



**HUBUNGAN KADAR IFN- γ DAN IL-17 DENGAN GAMBARAN
RADIOLOGIS PASIEN TUBERKULOSIS PARU SENSITIF OBAT DAN
TUBERKULOSIS PARU RESISTEN OBAT**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Spesialis Paru



Oleh

dr. Andreas A. Surbakti

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
LAB/SMF ILMU PENYAKIT PARU DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
RSU Dr SAIFUL ANWAR MALANG**

2018



**HUBUNGAN KADAR IFN- γ DAN IL-17 DENGAN GAMBARAN
RADIOLOGIS PASIEN TUBERKULOSIS PARU SENSITIF OBAT DAN
TUBERKULOSIS PARU RESISTEN OBAT**

TUGAS AKHIR



Oleh

dr. Andreas A. Surbakti

Pembimbing

dr. Yani Jane Sugiri SpP(K)

dr. Ungky Agus Setiawan Sp.P

dr. Nanik Setijowati MKes

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
LAB/SMF ILMU PENYAKIT PARU DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
RSU Dr SAIFUL ANWAR MALANG**

2018

**HALAMAN PENGESAHAN****TUGAS AKHIR****HUBUNGAN KADAR IFN- γ DAN IL-17 DENGAN GAMBARAN
RADIOLOGIS PASIEN TUBERKULOSIS PARU SENSITIF OBAT DAN
TUBERKULOSIS PARU RESISTEN OBAT**

Oleh:

dr.Andreas Antonius Surbakti**NIM. 138070300011001**

Telah diuji pada

Hari: Rabu

Tanggal 10 Oktober 2018

Dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

dr.Ngakan Putu Parsama Putra, Sp.P(K)**NIP. 19660812 200904 1 001**

Pembimbing I

dr. Yani Jane Sugiri, Sp.P(K)**NIP. 196312171989112001**

Pembimbing II

dr. Ungky Agus Setyawan,Sp.P**NIP. 2016097908191001**

Mengetahui

Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi**DR. dr. Susanthi Djajalaksana, Sp.P(K)****NIP. 1962205071989032007**



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr.Andreas Antonius Surbakti

NIM : 138070300011001

Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas

Kedokteran Universitas Brawijaya

Judul Penelitian : Hubungan Kadar IFN- γ dan IL-17 Dengan Gambaran

Radiologis Pasien Tuberkulosis Paru Sensitif Obat

dan Tuberkulosis Paru Resisten Obat

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan dan pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 31 Oktober 2018

Yang membuat pernyataan,

dr.Andreas Antonius Surbakti

NIM. 138070300011001



KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur kepada TUHAN Yang Maha Baik yang senantiasa memberikan anugerah, kasih setia dan penyertaanNya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir berjudul “Hubungan Kadar IFN- γ & IL-17 Dengan Gambaran Radiologis Pasien Tuberkulosis Paru Sensitif Obat dan Tuberkulosis Paru Resisten Obat”.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis ingin mengucapkan terima kasih yang setulusnya kepada:

1. Dr.Yani Jane Sugiri, Sp.P(K) sebagai pembimbing pertama yang senantiasa dengan sabar memberikan arahan sekaligus motivasi kepada penulis.
2. Dr.Ungky Agus Setyawan, Sp.P sebagai pembimbing kedua yang dengan sabar mengarahkan sekaligus membantu penulis.
3. Dr.Nanik Setijowati, Mkes yang telah meluangkan waktu membimbing statistik dan metodologi penelitian.
4. DR.dr.Susanthy Djajalaksana, Sp.P(K) dan dr.Teguh Rahayu Sartono, Sp.P(K) selaku KPS dan Kepala SMF yang telah memberikan kesempatan penulis untuk belajar dan meneliti. Terima kasih untuk setiap dukungan, inspirasi dan motivasi kepada penulis.
5. Dr.Suryanti Dwi Pertiwi, Sp.P(K) sebagai Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi dan petunjuk kepada penulis.
6. Para Superisor Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUB: dr.Triwahju Astuti, Sp.P(K), dr.N.Putu P.P, Sp.P(K), dr.lin N.C, Sp.P(K), dr.Garinda, Sp.P untuk semua dukungan dan bimbingannya.
7. Segenap petugas admin SMF: mbak Rini, mb.Elly, mbak Nana, atas kesabaran dan bantuannya kepada penulis.
8. Segenap petugas Lab Biomedik FKUB, terutama mas Yudha, atas bantuannya selama ini dalam pengerjaan dan persiapan penelitian di laboratorium.



9. Kedua orang tua tercinta: ayahanda Ir.Zakaria Surbakti dan ibunda Rumondang Simanjuntak untuk segenap doa, perhatian, dukungan dan kasih sayang kepada penulis. Juga untuk segenap keponakanku: Aurelia, Alicia, Raphael dan bang Tayo yang selalu mendukung doa dan menjadi inspirasi penulis.

10. Teman-teman seangkatan Pulmo Januari 2014: Anke dan mbak Ratih. Terima kasih untuk kebersamaan dan kerjasama selama di perPPDSan.

11. Teman-teman seperjuangan ujinan Desember 2018: Sylvia, kang Aria, Andy Lumbangaol.

12. Semua pihak lain yang terlibat dan membantu menyelesaikan Tugas Akhir ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari sempurna, oleh sebab itu penulis membuka diri untuk saran dan masukan yang membangun. Pada akhirnya semoga Tugas Akhir ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 31 Oktober 2018

Penulis

ABSTRACT

Surbakti, Andreas Antonius. 2018. The Correlation Between Interferon- γ and Interleukin-17 levels to the Chest Radiographic Interpretation in Drug-Resistance and Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis. Final Assignment, Pulmonology and Respirology Medical Program, Medical Faculty of Brawijaya University- Saiful Anwar Hospital. Supervisors: (1) dr.Yani Jane Sugiri, Sp.P(K) (2) dr.Ungky Agus Setyawan, Sp.P (3) dr.Nanik Setijowati, M.Kes.

Background and Aims: The tuberculosis incidence in Indonesia is the second largest in the world. It is still unclear how the role of cytokines to make the severity of the disease. Interferon- γ (IFN- γ) and Interleukin-17 (IL-17) are important cytokines in the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* both in drug-resistance and drug-sensitive. This study aims was to determine the difference of these cytokines level in drug-resistance and drug-sensitive pulmonary tuberculosis (PTB) patients and their effect to form severity of the chest radiographic interpretation. **Methods:** A descriptive analytic study. Fifty-eight subjects were selected: 27 drug-resistance, 22 drug-sensitive PTB patients and 9 healthy control (HC). Interferon- γ and IL-17 concentration was determined by Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) technique. The chest X-ray was conducted for PTB patients and the severity was interpreted. **Results:** The level of IFN- γ in drug-resistance vs drug-sensitives PTB was 439.87 ± 552.029 pg/mL vs 336.688 ± 511.951 gp/mL and IL-17 level was 4.398 ± 1.986 pg/mL vs 4.05 ± 1.935 pg/mL. The level of IFN- γ was $81,38 \pm 86,33$ pg/mL and IL-17 was $2,31 \pm 0,32$ pg/mL in HC. Both cytokines were not significantly different among all PTB patients ($p > 0.05$) but significantly different from healthy control ($p < 0.05$). The level of IFN- γ in drug-resistance and drug-sensitive PTB to form severity of chest radiographs was not significantly different ($p > 0.05$). Neither with IL-17 level in drug-resistance and drug-sensitive PTB ($p > 0.05$). **Conclusions:** The level of IFN- γ and IL-17 were not significantly different in both drug-resistance and drug-sensitive PTB patients but significantly different from HC. Interferon- γ and IL-17 had a low correlation to established the severity of chest radiograph both in drug-resistance and drug sensitives PTB patients, although it were not significantly different. These two cytokines can not be used to distinguish chest radiograph severity in drug-resistance and drug-sensitive PTB patients.

Key words

Pulmonary tuberculosis, IFN- γ , IL-17, drug-resistance, drug-sensitive, chest radiograph



ABSTRAK

Surbakti, Andreas Antonius. 2018. Hubungan Kadar IFN- γ dan IL-17 Dengan Gambaran Radiologis Pasien Tuberkulosis Paru Sensitif Obat dan Tuberkulosis Paru Resisten Obat. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Yani Jane Sugiri, Sp.P(K). (2) dr. Ungky Agus Setyawan, Sp.P. (3) dr. Nanik Setijowati, M.Kes.

Latar Belakang dan Tujuan: Insiden tuberkulosis di Indonesia adalah kedua terbesar di dunia. Masih belum jelas bagaimana peran sitokin dalam membentuk keparahan penyakit. Interferon- γ (IFN- γ) dan Interleukin-17 (IL-17) merupakan sitokin yang penting dalam respon imun terhadap kuman Mycobacterium tuberculosis baik pada tuberkulosis paru sensitif obat maupun pada tuberkulosis paru resisten obat. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan perbedaan kadar kedua sitokin pada pasien Tb paru resisten obat dan sensitif obat, serta efeknya dalam membentuk derajat berat gambaran radiologis toraks. **Metode:** Studi deskriptif analitik. Limapuluh delapan subjek: 27 TB RO, 22 TB SO dan 9 kontrol sehat. Kadar IFN- γ dan IL-17 serum ditentukan dengan teknik ELISA. Foto toraks dilakukan pada pasien TB RO dan TB SO, derajat keparahan dinilai. **Hasil:** Kadar IFN- γ serum pasien TB RO dan TB SO: 439.87 ± 552.029 pg/mL dan 336.688 ± 511.951 pg/mL. Kadar IL-17 TB RO dan TB SO: 4.398 ± 1.986 pg/mL dan 4.05 ± 1.935 pg/mL. Kadar IFN- γ dan IL-17 pada Kontrol: $81,38 \pm 86,33$ pg/mL dan $2,31 \pm 0,32$ pg/mL. Kadar kedua sitokin ini tidak berbeda bermakna pada semua kelompok TB ($p > 0.05$) namun berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kontrol. Kadar IFN- γ dan IL-17 tidak berbeda bermakna baik pada TB RO dan TB SO dalam hal keparahan gambaran foto toraks ($p > 0.05$). **Kesimpulan:** Kadar IFN- γ dan IL-17 tidak berbeda bermakna pada kasus TB RO dan TB SO, namun berbeda bermakna dengan kontrol sehat. Terdapat korelasi rendah tidak signifikan antara kadar IFN- γ dan IL-17 terhadap gambaran beratnya foto toraks baik pada TB RO maupun TB SO. Kadar kedua sitokin ini tidak dapat digunakan untuk membedakan keparahan foto toraks pada kasus TB RO dan TB SO.

Kata Kunci:

Tuberkulosis paru, IFN- γ , IL-17, TB resisten obat (TB RO), TB sensitif obat (TB SO), foto toraks.



DAFTAR ISI

Halaman

Judul	
Lembar Pengesahan	ii
Lembar Pernyataan Keaslian Tulisan	iv
Kata Pengantar	v
Abstract	vii
Abstrak	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xii
Daftar Gambar	xiii
Daftar Singkatan	xiv
Daftar Lampiran	xvi
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Teoritis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Epidemiologi Tuberkulosis	5
2.2 Etiologi Tuberkulosis	6
2.3 Konsep Patogenesis Tuberkulosis	8
2.3.1 Imunopatologi Tuberkulosis	10
2.3.2 Patogenesis Tuberkulosis Post Primer	11
2.4 Respon Imun Terhadap Mycobacterium Tuberkulosis	14
2.5 Kekebalan Bawaan Terhadap Tuberkulosis	14
2.6 Kekebalan Adaptif Terhadap Tuberkulosis	16
2.7 Sitokin Yang Berperan Dalam Tuberkulosis	18
2.7.1 Sitokin Th1	18
2.7.2 Sitokin Th2	19
2.7.3 Sitokin Th17	19
2.8 Interferon Gamma (INF- γ) dan Tuberkulosis	20
2.9 Interleukin 17 (IL-17) dan Tuberkulosis	23
2.10 Tuberkulosis Resisten Obat	26
2.10.1 Definisi Tuberkulosis Resisten Obat	26
2.10.2 Diagnosis Tuberkulosis Resisten Obat	26
2.10.3 Resistensi Mycobacterium Tuberculosis	26
2.10.3.1 Faktor Manusia	26
2.10.3.2 Faktor Kuman Mycobacterium Tuberculosis	29
2.11 Foto Toraks Pada Tuberkulosis	31

**BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS**

3.1 Kerangka Konsep Penelitian	35
3.2 Hipotesis Penelitian	37

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian	38
4.2 Subyek dan Sampel Penelitian	38
4.3 Cara Pengambilan Sampel	40
4.4 Lokasi Penelitian	40
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
4.6 Waktu Penelitian	41
4.7 Variabel Penelitian	41
4.8 Definisi Operasional	42
4.9 Instrumen Pengumpulan Data	45
4.9.1 Alat dan Bahan	45
4.10 Prosedur Pemeriksaan	46
4.10.1 Prosedur Pengambilan Sampel Darah Vena	46
4.10.2 Prosedur Penimbangan Berat Badan dan Pengukuran Tinggi Badan	47
4.10.3 Prosedur Persiapan, Pembuatan dan Penyimpanan Sampel Serum	47
4.10.4 Prosedur Pemeriksaan Kadar IFN- γ dan IL 17 dengan Teknik ELISA	48
4.10.4.1 Prinsip Pemeriksaan	48
4.10.4.2.a Komponen Kit IFN- γ	49
4.10.4.2.b Komponen Kit IL-17	49
4.10.4.3 Protokol Pemeriksaan Kadar IFN- γ dan IL-17	50
4.10.4.3.1 Persiapan Sampel (serum)	50
4.10.4.3.2 Tata cara pemeriksaan kadar IFN- γ dengan teknik ELISA	50
4.10.4.3.3 Tata cara pemeriksaan kadar IL-17 dengan teknik ELISA	52
4.11 Prosedur Alur Penelitian	54
4.12 Teknik Pengolahan dan Analisa Data	55

BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	56
5.1.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian	56
5.1.2 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian	57
5.2 Hasil Pemeriksaan Kadar IFN- γ , IL-17 dan Rasio IFN- γ /IL-17	60
5.2.1 Uji Beda Rata-rata	61
5.2.2 Pengaruh Kadar Tiap Parameter Terhadap Gambaran Foto Toraks	63
5.2.2.1 Pengaruh Kadar IFN- γ Pada Tiap Kelompok Terhadap Gambaran Radiologi Toraks	63
5.2.2.2 Pengaruh Kadar IL-17 Pada Tiap Kelompok Terhadap Gambaran Foto Toraks	64
5.2.2.3 Pengaruh Rasio IFN- γ /IL-17 Pada TB SO dan TB RO Terhadap Gambaran Radiologi Toraks	65
5.3 Uji Korelasi	66
5.3.1 Uji Korelasi Parameter Penelitian Terhadap Gambaran Radiologis Pada TB RO	66
5.3.2 Uji Korelasi Parameter Penelitian Terhadap Gambaran Radiologis Pada TB SO	68



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Waktu Penelitian41

Tabel 5.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian56

Tabel 5.2 Persentase Keluhan Respirasi Utama Subjek Penelitian Tiap Kelompok
Kasus58

Tabel 5.3 Gambaran Derajat Lesi Radiologis Toraks pada TB SO dan TB RO58

Tabel 5.4 Distribusi Riwayat Pengobatan Pasien TB Resisten Obat59

Tabel 5.5 Kadar IFN- γ , IL-17 dan Rasio IFN- γ /IL-17 Pada Tiap Kelompok60

Tabel 5.6 Kadar IFN- γ Pada Tiap Gambaran Radiologi Toraks62

Tabel 5.7 Kadar IL-17 Pada Tiap Gambaran Radiologi Toraks63

Tabel 5.8 Pengaruh Rasio IFN- γ /IL-17 Pada Tiap Gambaran Radiologi Toraks64

Tabel 5.9 Hasil Pengujian Korelasi Spearman Parameter Penelitian Terhadap
Gambaran Radiologis Pada TB RO65

Tabel 5.10 Hasil Pengujian Korelasi Spearman Parameter Penelitian Terhadap
Gambaran Radiologis Pada TB SO68



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Bakteri M.tuberculosis dengan pengecatan ZN	6
Gambar 2.2 Struktur dinding sel mikobakterium	8
Gambar 2.3 Faktor-faktor penentu transmisi Mtb	9
Gambar 2.4 Tahapan Patogenesis Tuberkulosis.....	10
Gambar 2.5 Patogenesis Tuberkulosis Post Primer.....	13
Gambar 2.6 Sistem Imun Bawaan pada Tuberkulosis.....	26
Gambar 2.7 Respon Imun Adaptif Terhadap Infeksi Tuberkulosis.....	17
Gambar 2.8 Aksis IL-17/IL-17R.....	24
Gambar 2.9 Peran IL-17 pada Tuberkulosis.....	25
Gambar 2.10 Perjalanan Penyakit Tuberkulosis.....	32
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Hubungan Antara IFN- γ , IL-17 dan Gambaran Radiologis.....	35
Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian	54
Gambar 5.1 Keluhan Utama Subjek Penelitian	57
Gambar 5.2 BMI Pada Kontrol, TB SO dan TB RO	59
Gambar 5.3 Gambaran Derajat Lesi Radiologis Toraks pada TB SO dan TB RO	60



DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BCG	: <i>Bacille Calmette Guerin</i>
CTLA	: <i>Cytotoxic T Lymphocyte-Associated</i>
DIP	: <i>Deletion/Insertion Polymorphism</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MDR	: <i>Multi Drug Resistant</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NFkB	: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells</i>
NRAMP1	: <i>Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1</i>
OAT	: <i>Obat Anti Tuberkulosis</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PRR	: <i>Pattern Recognition Receptor</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
RFLP	: <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
rs	: <i>Reference SNP Cluster Id</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
TB RO	: <i>Tuberkulosis Resisten Obat</i>
TB SO	: <i>Tuberkulosis Sensitif Obat</i>



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Kegiatan Penelitian

Lampiran 2. Formulir Data Subjek Penelitian

Lampiran 3. Penjelasan Untuk Mengikuti Penelitian

Lampiran 4. Pernyataan Persetujuan Untuk Berpartisipasi Dalam Penelitian

Lampiran 5. Kelayakan Etik Penelitian

Lampiran 6. Data Subjek Penelitian

Lampiran 7. Analisis Data Statistik



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit tuberkulosis (TB) masih menjadi masalah kesehatan dan merupakan penyakit infeksi paru yang sulit untuk diberantas di seluruh dunia. Penyakit ini menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak dari 10 penyakit tersering di dunia. Data WHO memperkirakan sebanyak 10,4 juta orang jatuh sakit dan 1,7 juta orang diantaranya meninggal dunia di tahun 2016 karena tuberkulosis paru. Sebagian besar kematian (95%) berada di negara-negara berpenghasilan rendah atau sedang. Indonesia merupakan salah satu penyumbang jumlah pasien terbesar nomor dua setelah India, disusul oleh China, Filipina, Pakistan, Nigeria dan Afrika Selatan. Tuberkulosis resisten obat (TB-RO) tetap menjadi ancaman kesehatan dunia. WHO memperkirakan terdapat 600.000 kasus baru tuberkulosis yang kebal terhadap rifampisin dan 490.000 lainnya sudah dinyatakan sebagai TB-RO (WHO, 2017).

