

BAB II

KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 *Mycobacterium Tuberculosis*

2.1.1.1 Definisi

Mycobacterium tuberculosis (MTB) adalah salah satu spesies *mycobacterium* yang dapat menginfeksi manusia yang menyebabkan penyakit tuberkulosis (TB). *Mycobacterium* adalah bakteri aerob obligat berbentuk batang yang tidak membentuk spora. *Mycobacterium* tidak mudah terwarnai dan tidak luntur dengan dekolorisasi oleh asam atau alkohol oleh karenanya disebut basil tahan asam (BTA).¹³

2.1.1.2 Morfologi

Mycobacterium tuberculosis dalam jaringan berbentuk batang lurus yang tipis berukuran sekitar $0,4 \times 3 \mu\text{m}$. Pada media buatan, bentuknya *coccoid* dan terlihat filamennya. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri aerob obligat, lebih tahan terhadap agen kimia daripada bakteri lain karena sifat hidrofobik dari permukaan sel dan pertumbuhannya yang berkelompok. Dindingnya kaya akan lipid termasuk asam mikolik (asam lemak rantai panjang C78-C90), lilin, dan fosfatida. Di dalam sel, lipid sebagian besar terikat pada beberapa protein yang menimbulkan reaksi tuberculin dan memperoleh pembentukan berbagai antibodi, dan juga polisakarida berfungsi sebagai antigen dalam reaksi dengan serum orang yang terinfeksi.¹³

2.1.1.3 Faktor Virulensi

Mycobacterium tuberculosis memiliki beragam lipid kompleks dan lipoglikan di permukaan selnya, yang berperan dalam patogenesis. Di dalam lipid terdapat asam mikolik yang di sintesis MTB untuk menghasilkan berbagai produk yang berbeda. Produk tersebut berfungsi untuk pertahanan MTB terhadap respon imun *innate*. Protein yang dihasilkan MTB dapat menghambat mekanisme antimikroba yang terjadi pada respon imun.²

2.1.1 Tuberkulosis

2.1.2.1 Definisi

Penyakit Tuberkulosis (TB) merupakan suatu penyakit yang menular. Penyebabnya adalah kuman *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC), terdiri dari: *M. tuberculosis*, *M. canettii*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis*, *M. caprae* dan *M. Pinnipedii*. Semua MTBC ini dikenal sebagai Basil Tahan Asam (BTA).^{1,2}

2.1.2.2 Epidemiologi

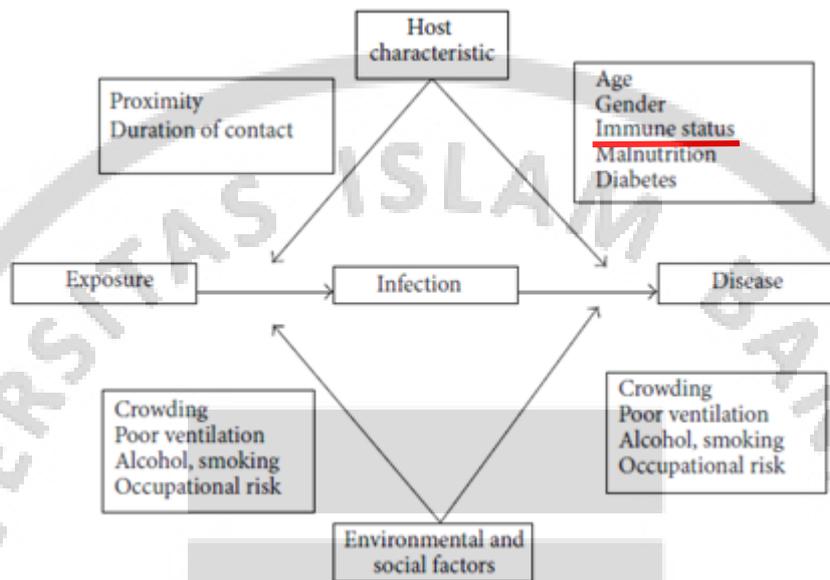
Berdasarkan data *Global Tuberculosis Report* 2018, Indonesia masuk ranking ke-3 yang memiliki angka kejadian kasus TB tertinggi di dunia sebesar 8% setelah India (27%) dan Cina (9%).³ Pada tahun 2017 jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus.¹ Di Jawa Barat tercatat tahun 2016 kasus TB sebanyak 57.247 kasus.⁴

