

## Korelasi Antara Kadar Interleukin-6 (IL-6) Dengan Nilai Laju Endap Darah (LED) Pada Pasien TB Paru Di Puskesmas Kecamatan Buleleng Provinsi Bali

Ida Ayu Komang Dwi Megarani<sup>1</sup>, Suhariyadi<sup>2</sup>, Evy Diah Woelansari<sup>3\*</sup>, Christ Kartika Rahayuningsih<sup>4</sup>

<sup>1</sup> D4 Alih Jenjang Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Kesehatan Kesehatan Kemenkes Surabaya

Email : evydw@poltekkesdepkes-sby.ac.id

### ABSTRACT

Tanggal Submit:  
6 Oktober 2023

Tanggal Review:  
15 November 2023

Tanggal Publish  
Online:  
30 November 2023

*Tuberculosis is a direct infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. One of the pro-inflammatory cytokines that play a role in the Mtb infection process is interleukin-6 (IL-6), which plays an important role in the acute phase response and the transition from acute to chronic inflammation, an increase in acute phase protein which increases the formation of rouleaux so that it will increase the rate of inflammation. sedimentation of blood (Pagana, 2013). This type of research was an analytic observational study, with a cross-sectional design. This research was conducted at Community Health Centers 1, 2, and 3, Buleleng District, Bali Province, in April 2023 - May 2023, with a sample size of 30 patient. Frequency distribution of examination results IL-6 levels 100% increased  $\geq 4$  ng/L, using the ELISA method. The frequency distribution of the results of the examination of the LED value was normal (3.3%) and 14 patients had values above normal (46.7%) in men. In women, there were 7 patients with normal ESR values (23.3%) and 8 patients had above normal ESR values (73.3%), using the Westergreen method. Based on the results of Spearman's nonparametric correlation test, a significance value (p) of 0.020 was obtained and a correlation coefficient (r) of 0.422. The average Interleukin-6 level examination result in Pulmonary Tb patients was 27.066, the average ESR value examination result was 39.066. There was a correlation between Interleukin-6 and the value of Erythrorrhea Rate in Tb patients (p) 0.020.*

**Keywords:** Interleukin-6, LED, Pulmonary Tb

### PENDAHULUAN

*Tuberculosis* adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* (Rahmah et al., 2018), biasanya menyerang paru-paru (tuberkulosis paru) namun bisa

menyerang organ lainnya. Global *Tuberculosis Report* (2020) yang diterbitkan WHO, pada tahun 2019 di Indonesia diperkirakan terdapat 845.000 kasus baru Tb paru dengan *Incidence rate* sekitar 312 kejadian, mengakibatkan

Indonesia menempati peringkat 2 jumlah penyumbang kasus tuberculosis terbesar (8,5%) setelah India (26%) dan disusul China (8,4%) (Wahyudi, 2021).

Berdasarkan data buku profil kesehatan buleleng tahun 2021 menemukan case notification rate (CNR) atau angka notifikasi kasus Tb yang diobati dan dilaporkan di antara 100.000 penduduk sejumlah 77 orang. Jumlah tersebut mengalami peningkatan dari tahun 2020, dimana case notification rate (CNR) atau angka notifikasi kasus Tb yang diobati dan dilaporkan di antara 100.000 penduduk sejumlah 76 orang.

Sejumlah sitokin pro inflamasi yang terlibat dalam proses infeksi Mtb, salah satunya adalah interleukin-6 (IL-6), yang berperan penting dalam respons fase akut dan transisi dari peradangan akut ke kronik (Wahyudi, 2021). Ketika IL-6 merangsang hepatosit, IL-6 menginduksi protein fase akut dengan kuat *spectrum* luas seperti *C-reactive protein* (CRP), *serum amyloid A* (SAA), *fibrinogen*, *hepcidin*, *haptoglobin*, dan *antichymotrypsin protein* ini akan menurunkan albumin, *cytochrome p450*, *fibronectin*, dan *transferrin*. Peningkatan protein fase akut atau berbagai protein plasma akan meningkatkan pembentukan kumparan sehingga akan meningkatkan kecepatan laju endap darah (Pagana, 2013). Penelitian yang dilakukan oleh

Xuejiao Luo, dkk. (2018), mengatakan kadar serum IL-6 tampaknya menjadi penanda yang membantu untuk mendiagnosis dan memprediksi keefektifan pengobatan pada pasien Tb (Luo et al., 2018). Hasil penelitian menunjukkan kadar IL-6 mengalami penurunan yang nyata dengan lama pengobatan pada subkelompok Tb yaitu 2 bulan, 4 bulan dan 6 bulan.