Penyakit tuberkulosis paru memerlukan penanganan dan tindakan yang cepat, tepat dan terarah. Penegakan diagnosis penyakit ini membutuhkan pengetahuan, keterampilan dan sarana yang tidak sederhana. Pendekatan multidisiplin kedokteran harus dilakukan saat penanganannya. Pengetahuan akan biomarker yang tepat dapat memandu klinisi dalam penegakan diagnosis, *follow up* terapi serta menjelaskan prognosis penyakit. Hal ini merupakan suatu hal yang penting untuk dilakukan. Banyak penelitian yang telah dilakukan berkaitan dengan



berbagai perubahan molekuler yang terlibat dalam perjalanan penyakit tuberkulosis. Semua ini memperlihatkan bahwa pada tuberkulosis paru terjadi perubahan pada sistem imun penderita. Selama proses tuberkulosis primer IFN- γ dan IL-17 diinduksi akibat interaksi patogen MTb dengan sistem imun. Kedua sitokin proinflamasi yang poten ini dapat menginduksi ekspresi kemokin-kemokin lain yang mendorong rekrutmen sel-sel imun dan pembentukan granuloma. Pada fase kronis keseimbangan antara respon sitokin-sitokin Th1 dan Th17 perlu terjadi untuk dapat mengendalikan pertumbuhan Mtb sekaligus membatasi imunopatologi. Hal ini dikarenakan pelepasan IL-17 yang berlebihan dapat mengakibatkan rekrutmen netrofil yang berkepanjangan dan terjadi kerusakan jaringan (Torrado dan Cooper, 2010). Keseimbangan kadar IFN- γ dan IL-17 pada tuberkulosis paru sensitif obat dan tuberkulosis paru resisten obat masih belum diteliti secara khusus.

Interferon gamma (IFN- γ) dan interleukin 17 (IL-17) merupakan salah satu dari sekian banyak molekul yang ikut terlibat dalam patogenesis tuberkulosis. Molekul proinflamasi IFN- γ dan molekul regulasi IL-17 memainkan peranan diantara sekian banyak molekul yang terlibat sehingga pada akhirnya memunculkan gambaran klinis penyakit yang berbeda (Morais-Papini et al, 2017). Interferon gamma terutama dihasilkan oleh sel Th1 untuk mengendalikan infeksi intraseluler seperti Mtb. Interleukin 17 (IL-17) dihasilkan terutama oleh sel Th17, selain itu juga dihasilkan oleh sel T CD8+, sel T $\gamma\delta$ dan sel NK. Sel Th17 sebagai penghasil utama IL-17 diatur secara positif oleh TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-21, dan IL-26. Produksi IL-17 dihambat oleh sitokin-sitokin Th1 (seperti IFN- γ) dan Th2 (Li, 2012). Dengan demikian terdapat keseimbangan yang dinamis antara kadar IFN- γ dan IL-17 pada



penderita tuberkulosis. Hal ini akan menghasilkan gambaran klinis dan radiologis yang berbeda pula sesuai dengan kondisi kadar kedua sitokin ini.

Penelitian ini akan mengambil sudut pandang pada tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat. Kadar IFN- γ dan IL-17 dari darah dan gambaran radiologisnya akan dihubungkan sesuai sensitifitas obat. Dengan demikian dapat dijadikan panduan penentuan prognosis dan keberhasilan pengobatan penyakit.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut di atas, dapat dirumuskan beberapa masalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan antara kadar IFN- γ dan IL-17 serum pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat pada kasus baru.
2. Apakah terdapat perbedaan antara rasio IFN- γ /IL-17 pada pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan tuberkulosis paru resisten obat.
3. Apakah terdapat hubungan antara kadar IFN- γ dan IL-17 serum pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat dihubungkan dengan gambaran foto toraks pada kasus baru.



1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk membuktikan adanya perbedaan kadar IFN- γ dan IL-17 dari darah vena pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat dihubungkan dengan beratnya gambaran foto toraks pada kasus baru.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar IFN- γ dan IL-17 darah vena pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat.
2. Mengetahui hubungan rasio kadar IFN- γ dan IL-17 dengan dengan beratnya gambaran foto toraks pada pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memperoleh pengetahuan tentang patogenesis tuberkulosis sensitif obat dan resisten obat dalam kaitannya dengan sistem sitokin IFN- γ dan IL-17.
2. Memberikan informasi tentang peranan sitokin IFN- γ dan IL-17 dalam hubungannya membentuk gambaran foto toraks pada tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat pada kasus baru.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengetahui spektrum kadar IFN- γ dan IL-17 dan perbandingan keduanya dalam membentuk gambaran radiologis foto toraks pada tuberkulosis paru kasus baru.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA



2.1 Epidemiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit yang diakibatkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang ber dinding tebal yang bersifat tahan asam. Penyakit tuberkulosis bersifat menular dan tersebar melalui udara (*airborne*). Tuberkulosis menjadi salah satu penyebab kematian terbanyak dari 10 penyakit utama di seluruh dunia. Penyakit ini juga menjadi penyebab utama kematian yang berhubungan dengan resistensi antimikroba terutama pada penderita HIV (WHO, 2017).

Organisasi Kesehatan Dunia WHO melaporkan terdapat 6,3 juta kasus baru yang tercatat dan 1,7 juta penderita meninggal dunia akibat Tb pada tahun 2016. Indonesia berada pada urutan ke-2 dari 7 negara-negara dengan kasus terbanyak. Sekitar 64% dari seluruh kasus Tb didunia berada pada negara-negara ini (WHO, 2017).

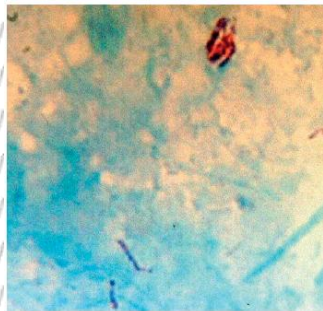
Sekitar 600.000 kasus yang tercatat merupakan kasus TB kebal rifampisin dan 490.000 diantaranya termasuk TB kebal obat multipel (TB *MDR*). Hanya sekitar 22% (129.689) dari pasien TB RO yang akhirnya mendapat terapi TB RO dengan tingkat keberhasilan pengobatan hanya 54% (WHO, 2017).

Secara global angka kejadian TB RO yang didiagnosis sebagai kasus baru adalah 3,5% dan 20,5% dari kasus pengobatan ulang. Di Indonesia berdasarkan laporan WHO terdapat 2,8% merupakan TB RO kasus baru dan 16% merupakan TB RO dari kasus pengobatan ulang (Wang *et al.*, 2016; WHO Indonesia, 2017).



2.2 Etiologi Tuberkulosis

Tuberkulosis paru disebabkan oleh kuman aerob berbentuk batang tahan asam *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman ini berukuran panjang 1-4 mikrometer, lebar 0,3-0,6 mikrometer, termasuk gram positif tahan asam yang tidak berspora dan tidak berflagela. Istilah basil tahan asam (BTA) yang disematkan pada bakteri ini merujuk pada struktur dinding sel yang tebal dan bersifat menahan zat warna arylmethane saat dibersihkan dengan menggunakan asam mineral. Teknik pewarnaan Ziehl-Neelsen menggunakan carbol fuchsin panas yang selanjutnya dilunturkan dengan cairan asam mineral dalam air atau alkohol akan memberikan warna merah mikobakterium ini dengan latar biru/ungu seperti pada gambar 2.1 (Grange, 2009).



Gambar 2.1 Bakteri *M.tuberculosis* dengan pengecatan ZN (Grange, 2009)

Genus *mycobacteria* terbagi menjadi 2 berdasarkan kecepatan pertumbuhannya: pertumbuhan cepat dan pertumbuhan lambat. Disebut pertumbuhan cepat bila pertumbuhan kuman terlihat dalam waktu 1 minggu di media kultur padat; disebut pertumbuhan lambat bila lebih dari waktu tersebut. *Mycobacterium tuberculosis* termasuk kedalam kelompok pertumbuhan lambat dan memberikan gambaran koloni seperti kembang kol saat ditumbuhkan pada media kultur *Lowenstein-Jensen* (LJ) (Grange, 2009).

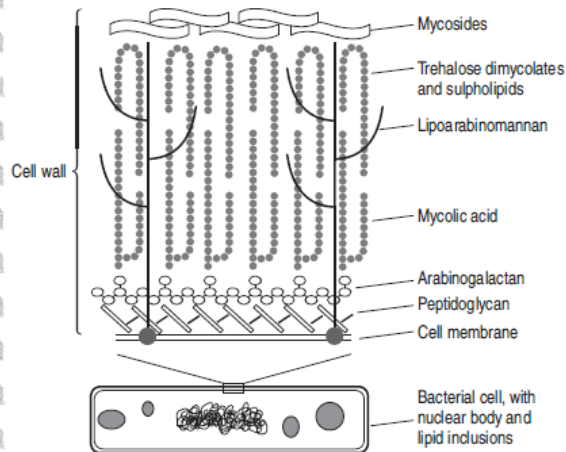


Mycobacterium tuberculosis memiliki dinding yang tebal. Lapisan-lapisan dari dalam keluar adalah:

1. Membran sel terdiri dari dua lapis fosfolipid.
2. Lapisan peptidoglikan atau murein yang terdiri dari rantai polisakarida panjang yang berikatan silang dengan rantai pendek peptida sehingga memberi bentuk serta rigiditas sel.
3. Arabinogalaktan yang menempel dengan lapisan asam mikolat tebal.
4. Lapisan mikolat yang berkontribusi melindungi bakteri terhadap oksigen toksik seperti hidrogen peroksida sehingga berperan dalam patogenesis kuman.
5. Lapisan dimikolat trehalose dan sulfolipid. Lapisan dimikolat trehalose dan sulfolipid diduga kuat bertindak sebagai penentu utama virulensi Mtb yang mampu menginduksi beberapa sitokin termasuk *tumor necrosis factor*. Dimikolat trehalose juga mengandung cincin *cyclopropane* yang berperan menimbulkan respon imun akibat interaksi antara mikroorganisme dengan sistem imunitas bawaan. Bagian dinding sel mikobakterium yang secara biologis penting adalah lipoarabinomanan (LAM) yang terbentuk dari karbohidrat arabinose dan mannan. Struktur ini dihubungkan dengan membran sel oleh suatu fosfolipid. Struktur LAM adalah antigen utama mikobakterium dan berperan dalam memunculkan respon imun host.
6. Lapisan mikosid yang terdiri dari lipid, karbohidrat dan peptida (peptidoglikolipid). Lapisan mikosid berperan dalam menentukan morfologi koloni, serotipe aglutinasi dan sebagai tempat menempelnya reseptor bakteriofage (Grange, 2009).



Struktur lapisan dinding sel mikobakterium digambarkan secara diagramatik dalam gambar 2.2.

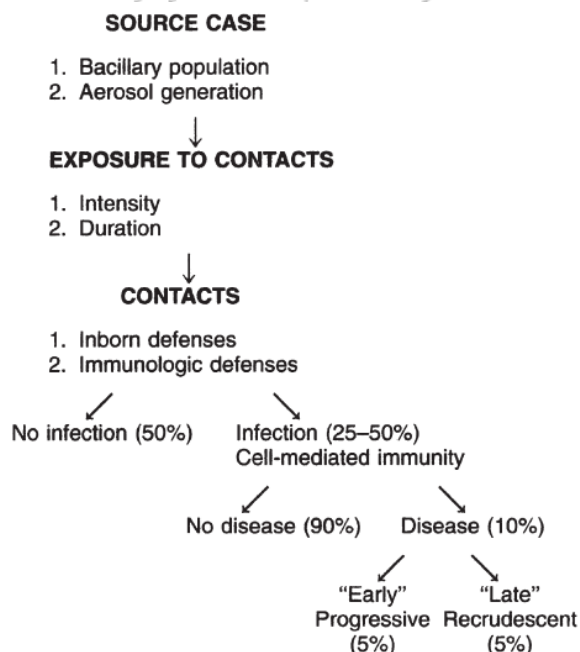


Gambar 2.2 Struktur dinding sel mikobakteri (Grange, 2009)

2.3 Konsep Patogenesis Tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) harus melewati beberapa pertahanan tubuh sebelum menimbulkan infeksi dalam tubuh. Refleks batuk, mukosa dan sel epitel bersilia saluran nafas atas berusaha mengeluarkan Mtb yang terinhalasi melalui pergerakan *retrograde*. Droplet mengandung Mtb yang berhasil mencapai alveoli akan memicu interaksi dengan sistem imunitas bawaan dan adaptif tubuh.

Gambar 2.3 memperlihatkan faktor-faktor utama yang mempengaruhi transmisi kuman, infeksi sampai dengan hasil akhir timbulnya gejala sakit (Dutt, 2011)



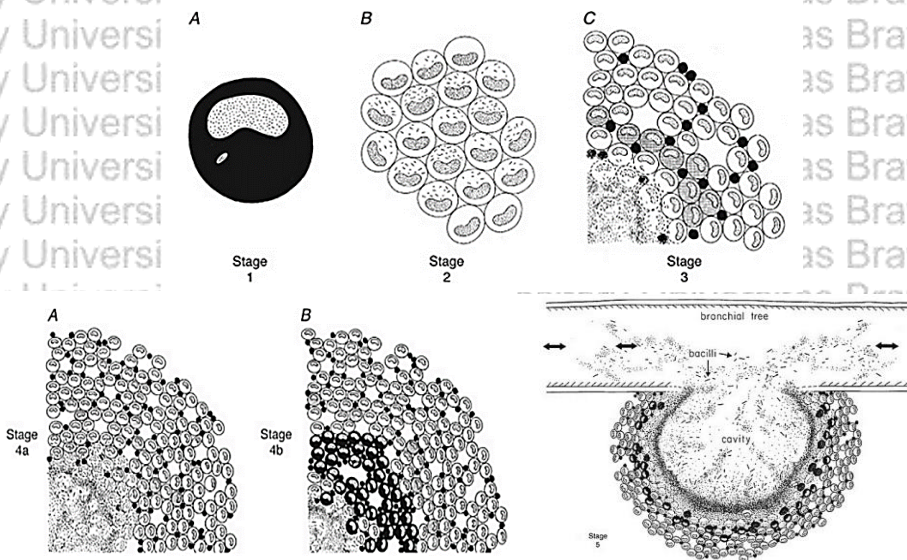
Gambar 2.3 Faktor-faktor penentu transmisi Mtb (Dutt, 2011)

Terdapat 5 tahap patogenesis infeksi Mtb berdasarkan model infeksi Mtb pada kelinci seperti digambarkan pada gambar 2.4. Tahap pertama (fase inisiasi) adalah ketika makrofag alveolar menghancurkan Mtb. Hanya makrofag alveolar yang aktif berhasil menghancurkan Mtb, sementara beberapa Mtb berhasil bertahan didalam makrofag alveolar yang belum aktif. Tahap kedua (fase simbiosis) dimulai ketika Mtb yang berhasil bertahan didalam makrofag mulai pertumbuhan secara logaritma didalam makrofag. Beberapa Mtb berhasil keluar dari makrofag namun segera dihancurkan oleh makrofag lainnya. Tahap ketiga (fase nekrosis kaseosa) terjadi ketika sel neutrophil dan limfosit T spesifik mulai melakukan infiltrasi. Sel T akan mengaktifkan makrofag dan menghancurkan Mtb sehingga pertumbuhan Mtb terhenti didalam granuloma dengan inti nekrosis kaseosa. Tahap keempat (imunitas seluler) dimulai ketika imunitas seluler yang diperantarai oleh limfosit T mengaktifkan makrofag dan menjaga integritas granuloma. Tahap kelima (nekrosis likuefaksi dan kavitas) dimulai jika daya tahan tubuh menurun, terjadi



nekrosis likuefaksi di pusat granuloma yang mendukung pertumbuhan Mtb.

Granuloma akan pecah, Mtb bisa mencapai jalan nafas dan beresiko penularan (Dannenbergs dan Converse, 2011).



