

- Amere, G. A., Nayak, P., Salindri, A. D., Narayan, K. M. V., & Magee, M. J. (2018). Contribution of smoking to tuberculosis incidence and mortality in high-tuberculosis-burden countries. *American Journal of Epidemiology*.
- Churchyard, G., Kim, P., Shah, N. S., Rustomjee, R., Gandhi, N., Mathema, B., et al. (2017). What we know about tuberculosis transmission: An overview. *Journal of Infectious Diseases*.
- Clifford, V., Zufferey, C., Street, A., Denholm, J., Tebruegge, M., & Curtis, N. (2015). Cytokines for monitoring anti-tuberculous therapy: A systematic review. *Tuberculosis*.
- Djoba Siawaya, J. F., Beyers, N., van Helden, P., & Walzl, G. (2009). Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*, 156(1), 69–77.
- Ei, O., Il, O., Hu, N., & Dc, N. (2019). Evaluation of interferon-gamma, interleukin-6 and interleukin-10 in tuberculosis patients in Umuahia. *iMedPub Journals*, 1–6.
- Feleke, B. E., Feleke, T. E., & Biadlegne, F. (2019). Nutritional status of tuberculosis patients: A comparative cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*.
- Geleta, D. A. (2015). Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of pulmonary tuberculosis in sputum specimens in remote health care facility.
- Horton, K. C., MacPherson, P., Houben, R. M. G. J., White, R. G., & Corbett, E. L. (2016). Sex differences in tuberculosis burden and notifications in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*, 13(9).
- Intiaz, S., Shield, K. D., Roerecke, M., Samokhvalov, A. V., Lönnroth, K., & Rehm, J. (2017). Alcohol consumption as a risk factor for tuberculosis: Meta-analyses and burden of disease. *European Respiratory Journal*.
- Joshi, L., Ponnana, M., Sivangala, R., Chelluri, L. K., Nallari, P., Penmetsa, S., et al. (2015). Evaluation of TNF- $\alpha$ , IL-10 and IL-6 cytokine production and their correlation with genotype variants amongst tuberculosis patients and their household contacts. *PLoS ONE*, 10(9), e0137727.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2016). Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kriel, M., Lotz, J. W., Kidd, M., & Walzl, G. (2015). Evaluation of a radiological severity score to predict treatment outcome in adults with pulmonary tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.
- Luo, Y., & Zheng, S. G. (2016). Hall of fame among pro-inflammatory cytokines: Interleukin-6 gene and its transcriptional regulation mechanisms. *Frontiers in Immunology*, 7, 604.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. (2021). Tuberkulosis: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Rabahi, M. F., Silva Júnior, J. L. R., Ferreira, A. C. G., Tannus-Silva, D. G. S., & Conde, M. B. (2017). Tuberculosis treatment. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 43(6), 472–486.

- Ramadhan, S., Subroto, Y. W., & Probandari, A. (2019). Identifikasi faktor yang mempengaruhi keberhasilan pengobatan penderita tuberkulosis di Kabupaten Bima 2014–2016. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*.
- Riskesdas. (2019). *Profil kesehatan Indonesia 2019*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Rockwood, N., du Bruyn, E., Morris, T., & Wilkinson, R. J. (2016). Assessment of treatment response in tuberculosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 10(6), 643–654.
- Schett, G. (2018). Physiological effects of modulating the interleukin-6 axis. *Rheumatology*, 57(Suppl. 2), ii43–ii50.
- Seyedhosseini, F. S., Mohammadi, S., Ebrahimabad, M. Z., Khodabakhshi, B., Abbasi, A., & Yazdani, Y. (2019). Interleukin-6, interleukin-17 and transforming growth factor-beta are overexpressed in newly diagnosed tuberculosis patients: Potent biomarkers of mycobacterial infection. *Archives of Clinical Infectious Diseases*.
- Silva, D. R., Muñoz-Torrico, M., Duarte, R., Galvão, T., Bonini, E. H., Arbex, F. F., et al. (2018). Risk factors for tuberculosis: Diabetes, smoking, alcohol use, and the use of other drugs. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*.
- Singh, P. P. (2016). Interleukin-6: A potential biomarker of the success of tuberculosis treatment. *International Journal of Infectious Diseases*.
- Snow, K. J., Sismanidis, C., Denholm, J., Sawyer, S. M., & Graham, S. M. (2018). The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: A global estimate. *European Respiratory Journal*.
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6(10).
- Venketaraman, V. (2018). *Understanding the host immune response against Mycobacterium tuberculosis infection*. Springer.
- Wahyu Setiani Wibowo. (2017). Perbedaan kadar interleukin-6 dan tumor necrosis factor plasma orang sehat dan penderita tuberkulosis paru. Departemen Patologi Klinik, Universitas Airlangga.
- World Health Organization. (2020). *Global tuberculosis report 2020*. World Health Organization.
- Zhang, C. Y., Zhao, F., Xia, Y. Y., Yu, Y. L., Shen, X., Lu, W., et al. (2019). Prevalence and risk factors of active pulmonary tuberculosis among elderly people in China: A population-based cross-sectional study. *Infectious Diseases of Poverty*.