Laju endap darah (LED) ialah kecepatan endap eritrosit, menggambarkan komposisi plasma serta perbandingan eritrosit dan plasma (Tyas, 2019). Pemeriksaan LED diperlukan pada pasien TBC untuk mendeteksi penanda inflamasi pada saat infeksi. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Widya Lestari Ningrum pada tahun 2017 menunjukkan adanya peningkatan ESR pada kasus baru Tb Paru dengan peningkatan nilai ESR sebesar 94,3% (Ningrum, 2017).

Tujuan dilakukannya penelitian ini untuk mengetahui korelasi antara kadar interleukin – 6 (IL-6) dengan nilai laju endap darah (LED) pada pasien Tb paru di puskesmas Kecamatan Buleleng Provinsi Bali.

## METODE

Penelitian ini dilakukan di Puskesmas 1, Puskesmas 2, dan Puskesmas 3 Kecamatan Buleleng, Provinsi Bali. Penelitian ini dilaksanakan selama 7 bulan

sejak Desember 2022 hingga Juni 2023. Sebanyak 30 sampel pasien Tb Paru positif digunakan sebagai sampel dalam penelitian ini.

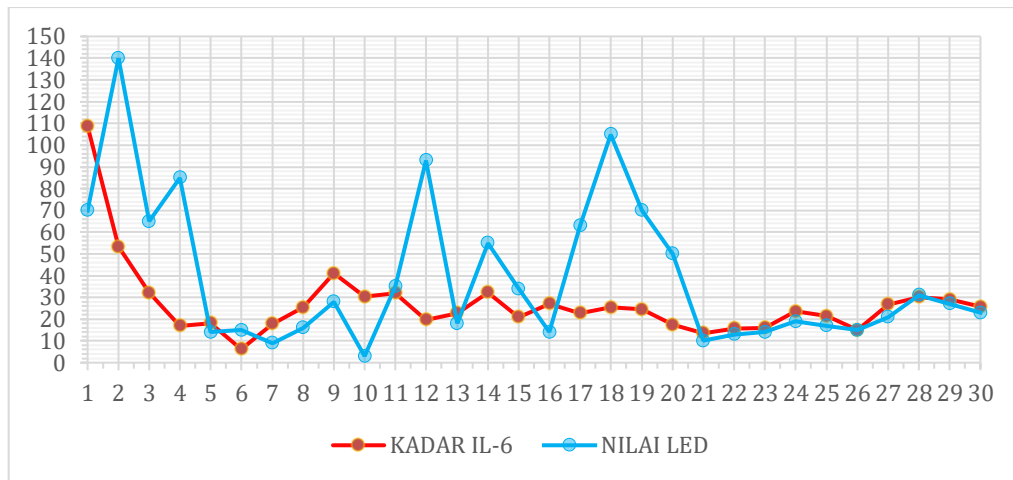
Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik, dengan rancangan cross sectional. Sertifikat izin etik telah disetujui oleh Komite Etik Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan

Surabaya

(No.EA/1480/KEPKPoltekkes\_Sby/V/2023).

### HASIL

Sebanyak 30 sampel pasien Tb Paru yang melakukan pengobatan di Puskesmas 1, 2, dan 3 Kecamatan Buleleng pada fase awal dijadikan sampel pada penelitian ini.



Gambar 5.1 Grafik Hasil Penelitian Korelasi IL-6 dan LED pada pasien Tb Paru

Berdasarkan grafik 5.1 didapatkan data hasil pemeriksaan IL-6 (garis merah) dan nilai LED (garis biru) pada pasien Tb

Paru Positif di Puskesmas Kecamatan Buleleng Provinsi Bali.