Gambar 2.4 Tahapan Patogenesis Tuberkulosis (Dannenbergs dan Converse, 2011)

2.3.1 Immunopatologi Tuberkulosis

Infeksi oleh Mtb akan membangkitkan sistem imunitas seluler 2-8 minggu setelah infeksi. Pengaktifan limfosit T dan makrofag akan menyebabkan pembentukan granuloma. Fungsi dari granuloma ini adalah untuk menghambat replikasi dan penyebaran Mtb. Kuman Mtb akan terkandung dalam granuloma sebagai fokus dorman sehingga host tidak akan menjadi sakit. Sistem imunitas seluler terhadap Mtb akan menyebabkan hasil TST positif. Makrofag alveolar yang terinfeksi Mtb akan melepaskan beberapa sitokin penting yang selanjutnya akan berinteraksi dengan limfosit T. Makrofag melepaskan beberapa interleukin yang akan menstimulasi limfosit T CD⁴ sehingga melepaskan interferon gamma.



Interferon gamma menstimulasi makrofag agar lebih aktif memfagosit Mtb. Fagositosis ini tidak secara langsung akan membunuh Mtb karena kuman ini akan menghambat respon transkripsi sitokin. Interferon gamma penting untuk mengendalikan infeksi Mtb. Terdapat peran MHC pada limfosit T yang bersifat spesifik terhadap antigen. Tujuan dari respon imun awal host adalah untuk mengendalikan Mtb. Sistem imunitas seluler yang adekuat akan membuat kuman Mtb terlokalisasi dalam fokus dorman dan tidak menyebabkan penyakit pada 90% kasus mereka yang terinfeksi. Namun bila respon imun gagal maka akan menjadi menyebabkan aktifnya penyakit pada 10% mereka yang terinfeksi (Dutt, 2011).

Perkembangan penyakit menjadi aktif dari reaktivasi infeksi bergantung pada beberapa faktor yang mempengaruhi respon imun *host*. Kondisi immunosupresi HIV/AIDS adalah faktor risiko penting utama. Keadaan medis lain yang mempengaruhi sistem imun seperti diabetes melitus tidak terkontrol, penyakit ginjal kronis dan defisiensi vitamin D dapat mengakibatkan penyakit menjadi progresif. Beberapa studi tentang sistem imun memperlihatkan adanya defek akan mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit dan perkembangan menjadi aktif, antara lain gangguan produksi interferon gamma, defisiensi *tumor necrosis factor* (TNF), defisiensi reseptor interferon gamma dan reseptor interleukin-12 (Dutt, 2011).

2.3.2 Patogenesis Tuberkulosis Paru Post Primer

Tuberkulosis paru post-primer biasa disebut sebagai TB reaktif, TB sekunder, ataupun TB dewasa. Reaktivasi infeksi ini timbul dikarenakan adanya supresi dari sistem imun dengan alasan apapun dan dapat menyebabkan transmisi penyakit ke host baru (Bezuidenhout and Schneider, 2009). Reaktivasi ini terjadi setelah

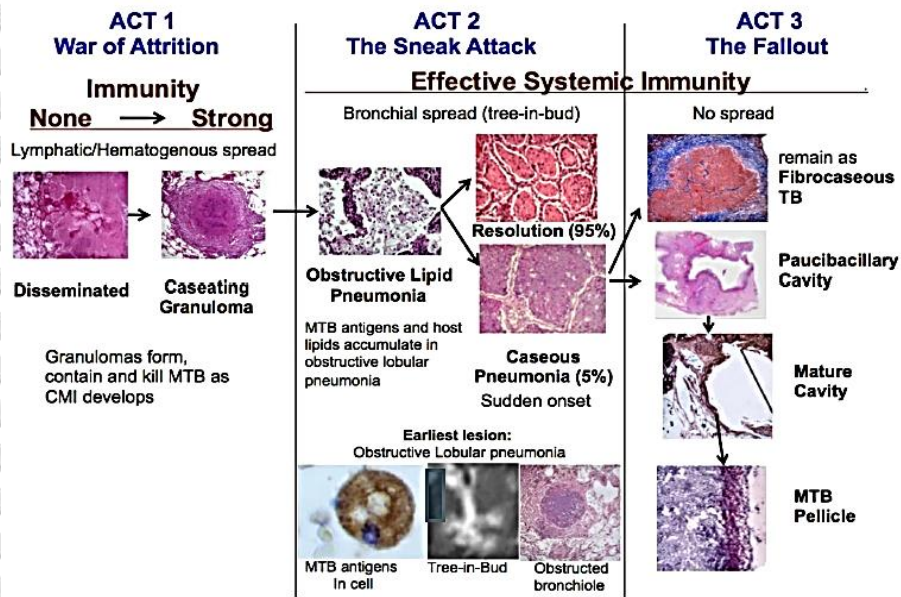


beberapa bulan/ tahun setelah infeksi primer dan memiliki fokus infeksi di apeks dari lobus paru atas, dikarenakan tingginya tekanan oksigen yang baik bagi pertumbuhan Mtb. Keterlibatan parenkim paru dapat bervariasi mulai dari lesi berukuran kecil hingga kavitas yang besar (Grippi et al., 2015; Raviglione, 2015).

Konsep granuloma telah diterima selama beberapa lama sebagai konsep patogenesis tuberkulosis. Konsep ini berdasarkan temuan patologi pada model hewan yang diinfeksi Mtb dan menjelaskan infeksi primer Mtb. Selama ini, tidak ada model yang menjelaskan perjalanan alamiah infeksi Mtb pada jaringan manusia. Konsep granuloma ini tidak bisa menjawab beberapa pertanyaan mengenai infeksi post primer pada manusia seperti proteksi vaksin tuberkulosis, kerentanan tuberkulosis pada orang dewasa sehat, sifat lesi infeksi post primer dan lainnya (Hunter, 2016).

Patologi utama infeksi post primer adalah pneumonia lobaris obstruktif dan patogenesisnya terdiri dari tiga tahap dan bukannya suatu proses berkelanjutan dari suatu proses tunggal. Pernyataan ini berdasarkan dari temuan gambaran patologi dan CT scan jaringan paru manusia. Patogenesis ini terdiri dari tahap 1 (*War of Attrition*), tahap 2 (*The Sneak Attack*) dan tahap 3 (*The Fallout*).

Patogenesis seperti pada gambar 2.5 ini dianggap mampu menjelaskan patologi infeksi post primer dan menjawab beberapa pertanyaan mendasar tentang tuberkulosis (Hunter, 2016).



Gambar 2.5 Patogenesis Tuberkulosis Post Primer (Hunter, 2016)

Tahap pertama menjelaskan multiplikasi Mtb dalam makrofag alveolar. Infeksi ini akan dihambat oleh makrofag dan imunitas seluler. Pada host immunokompromised, terjadi penyebaran melalui jalur limfogen atau hematogen. Pada host immunokompeten, infeksi ini akan berhenti dengan terbentuknya granuloma namun masih menyisakan jumlah kecil Mtb sehingga terjadi tuberkulosis laten. Pada tahap kedua, infeksi Mtb terjadi secara asimtomatik mulai di apeks paru. Alveolar makrofag berubah menjadi "foam cell" dan bersama sel adiposit akan menyumbat bronkiolus sehingga menimbulkan pneumonia lobaris obstruktif. Kondisi ini sangat ideal bagi Mtb untuk melakukan replikasi sampai terjadi nekrosis kaseosa jaringan pneumonia tersebut. Pada tahap tiga, jaringan kaseosa tersebut dibatukkan ke jalan nafas dan meninggalkan kavitas. Dinding kavitas mengandung banyak neutrophil dan enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) yang semakin melemahkan kavitas (Hunter, 2016).



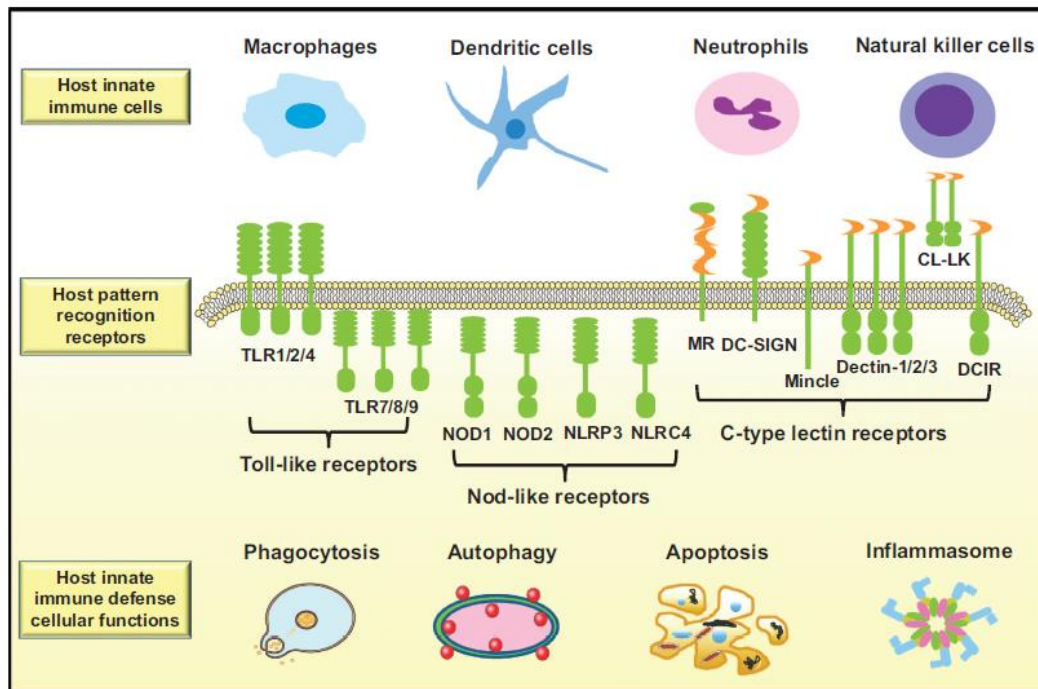
2.4 Respon Imun Terhadap *Mycobacterium Tuberculosis*

Respon imun tubuh terhadap kuman *M. tuberculosis* tergantung pada interaksi antara sistem imun *innate* dan adaptif. Imunitas *innate* dan adaptif adalah dua elemen yang esensial pada mekanisme pertahanan imun. Kuman *M. tuberculosis* yang masuk akan difagositosis oleh makrofag alveolar dan akan mengaktifasi sistem imun *innate* serta adaptif untuk memperkuat kemampuan makrofag dalam membunuh kuman tuberculosis tersebut (Elly dan Beatty, 2009).

Fagositosis dari *Mycobacterium tuberculosis* oleh makrofag alveolar merupakan peristiwa pertama dalam hubungan host-patogen dalam melawan infeksi. Dalam waktu 2 sampai 6 minggu infeksi, *cell-mediated immunity* (CMI) berkembang, dan kemudian terdapat masuknya limfosit dan mengaktifasi makrofag ke dalam lesi yang akan menghasilkan pembentukan granuloma (Raja, 2004).

2.5 Kekebalan Bawaan Terhadap Tuberkulosis

Pengenalan kuman Mtb oleh sel fagosit memicu produksi dan aktifasi sitokin dan kemokin. Terdapat bermacam-macam tipe sel imun bawaan utama yang terlibat dalam infeksi tuberkulosis, antara lain makrofag, sel dendritik, netrofil dan sel *Natural Killer* (NK cell). Selain sel-sel efektor ini terdapat juga sistem pertahanan tubuh bawaan berupa *barrier* mukosa saluran nafas beserta dengan sel-sel yang ada didalamnya. Sel-sel imun ini mengenali kuman Mtb melalui berbagai reseptor pengenalan (PPRs, *pattern recognition receptors*) seperti *Toll-like receptors* (TLRs), *Nod-like receptors* (NLRs), dan *C-type lectin receptors* (CLRs). (Lerner *et al*, 2015; Liu *et al.*, 2017).



Gambar 2.6 Sistem Imun Bawaan pada Tuberkulosis (Liu et al., 2017)

Kuman Mtb masuk ke saluran nafas dan mencapai alveolar. Di alveolar kuman akan menginfeksi sel-sel imun bawaan seperti makrofag, sel dendrit, netrofil dan sel *Natural Killer*. Sel-sel imun ini mengenali kuman Mtb melalui berbagai reseptor pengenal Toll like receptors (TLR1, TLR2, TLR4, TLR7, TLR8 dan TLR9), Nod like receptors (NOD1, NOD2, NLRP3 dan NLRC4) dan C-type lectin receptors (MR, DC-SIGN, Mincle, Dectin-1 and Dectin-2, Dectin-3, CL-LK dan DCIR). Berbagai sinyal dari berbagai sel melalui reseptor-reseptor tersebut akan membuat berbagai fungsi seluler fagositosis, autofagi, apoptosis dan aktivasi inflammasom yang bertujuan untuk mengendalikan dan mematikan kuman Mtb. Berbagai tipe sel, reseptor pengenal dan aktivasi seluler yang terlibat dalam sistem imun bawaan pada tuberkulosis digambarkan pada gambar 2.6 (Liu et al., 2017).



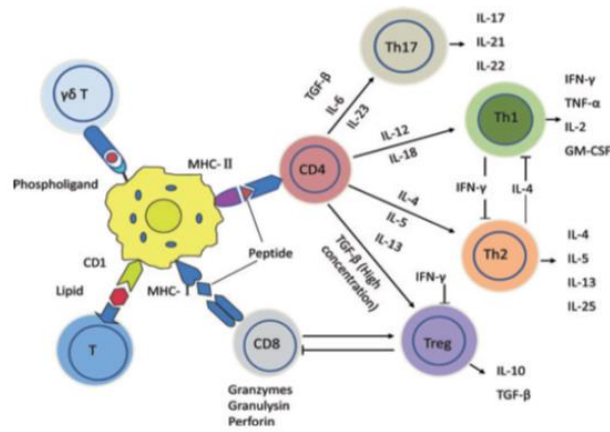
2.6 Kekebalan Adaptif Terhadap Tuberkulosis

Respon imun adaptif merupakan proses lanjutan dari proses imunitas bawaan sampai akhirnya terjadi ekspresi yang spesifik dari host terhadap infeksi. Kebalikan dari imunitas innate, imunitas adaptif bersifat spesifik terhadap suatu patogen, dan membutuhkan waktu hingga timbulnya memori imunologis. (Orme, 2004 ; Hanecom, et al., 2007).

Sistim imun adaptif terutama sistim imun adaptif seluler, terbentuk setelah Mycobacterium tuberculosis telah diproses dan dipresentasikan oleh sel dendritik sebagai antigen presenting cell, biasanya melalui Molekul Major Histocompatibility Complec (MHC) atau molekul CD1, serta melalui keterlibatan beberapa sitokin, pada sel limfosit T. Pembentukan granuloma, sebagai hasil dari interaksi antara imunitas innate dan adaptif, merupakan respon imunopatologis yang utama akibat infeksi M. tuberculosis, mempunyai peran dalam pengendalian infeksi serta terjadinya infeksi laten. Sedangkan sistem imun adaptif humoral walaupun peranannya terhadap infeksi Mycobacterium tuberculosis masih belum jelas, namun ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa terdapat aktivasi dari antibody-mediate immune reaction pada perjalanan penyakit ini (Eley dan Beatty, 2009).

Dalam respon imun adaptif, sel T CD4+ dan sel T CD8+ sangat penting untuk mengendalikan infeksi mycobacterial. Fungsi utama sel T CD4+ adalah untuk memberikan bantuan kepada limfosit lain, terutama dengan menghasilkan sitokin. Bila sel T CD4+ naif diaktifkan oleh trigger TCR karena kehadiran IL-2 dan IL-12, sel tersebut akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi efektor sel T CD4+ Th1. Kehadiran sitokin tertentu seperti IFN- γ dapat menstimulasi diferensiasi ke arah Th1, sementara sitokin IL-4 dapat menghambat pembentukan.

Selama awal infeksi mycobacterial, DC menghasilkan IL-12 dan dapat menghasilkan IL-2 dan IFN- γ . Produksi IL-2 oleh DC akan ditingkatkan neutrofil yang terinfeksi Mycobacterium tuberculosis (Jinjang, 2009). Sel T CD8+ juga dapat menghasilkan sitokin seperti IFN- γ dan IL-4 yang berperan dalam sistem keseimbangan Th1 dan Th2 pada pasien dengan infeksi TB. Sel T CD8+ jelas memiliki peran dalam stimulasi sistem imun untuk proteksi infeksi dan mengontrol penularan tapi sejauh mana mereka mengendalikan pertumbuhan bakteri, masih belum diketahui (Skold et al., 2003).



Gambar 2.7 Respon imun adaptif terhadap infeksi tuberkulosis (Dheda et al., 2010)

Selain sitokin Th1 klasik, IFN- γ dan TNF- α , sitokin lain dapat memiliki peran immunomodulatory selama infeksi. IL-17 akhir-akhir ini dikatakan merupakan sitokin yang berperan dalam infeksi mycobacterial walaupun belum dapat dijelaskan dengan baik. IL-17 adalah sitokin pro-inflamasi yang mendorong rekrutmen neutrofil dengan merangsang produksi kemokin dan produksi sitokin, seperti IL-6, IL-8 dan TNF- α oleh makrofag (Van der Wel dan Peters, 2007).



2.7 Sitokin Yang Berperan Pada Tuberkulosis

Akumulasi berbagai sel imun ditempat infeksi Mtb akan memicu respon imun *host* untuk membentuk granuloma. Granuloma ini ditandai dengan sel fagosit terinfeksi terdapat ditengah dikelilingi oleh makrofag aktif dan limfosit disekilingnya. Terdapat peran sitokin dari sel-sel Th1, Th2, Th17 dalam melawan kuman Mtb yang masuk (Ronacher *et al.*, 2011).