2.1.2.3 Etiologi

Tuberkulosis disebabkan oleh infeksi dari *Mycobacterium tuberculosis complex*, yang paling sering MTB.¹⁴

2.1.2.4 Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan seseorang terinfeksi TB terdiri dari *host*, *agent* dan lingkungan. Hal ini dapat dilihat pada gambar 2.1.¹⁵



Gambar 2.1 Faktor Risiko untuk Infeksi dan Penyakit Tuberkulosis.

Dikutip: Narashiman, Wood, MacIntyre, Mathai¹⁵

a) *Host*

1. Kondisi immunosupresi

Koinfeksi HIV adalah faktor risiko terbesar untuk perkembangan penyakit TB aktif. Koinfeksi HIV sangat meningkatkan kemungkinan reaktivasi infeksi TB laten dan meningkatkan pengembangan TB cepat setelah infeksi primer atau infeksi ulang dengan TB umumnya menghasilkan penyebaran luas yang menyebabkan *extrapulmonary tuberculosis* (EPTB).¹⁵

Kekurangan vitamin D juga merupakan faktor risiko terjadinya penyakit TB, dikarenakan vitamin D sangat berperan terhadap respon imun tubuh untuk memerangi patogen.⁷

2. Malnutrisi

Penelitian memperlihatkan malnutrisi (baik mikro dan makro defisiensi) meningkatkan risiko TB karena gangguan pada respon imun. Penyakit TB itu sendiri dapat membuat *malnourishment* karena penurunan nafsu makan dan perubahan metabolisme.¹⁵

3. Usia

Anak-anak memiliki faktor risiko tertinggi terinfeksi TB dan penyakit. Insidensi tuberkulosis paru biasanya mengenai usia dewasa produktif.¹⁵ Semakin bertambah usia, prevalensinya semakin tinggi. Kemungkinan terjadi re-aktivasi TB dan durasi paparan TB lebih lama dibandingkan kelompok umur di bawahnya.¹ Usia produktif adalah pada usia ≥ 15 tahun – 65 tahun.¹⁶

4. Diabetes

Diabetes terbukti dapat meningkatkan risiko terinfeksi TB aktif. Saat ini, 70% orang dengan diabetes hidup di negara rendah dan pendapatan menengah. Penurunan IFN- γ dan sitokin lainya menekan sel T imunitas serta mengurangi kemotaksis dalam neutrophil di pasien diabetes dianggap berperan dalam meningkatkan kecenderungan pasien diabetes untuk mengembangkan TB aktif.¹⁵

5. Merokok

Adanya gangguan pembersihan sekresi mukosa, berkurangnya kemampuan fagositosis makrofag alveolar, dan penurunan respons imun dan / atau limfopenia CD4 + karena nikotin dalam rokok menjadi alasan untuk peningkatan kerentanan terserangnya infeksi TB.¹⁵

6. Alkohol

Orang yang mengkonsumsi alkohol menyebabkan terjadinya perubahan dalam sistem kekebalan tubuh, khususnya dalam mengubah molekul pensinyalan yang

bertanggung jawab untuk produksi sitokin sehingga menjadi alasan untuk peningkatan kerentanan terserangnya infeksi TB.¹⁵