### Karakteristik Data Penelitian

Tabel. 5.1 Data Karakteristik Subjek Penelitian berdasarkan Jenis Kelamin

Jenis Kelamin		Total Sampel
Laki-laki	Perempuan	
15	15	30
50%	50%	100%

Berdasarkan table. 5.1 didapatkan data pasien Tb Paru dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 15 pasien (50%) dan

pasien Tb Paru dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 15 pasien (50%).

## Analisis Data

Tabel. 5.2 Distribusi Frekuensi Hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 berdasarkan Jenis Kelamin

Kadar IL-6 (ng/L)	Jenis Kelamin		Total
	Laki-laki	Perempuan	
< 4 ng/L	0 0%	0 0%	0 0%
≥ 4 ng/L	15 50%	15 50%	30 100%

Berdasarkan tabel 5.2 frekuensi hasil pemeriksaan kadar IL-6 pada pasien Tb Paru sesuai kelompok jenis kelamin didapatkan hasil pada pasien

Tb Paru laki-laki 15 orang (50%) dan perempuan 15 orang (50%) dengan jumlah pasien 30 orang (100%) dengan hasil IL-6 meningkat.

Tabel. 5.3 Distribusi Frekuensi Hasil Pemeriksaan Nilai LED berdasarkan Jenis Kelamin

Nilai LED	Jumlah	Peresentase (%)
<b>Laki-laki</b>		
0–10 mm/jam	1	3,3%
>10 mm/jam	14	46,7%
<b>Perempuan</b>		
0-20 mm/jam	7	23,3%
>20 jam	8	26,7%
<b>Total</b>	30	100%

Berdasarkan tabel. 5.3 hasil nilai LED pada pasien Tb Paru dengan jumlah pasien 30 orang terdapat satu pasien Tb Paru dengan jenis kelamin laki-laki memiliki nilai LED normal (3,3%) dan 14 pasien memiliki nilai diatas normal (46,7%). Pada

pasien dengan jenis kelamin perempuan dengan jumlah pasien 15 orang terdapat tujuh pasien dengan nilai LED normal (23,3%) dan delapan pasien memiliki nilai LED diatas normal (73,3%).

**Tabel. 5.4 hasil Pemeriksaan Kadar IL-6 dan Nilai LED berdasarkan nilai minimum, maksimum, standar deviasi dan rata-rata**

	Kadar IL-6 (ng/L)	Nilai LED (mm/jam)
Kadar Minimum	6,19	3,00
Kadar Maksimum	108,68	140,00
Standar Deviasi	17,814	33,571
Rata-rata	27,066	39,066

Berdasarkan tabel 5.4 kadar terendah hasil pemeriksaan IL-6 6,19 ng/L, kadar tertinggi 108,68 ng/L dan standar deviasi 17,814 dengan rata-rata 27,066 ng/L. Hasil pemeriksaan nilai LED dengan kadar terendah 3,00 mm/jam, nilai tertinggi 140,00 mm/jam, standar deviasi 33,571 dan rata-rata 39,066 mm/jam.

**Tabel 5.5 Kadar IL-6 dan LED berdasarkan Uji Normalitas dengan analisis Kormogorov – Smirnov**

	Statistik	Df	Sig.
Kadar IL-6	0,285	30	0,000
Kadar LED	0,215	30	0,001

Berdasarkan Tabel 5.5, setelah dilakukan uji standardisasi terhadap 30 data pasien dengan menggunakan analisis Kormogorov-Smirnov, hasil data populasi tidak berdistribusi normal, korelasi konsentrasi IL-6 dan ESR dianalisis dengan analisis non parametrik. Tes spearman.

**Tabel 5.6 Korelasi Kadar IL-6 dan LED berdasarkan hasil Uji Nonparametrik Spearman**

	p-value	Nilai r
Kadar IL-6	0,020	0,422
Kadar LED	0,020	0,422

Berdasarkan hasil pada Tabel 5.6 uji korelasi non parametrik Spearman untuk kadar IL-6 dan SLE diperoleh nilai signifikansi (p-value) sebesar 0,020 dan koefisien korelasi (r) sebesar 0,422.