2.7.1 Sitokin Th1

Sel dendritik dan makrofag alveolar yang menangkap Mtb akan bertindak sebagai *antigen presenting cell* (APC) dan melepaskan sitokin-sitokin respon pro inflamasi. Sel-sel APC ini akan memperkankan antigen Mtb kepada sel limfosit T naif yang akan berdiferensiasis menjadi sel-sel Th1. APC melepaskan sitokin IL-12 yang akan mendorong sel NK dan limfosit T CD4+ untuk menghasilkan INF- γ bersama sitokin lain (IL-18, IL-23, IL-27 dan INF- α) sehingga menyebabkan aktifasi dan proliferasi sel-sel Th1. Pelepasan INF γ yang banyak merupakan bagian dari respon imun adaptif selama infeksi laten. Selain oleh sel Th1 INF- γ juga dilepaskan oleh subset sel T $\gamma\delta$ dan sel T CD-1 *restricted* yang terpapar dengan antigen lipid dan glikolipid kuman Mtb. Hal ini semakin meningkatkan produksi INF- γ sehingga memperkuat produksi IL-12 dan IL-18 oleh APC. IL-12, IL-18, dan IL-23 merupakan induktor bagi INF- γ dan IL-23 berperan dalam perlindungan bila IL-12 tidak ada.

Mutasi pada beberapa gen yang mempengaruhi sistem IL-12/IL-23/ INF- γ akan meningkatkan kerentanan seseorang terkena penyakit akibat penurunan kadar INF- γ . Sitokin lain yang penting dalam imunitas protektif adalah TNF- α yang akan mencetuskan ekspresi kemokin oleh makrofag dan berperan dalam mengendalikan infeksi primer, menekan pertumbuhan bakteri, pembentukan dan



mempertahankan granuloma serta mempertahankan status latensi (Ronacher et al., 2011).

2.7.2 Sitokin Th2

Sitokin-sitokin Th2 diproduksi oleh makrofag aktif yang telah distimulasi Mtb. Salah satu sitokin Th2 adalah TGF β . Sitokin ini berkontribusi dalam menghambat pertumbuhan bakteri. Yang lebih penting adalah sitokin-sitokin Th2 diperlukan untuk menyeimbangkan respon Th1 yang muncul sehingga membantu mengendalikan imunopatologi. Respon imun infeksi laten dan penyakit baru terutama diperantarai oleh Th1, namun bila infeksi tidak dapat dikendalikan maka akan bergerak ke Th2. Kadar serum IL-10 lebih rendah pada infeksi laten dibandingkan dengan pada penyakit aktif. Individu sehat yang dapat mengendalikan infeksi juga mengekspresikan kadar lebih rendah IL-4. IL-4 menyebabkan penurunan regulasi aktivitas mikrobisidal, meningkatkan proliferasi sel Treg spesifik antigen, dan meningkatkan toksisitas TNF sehingga kejadian imunopatologi juga ditekan (Ronacher et al., 2011).

2.7.3 Sitokin Th17

Sitokin IL-23 mengaktifasi sel-sel Th17 dan menyebabkan pelepasan IL-17 akibat infeksi Mtb. Ekspresi IL-23 tampak meningkat selama infeksi Mtb namun baik IL-23 dan IL-17 tidak penting dalam melindungi host. IL-17 diduga memainkan peran dalam pembentukan granuloma (Curtis dan Way, 2009). IL-27 bersifat menghambat aktivitas IL-17, namun diperlukan untuk mengatur respon Th17 dan mencegah keadaan imunopatologis berlebihan. Mirip dengan hal ini, IL-12 juga membatasi respon Th17. Oleh sebab itu keseimbangan IL-12, IL-23 dan IL-27



penting untuk imunitas perlindungan terhadap Mtb dengan kerusakan jaringan minimal (Ronacher et al., 2011).

2.8 Interferon Gamma (INF- γ) dan Tuberkulosis

Interferon merupakan bahan yang pertama kali ditemukan dari supernatan kultur sel yang terinfeksi oleh virus, dan mampu mempengaruhi replikasi virus.

Interferon dibagi menjadi 2 tipe. Tipe I yang dirangsang dan berperan pada infeksi virus, terdiri dari IFN- α yang diproduksi oleh leukosit dan IFN- β yang diproduksi oleh fibroblast. Interferon tipe II atau yang lebih dikenal dengan interferon gamma (IFN- γ) dihasilkan oleh sel Th1, sel Th1 sitotoksik dan sel NK setelah menjadi aktif dengan stimulus inflamasi. Sel Dendritik tipe 1 dapat mensekresikan sitokin ini dibawah kondisi tertentu akibat stimulasi melalui TLR2 (Dembic, 2015; Abbas *et al.*, 2016).

IFN- γ merupakan sitokin utama yang berperan sebagai pelindung dari infeksi TB (Cavalcanti *et al.*, 2012). Ada tiga sel imun penting yang menghasilkan IFN- γ . Pertama adalah sel makrofag yang akan menghasilkan IFN- γ pada saat awal belum terbentuknya imunitas adaptif. Kedua adalah sel dendritik dan ketiga adalah semua subset dari limfosit T. Fungsi utama IFN- γ adalah mengaktifkan makrofag dari monosit sehingga meningkatkan kemampuannya sebagai antimikroba. Fungsi IFN- γ pada makrofag antara lain: (1). Meningkatkan kemampuan makrofag untuk menghancurkan bakteri intraseluler, (2).

Menghasilkan nitrit oxide, oksidatif radikal dan hidrogen peroksida yang akan disekresikan ke lingkungan mikronya sehingga dapat menghancurkan Mtb atau sel-sel disekitarnya, (3). Meningkatkan ekspresi reseptor permukaan bagi antibodi di regio konstan, (4). Menginduksi ekspresi reseptor permukaan bagi TNF, (5).



Menginduksi produksi sitokin-sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-12, (6). Merangsang makrofag untuk menghasilkan kemokin IL-8 yang akan menarik leukosit dan limfosit ke paru melalui kemokin CXCL10 sehingga menyebabkan inflamasi pada dinding alveoli serta pembentukan granuloma. Fungsi lain IFN- γ yaitu membantu meningkatkan ekspresi molekul MHC I dan MHC II pada sel-sel APC (Sel B, makrofag, sel Dendritik). Efek IFN- γ terhadap sel T CD 4 adalah membantu perubahan sel Th0 CD4 menjadi subpopulasi Th1. Hal-hal yang diinhibisi oleh IFN- γ adalah perkembangan subset Th lain yaitu: menghambat perkembangan subset Th2, menekan pembentukan subset Th9, dan menekan perkembangan sel-sel Th17 dari Th0. IFN- γ merangsang transkripsi lebih dari 200 gen di makrofag, termasuk produksi molekul antimikroba seperti radikal oksigen dan NO, yang sangat berperan dalam penghancuran M.tb. (Cavalcanti *et al.*, 2012; Dembic, 2015).

Gangguan atau penurunan aktivitas sel Th1 dan sitokin IFN- γ cukup bermakna dalam mempengaruhi mekanisme pertahanan tubuh terhadap penyakit tuberkulosis paru. Penurunan produksi IFN- γ menjadi bukti bahwa IFN- γ mempunyai peran proteksi terhadap infeksi TB. Pada tuberkulosis yang berat akan menunjukkan kadar IFN- γ yang lebih rendah daripada tuberkulosis yang ringan (Cavalcanti *et al.*, 2012).

Pathan dkk mendapatkan kadar IFN- γ yang lebih rendah pada penderita TB aktif dengan kultur positif dibandingkan pada orang kontak sehat, penderita TB minimal atau bakteriologis negatif (Pathan *et al.*, 2001). Hasil penelitian lain oleh Koksall dkk yang membandingkan kadar IFN- γ pada penderita TB aktif, TB inaktif dan orang sehat tidak menunjukkan perbedaan bermakna sehingga disimpulkan bahwa pemeriksaan ini tidak dapat digunakan untuk membedakan apakah TB aktif



atau inaktif (Koksal *et al.*, 2006). Beberapa faktor yang dapat menyebabkan penurunan kadar IFN- γ diantaranya :

- Faktor penjamu terutama faktor genetik : Pengaruh faktor genetik ini menurut Maderuelo *et al* dan Etokebe *et al* berupa kelainan polimorfisme gen IFN- γ +874 T/A, yaitu gen yang berperan dalam produksi IFN- γ yang menyebabkan penurunan kadar IFN- γ . Penurunan IFN- γ akan mendepresi fungsi makrofag sehingga Mycobacterium tuberculosis akan terus bermultiplikasi dan proses infeksi terus berlangsung (Maderuelo *et al.*, 2003)
- Status gizi penjamu yaitu bila nutrisi seseorang buruk maka aktivitas sistem imun orang tersebut akan berkurang. Status nutrisi seseorang mempengaruhi kerentanan (susceptibility) terhadap penyakit infeksi, salah satunya tuberkulosis. Defisiensi nutrisi mengakibatkan penurunan respon imun, fungsi fagosit, produksi sitokin dan sistem komplemen (Dutt, 2011).
- Usia penjamu: penelitian yang dilakukan Vasto dkk mengenai hubungan usia dengan imunitas dan mengemukakan bahwa pada usia lanjut terjadi penurunan sistem imun, disebut juga immunosenescence. Jumlah sel T relatif tetap pada usia lanjut namun fungsinya menurun seiring bertambahnya usia. sel T disebabkan adanya perubahan pada lipid membran sel yang menyebabkan lambatnya proses penghantaran sinyal pada sel T CD4+ (Vasto *et al.*, 2006).

Penelitian Sinaga dan Tarigan di Medan pada tahun 2017 mengenai kadar IFN- γ pada pasien tuberkulosis paru dibandingkan dengan kontrol sehat memperlihatkan kadar rerata IFN- γ pada pasien tuberkulosis paru adalah $317,2 \pm 201,97$ pg/mL dibandingkan dengan pada kontrol sehat $213,5 \pm 86,43$ pg/mL. Kadar IFN- γ pada



serum penderita tuberkulosis paru lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol sehat (Sinaga dan Tarigan, 2017)

2.9 Interleukin 17 (IL-17) dan Tuberkulosis

Interleukin 17 (IL-17) awalnya dikenal sebagai Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 8 (CTLA- 8) dan diketahui mempunyai peran penting didalam proses patologi dalam tubuh. Pada sistem respirasi, IL-17 berperan didalam proses infeksi fase akut dan fase kronis serta bersifat sebagai sitokin pro inflamasi (Lyadova dan Panteleev, 2015; Lore *et al.*, 2016).

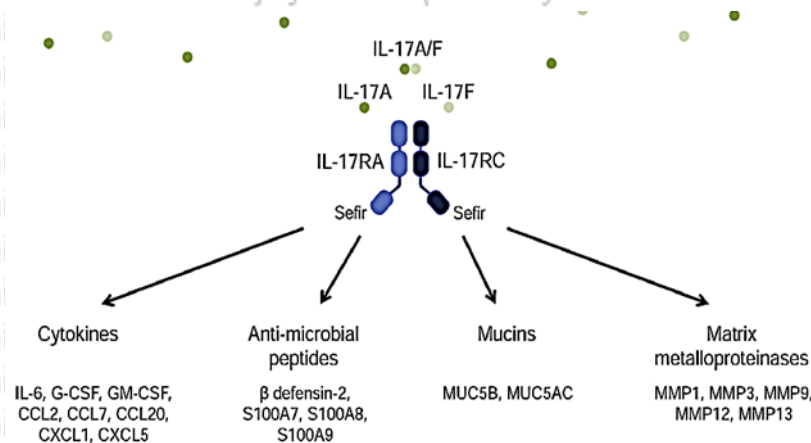
Terdapat enam jenis IL-17 yang telah diketahui yaitu IL-17A, IL-17F, IL-17E, IL-17C, IL-17B dan IL-17D. IL-17A dan IL-17F memiliki fungsi pro inflamasi yang diperantarai neutrofil sementara IL-17E bersifat sebagai mediator sel Th2.

Reseptor untuk IL-17 ada 5 jenis baik yang bersifat homodimer ataupun heterodimer, ditemukan pada sel Dendrit, Makrofag, Limfosit, Keratinosit, Sel Epitelial dan Fibroblast (Jin dan Dong, 2013).

Sel Th 17 diketahui sebagai sel utama yang menghasilkan IL-17. Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat populasi sel lain yang dapat menghasilkan IL-17 diantaranya Neutrofil, Makrofag, sel T $\gamma\delta$, dan Invariant Natural Killer T Cell (iNKT) walaupun peranannya belum dapat diklarifikasi. Aksis IL-17 dan IL-17R (Gambar 2.8) berperan dalam modulasi sistem imun sistem respirasi pada infeksi akut maupun kronis. Aktivasi aksis tersebut akan mengaktifkan signaling intraseluler melalui domain "Safir" sehingga mengawali kaskade yang mengaktifkan berbagai faktor transkripsi seperti NF κ B, *Mitogen – Activated Protein* (MAP) dan *Phosphoinositide-3 Kinase* (PI3K). Aktivasi berbagai jalur tersebut mengakibatkan protein yang dihasilkan sangat beragam dan sulit diprediksi.



Sebagai hasil akhirnya adalah pembentukan berbagai sitokin dan *chemokine* pro inflamasi yang mempunyai fungsi yang berbeda seperti IL-6, G-CSF, GM-CSF, CCL2, CXCL1, β -Defensin, Mucin dan Matrix Metalloproteinase (MMP) (Lore et al., 2016).



Gambar 2.8 Aksis IL-17/IL-17R (Lore et al., 2016)

Pada awalnya, interleukin 17 diketahui merupakan sitokin pro inflamasi yang terlibat pada proses infeksi bakteri ekstraseluler. Sitokin ini juga telah lama diteliti pada proses autoimun dan infeksi kronis. Sebagai sitokin pro inflamasi, IL-17 akan merekrut netrofil dan sel inflamasi lainnya sehingga dapat mengeliminasi infeksi. Namun aktivitas berlebih dari IL-17 dikatakan memberikan efek yang berbahaya karena menimbulkan kerusakan jaringan yang luas. Pada infeksi kronis bakteri intraseluler seperti tuberkulosis, peranan IL-17 masih tidak sejelas pada infeksi ekstraseluler dan diperlukan suatu keseimbangan antara aktivitas sitokin pro dan anti inflamasi untuk mengontrol infeksi tanpa menimbulkan kerusakan jaringan yang luas (Torrado dan Cooper, 2010).

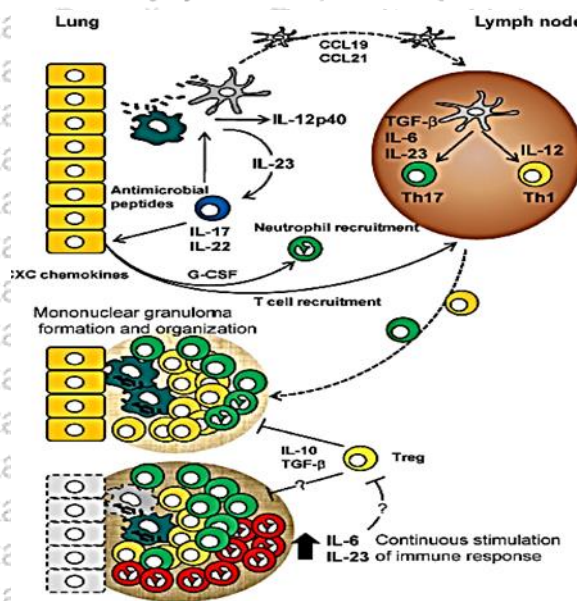
Pada awal infeksi IL-17 dihasilkan oleh sel sistem imun bawaan dan berfungsi sebagai mediator awal inflamasi dan menarik sel inflamasi ke tempat terjadinya infeksi. Sel Dendrit atau makrofag kemudian mempresentasikan antigen ke sel T



naif di limfonodi. Melalui stimulasi sitokin IL-6, IL-23 dan TGF- β , akan berdiferensiasi menjadi sel Th 17, sementara stimulasi IL-12 akan menjadi Th 1.

Sel Th 17 akan mensekresikan IL-17 yang akan menyebabkan pembentukan granuloma mononuclear, rekrutmen neutrofil dan sel radang lainnya. Karena pengaruh IL-17, granuloma menjadi bersifat granulosit dan berpotensi merusak jaringan sekitar. Namun, bila respon IL-17 kurang akan menyebabkan integritas granuloma mudah rusak. Keseimbangan sel Th1 dan Th17 berperan dalam mempertahankan integritas granuloma. Ketika infeksi menjadi kronis, paparan terlalu lama oleh IL-6 dan IL-23 akan menyebabkan semakin banyaknya sel penghasil IL-17 terakumulasi dan terjadi kerusakan jaringan normal disekitarnya.

Fungsi IL-17 akan dihambat oleh sel Treg melalui IL-10 dan TGF- β . Interleukin-17 ini juga akan dihambat oleh IFN- γ yang dihasilkan Th1. Pada infeksi kronis, dibutuhkan keseimbangan antara aktivitas Th17, Th1 dan Treg. Peran IL-17 pada tuberkulosis diperlihatkan pada gambar 2.9 (Khader dan Cooper, 2008; Torrado dan Cooper, 2010)



Gambar 2.9 Peran IL-17 pada Tuberkulosis (Torrado dan Cooper, 2010)



Penelitian Siregar dan Soedarsono dari Surabaya mengenai perubahan kadar Il-17 pada penderita tuberkulosis paru BTA positif memperlihatkan rerata kadar Il-17 pada kasus baru tuberkulosis paru adalah $3,510 \pm 0,839$ pg/mL (Siregar dan Soedarsono, 2017).

2.10 Tuberkulosis Resisten Obat

2.10.1 Definisi Tuberkulosis Resisten Obat

Tuberkulosis Resisten Obat (TB RO) adalah suatu keadaan Mycobacterium tuberkulosis sudah tidak dapat lagi dibunuh oleh obat anti tuberkulosis (OAT). Terdapat lima kategori dari TB RO diantaranya Monoresistance, Polyresistance, Multi Drug Resistance (MDR), Extensively Drug Resistance (XDR) dan TB Resisten Rifampisin (TB RR) (Kemenkes RI, 2014).