7. Tingkat Pendidikan

Tingkat pendidikan yang rendah dihubungkan dengan rendahnya tingkat kewaspadaan terhadap penularan TB paru. Tingkat pendidikan juga mempengaruhi terhadap pengetahuan seseorang diantaranya mengenai lingkungan khususnya paparan sinar matahari yang sangat berpengaruh pada system imun seseorang dan rumah yang mendukung kesehatan, serta kesadaran akan perilaku sehat dan bersih.¹⁷

b) *Agent*

1. *Bacillary Load*

Kasus BTA positif lebih menular daripada yang lain. Pasien BTA positif yang tidak diobati dapat menginfeksi sekitar 10 orang per tahun, dan setiap kasus BTA positif dapat menyebabkan dua kasus baru TB, setidaknya satu di antaranya akan menular.¹⁵

2. *Proximity to an Infectious Case*

Kontak dekat dengan pasien TB dapat menular termasuk kontak rumah tangga dan pemberi perawatan / petugas kesehatan berisiko lebih tinggi terinfeksi MTB dan pengembangan TB aktif primer.¹⁵

c) *Lingkungan*

1. Polusi udara dalam ruangan

Di negara-negara berkembang, persentase penggunaan bahan bakar padat untuk memasak lebih dari 80%. Asap kayu bakar atau biomassa sebelumnya telah diakui sebagai faktor risiko independen untuk penyakit TB.¹⁵

2. Pekerja

Pekerja kesehatan meningkatkan risiko terpajan TB sehingga risiko terkena TB pun semakin tinggi.¹⁵

3. Sosioekonomi dan Faktor Kebiasaan

Urbanisasi yang cepat di negara-negara berkembang dan status sosial ekonomi individu juga telah terbukti memiliki pengaruh terhadap kerentanan seseorang terhadap infeksi. Orang dengan status sosial ekonomi rendah terpapar pada beberapa faktor risiko (termasuk gizi buruk, polusi udara dalam ruangan, alkohol, dll.) yang meningkatkan risiko mereka terhadap TB.¹⁵

4. Masalah Sistem Kesehatan

Masalah sistem kesehatan seperti keterlambatan diagnosis dan pengobatan meningkatkan durasi di mana kasus aktif menular, sehingga mempertahankan penularan TB.¹⁵

2.1.2.5 Patogenesis

1. Tuberkulosis Primer

Tuberkulosis primer adalah infeksi awal dimana droplet yang mengandung basil tuberkle terinhalasi lalu terdeposit di *peripheral respiratory alveoli*.¹⁸

- Pada tahap awal difasilitasi oleh permukaan protein untuk mengikat laminin pada membran basal sel epitel alveolar.¹⁸
- Dalam alveoli MTB akan difagositosis oleh makrofag alveolar, neutrofil, atau sel dendritik. Fagositosis adalah proses aktif di mana mikobakteri yang terikat dikelilingi oleh membran fagosit dan kemudian diinternalisasi dalam vesikel yang tertutup fagosom.^{7,18}

- Fagosom selanjutnya menyatu dengan lisosom, membran tertutup yang mengandung peptida antimikroba dan enzim hidrolitik;^{7,18}
- Fusi *phagolysosomal* difasilitasi oleh induksi *autophagy*, suatu proses katalitik yang melibatkan degradasi kandungan sitosol. Pentingnya proses ini dalam pertahanan *host* terhadap MTB dilihat oleh pengamatan bahwa penghambatan fagosom-lisosom fusi adalah strategi pertahanan mikobakteri, yang dimediasi oleh virulen mikobakteri dan dengan retensi dari *tryptophan aspartate-containing coat protein* (TACO) dalam membran fagosom.¹⁸
- Aktivasi sel fagosit juga menghasilkan induksi respon antimikroba *innate*, seperti nitrogen reaktif dan oksigen, peptida antimikroba, dan produksi sitokin proinflamasi yaitu faktor nekrosis tumor (TNF) dan interleukin-12 (IL-12).^{7,18}
- *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat difagositosis oleh sel-sel epitel pernapasan, yang mengerahkan aktivitas antimikobakteri melalui induksi peptida antimikroba.¹⁸
- Jika respon antimikroba *innate* ternonsterilisasi, sel penyaji antigen bermigrasi dari paru melalui saluran *limfe* ke *lymp node*, di mana penyajian antigen mikobakteri pada *major histocompatibility complex class II* (MHC class II) mengarah ke aktivasi dan perluasan antigen spesifik T populasi sel yang memediasi respon imun adaptif.¹⁸
- Sel T yang teraktivasi berinteraksi dengan makrofag yang terinfeksi di dalam granuloma: Sel T CD4 + mensekresi sitokin seperti interferon γ (IFN- γ), yang mengatur respons imun terhadap patogen dan meningkatkan aktivasi makrofag, sementara sel T CD8 + dapat membunuh makrofag yang terinfeksi.¹⁸