## PEMBAHASAN

Selama periode penelitian, Maret 2023 sampai dengan April 2023 diperoleh sebanyak 30 sampel pasien Tb Paru dengan pengobatan fase awal di Puskesmas 1, 2, dan 3 Kecamatan Buleleng Provinsi Bali. Proporsi pasien Tb Paru berdasarkan jenis kelamin, laki-laki didefinisikan sebagai 50% perempuan atau 50%. Berdasarkan penelitian Widya Lestari Ningrum, dalam penelitiannya rasio laki-laki/perempuan adalah 67,62.

Menurut WHO, laki-laki lebih sering terkena TBC, namun tidak ada hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan kejadian TBC. Tingginya angka laki-laki yang menderita tuberkulosis paru hal ini dikarenakan laki-laki lebih aktif secara fisik dibandingkan perempuan sehingga paparannya lebih tinggi, belum lagi kebiasaan seperti merokok dan minum alkohol dapat mempengaruhi kesehatan paru-paru dan dampaknya terhadap kesehatan. Oleh karena itu, wajar seorang perokok dan sering kali minuman keras dianggap sebagai penyebab penyakit TBC paru. Laki-laki memiliki beban kerja yang lebih berat, istirahat yang lebih sedikit, dan

gaya hidup yang tidak sehat (Andayani, 2020).

Berdasarkan distribusi frekuensi hasil pemeriksaan Kadar IL-6 pada pasien Tb Paru didapat hasil kadar IL-6 100% meningkat  $\geq 4$  ng/L. hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wahyu Setiani Wibowo, dkk. (2017) didapatkan hasil pasien kadar IL-6 tertinggi pada pasien tuberkulosis paru RR dengan persentase 54,56%, pasien tuberkulosis paru RS 27,05%, dan pada orang sehat 4,42%. Peningkatan respon inflamasi pada pasien tuberkulosis paru RR dari pasien tuberkulosis paru RS dan orang sehat. Proses fagositosis Mycobacterium tuberkulosis sensitif rifampisin oleh makrofag mengakibatkan Mycobacterium tuberkulosis sensitif rifampisin dihancurkan dalam fagosom makrofag. Proses ini menghasilkan peningkatan diferensiasi makrofag M2 dan penurunan makrofag M1. Rifampisin resisten Mycobacterium tuberkulosis difagositosis oleh makrofag dan tidak dihancurkan dalam fagosom makrofag sehingga terjadi peningkatan diferensiasi makrofag M1 dan penurunan makrofag M2. Peningkatan makrofag M1 menghasilkan tingkat IL-6 yang lebih tinggi (Lim YJ, dkk., 2016).

Interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin inflamasi dan imunomodulator yang berperan dalam melindungi tubuh terhadap infeksi dan kerusakan jaringan. Pada paru pasien Tb, IL-6 bekerja langsung pada sel

epitel paru melalui jalur pensinyalan NF- $\gamma$ B dalam kondisi inflamasi dan infeksi Mtb. IL-6 pada gilirannya mempromosikan produksi dan migrasi Mtb melalui pensinyalan STAT3 (Li J, Cao C,2020). Sumber komplementer IL-6 pada Mtb adalah limfosit T CD4+ (Dienz O, Rincon M, 2009). Peningkatan kadar IL-6 yang bersirkulasi pada pasien yang terinfeksi oleh M. tuberculosis memprediksi risiko Tb (Linge I, Tsareva A, ddk., 2022).

Pada Tb Paru karena diamati bahwa peningkatan kadar IL-6 dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit dan berkontribusi terhadap komplikasi seperti sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). IL-6 juga berkorelasi dengan peningkatan beban bakteri, dan peningkatan level ditemukan pada penyakit berat (Del Valle DM, ddk., 2020). Makrofag yang diturunkan dan direkrut monosit menghasilkan IL-6 (Martinez AN, Mehra S, Kaushal D, 2013). IL-6 terakumulasi dengan sitokin lain, termasuk IL-1, TNF- $\gamma$  dan IL-6 yang merupakan pemicu penting dari respons fase akut. IL-6 sangat penting dalam perlindungan terhadap infeksi murine M. tuberculosis, karena dampak dari respon sel T CD4+ (Li J, Cao C,2020). Peningkatan muatan bakteri dan perubahan respons T helper tipe 1 diamati pada hewan dengan defisiensi IL-6 yang terinfeksi M. tuberculosis (Saunders BM, Frank AA, Orme IM, Cooper AM,2010). IL-6 yang disekresikan oleh makrofag yang terinfeksi