2.10.2 Diagnosis Tuberkulosis Resisten Obat

Diagnosis Tb resisten obat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan uji kepekaan Mtb dengan metode standar di Indonesia yaitu metode tes cepat molekuler dan metode konvensional. Saat ini ada 2 metode tes cepat yang dapat digunakan yaitu pemeriksaan Mtb/Rif GeneXpert (uji kepekaan rifampisin) dan LPA (uji kepekaan rifampisin dan isoniasid). Metode konvensional yang digunakan adalah kultur Lowenstein Jensen/LJ dan MGIT. (Kemenkes RI, 2014).



2.10.3 Resistensi Mycobacterium Tuberculosis

Terdapat beberapa hal yang menyebabkan terjadinya resistensi kuman Mtb. Secara garis besar ada 2 penyebabnya: faktor manusia dan faktor kuman Mtb.

2.10.3.1 Faktor Manusia

Faktor manusia sebagai penyebab Mtb resistensi obat antara lain: tatalaksana pengobatan TB yang tidak tepat dilaksanakan dengan baik, genetika, dan kondisi immunosupresi. Riwayat tata laksana pengobatan TB yang tidak tepat akibat kesalahan petugas mendiagnosis TB, pengobatan tidak menggunakan panduan yang tepat, dosis yang tidak adekuat dan penyuluhan yang kurang. Dari sisi pasien yaitu tidak teratur menelan obat, menghentikan pengobatan secara sepihak dan gangguan penyerapan obat. Dari sisi program diantaranya kualitas obat yang buruk dan persediaan OAT yang sedikit (KemenkesRI, 2014).

Polimorfisme genetik *host* menentukan kerentanan seseorang terhadap infeksi tuberkulosis. Hal ini dapat menjelaskan mengapa ada beberapa orang yang tahan terhadap infeksi TB sementara yang lainnya mudah menderita sakit TB. Di tingkat populasi, faktor genetik ini dapat menjawab perbedaan tingkat kerentanan terhadap infeksi TB pada ras ras tertentu. Polimorfisme gen yang bertanggung jawab terhadap sistem imun baik imunitas bawaan ataupun imunitas seluler telah diperiksa untuk menentukan kerentanan genetik terhadap TB MDR. HLA merupakan salah satu pembeda pada proses pengenalan protein *self* atau *non self* sementara NRAMP1 merupakan molekul pengangkut ion di permukaan fagolisosom. Keduanya diketahui berperan dalam pengenalan dan fagositosis



Mtb. Polimorfisme gen HLA DRB1, NRAMP1 telah dilakukan dengan hasil yang sesuai dengan TB MDR. Interleukin 2, IL-4 dan IL-10 diketahui berperan didalam imunitas seluler. Peranan interleukin ini didalam infeksi tuberkulosis sudah diketahui. Polimorfisme interleukin 2, IL-4, dan IL-10 juga telah diperiksa di beberapa negara dengan hasil konsisten dengan TB MDR (Cadena *et al.*, 2016; Butov *et al.*, 2016; Vasantha *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2003).

Infeksi HIV berhubungan dengan peningkatan resiko terjadinya TB MDR. Suatu penelitian meta analisa tahun 2014 menyebutkan Infeksi HIV akan meningkatkan resiko terjadinya TB MDR sebesar 24% (Mesfin *et al.*, 2014). Beberapa hipotesis yang menjelaskan hubungan antara infeksi HIV dengan TB MDR diantaranya : 1)

Pasien dengan penurunan sistem imun sangat rentan terhadap infeksi Mtb walaupun jenis yang kurang virulen. 2) Manifestasi penyakit TB MDR muncul lebih awal pada infeksi HIV karena mudah terjadi progresifitas penyakit. 3) Terdapat faktor resiko yang sama diantara TB MDR dan infeksi HIV. 4) Pasien TB dengan infeksi HIV memiliki beban dan populasi Mtb yang besar sehingga beresiko tinggi terhadap mutasi spontan. 5) Pada infeksi HIV, terjadi mal absorpsi obat OAT sehingga terjadi terapi TB yang kurang optimal (Sergeev *et al.*, 2012).

Beberapa studi epidemiologi menyebutkan hubungan antara diabetes mellitus dengan tuberkulosis. Pasien diabetes mempunyai resiko tiga kali lebih besar terkena tuberkulosis paru (Hodgson *et al.*, 2015). Kondisi diabetes juga menurunkan laju konversi sputum pada pasien TB MDR (Salindri *et al.*, 2016).

Diabetes mellitus merubah perjalanan penyakit tuberkulosis dimana lebih beresiko untuk terjadinya reaktivasi TB laten, kegagalan terapi dan kematian. Pada tingkat seluler, diabetes mengurangi fungsi fagositosis makrofag, gangguan opsonisasi,



penurunan respon kemotaksis sel radang dan gangguan presentasi antigen oleh sel APC (Restrepo dan Schlesinger, 2014).

Pada kondisi gagal ginjal kronik stadium lanjut terjadi imunodefisiensi. Kondisi imunodefisiensi ini dihubungkan dengan tingkat oksidatif yang tinggi, defisiensi vitamin D dan malnutrisi. Kondisi tersebut akan menurunkan fungsi sel limfosit T dan limfosit B. Selain itu, pasien penerima transplantasi ginjal akan menerima obat penekan sistem imun sehingga berpotensi terjadi reaktivasi tuberkulosis (Romanowski *et al.*, 2016).

2.10.3.2 Faktor Kuman Mycobacterium Tuberculosis

Faktor virulensi Mtb itu sendiri juga mempengaruhi. M tuberculosis genotip Beijing merupakan salah satu jenis Mtb yang ganas. Genotip Beijing pertama kali diisolasi tahun 1995 dan dihubungkan dengan penyebaran TB MDR di Amerika Serikat. Genotip ini diperkirakan jenis "hypervirulence" yang diduga hasil mutasi yang lolos dari pemberian vaksinasi M bovis (Caws *et al.*, 2006). Di Indonesia penyebaran genotip Beijing terbanyak di Indonesia bagian barat dan tengah, sementara di Indonesia timur didominasi oleh genotip East-India-Africa yang kurang virulen. Di Indonesia, genotip ini juga dihubungkan dengan kegagalan terapi pengobatan OAT dan TB MDR (Parwati *et al.*, 2010; Lisdawati *et al.*, 2015).

Selain genotip Beijing, genotip lain yang berhubungan dengan kegagalan terapi OAT dan TB MDR adalah genotip S256 yang tersebar di negara-negara pecahan Uni Soviet dan Asia Tengah (Zhdanova *et al.*, 2013).

Tingginya jumlah kuman Mtb menyebabkan resiko terjadinya mutasi spontan. Mutasi ini bahkan bisa terjadi sebelum terpapar olah pengobatan anti tuberkulosis. Pada Mtb, resistensi obat muncul secara genetik melalui mutasi



kromosom yang sebagian besar berupa Single Nucleotide Polymorphism (SNP) atau polimorfisme nukleotida tunggal. Secara umum, mutasi muncul secara spontan sebagai akibat kesalahan pada replikasi DNA dengan laju satu mutasi setiap 10.000 – 100.000 pasangan basa DNA pada setiap replikasi (McGrath et al., 2014).

Secara in vitro, sebenarnya Mtb memiliki laju mutasi yang rendah dengan genom yang relative stabil jika dibandingkan dengan bakteri lainnya seperti E Coli. Kondisi yang berbeda ditemukan pada kondisi in vivo, dimana mutasi Mtb sangat tergantung dari jumlah replikasi. Semakin banyak replikasi, semakin tinggi angka mutasi pada Mtb. Untuk memunculkan resistensi terhadap isoniazid dan rifampisin (TB MDR) setidaknya harus terdapat 10^6 basil Mtb sebelum dimulainya suatu pengobatan. Pada fase kronis, terjadi pembentukan granuloma untuk membatasi penyebaran Mtb. Di dalam granuloma, sistem imun yang adekuat berhasil mengendahkan populasi Mtb dan terjadi keseimbangan antara pertumbuhan dan pembunuhan Mtb. Namun yang perlu diingat adalah terjadinya mutasi tergantung dari jumlah replikasi, sehingga walaupun sudah terbentuk granuloma, kemungkinan terjadinya mutasi masih tetap ada. Beberapa faktor lain berhubungan dengan kemungkinan terjadinya peningkatan populasi Mtb sehingga meningkatkan terjadinya mutasi dan resistensi adalah penurunan sistem imun dan kerentanan genetik *host*. Kavitas pada paru, pus atau empyema akan menyebabkan kondisi ideal untuk pertumbuhan Mtb. Kepatuhan terhadap pengobatan, dosis OAT yang tidak optimal dan malabsorpsi OAT juga meningkatkan populasi kuman Mtb (Gillespie, 2002; Colijn et al., 2011; McGrath et al., 2014).



2.11 Foto Toraks Pada Tuberkulosis

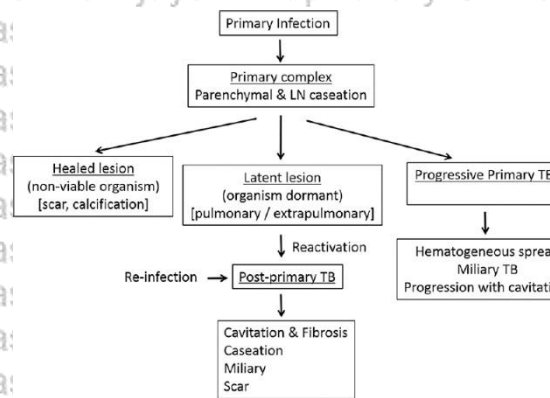
Foto sinar-x toraks merupakan evaluasi primer terhadap pasien yang dicurigai ataupun terbukti menderita tuberkulosis paru. Gambaran radiologi tuberkulosis dapat memperlihatkan variasi dengan karakteristik yang tidak begitu berbeda. Foto toraks berguna namun tidak spesifik untuk mendiagnosis TB. Dapat memperlihatkan temuan normal meski sebenarnya penyakit sudah berkembang. Oleh sebab itu tidak bisa digunakan sebagai penentu diagnosis TB independen dan harus dikombinasikan dengan temuan klinis serta mikrobiologi sputum (Woodring et al., 1986).

Tuberkulosis paru post primer pada dewasa memiliki manifestasi tipikal berupa opasitas kavitas di bagian apeks dan segmen posterior pada lobus atas dan segmen superior lobus bawah paru. Limfadenopati jarang didapatkan. Kavitas merupakan penanda utama TB post primer dan tampak pada setengah kasus. Bercak, konsolidasi berbatas tidak tegas pada apeks dan segmen posterior lobus atas serta segmen superior lobus bawah juga sering ditemukan. Aktivitas penyakit post primer tidak dapat dinilai secara akurat bila menggunakan foto toraks. Gambaran radiologis yang stabil dalam 6 bulan dan kultur sputum negatif merupakan indikasi terbaik dari inaktifnya penyakit. Penyembuhan Tb post primer tampak sebagai jaringan parut parenkim dan nodul. Kondisi stabil suatu lesi di paru masih memungkinkan berisi basil Mtb yang aktif (Ryu, 2015).

Foto toraks secara konvensional membagi tuberkulosis paru menjadi TB primer dan TB post primer (reaktivasi) yang berkesesuaian dengan pola radiologisnya walaupun memiliki kondisi tumpang tindih. Gambaran radiologis pada tuberkulosis paru bergantung pada usia, status imunitas yang mendasari dan paparan



sebelumnya. Perjalanan dan progresifitas penyakit beserta kelainan radiologis yang menyertainya digambarkan seperti seperti pada gambar 2.10 (Bhalla et al., 2015).



Gambar 2.10 Perjalanan Penyakit Tuberkulosis (Bhalla et al., 2015)

Klasifikasi TB paru berdasar luas lesi pada foto toraks menurut *National TB and Respiratory Disease Association of the USA Classification*: (Ansari et al., 2011)

1. Minimal lesion

Luas lesi yang terlihat tidak melebihi daerah yang dibatasi oleh garis median, apeks dan iga 2 di depan, lesi soliter dapat berada di mana saja dan tidak ditemukan kavitas.

2. Moderate advanced lesion

Luas sarang-sarang yang berupa bercak tidak melebihi luas satu paru, bila ada kavitas ukurannya tidak melebihi 4 cm, bila ada konsolidas luasnya tidak melebihi satu lobus.

3. Far advanced lesion

Luas lesi melebihi lesi minimal dan lesi lanjut sedang, atau bila ada kavitas dengan ukuran lebih dari 4 cm.



Bila didapatkan gambaran radiologis menunjukkan kerusakan jaringan paru yang berat, secara klinis akan disebut *destroyed lung* (luluh paru) dengan gambaran radiologisnya terdiri dari atelektasis, multikavitas dan fibrosis parenkim paru.

Remodeling paru berupa penyembuhan kavitas, fibrosis dan bronkiektasis paru adalah penyebab utama disabilitas paru. Pada kondisi tertentu saat penyembuhan terjadi pergantian granuloma yang efektif dan matriks ekstraseluler dipulihkan tanpa menyebabkan jaringan parut. Namun pada banyak kasus yang progresif terjadi gangguan regulasi pergantian granuloma, pencairan nekrosis, dan pembentukan jaringan parut patologis (Dheda *et al*, 2005).

Suatu respon yang baik pada penyembuhan tuberkulosis paru adalah ketika pembentukan granuloma terjadi dalam pola yang terkoordinir diikuti dengan hilangnya granuloma, hilangnya matriks ekstraseluler dan kembalinya arsitektur normal paru. Fibrosis berpengaruh pada perubahan struktur dengan penambahan matriks ekstraseluler kolagen oleh fibroblas dan sel-sel lainnya. Fibrosis yang terjadi dapat berupa fibrosis interstitial; fibrosis di dalam kapsul disekitar kavitas; fibrosis yang pola mirip pita dengan distorsi arsitektur paru; atau kombinasi dari tipe-tipe ini (Dheda *et al*, 2005).

Sitokin TNF- α dan TGF- β berperan penting dalam pembentukan fibrosis yang melingkupi granuloma tuberkulosis. TGF- β diduga berperan dalam mengganggu regulasi *turn over* matriks ekstraseluler pada tuberkulosis dan sitokin ini juga memperkuat fibrogenesis dengan menghambat apoptosis fibroblas. Sitokin lain yang berperan dalam pembentukan fibrosis paru adalah IL-4 dan IL-13. Kedua sitokin ini adalah sitokin kelompok Th2 yang bersifat merangsang pembentukan jaringan fibrosis dan peningkatan produksi kolagen pada fibroblas. (Dheda *et al*, 2005).



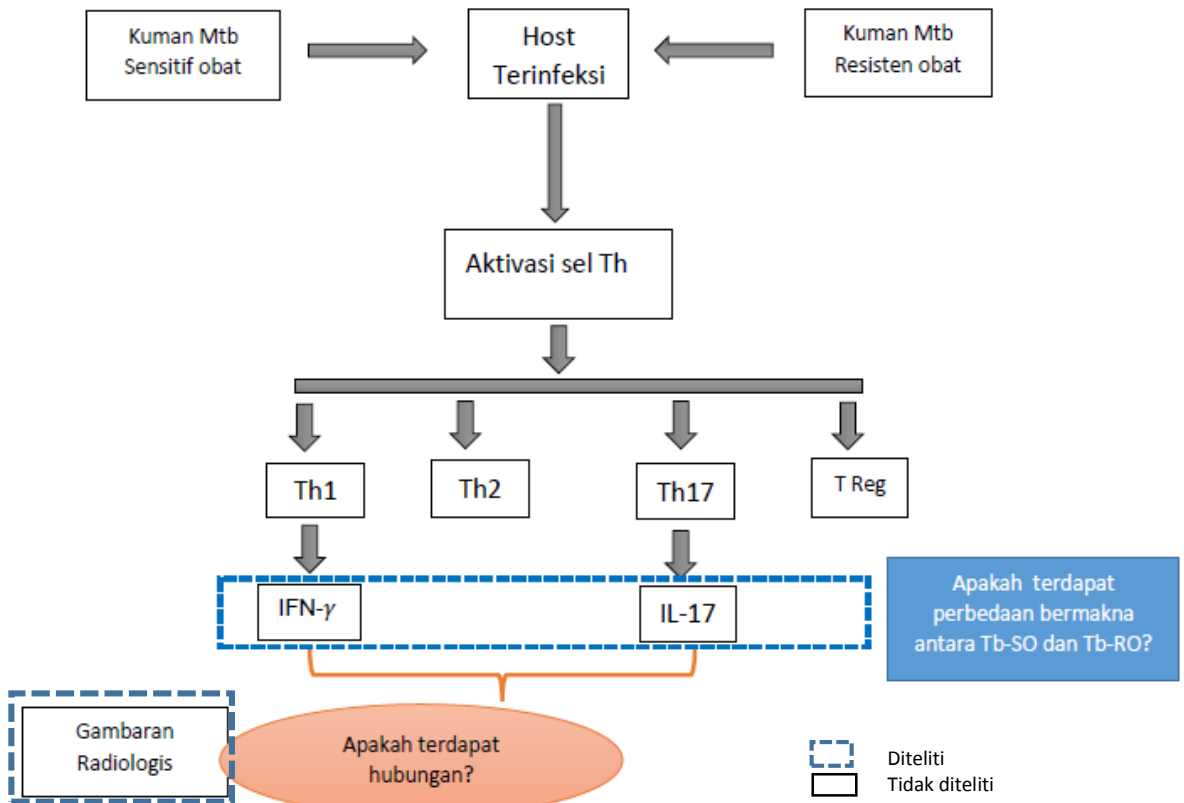
Pada awal infeksi tuberkulosis, respon terhadap antigen didominasi oleh sitokin-sitokin kelompok Th-1. Kemudian dilanjutkan dengan respon Th-2 untuk membentuk “dinding pemisah” atau mengisolir antigen *M.tuberculosis* oleh penjamu didalam fokus fibrokaseosa. Sitokin-sitokin Th-2 ini akan mengaktifkan fibroblas dan pembentukan kolagen dalam granuloma tuberkulosis (Dheda *et al*, 2005).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN



3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Hubungan antara Kadar IFN- γ , IL-17, dan Gambaran Radiologis

Gambar 3.1 memperlihatkan respon imun yang diinduksi oleh kuman Mtb terhadap sel-sel Th1, Th2, Th17 dan T Reg. Kesemua subset Th ini akan melepaskan sitokin-sitokin proinflamasi, anti inflamasi, dan sitokin yang bersifat regulasi. Sitokin-sitokin yang dilepaskan oleh tiap Th berbeda kadarnya bila diinduksi oleh kuman MTb SO dan MTb RO bergantung pada fase penyakit. Keseimbangan yang berubah dan berbeda ini mungkin akan memberikan gambaran radiologis foto toraks yang berbeda pula.