- *Mycobacterium tuberculosis* yang berkembang biak dapat menghasilkan protein mikobakteri yang memicu respon *Delayed- type hypersensitivity* (DTH) dengan fagosit, cairan dan pelepasan ezim pencernaan sehingga dapat menyebabkan *injury* pada TB.¹⁸
- *Mixture* respon imun adaptif dan DTH di manifestasikan dalam struktur mikroskopis yang disebut granuloma. Granuloma terdiri dari: limfosit, makrofag, sel epiteloid (makrofag teraktivasi), fibroblast, dan sel raksasa berinti banyak (makrofag berfusi).¹⁸
- Ketika granuloma tumbuh, sifat destruksi dari komponen hipersensitivitas menyebabkan nekrosis yang disebut *caseous necrosis*.¹⁸

2. Tuberkulosis Laten

Infeksi primer ditangani dengan baik setelah respon imun adaptif menghentikan pertumbuhan intraseluler MTB. Multiplikasi bakteri berhenti, lesi sembuh dengan fibrosis, dan organisme tampak perlahan mati. Pada Tuberkulosis dapat terjadi reaktivasi dimana MTB dapat aktif kembali ketika dihadapkan dengan penurunan oksigen, malnutrisi, dan penurunan respon imun sehingga memasuki keadaan berkepanjangan/laten. Dimana terjadi kegagalan *host* untuk mengontrol pertumbuhan MTB dan dengan demikian peningkatan beban protein mikobakteri yang merangsang respon DTH *autodestructive*.¹⁸

Keadaan ini dapat menyebabkan kerusakan seperti nekrosis pada dinding bronkus sehingga menghasilkan rongga paru dan terjadi penyebaran di bronkus dan seringkali pada pembuluh darah juga terkikis.¹⁸

2.1.2.6 Pengaruh Vitamin D pada Respon Imun terhadap *Mycobacterium tuberculosis*

Sinar matahari merupakan sumber manusia memperoleh vitamin D melalui sintesis kulit sebagai hasil dari tindakan radiasi ultraviolet matahari pada 7-dehydrocholesterol dalam kulit, atau dari makanan, terutama dengan konsumsi ikan berminyak atau suplemen makanan.⁷

- Vitamin D dari sumber manapun dimetabolisme oleh hati untuk membentuk 25-hydroxyvitamin D (25 (OH) D), metabolit utama vitamin D yang bersirkulasi, konsentrasi serumnya digunakan untuk menentukan status vitamin D.⁷
- 25 (OH) D bersirkulasi terikat pada *vitamin D binding protein* (DBP), dan dimetabolisme oleh enzim 25 (OH) D-1 α -hidroksilase (CYP27B1) untuk membentuk 1,25-dihidroksivitamin D (1,25 (OH) 2D), hormon steroid dan metabolit aktif vitamin D.⁷
- 1,25 (OH) 2D menginduksi aksi biologis dengan mengikat reseptor vitamin D (VDR). Baik 1,25 (OH) 2D dan 25 (OH) D dikatabolisme oleh enzim 24-hidroksilase CYP24A1 untuk membentuk metabolit yang relatif tidak aktif secara biologis masing-masing 1,24,25-trihydroxyvitamin D dan 24,25-dihydroxyvitamin D.⁷
- 1,25 (OH) 2D telah lama dikenal untuk menginduksi aktivitas antimycobacterial in vitro dalam fagosit mononuclear dan 25 (OH) D juga telah terbukti mendukung induksi respon antimikobakterial *innate*.⁷