M. tuberculosis menekan respon makrofag yang tidak terinfeksi terhadap IFN- $\gamma$  (Boni et al., 2022).

Berdasarkan distribusi frekuensi hasil pemeriksaan nilai LED pada pasien Tb Paru didapat hasil nilai LED normal (3,3%) dan 14 pasien memiliki nilai diatas normal (46,7%). Pada pasien dengan jenis kelamin perempuan dengan jumlah pasien 15 orang terdapat tujuh pasien dengan nilai LED normal (23,3%) dan delapan pasien memiliki nilai LED diatas normal (73,3%). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Widya Lestari, berdasarkan hasil perhitungan, jumlah pasien dengan nilai ESR normal sebanyak 6 orang dengan angka sebesar 5,7%. Sedangkan jumlah lampu LED bertambah menjadi 99 orang atau 94,3%.

Meningkatnya nilai ESR pada penderita TBC disebabkan oleh infeksi tuberculosis yang merupakan infeksi bakteri kronis (Sudoyo AW, 2012). Tuberculosis merupakan infeksi intraseluler pertama yang ditemui oleh neutrofil, setelah itu bakteri tersebut diambil oleh makrofag dan sel pembunuh alami untuk menginduksi sel T CD4+ dan CD8+ (Abbas Abul K, Lichtman) Andrew H, Pillai Shiv, 2012). Sel T ini kemudian menghasilkan IFN- $\gamma$  dan TNF.

IFN- $\gamma$  dan TNF berperan dalam aktivasi makrofag (Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai Shiv, 2012).

Adanya aktivitas inflamasi aktif mendorong neutrofil menjadi bakteri fagositik menggunakan matras yang mengandung beberapa faktor antimikroba seperti elastase, catepsin, myeloperoksidase (MPO) dan laktoferin (Subowo, 2013). Mat ini merupakan salah satu jenis protein yang selain berfungsi fagositosis juga mengaktifkan protein sistem komplemen, protein fase akut, peningkatan protein fase akut meningkatkan agregasi eritrosit membentuk roller sehingga meningkatkan laju deposisi (Estridge BH, Reynolds AP, Walters, Jersey Baru, 2012).

Dalam penelitian ini, 26,6% pasien memiliki nilai ESR normal. Nilai ESR yang normal tersebut dapat disebabkan oleh berbagai keadaan seperti polisitemia vera, eritrositosis, peningkatan viskositas plasma dan hipofibrinogenemia (Atmaja Andika S, Kusuma R, Dinata F, 2016). Berdasarkan hasil uji korelasi non parametrik Spearman diperoleh nilai signifikansi (p) sebesar 0,020 dan koefisien korelasi (r) sebesar 0,422. Nilai signifikansi pada penelitian ini kurang dari  $\alpha$  (0,05), artinya kadar IL-6 mempunyai hubungan yang signifikan dengan skor SLE. Koefisien korelasinya berada pada kisaran 0,422 yang berarti kadar IL-6 dan nilai LED berkorelasi.

Penelitian yang dilakukan oleh Yidian Dong,dkk pada tahun 2019 menemukan adanya korelasi antara kadar IL-6 dengan nilai LED sebesar 0.342 pada penyakit

Ankylosing Spondylitis, kadar IL-6 dan nilai laju endap darah bisa lebih memprediksi respon klinis secara efektif dan dapat memprediksi respon klinis pasien terhadap pengobatan (Dong et al., 2019).