Mikobakterium tuberculosis yang terinhalasi akan ditangkap oleh sel dendritik atau makrofag. Kedua jenis sel tersebut akan mempresentasikan antigen Mtb kepada sel T naif sehingga berdiferensiasi menjadi sel Th1 untuk menghasilkan IFN- γ . IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag akan mendorong sel NK dan sel T CD4+ untuk juga menghasilkan IFN- γ sehingga akan semakin meningkatkan kadar sitokin IFN- γ ini. Sitokin IFN- γ berfungsi untuk mengaktifasi dan menyebabkan proliferasi sel-sel Th1 untuk pembersihan dari kuman MTb. Defisiensi kadar IFN- γ dapat diakibatkan oleh beberapa mutasi gen. Mutasi genetik yang mempengaruhi sistem IL-12/IL-23/IFN- γ akan menyebabkan penurunan kadar IFN- γ seseorang sehingga rentan mengalami penyakit Tb. Sitokin IFN- γ berperan besar sebagai imunitas adaptif yang bersifat protektif. Peran imunitas seluler Th1 dapat diwakili oleh sitokin IFN- γ .

Sitokin IL-17 memiliki peran dalam pembentukan granuloma. Kadarnya dipengaruhi oleh IL-12, IL-23, dan IL-27. Ekspresi sitokin IL-23 akan meningkat pada infeksi Tb dan mendorong peningkatan ekspresi IL-17. IL-12 dan IL-27 bersifat menghambat respon Th17 untuk menghasilkan IL-17. Keseimbangan antara sitokin IL-23, IL-12, dan IL-27 berperan untuk mengendalikan ekspresi IL-17 sehingga mencegah kerusakan jaringan paru yang luas.

Yang diteliti pada penelitian ini adalah kadar IFN- γ pada pasien TB paru SO dan TB paru RO, kadar IL-17 pada pasien TB paru SO dan TB paru RO, dan gambaran radiologis foto toraks.



3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, tujuan penelitian, tinjauan kepustakaan dan kerangka konsep penelitian yang telah dijelaskan, maka dapat disusun sebuah hipotesis untuk dibuktikan kebenarannya dalam penelitian ini, yaitu:

1. Terdapat perbedaan kadar IFN- γ pada pasien TB paru SO dan TB paru RO.
2. Terdapat perbedaan kadar IL-17 pada pasien TB paru SO dan TB paru RO.
3. Terdapat perbedaan rasio IFN- γ /IL-17 pada pasien TB paru SO dan RO
4. Kadar IFN- γ dan IL-17 akan memberikan gambaran radiologis foto toraks yang berbeda pada pasien TB paru SO dan TB paru RO



BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Desain penelitian adalah observasional analitik dengan metode *case control*.

Penelitian dilakukan untuk mengukur kadar IFN- γ dan IL-17 dari serum darah pasien tuberkulosis paru kasus baru.

4.2 Subjek dan Sampel Penelitian

Subjek penelitian adalah semua pasien tuberkulosis paru yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang datang berobat di Poliklinik Paru dan Instalasi Rawat Inap

RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Subjek penelitian meliputi Kontrol sehat, pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan tuberkulosis paru resisten obat untuk dianalisis lebih lanjut.

Jumlah sampel dihitung dengan rumus :

$$N = 2 \left(\frac{(Z\alpha + Z\beta)S}{X_1 - X_2} \right)^2$$

Keterangan:

N = jumlah sampel minimal kelompok kasus

$Z\alpha$ = nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan tingkat kemaknaan, kesalahan tipe I, hipotesis dua arah, ditetapkan 5%, bernilai 1,960

$Z\beta$ = nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan kuasa (power), kesalahan tipe II, ditetapkan sebesar 20%, bernilai 0,84.



S = standar deviasi untuk tiap parameter

- S kadar IFN- γ adalah 201,97 berdasarkan literatur;
- S kadar IL-17 adalah 0,839 berdasarkan literatur

$X_1 - X_2$ = selisih minimal yang dianggap bermakna

- $X_1 - X_2$ IFN- γ ditetapkan 170
- $X_1 - X_2$ IL-17 ditetapkan 0,7

Dari hasil penghitungan seperti rumus diatas, besar sampel minimal untuk kelompok IFN- γ adalah:

$$N = 2 \left(\frac{(1,960 + 0,84) 201,97}{170} \right)^2$$

$$N = 22,13$$

$$N \approx 23 \text{ pasien}$$

Dari hasil penghitungan seperti rumus diatas, besar sampel minimal untuk IL-17 adalah:

$$N = 2 \left(\frac{(1,960 + 0,84) 0,839}{0,7} \right)^2$$

$$N = 22,52$$

$$N \approx 23 \text{ pasien}$$

Kelompok kasus adalah penderita tuberkulosis paru yaitu TB SO dan TB RO.

Kelompok kontrol adalah subjek sehat.



4.3 Cara Pengambilan Sampel

Sampel diperoleh secara konsekutif pada penderita tuberkulosis paru yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Poliklinik Paru dan Instalasi Rawat Inap RSUD dr. Saiful Anwar, Malang.

4.4 Lokasi Penelitian

Lokasi penelitian di Poliklinik Paru, Instalasi Rawat Inap, dan laboratorium sentral PK RSUD dr. Saiful Anwar Malang serta laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi:

1. Bersedia mengikuti penelitian & menandatangani informed consent.
2. Terdiagnosis TB paru
3. Hasil sputum TCM Mtb/Rif: "Mtb detected"
4. Pasien terdiagnosis TB paru SO & RO kasus baru.
5. Berusia 14-65 tahun

Kriteria Eksklusi yang diambil dari anamnesis riwayat penyakit dan catatan rekam medis pasien :

1. Pasien TB paru terdiagnosis berdasarkan klinis saja.
2. TB paru sputum BTA positif namun hasil TCM tidak mendeteksi adanya Mtb
3. Penderita HIV & DM.
4. Terbukti menderita penyakit inflamasi kronis: rematoid arthritis, psoriasis, sklerosis multipel, asma dan PPOK yang dibuktikan dari anamnesis dan rekam medis.



5. Terbukti menderita tuberkulosis paru disertai penyakit keganasan yang dibuktikan dari anamnesis dan rekam medis.
6. Penderita tuberkulosis paru pada kehamilan yang dibuktikan dari anamnesis dan data rekam medis.
7. Pasien yang menolak diikutsertakan dalam penelitian.

4.6 Waktu Penelitian

Bulan ke-	2018									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Pembuatan proposal										
Ethical clearance										
Pengambilan sampel										
Pengolahan dan analisis data										
Penyusunan laporan										
Presentasi hasil penelitian										

Tabel 4.1 Waktu Penelitian

4.7 Variabel Penelitian

Dalam penelitian ini terdapat tiga macam variabel, yaitu variabel bebas, variabel tergantung dan variabel pengganggu. Variabel bebas (*independent variable*) adalah kadar IFN- γ , kadar IL-17 dan gambaran radiologis. Variabel tergantung (*dependent variable*) adalah pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan pasien tuberkulosis resisten obat. Variabel pengganggu (*confounding variable*) adalah penyakit HIV, DM, penyakit inflamasi kronis (rheumatoid arthritis, psoriasis, sklerosis multipel, asma, PPOK), penyakit keganasan, dan kehamilan.



4.8 Definisi Operasional

1. Pasien tuberkulosis paru sensitif obat (SO) adalah seseorang yang telah terdiagnosa tuberkulosis paru dan terkonfirmasi secara bakteriologis dari hasil pemeriksaan sputum melalui pemeriksaan TCM (Xpert/Mtb Rif) dengan hasil: "*Mtb detected, Rif resistant not detected*".
2. Pasien tuberkulosis paru resisten obat (TB RO) adalah pasien tuberkulosis paru yang telah terdiagnosis tuberkulosis paru dan terkonfirmasi secara bakteriologis dari pemeriksaan sputum melalui pemeriksaan TCM (Xper/Mtb Rif) dengan hasil : "*Mtb detected, Rif resistant detected*".
3. Tuberkulosis paru kasus baru adalah pasien tuberkulosis paru yang belum pernah mendapatkan pengobatan TB sebelumnya atau sudah pernah menelan OAT (SO: lini 1, RO: lini 2) namun kurang dari 1 bulan (< 28 dosis).
 - 3.1 Kasus baru pada TB RO adalah pasien tuberkulosis paru dengan hasil pemeriksaan sputum TCM : "*Mtb detected, Rif resistant detected*" dan belum pernah mendapat terapi paduan obat khusus TB RO atau telah mendapat terapi paduan obat TB RO kurang dari 1 bulan (<28 dosis). Berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya, pasien kasus baru pada TB RO dapat dikategorikan sebagai: kasus resisten primer, kasus kambuh, kasus gagal, dan kasus "loss to follow up".
 - 3.1.1 Kasus Resistensi Primer adalah kasus TB RO pada pasien yang belum pernah mendapatkan OAT sebelumnya atau pernah mendapatkan OAT < 1 bulan.
 - 3.1.2 Kasus Kambuh adalah mereka yang pernah dinyatakan sembuh dari tuberkulosis paru atau setelah mendapatkan terapi OAT kategori 1 atau



kategori 2 lengkap, namun saat ini didiagnosis TB RO dari hasil pemeriksaan mikrobiologis.

3.1.3 Kasus Gagal adalah mereka yang pernah diobati OAT kategori 1 atau 2 dan masih ditemukan kuman TB pada sputum diakhir pengobatan dengan hasil pemeriksaan TCM: "*Mtb detected, Rif resistant detected*".

3.1.4 Kasus "*loss to follow up*" adalah pasien yang pernah diobati OAT kategori 1 atau kategori 2 selama minimal 1 bulan (28 dosis) namun tidak melanjutkan pengobatan selama minimal 2 bulan dan saat ini hasil pemeriksaan mikrobiologis sputum TCM: "*Mtb detected, Rif resistant detected*".

3.2 Kasus baru pada TB SO adalah pasien tuberkulosis paru dengan hasil pemeriksaan sputum TCM : "*Mtb detected, Rif resistant not detected*" dan belum pernah mendapat terapi paduan OAT kategori 1 atau kurang dari 1 bulan (<28 dosis).

4. Kontrol sehat adalah individu yang tidak dijumpai gejala klinis tuberkulosis paru dan pemeriksaan foto toraks dalam batas normal.

5. Kadar IFN- γ dan IL-17 adalah kadar IFN- γ dan IL-17 pada serum pasien tuberkulosis paru yang diukur dengan teknik *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dan dinyatakan dalam satuan pg/mL.

6. Pemeriksaan foto torak pada penderita TB paru dibuat dengan posisi PA atau PA. Kelainan radiologi menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif baik kelainan yang minimal maupun yang luas menurut klasifikasi *National TB and Respiratory Disease Association of the USA Classification*.



7. Cara penilaian foto toraks:

7.1 *Minimal lesion*

Luas lesi yang terlihat tidak melebihi daerah yang dibatasi oleh garis median, apeks dan iga 2 di depan, lesi soliter dapat berada di mana saja dan tidak ditemukan kavitas.

7.2 *Moderate advanced lesion*

Luas sarang-sarang yang berupa bercak tidak melebihi luas satu paru, bila ada kavitas ukurannya tidak melebihi 4 cm, bila ada konsolidas luasnya tidak melebihi satu lobus.

7.3 *Far advanced lesion*

Luas lesi melebihi lesi minimal dan lesi lanjut sedang, atau bila ada kavitas dengan ukuran lebih dari 4 cm.

- Pembacaan foto toraks dilakukan oleh dokter spesialis radiologis dan atau peserta PPDS Radiologi terlatih. Penentuan klasifikasi luas lesi dilakukan oleh peneliti berdasarkan kriteria luas lesi.

8 Indeks massa tubuh (IMT, $BMI = \text{Body Mass Index}$) adalah indeks untuk menilai status gizi menggunakan parameter berat badan dan tinggi badan. IMT dihitung dengan membagi berat tubuh (dalam kilogram) dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter)

- a. Kurus IMT: $< 18,5$
- b. Normal IMT: $18,5 - 24,9$
- c. Berat badan lebih IMT: $25 - 27$
- d. Obesitas IMT: > 27 (Kemenkes RI, 2013)

9 Gambaran radiologis merujuk kepada radiologis foto toraks polos.



4.9 Instrumen Pengumpulan Data

1. Formulir *informed consent*
2. Formulir data pasien penelitian
3. Hasil pemeriksaan TCM
4. Foto toraks beserta interpretasinya

4.9.1 Alat dan Bahan

1. Kit pemeriksaan IFN- γ dan IL-17 (Biolegend)
2. Kapas alkohol *sachet*
3. Vakutainer
4. S spuit *disposable* 3 ml
5. Alat tulis untuk pencatatan
6. Timbangan dan pengukur tinggi badan
7. Kulkas untuk penyimpanan sampel bersuhu -80°C
8. Alat sentrifugasi
9. *Sample cup*
10. Tip kuning dan tip biru
11. *Aquabidest*
12. Spektrofotometer

4.10 Prosedur Pemeriksaan

4.10.1 Prosedur Pengambilan Sampel Darah Vena

Alat: S spuit *disposable* 3 ml, vakutainer, *torniquet*

Bahan: Kapas alkohol 70%



Cara pengambilan darah:

1. Bersihkan kulit di atas lokasi tusukan dengan alkohol 70% dan biarkan sampai kering.
2. Darah diambil dari *vena mediana cubiti* pada lipatan siku.
3. Pasang *tourniquet* pada lengan atas dan subyek penelitian diminta untuk mengepal dan membuka telapak tangan berulang kali agar vena jelas terlihat.
4. Lokasi penusukan didesinfeksi dengan kapas alkohol 70% dengan cara berputar dari dalam ke luar.
5. S spuit disiapkan dengan memeriksa jarum dan penutupnya.
6. Setelah itu, *vena mediana cubiti* ditusuk dengan posisi sudut 45° dengan jarum menghadap ke atas.
7. Darah dibiarkan mengalir dalam jarum kemudian jarum diputar menghadap ke bawah. Agar aliran bebas, penderita diminta membuka kepalan tangannya, darah kemudian dihisap sebanyak 3 ml.
8. *Tourniquet* dilepas, kemudian jarum ditarik dengan tetap menekan bekas tusukan dengan kapas alkohol.
9. Tempat bekas tusukan ditekan dengan kapas alkohol sampai tidak keluar darah lagi.
10. Setelah itu, bekas tusukan ditutup dengan plester.



4.10.2 Prosedur Penimbangan Berat Badan dan Pengukuran Tinggi Badan

Alat: Timbangan berat badan dan pengukur tinggi badan

Cara mengukur berat badan dan tinggi badan:

1. Benda-benda yang menempel pada badan pasien, kecuali pakaian satu lapis, dilepas (tas, sepatu, sandal, topi, dompet, jaket)
2. Pasien naik ke timbangan berat badan dengan posisi tegak, stabil, kepala memandang lurus kedepan, dan tidak berpegangan pada alat penimbang atau lingkungan sekitar. Berat badan dibaca pada skala timbangan dalam satuan kilogram.
3. Pada timbangan yang disertai alat pengukur tinggi badan, maka tinggi badan sekaligus diukur dan dinyatakan dalam satuan sentimeter.
4. Pada timbangan yang tanpa disertai alat pengukur tinggi badan maka tinggi badan diukur menggunakan penggaris yang ditempelkan pada dinding. Pasien berdiri tegak bersandar pada dinding pada posisi stabil memandang kedepan. Tinggi badan dinyatakan dalam satuan sentimeter.

4.10.3 Prosedur Persiapan, Pembuatan dan Penyimpanan Sampel Serum

Alat: Vakutainer yang telah berisi sampel darah, alat sentrifugasi, *sample cup*, lemari pendingin bersuhu -80°C

Cara:

1. Vakutainer yang telah berisi darah didiamkan pada suhu ruangan selama minimal 30 menit sampai terbentuk *clot*.
2. Dilakukan sentrifugasi di laboratorium sentral menggunakan kecepatan 2000rpm selama 15 menit sampai terbentuk serum berwarna jernih kekuningan yang dipisahkan oleh gel dari komponen sel darah.