Vitamin D yang tertelan secara oral dikonversi bebas menjadi 25 (OH) D untuk menginduksi respon antimikobakteri di tempat infeksi. 1,25 (OH) 2D memodulasi respons imun dengan mengikat VDR membran untuk menginduksi efek cepat (dalam beberapa menit). 1,25 (OH) 2D juga meningkatkan ekspresi dan sekresi IL-

1 β oleh makrofag yang terinfeksi MTB, yang menginduksi aktivitas antimikobakteri dalam sel epitel pernapasan.⁷

Selain menginduksi respon antimikroba bawaan, 1,25 (OH) 2 D memodulasi makrofag, sel dendritik, dan fungsi sel T untuk mengatur respon imun bawaan dan adaptif terhadap infeksi. Dalam makrofag, 1,25 (OH) 2D secara langsung mengatur sintesis dan katabolisme sendiri, serta menurunkan regulasi *peroxisome proliferator-Activated reseptor- γ* yang diperlukan untuk pertumbuhan MTB.⁷

2.1.2.7 Diagnosis

Prinsip penegakan diagnosis TB menurut Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No.67 Tahun 2016:⁵

- Diagnosis TB Paru pada orang dewasa harus ditegakkan terlebih dahulu dengan pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dimaksud adalah pemeriksaan mikroskopis, tes cepat molekuler TB dan biakan.
- Pemeriksaan TCM digunakan untuk penegakan diagnosis TB, sedangkan pemantauan kemajuan pengobatan tetap dilakukan dengan pemeriksaan mikroskopis.
- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang spesifik pada TB paru, sehingga dapat menyebabkan terjadi *overdiagnosis* ataupun *underdiagnosis*.
- Tidak dibenarkan mendiagnosis TB dengan pemeriksaan serologis.

2.1.2.8 Pemeriksaan TCM

Pemeriksaan TCM adalah pemeriksaan molekular dalam waktu 2 jam menggunakan alat GenXpert dengan sistem otomatis yang mengintegrasikan proses purifikasi spesimen, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuen target sehingga dapat mengidentifikasi mutasi pada gen *rpoB* yang menyebabkan resistansi MTB terhadap rifampisin dan keberadaan MTB, dengan tujuan memberikan terapi dini yang akurat dan dapat mengurangi insiden TB secara umum. Pemeriksaan TCM dapat menemukan DNA MTB kompleks secara kualitatif dari spesimen langsung, bisa dari dahak ataupun non dahak. Hasil pemeriksaan TCM keluar secara cepat dan akurat, namun tidak dapat digunakan sebagai monitoring pada saat terapi.¹⁰

Interpretasi TCM yaitu:¹⁹

1. MTB Negatif
2. MTB Positif Sensitif Rifampisin (*Low, medium, dan High*)
3. MTB Positif Resisten Rifampisin

Kemampuan tes diagnostik apa pun yang menggunakan spesimen dahak untuk mendeteksi TB tergantung pada kualitas spesimen yang dikumpulkan; Oleh karena itu, seorang individu dengan hasil negatif dari TCM masih dapat menderita TB. Seseorang yang masih dicurigai menderita TB setelah pemeriksaan TCM negatif, memerlukan manajemen klinis lebih lanjut dan tes diagnostik lainnya, termasuk pemeriksaan TCM yang diulang menggunakan spesimen dahak yang berbeda.¹⁹



Gambar 2.2 Alat Tes Cepat Molekular

Dikutip:Petunjuk Teknis Pemeriksaan TB menggunakan TCM tahun 2017¹⁰

Assay Information				
Assay	Assay Version	Assay Type		
Xpert MTB-RIF G3	3	In Vitro Diagnostic		
Test Result:				
MTB DETECTED MEDIUM; Rif Resistance DETECTED				
Test and Analyte Result				
Analyte Name	Ct	EndPt	Analyte Result	Probe Check Result
Probe D	18.3	345.0	POS	PASS
Probe C	17.1	396.0	POS	PASS
Probe E	18.5	186.0	POS	PASS
Probe B	40.2	21.0	NEG	PASS
SPC	26.7	398.0	NA	PASS
Probe A	16.9	272.0	POS	PASS