Sitokin IL-6 akan merangsang hepatosit, IL-6 akan menghasilkan protein fase akut berspektrum luas yang poten seperti protein C-reaktif (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinogen, hepcidin, haptoglobin dan *antichymotrypsin* (Waltenbaugh & Melvold, 2012). Peningkatan protein fase akut atau berbagai protein plasma meningkatkan eritropoiesis, yang pada gilirannya meningkatkan laju sedimentasi eritrosit (Pagana, 2013). ESR merupakan tes nonspesifik dan akan meningkat jika infeksi, peradangan, penyakit degeneratif, dan keganasan berhubungan dengan peningkatan fibrinogen, imunoglobulin, dan protein C-reaktif (Pagana, 2013). Selain itu, LED juga dapat dipengaruhi oleh anemia, kehamilan, hemoglobinopati, hemokonsentrasi, dan pengobatan dengan obat anti inflamasi (Ningrum, 2017). Faktor yang mempengaruhi penyakit SLE sendiri adalah faktor dari plasma, sel darah merah atau teknik pemeriksaan itu sendiri (Pagana, 2013).

## **KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa : Rata-rata hasil pemeriksaan kadar Interleukin-6 pada



pasien Tb Paru Di Puskesmas 1, 2, dan 3 Kecamatan Buleleng Provinsi Bali adalah 27,066 ng/L. Rata-rata hasil pemeriksaan nilai LED pada pasien Tb Paru Di Puskesmas 1, 2, dan 3 Kecamatan Buleleng Provinsi Bali adalah 39 mm/jam. Terdapat korelasi antara Interleukin-6 dengan nilai Laju Endap Darah pada pasien Tb Paru Di Puskesmas 1, 2, dan 3 Kecamatan Buleleng Provinsi Bali.

#### DAFTAR RUJUKAN

- Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai Shiv. *Cellular and Molecular Immunology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p 347-50
- Andayani, S. (2020). Prediksi Kejadian Penyakit Tuberkulosis Paru Berdasarkan Jenis Kelamin. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah Bengkulu*, 8(2), 135–140. <https://doi.org/10.36085/jkmu.v8i2.1063>
- Atmaja, R. W., & Nugraha, J. (2016). Perbedaan Antara Jumlah Sel T Subset Gamma-Delta di Darah Tepi pada Penderita Tuberkulosis dan Orang dengan Latent Tuberculosis Infection. 18(2), 162–174.
- Boni, F. G., Hamdi, I., Koundi, L. M., & Baba-moussa, L. (2022). Repurposed Anti-IL-6 Therapeutics, Another Way to Quell the Cytokine Storm in Tuberculosis. *Journal of Cellular Signaling*, 3(3), 148–152. <https://doi.org/10.33696/signaling.3.077>
- Dong, Y., Guo, J., & Bi, L. (2019). Baseline Interleukin-6 and Erythrocyte Sedimentation Rate Can Predict Clinical Response of TNF Inhibitor Treatment in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 49(5), 611–618.
- Ningrum, W. L. (2017). Profil Laju Endap Darah Pada Pasien Tuberkulosis Paru Kasus Baru di Rsu Kota Tangerang Selatan. *Widya Lestari Ningrum*, 1–48.
- Rahmah, S., Indriani, C., & Wisnuwijoyo, A. P. (2018). Skrining Tuberkulosis (Tb) Paru. *Jurnal Kesehatan Manarang*, 3(2), 69. <https://doi.org/10.33490/jkm.v3i2.39>
- Subowo. *Imunologi Klinik Edisi ke-2*. Jakarta: Sagung Seto; 2013. p 13- 29
- Tyas, T. A. W. (2019). *Imunopatogenesis Tuberkulosis Paru: Analisis Ekspresi mRNA Gen High-Mobility Group Box 1 (HMGB-1), Soluble Protein HMGB 1, Soluble Protein Toll Like Receptor 4 (sTLR 4) dan Interleukin 6 (IL 6). 1(sTLR 4)*.
- Wahyudi, D. (2021). *Hubungan Kadar Interleukin 6 Terhadap Konversi Sputum Pada Pengobatan Tuberkulosis Paru Relation of Interleukin 6 Levels With Sputum Conversion in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis Konversi Sputum Pada Pengobatan*.
- Waltenbaugh, C., & Melvold, R. (2012). Adaptive immunity. In *Schaechter's Mechanisms of Microbial Disease: Fifth Edition*.