3. Sebanyak lebih kurang 1 ml serum diaspirasi dan dipindahkan kedalam *sample cup*.

4. *Sample cup* yang berisi serum disimpan dalam lemari pendingin bersuhu 80°C

4.10.4 Prosedur Pemeriksaan Kadar IFN- γ dan IL 17 dengan Teknik ELISA

4.10.4.1 Prinsip Pemeriksaan

Kit menggunakan teknologi *enzyme-linked immuno-sorbent assay*. Antibodi IFN- γ atau IL-17 dalam kondisi *pre-coated* pada keping wadah yang terdiri dari 96 sumur. Antibodi biotin terkonjugasi (*Biotin conjugated antibody*) digunakan sebagai pendeteksi antibodi. Sebagai standar, sampel uji dan *biotin detection antibody* ditambahkan ke dalam sumur dan dibilas dengan *wash buffer*. HRP (*horseradish peroxidase*) ditambahkan dan konjugat yang tidak berikatan akan terbilas dengan *wash buffer*. Substrat *Sollution F* digunakan untuk memvisualisasikan reaksi enzimatik HRP. Substrat *Sollution F* dikatalisa oleh HRP sehingga menghasilkan warna biru yang akan berubah menjadi warna kuning setelah penambahan *stop solution*. Intensitas warna kuning sebanding dengan kadar IFN- γ /IL-17 yang berada dalam sumur. Absorbansi OD (*optical density*) diukur secara spektrofotometris pada panjang gelombang 450 nm dalam *microplate reader*, dan kemudian konsentrasi IFN- γ /IL-17 dapat dikalkulasi.



4.10.4.2 a. Komponen Kit IFN- γ

1. Keping wadah 96 sumur *pre-coated antihuman IFN- γ* (1 buah)
2. *Standard* (1 buah)
3. *Antibodi human IFN- γ* (1 botol: 12 mL)
4. *Avidin-HRP A* (1 botol: 12 mL)
5. *Assay buffer A* (1 botol: 25 mL)
6. *Wash buffer (20x)* (1 botol: 50 mL)
7. *Substrat solution F* (1 botol: 12 mL)
8. *Stop solution* (1 botol: 12 mL)
9. *Plate sealer* (4 lembar)

4.10.4.2.b Komponen Kit IL-17

1. Keping wadah 96 sumur *pre-coated antihuman IL-17A* (1 buah)
2. *Human IL-17A Detection antibody* (1 botol: 12 mL)
3. *Standar* (1 vial)
4. *Avidin HRP-D* (1 botol: 12 mL)
5. *Assay buffer A* (1 botol: 25 mL)
6. *Wash buffer (20x)* (1 botol: 50 mL)
7. *Substrat solution F* (1 botol: 12 mL)
8. *Stop solution* (1 botol: 12 mL)
9. *Plate sealer* (4 lembar)



4.10.4.3 Protokol Pemeriksaan Kadar IFN- γ dan IL-17

4.10.4.3.1 Persiapan Sampel (serum)

Simpan sampel yang akan diproses dalam 24 jam pada suhu 2-8°C. Alternatif lain, *aliquot* dan simpan pada suhu -20°C atau -80°C untuk jangka waktu yang lama.

Hindari siklus *freeze-thaw* berulang. Sampel serum sebaiknya disimpan dalam *serum separator tube*. Koagulasikan serum pada suhu ruang (sekitar 2 jam) atau bermalam pada suhu 4°C. Sentrifus pada 2000 rpm selama 15 menit. Analisa serum sesegera mungkin atau *aliquot* dan simpan pada suhu -20°C atau -80°C.

4.10.4.3.2 Tata cara pemeriksaan kadar IFN- γ dengan teknik ELISA

- Siapkan seluruh reagen, standar dan sampel. Siapkan juga plate dan mikroplate
- Lakukan pengenceran 20x *Wash Buffer* dengan akuabides dengan perbandingan 1:20 untuk membuat larutan 1x *Wash Buffer*.
- Rekonstitusi larutan *Human IFN- γ Standart* dengan menambah *Assay Buffer A* sebanyak yang tertera pada label vial untuk membuat larutan *stock solution* berkadar 20 ng/mL pada suhu ruangan.
- Buat larutan *Top Standar* 1000 pg/mL dengan cara menambahkan 25 μ L *stock solution* kedalam 475 μ L *Assay Buffer A*. Lakukan pengenceran serial 6 kali pada tabung yang berbeda dimulai dari larutan *top solution* sehingga pada tabung-tabung standar tersebut berkonsentrasi 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/mL dan 15.6 pg/mL. Sebagai *zero standar* (0 pg/mL) adalah *Assay Buffer A*.
- Cuci plate 4 kali dengan menggunakan 1x *Wash Buffer* tiap sumur.



- Tambahkan 50 μ L Assay buffer A kedalam tiap sumur yang akan diisi larutan standar atau sampel.
- Tambahkan 50 μ L tiap larutan standar atau sampel kedalam sumuran.
- Tutup plate dengan *plate sealer* dan inkubasi pada suhu ruangan selama 2 jam sambil diaduk menggunakan alat *shaking* otomatis 200 rpm.
- Buang isi plate lalu cuci 4 kali dengan menggunakan 1x *Wash Buffer*.
- Tambahkan 100 μ L cairan *Human IFN- γ Detection Antibody* kedalam tiap sumuran, lalu ditutup dengan *Plate Sealer*, diinkubasi selama 1 jam dalam suhu ruangan.
- Buang isi *plate*, lakukan pencucian 4 kali menggunakan 1x *Wash Buffer* seperti sebelumnya.
- Tambahkan 100 μ L larutan *Avidin-HRP A* kedalam tiap sumuran, disegel dan inkubasi selama 30 menit dalam suhu ruangan sambil diaduk.
- Buang isi *plate* kemudian dicuci 5 kali menggunakan 1x *Washing Buffer*. Rendam tiap sumuran selama 30 detik - 1 menit sebelum dibuang.
- Tambahkan 100 μ L larutan *Substrat Solution F* kedalam tiap sumur dan inkubasi selama 15 menit di ruangan gelap. Sumur yang mengandung IFN- γ akan berubah menjadi biru dengan intensitas sesuai dengan konsentrasinya.
- Akhiri reaksi dengan menambahkan 100 μ L larutan *Stop Solution* kedalam tiap sumur. Warna larutan akan berubah dari biru menjadi kuning.
- Dilakukan pembacaan *optical density* pada tiap sumuran menggunakan mikroplate reader pada 450 nm selama 30 menit.
- Absorbansi yang diperoleh dikonversikan dengan persamaan dalam kurva standart sehingga diperoleh kadar IFN- γ .



4.10.4.3.3 Tata cara pemeriksaan kadar IL-17 dengan teknik *ELISA*

- Persiapkan seluruh reagen, standar dan sampel. Persiapkan juga plate dan mikroplate
- Lakukan pengenceran 20x *Wash Buffer* dengan akuabides dengan perbandingan 1:20 untuk membuat larutan 1x *Wash Buffer*.
- Rekonstitusi larutan *Human IL-17A Standard* dengan menambah *Assay Buffer A* sebanyak yang tertera pada label vial untuk membuat larutan *stock solution* berkadar 20 ng/mL pada suhu ruangan.
- Buat larutan *Top Standar* 1000 pg/mL dengan cara menambahkan 25 μ L *stock solution* kedalam 475 μ L *Assay Buffer A*. Lakukan pengenceran serial 6 kali pada tabung yang berbeda dimulai dari larutan *top solution* sehingga pada tabung-tabung standar tersebut berkonsentrasi 1000 pg/mL, 500 pg/mL, 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/mL dan 15.6 pg/mL. Sebagai *zero standar* (0 pg/mL) adalah *Assay Buffer A*.
- Cuci plate 4 kali dengan menggunakan 300 μ L 1x *Wash Buffer* tiap sumur.
- Tambahkan 50 μ L *Assay Buffer A* kedalam tiap sumur yang akan diisi larutan standar atau sampel.
- Tambahkan 50 μ L tiap larutan standar atau sampel kedalam sumuran
- Tutup plate dengan *Plate Sealer* dan inkubasi pada suhu ruangan selama 2 jam sambil diaduk menggunakan alat *shaking* otomatis 200 rpm.
- Buang isi plate lalu cuci 4 kali dengan menggunakan 1x *Wash Buffer*.
- Tambahkan 100 μ L cairan *Human IL-17A Detection Antibody* kedalam tiap sumuran, lalu ditutup dengan *plate sealer*, diinkubasi selama 1 jam dalam suhu ruangan sambil diaduk dengan alat otomatis *shaking*.



- Buang isi plate, lakukan pencucian 4 kali menggunakan 1x *Wash Buffer* seperti sebelumnya.

- Tambahkan 100 μ L larutan *Avidin-HRP D* kedalam tiap sumuran, disegel dan inkubasi selama 30 menit dalam suhu ruangan sambil diaduk.

- Buang isi plate kemudian dicuci 5 kali menggunakan 1x *Washing Buffer*. Rendam tiap sumuran selama 30 detik - 1 menit sebelum dibuang.

- Tambahkan 100 μ L larutan *Substrat Solution F* kedalam tiap sumur dan inkubasi selama 15 menit di ruangan gelap. Sumur yang mengandung IL-17A akan berubah menjadi biru dengan intensitas sesuai dengan konsentrasinya.

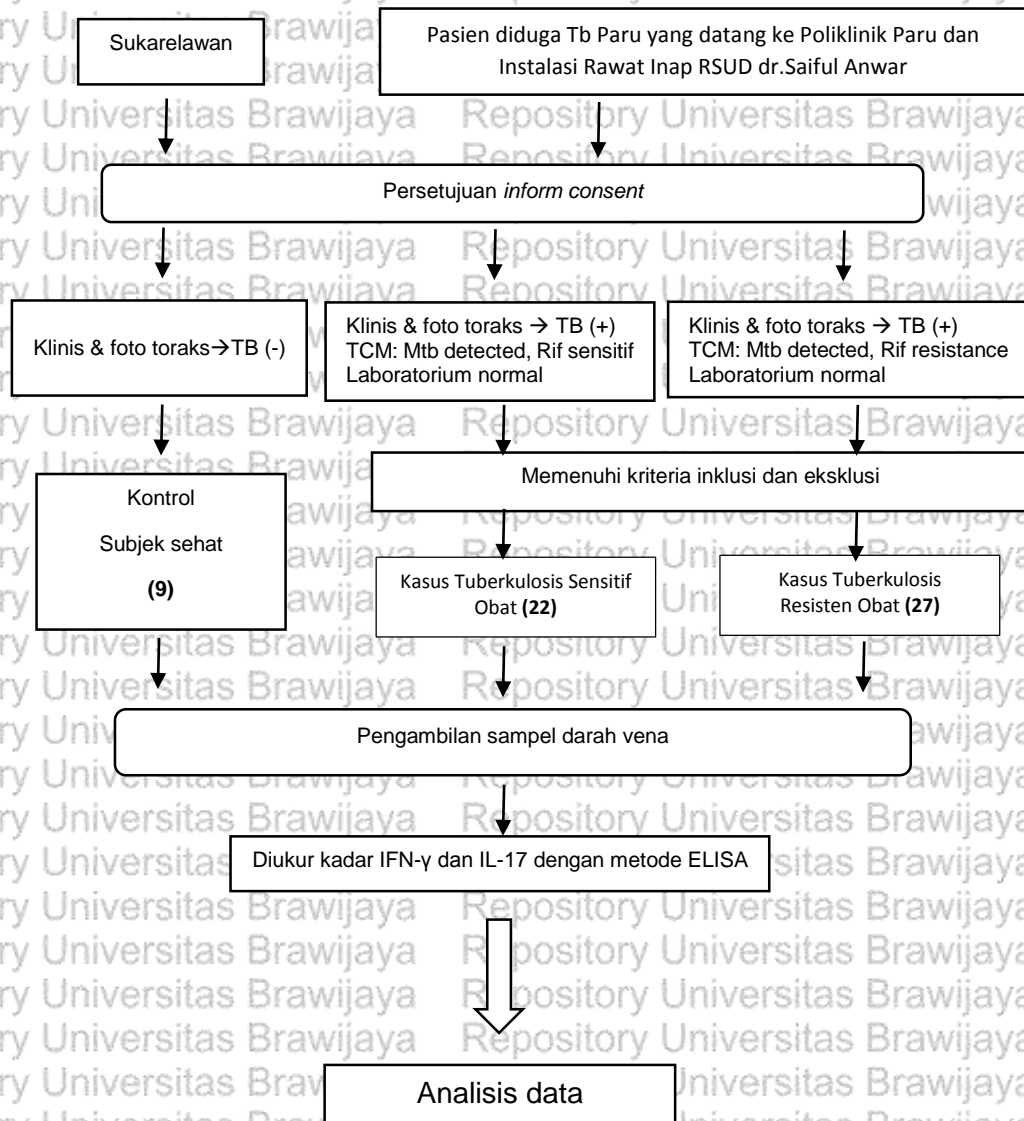
- Akhiri reaksi dengan menambahkan 100 μ L larutan *Stop Solution* kedalam tiap sumur. Warna larutan akan berubah dari biru menjadi kuning.

- Dilakukan pembacaan *optical density* pada tiap sumuran menggunakan mikroplate reader pada 450 nm selama 30 menit.

- 9Absorbansi yang diperoleh dikonversikan dengan persamaan dalam kurva standart sehingga diperoleh kadar IL-17A.

4.11 Prosedur Alur Penelitian

Prosedur pengambilan dan pengumpulan data mengikuti bagan alur penelitian yang ditunjukkan pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Bagan Alur Penelitian

4.12 Teknik Pengolahan dan Analisa Data



Data yang diperoleh dicatat pada lembar penelitian kemudian diolah menggunakan statistik deskriptif dan inferensial serta disajikan dalam bentuk tabel.

Selanjutnya data dianalisis serta diinterpretasi. Perbedaan kadar IFN- γ dan IL-17 antar masing-masing kelompok dibandingkan menggunakan uji T-test independent bila distribusi data normal atau menggunakan uji Mann-Whitney bila distribusi data tidak normal. Uji *Anova one way* digunakan untuk melihat hubungan kadar IFN- γ , kadar IL-17 dan rasio IFN- γ /IL-17 dengan beratnya gambaran foto toraks bila distribusi data normal atau menggunakan uji Kruskal Wallis bila distribusi data tidak normal. Derajat kepercayaan 95%, $\alpha=0.05$, bermakna bila $p<0.05$. Analisa statistik menggunakan SPSS seri 20.



HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

5.1.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian

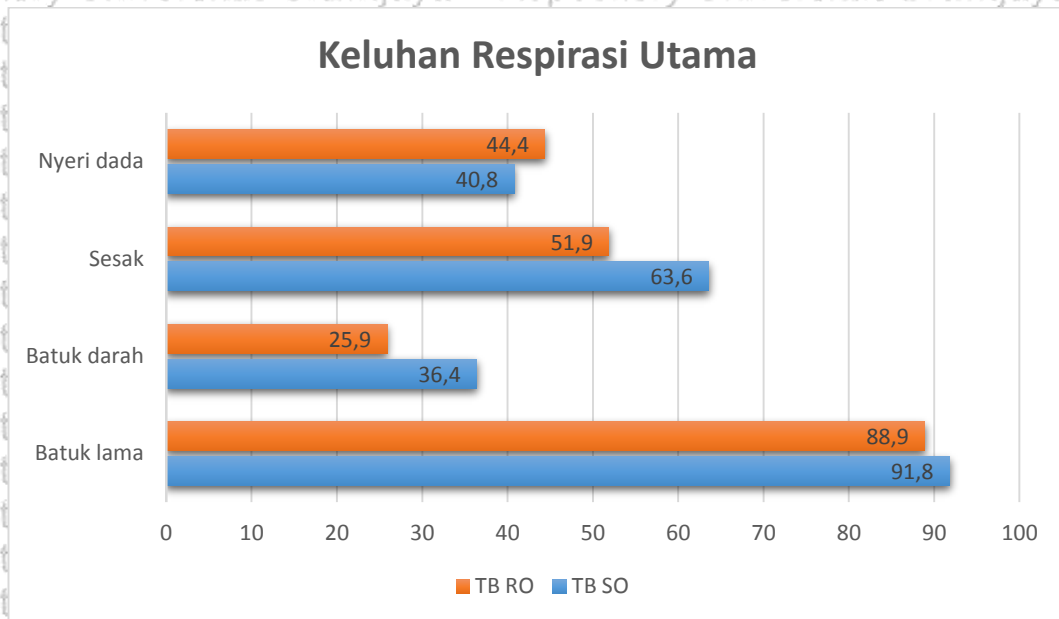
Tabel 5.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian

Karakteristik	Kontrol N=9		Kasus				Total (N:58)		
			TB SO (N:22)		TB RO (N:27)				
	Jml	%	Jml	%	Jml	%	Jml	%	
Usia	Min	21	19	19					
	Maks	58	61	64					
	Mean±SD	31.8±10.5	42±16.6	39.13±13.4					
Sex	Laki-laki	5	55.5	17	77.3	15	55.6	37	63.8
	Perempuan	4	44.5	5	22.7	12	44.4	21	36.2
	Ya	3	33.3	21	95.5	24	88.8	48	82.7
Merokok	Tidak	6	66.7	1	5.5	3	11.2	10	17.3

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Berdasarkan rekapitulasi data sosiodemografi subjek penelitian didapatkan bahwa rata-rata usia pada kelompok kontrol 31,8 tahun, kelompok TB SO 42 tahun dan kelompok TB RO 39,13 tahun. Jenis kelamin laki-laki pada kelompok Kontrol 55,5%, TB SO 77,3% dan pada kelompok TB RO 55,6%. Jenis kelamin perempuan pada kelompok Kontrol sebanyak 44,5%, TB SO sebanyak 22,7%, dan pada kelompok TB RO sebanyak 44,4%. Persentase perokok pada kelompok Kontrol 33,3%; TB SO 95,5%, dan TB RO 88,8%.

5.1.2 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian



Gambar 5.1 Keluhan utama subjek penelitian (Sumber: Data primer penelitian diolah)

Keluhan pernafasan utama tersering tuberkulosis paru pada kelompok TB SO maupun TB RO adalah batuk lama, batuk darah, sesak dan nyeri dada dengan berbagai persentase di tiap kelompok sesuai dengan gambar 5.1. Namun dari analisis statistik, ditemukan bahwa semua keluhan utama tersebut tidak berbeda diantara kelompok TB SO dan TB RO seperti ditunjukkan pada tabel 5.2 dibawah ini ($p > 0,005$).