Gambar 2.3 Tampilan Interpretasi Pemeriksaan Tes Cepat Molekular

Dikutip:Petunjuk Teknis Pemeriksaan TB menggunakan TCM tahun 2017¹⁰

2.1.2 Aktivitas Fisik

2.1.3.1 Definisi Aktifitas Fisik

Menurut WHO aktifitas fisik adalah Gerakan yang dilakukan oleh tubuh dihasilkan oleh otot rangka yang melibatkan proses biokimia dan biomekanik. Kemajuan teknologi saat ini sudah memengaruhi pola aktifitas manusia. Perubahan gaya hidup kearah sedentary yaitu gaya hidup yang semakin sedikit melakukan

aktifitas fisik berpengaruh terhadap kesehatan. Gaya hidup modern telah meminimalkan aktifitas fisik seseorang, seperti fungsi tangga sudah digantikan dengan elevator, penggunaan alat rumahtangga yang serba digital, serta penggunaan kendar bermotor telah mengurangi aktifitas berjalan kaki ke tempat kerja maupun ke sekolah.⁹

2.1.3.2 Manfaat Aktifitas Fisik

Aktifitas fisik memiliki banyak manfaat dapat disingkat sebagai berikut:⁹

- (1) Manfaat fisik/biologis meliputi: menjaga tekanan darah tetap stabil dalam batas normal, meningkatkan daya tahan tubuh terhadap penyakit, menjaga berat badan ideal, menguatkan tulang dan otot, meningkatkan kelenturan tubuh, dan meningkatkan kebugaran tubuh.
- (2) Manfaat aktifitas fisik secara psikis/mental dapat: mengurangi stress, meningkatkan rasa percaya diri, membangun rasa sportifitas, memupuk tanggung jawab, dan membangun kesetiakawanan sosial.

2.1.3.3 Faktor yang Memengaruhi Aktivitas Fisik

Aktifitas fisik seseorang dipengaruhi oleh berbagai faktor. Baik faktor lingkungan makro, lingkungan mikro maupun faktor individual. Secara lingkungan makro, faktor sosial ekonomi akan berpengaruh terhadap aktifitas fisik. Lingkungan mikro yang berpengaruh terhadap aktifitas fisik adalah pengaruh dukungan masyarakat sekitar. Faktor individu seperti pengetahuan dan persepsi tentang hidup sehat, motivasi, kesukaan berolahraga, harapan tentang keuntungan melakukan aktifitas fisik akan memengaruhi seseorang untuk melakukan aktifitas fisik.⁹

2.1.3 Sinar Matahari

2.1.4.1 Definisi Sinar Matahari

Sinar matahari adalah Sinar atau cahaya yang bersumber dari matahari. Sinar matahari sendiri sebenarnya terdiri dari sinar terlihat dan tidak terlihat. Sinar yang terlihat adalah antara dari sinar merah ke violet ungu. Pada saat manusia melampaui sinar ini manusia menghadapi sinar yang tidak terlihat yaitu sinar ultraviolet. Sinar ultraviolet merupakan suatu radiasi elektromagnetik. Ultraviolet (UV) merupakan suatu radiasi elektromagnetik yang mempunyai panjang gelombang lebih pendek daripada sinar violet yang berkisar dari 100–400 nanometer. Spektrum dari sinar UV dapat dibedakan menjadi tiga, yaitu: UVA (320–400) nm, UVB (280–320) nm, dan UVC (200–280) nm.^{20,21}

2.1.4.2 Manfaat Sinar Matahari

Paparan sinar matahari selain memberikan efek menguntungkan namun juga memberikan efek merugikan pada tubuh manusia tergantung pada panjang dan frekuensi paparan, intensitas sinar matahari dan sensitivitas individu yang terpapar. Manusia membutuhkan sinar matahari untuk membantu pembentukan vitamin D, tapi paparan sinar matahari yang berlebihan dapat menimbulkan efek yang merugikan pada kulit manusia karena sinar ultraviolet.²²

Secara biologik, panjang gelombang < 180 nm (Vacuum UV) tidak memberikan efek nyata karena telah terserap oleh udara. Upaya meningkatkan sintesis vitamin D dapat dilakukan dengan memberikan pajanan sinar matahari atau dengan pajanan sinar ultraviolet B (UVB).²²

Berdasarkan penelitian Setati tahun 2008, menyatakan Intensitas UVB sinar matahari adalah rendah pada pukul 07.00 pagi, meningkat pada jam-jam berikutnya sampai dengan pukul 11.00; setelah pukul 11.00 intensitas ini relatif stabil dan tinggi sampai dengan pukul 14.00 untuk kemudian menurun, dan pada pukul 16.00 mencapai intensitas yang sama dengan pada pukul 07.00.²²

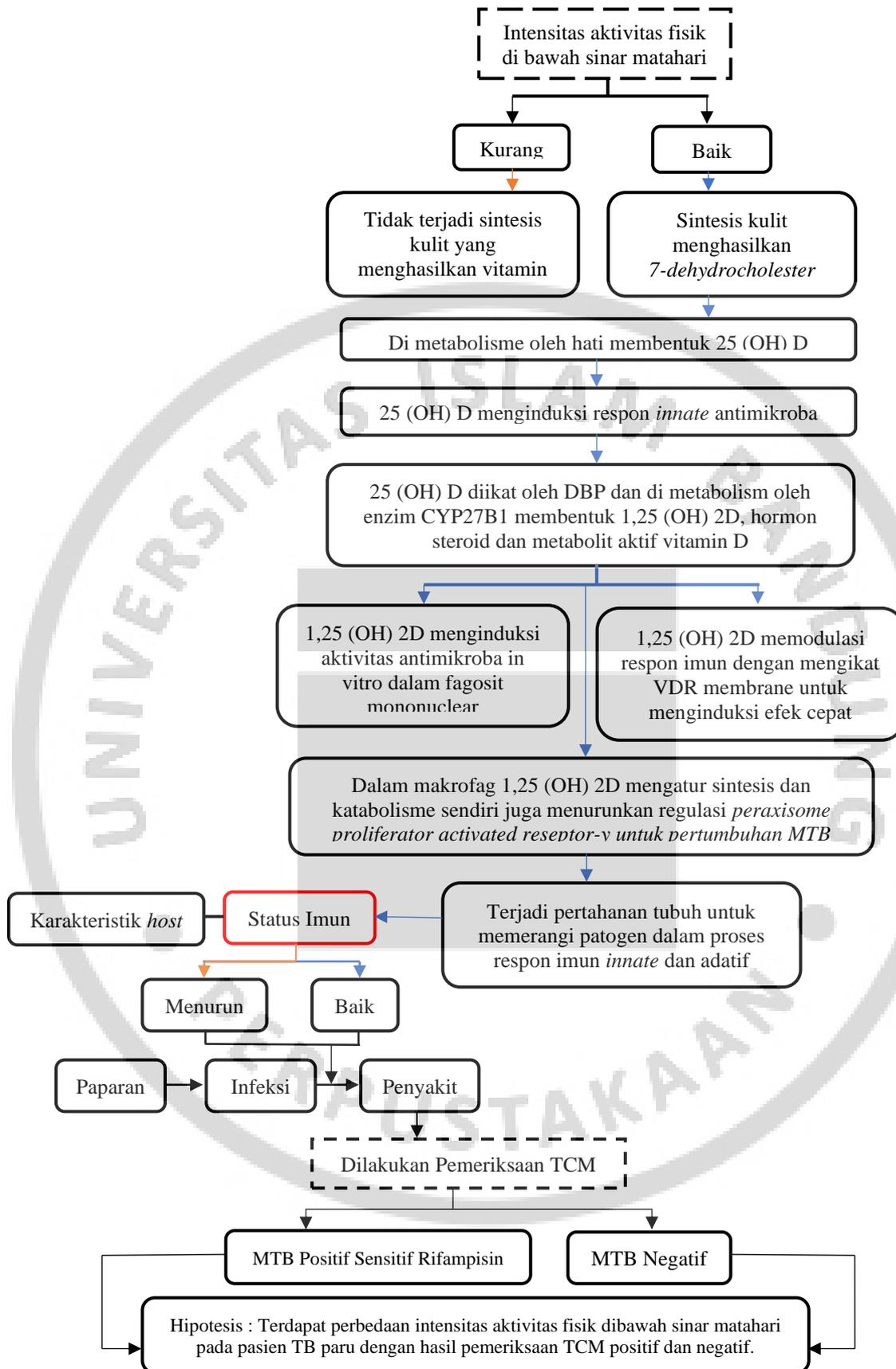
2.1 Kerangka Pemikiran

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis complex*. Angka kejadian yang tinggi mengharuskan kita melakukan upaya penanggulangan. Penanggulangan yang pertama dengan melakukan system diagnostik yang tepat yaitu dengan pemeriksaan TCM. Pemeriksaan TCM mampu mendeteksi DNA MTB kompleks secara kualitatif dari spesimen langsung, baik dari dahak maupun non dahak. Selain mendeteksi MTB kompleks, TCM dapat juga mendeteksi mutasi pada gen *rpoB* yang menyebabkan resistensi terhadap rifampisin, sehingga dapat memberikan pengobatan yang tepat.¹⁰ Penanggulangan TB yang kedua adalah dengan meningkatkan respon imun tubuh dengan peran vitamin D yang didapatkan dari paparan sinar matahari saat melakukan aktivitas fisik.

Host yang sehat mendapatkan paparan MTB sehingga terinfeksi, selanjutnya dapat menjadi penyakit disebabkan oleh beberapa faktor salah satunya adalah status imun sebagai karakteristik *host*.¹ Status imun dipengaruhi oleh beberapa faktor salah satunya dari aktifitas fisik di bawah sinar matahari, jika intensitas aktifitas fisik di bawah matahari baik akan terjadi sintesis kulit yang menghasilkan *7-dehydrocholesterol* selanjutnya akan di metabolisme oleh hati

sehingga membentuk *25-hydroxyvitamin D* (25 (OH) D). 25 (OH) D akan diikat oleh *vitamin D binding protein* (DBP) dan di metabolisme oleh enzim CYP27B1 akan membentuk *1,25-dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)D), hormon steroid dan metabolit aktif vitamin D. 1,25 (OH) D ini nantinya akan menginduksi aktivasi antimikroba in vitro dalam fagosit mononuklear dan memodulasi respon imun dengan mengikat *vitamin D receptor* (VDR) membrane untuk menginduksi efek cepat, lalu di dalam makrofag ia kan mengatur sintesis dan katabolismenya sendiri juga menurunkan regulasi *peroxisome proliferator activated receptor-γ* untuk pertumbuhan MTB, sehingga semua proses tadi merupakan pertahanan tubuh untuk memerangi pathogen diharapkan pada *host* yang melakukan aktifitas fisik di bawah sinar matahari dengan baik akan mendapatkan status imun yang baik, namun jika aktivitas fisik di bawah sinar matahari kurang maka tidak akan terjadi sintesis kulit yang menghasilkan vitamin D, sehingga diharapkan status imunnya menurun.⁷

Penyakit/gejala timbul segera dilakukan pemeriksaan diagnosis yaitu pemeriksaan TCM dilihat hasil TCM positif dan negatif. Hipotesis dari penelitian ini terdapat perbandingan intensitas aktifitas fisik di bawah sinar matahari pasien TB paru dengan hasil pemeriksaan TCM positif dan negatif, hal ini secara singkat dapat dilihat di gambar 2.5.



Gambar 2.4 Bagan Kerangka Pemikiran

Keterangan: * ----- : variable yang diteliti.