Tabel 5.2 Persentase Keluhan Respirasi Utama Subjek Penelitian Tiap Kelompok Kasus

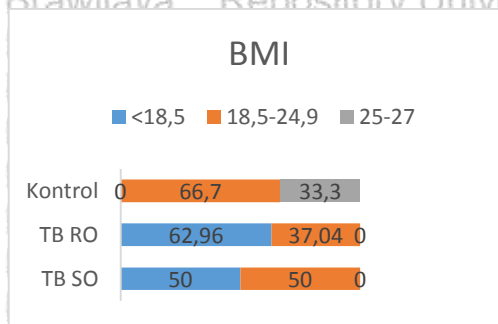


Keluhan		TB SO		TB RO		P
		Jml	%	Jml	%	
Batuk lama	Ya	21	91.8	24	88.9	0.617
	Tidak	1	8.2	3	11.1	
Batuk darah	Ya	8	36.4	7	25.9	0.538
	Tidak	14	63.6	20	74.1	
Sesak	Ya	14	63.6	14	51.9	0.407
	Tidak	8	36.4	13	48.1	
Nyeri dada	Ya	8	40.8	12	44.4	0.567
	Tidak	14	59.2	15	55.6	

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Sebagian besar kelompok Kontrol memiliki BMI normal. Pada TB SO terdiri dari subjek dengan BMI normal dan *underweight* dengan proporsi yang sama.

Sebagian besar subjek kelompok TB RO memiliki BMI *underweight*.



Gambar 5.2 BMI Pada Kontrol, TB SO dan TB RO

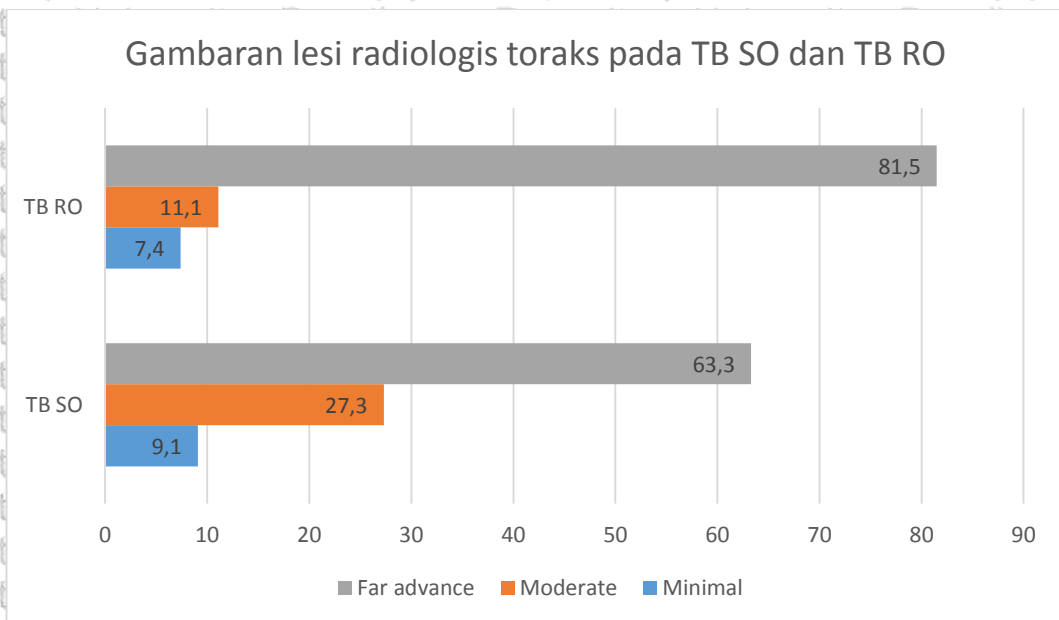
Tabel 5.3 Gambaran Derajat Lesi Radiologis Toraks pada TB SO dan TB RO



Lesi Foto Toraks	TB SO		TB RO		P
	Jml	%	Jml	%	
Minimal	2	9.1	2	7.4	
Moderate	6	27.3	3	11.1	0.318
Far advance	14	63.3	22	81.5	

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Tabel 5.3 dan gambar 5.3 memperlihatkan bahwa lesi paru far advanced lesion adalah gambaran radiologis toraks terbanyak baik pada TB SO (63,3%) maupun pada TB RO (81,5%).



Gambar 5.3 Gambaran Derajat Lesi Radiologis Toraks pada TB SO dan TB RO

Tabel 5.4 Distribusi Riwayat Pengobatan Pasien TB Resisten Obat



Riwayat Sebelumnya	TB RO	%
Kasus Baru	8	29,6
Kasus Kambuh	11	40,7
Kasus Gagal	3	11,1
"Loss to follow up"	5	18,5
Total	27	100,0

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Berdasarkan tabel 5.4 tampak riwayat pengobatan pasien TB resisten obat sebelum terdeteksi sebagai TB RO. Tampak bahwa sebagian besar TB RO merupakan kasus kambuh (40,7%), dan hanya sebagian kecil yang merupakan kasus TB RO kasus baru/ resisten primer (29,6%).

5.2 Hasil Pemeriksaan Kadar IFN- γ , IL-17, dan Rasio IFN- γ /IL-17

Pemeriksaan kadar IFN- γ dan IL-17 menggunakan metode ELISA dan dibaca menggunakan alat spektrofotometri akan memperlihatkan kadar kedua sitokin tersebut didalam serum darah subjek TB SO, TB RO, maupun kontrol sehat.



5.2.1 Uji Beda Rata-Rata

Tabel 5.5 Kadar INF- γ , IL-17 dan Rasio INF- γ /IL-17 Pada Tiap Kelompok

Parameter	Kelompok	N	Mean \pm sd	Normalitas	P	Notasi
Kadar INF- γ (pg/ml)	TB RO	27	439.87 \pm 552.029	< 0.001	< 0.001	B
	TB SO	22	336.688 \pm 511.951	< 0.001		B
	Kontrol	9	81.381 \pm 91.564	<0.001		A
Kadar IL-17 (pg/ml)	TB RO	27	4.398 \pm 1.986	0.001	<0.001	B
	TB SO	22	4.05 \pm 1.935	< 0.001		B
	Kontrol	9	2.310 \pm 0.338	0.381		A
Ratio INF- γ /IL-17	TB RO	27	115.638 \pm 115.344	0.001	0.054	Tidak Signifikan
	TB SO	22	102.763 \pm 168.806	< 0.001		
	Kontrol	9	36.133 \pm 39.760	<0.001		

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Kadar INF- γ berdasarkan table 5.5 pada kelompok RO, kelompok SO, maupun kelompok Kontrol terdapat data yang tidak terdistribusi secara normal. Hal ini ditunjukkan lewat hasil uji Shapiro Wilk yang memiliki nilai $P < 0,05$. Maka uji beda dilakukan dengan uji Kruskal – Walis, yang dilanjutkan dengan uji Mann Withney sebagai uji post hoc. Uji Kruskal Walis menunjukkan adanya perbedaan rata – rata yang bermakna antar kelompok. Uji Mann Withney menunjukkan bahwa

- Rata-rata kelompok Kontrol memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok TB RO dan TB SO.
- Rata-rata kelompok TB SO memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol ($P < 0.001$), tetapi tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok TB RO ($P: 0.119$).



- Rata-rata kelompok TB RO memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol ($P:0.001$), tetapi tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok TB SO ($P:0.119$).

Kadar IL-17 berdasarkan tabel 5.5 tampak bahwa kelompok RO dan kelompok SO memiliki sebaran data yang tidak normal. Hal tersebut ditunjukkan lewat hasil uji Shapiro Wilk yang memiliki nilai $P < 0.05$. Karena tidak terpenuhinya syarat ANOVA, maka dilakukan uji Kruskal - Wallis sebagai uji alternative, dari uji Kruskal Wallis didapatkan $P < 0.001$. Karena $P < 0.05$, maka diambil kesimpulan bahwa didapatkan perbedaan yang bermakna antar rata-rata kadar Interleukin-17.

Untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki beda nyata, maka dilakukan uji Mann Withney sebagai uji post hoc. Hasil uji Mann Withney menunjukkan:

- Rata-rata kelompok Kontrol memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok TB RO dan TB SO
- Rata-rata kelompok TB SO memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol ($P < 0.001$), tetapi tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok TB RO ($P:0.376$).
- Rata-rata kelompok TB RO memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok kontrol ($P:0.001$), tetapi tidak memiliki perbedaan yang bermakna dengan kelompok TB SO ($P:0.376$).

Nilai rasio $INF-\gamma/IL-17$ berdasarkan tabel 5.5 tampak bahwa kelompok RO, kelompok SO, maupun kelompok kontrol memiliki sebaran data yang tidak normal.

Hal tersebut ditunjukkan lewat hasil uji Shapiro Wilk yang memiliki nilai $P < 0.05$. Karena tidak terpenuhinya syarat ANOVA maka dilakukan uji Kruskal Wallis sebagai uji alternative, dari uji Kruskal Wallis didapatkan $P > 0.05$, maka diambil



kesimpulan bahwa tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antar rasio INF-y/IL-17 kelompok TB RO, kelompok TB SO, dan kelompok Kontrol.

5.2.2 Pengaruh Kadar Tiap Parameter Terhadap Gambaran Foto Toraks

5.2.2.1 Pengaruh kadar INF-y Pada Tiap Kelompok Terhadap Gambaran Radiologi Toraks

Tabel 5.6 Kadar INF-y Pada Tiap Gambaran Radiologi Toraks

Kelompok	Gambaran Radiologi Toraks	Rata – rata ± STD	Normalitas P
TB RO	Minimal	110.09 ± 29.056	0.295
	Moderate	322.35 ± 150.229	0.932
	Far Advance	485.875 ± 566.272	0
TB SO	Minimal	247.352 ± 255.817	
	Moderate	622.75 ± 885.886	0.006
	Far Advance	226.852 ± 254.001	0

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Berdasarkan tabel 5.6 didapatkan tidak semua kelompok memiliki distribusi yang normal sehingga tidak memenuhi syarat uji ANOVA, maka dilakukan uji Kruskal Wallis sebagai uji alternative dari One Way ANOVA. Uji Kruskal Wallis menunjukkan nilai $P > 0.05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa beratnya gambaran CXR pada semua kelompok tidak dipengaruhi oleh kadar INF-y.



5.2.2.2 Pengaruh Kadar IL 17 pada pada tiap kelompok terhadap gambaran

Foto Toraks

Tabel 5.7 Kadar IL-17 Pada Tiap Gambaran Radiologi Toraks

Kelompok	Gambaran Radiologi Toraks	Rata – rata ± STD	Normalitas	P
TB RO	Minimal	4.09 ± 1.759		0.171
	Moderate	7.121 ± 2.403	0.701	
	Far Advance	4.05 ± 1.731	0.001	
TB SO	Minimal	3.533 ± 0.815		
	Moderate	5.277 ± 2.661	0.477	
	Far Advance	3.59 ± 1.524	0.001	

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Berdasarkan tabel 5.7 didapatkan tidak semua kelompok memiliki distribusi yang normal sehingga tidak memenuhi syarat uji ANOVA, maka dilakukan uji Kruskall Wallis sebagai uji alternative dari One Way ANOVA. Uji Kruskall Wallis menunjukkan nilai $P > 0.05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa beratnya gambaran radiologi toraks pada semua tidak dipengaruhi oleh kadar IL-17.



5.2.2.3 Pengaruh Rasio INF-y/IL - 17 Pada TB SO dan TB RO Terhadap Gambaran Radiologi Toraks

Tabel 5.8 Rasio INF γ /IL - 17 Pada Tiap Gambaran Radiologi Toraks

Kelompok	Lesi	Rata - rata \pm STD	Normalitas	P
TB RO	Minimal	31.284 \pm 20.316		0.579
	Moderate	54.081 \pm 44.395	0.234	
	Far Advance	131.7 \pm 171.306	0	
TB SO	Minimal	80.497 \pm 90.97		
	Moderate	175.061 \pm 292.48	0.001	
	Far Advance	74.959 \pm 95.767	0	

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Berdasarkan tabel 5.8 didapatkan tidak semua kelompok memiliki distribusi yang normal sehingga tidak memenuhi syarat uji ANOVA. Oleh sebab itu dilakukan uji Kruskal Wallis sebagai uji alternative dari One Way ANOVA. Uji Kruskal Wallis menunjukkan nilai $P > 0.05$, sehingga dapat disimpulkan bahwa beratnya gambaran radiologi toraks pada semua kelompok tidak dipengaruhi oleh rasio INF-y/ IL-17



5.3 Uji Korelasi

5.3.1 Uji Korelasi Parameter Penelitian Terhadap Gambaran Radiologis Pada TB RO

Tabel 5.9 Hasil Pengujian Korelasi Spearman Parameter Penelitian Terhadap Gambaran Radiologis pada TB RO

	Gambaran Radiologis		Keterangan
	R	p	
Kadar INF- γ (pg/ml)	0.153	0.445	Tidak signifikan
Kadar IL-17 (pg/mL)	-0.296	0.134	Tidak signifikan
Ratio IFN-G/IL-17	0.307	0.120	Tidak signifikan

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Pada hasil uji pada Tabel 5.9 dapat dilihat korelasi parameter sebagai berikut :

- Korelasi antara Kadar INF- γ dengan gambaran radiologis sebesar 0,153 dengan nilai p sebesar 0,445. Koefisien korelasi yang dihasilkan memiliki arah yang positif, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi Kadar INF- γ maka akan diikuti peningkatan perburukan gambaran radiologis. Nilai korelasi ini menunjukkan bahwa hubungan antara Kadar INF- γ dengan gambaran radiologis termasuk kategori sangat lemah. Berdasarkan hasil uji di atas dapat dilihat bahwa nilai p lebih besar dari pada alpha ($0,445 > 0,05$) sehingga H_0 diterima dengan kesimpulan terdapat hubungan (korelasi) yang tidak signifikan antara Kadar INF- γ dengan beratnya gambaran radiologis.
- Korelasi antara Kadar IL-17 dengan gambaran radiologis sebesar -0,296 dengan nilai p sebesar 0,134. Koefisien korelasi yang dihasilkan memiliki arah yang negatif, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi Kadar IL-17 maka akan diikuti penurunan derajat berat gambaran radiologis. Nilai korelasi ini menunjukkan bahwa hubungan antara Kadar IL-17 dengan



gambaran radiologis termasuk kategori lemah. Berdasarkan hasil uji di atas dapat dilihat bahwa nilai p lebih besar dari pada α ($0.134 > 0.05$) sehingga H_0 diterima dengan kesimpulan terdapat hubungan (korelasi) yang tidak signifikan antara Kadar IL-17 dengan gambaran radiologis.

- c. Korelasi antara Rasio INF- γ /IL-17 dengan gambaran radiologis sebesar 0,307 dengan nilai p sebesar 0,120. Koefisien korelasi yang dihasilkan memiliki arah yang positif, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi angka Rasio INF- γ /IL-17 maka akan diikuti peningkatan beratnya gambaran radiologis. Nilai korelasi ini menunjukkan bahwa hubungan antara Rasio INF- γ /IL-17 dengan gambaran radiologis termasuk kategori lemah. Berdasarkan hasil uji di atas dapat dilihat bahwa nilai p lebih kecil dari pada α ($0.120 < 0.05$) sehingga H_0 diterima dengan kesimpulan terdapat hubungan (korelasi) yang tidak signifikan antara Rasio INF- γ /IL-17 dengan gambaran radiologis.

5.3.2 Uji Korelasi Parameter Penelitian Terhadap Gambaran Radiologis pada Pasien TB SO



Tabel 5.10 Hasil Pengujian Korelasi Spearman Parameter Penelitian Terhadap Gambaran Radiologis Pada TB SO

	Gambaran Radiologis		Keterangan
	R	p	
Kadar INF- γ (pg/ml)	-0.117	0.604	Tidak Signifikan
Kadar IL-17 (pg/mL)	-0.298	0.178	Tidak Signifikan
Ratio INF- γ /IL-17	-0.011	0.963	Tidak Signifikan

(Sumber: Data primer penelitian diolah)

Pada hasil uji pada Tabel 5.10 dapat dilihat korelasi parameter sebagai berikut”

a. Korelasi antara kadar INF- γ dengan gambaran radiologis sebesar -0,117 dengan nilai p sebesar 0,604. Koefisien korelasi yang dihasilkan memiliki arah yang negatif, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar INF- γ maka akan diikuti penurunan derajat berat gambaran radiologis. Nilai korelasi ini menunjukkan bahwa hubungan antara kadar INF- γ dengan gambaran radiologis termasuk kategori sangat lemah. Berdasarkan hasil uji di atas dapat dilihat bahwa nilai p lebih besar dari pada alpha ($0.604 > 0.05$) sehingga H_0 diterima dengan kesimpulan terdapat hubungan (korelasi) yang tidak signifikan antara kadar INF- γ dengan gambaran radiologis.

b. Korelasi antara kadar IL-17 dengan gambaran radiologis sebesar -0,298 dengan nilai p sebesar 0,178. Koefisien korelasi yang dihasilkan memiliki arah yang negatif, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi kadar IL-17 maka akan diikuti penurunan derajat berat gambaran radiologis. Nilai korelasi ini menunjukkan bahwa hubungan antara kadar IL-17 dengan gambaran radiologis termasuk kategori lemah. Berdasarkan hasil uji di atas dapat dilihat bahwa nilai p lebih besar dari pada alpha ($0.178 > 0.05$) sehingga H_0 diterima



dengan kesimpulan terdapat hubungan (korelasi) yang tidak signifikan antara kadar IL-17 dengan gambaran radiologis toraks.

- c. Korelasi antara rasio INF- γ /IL-17 dengan gambaran radiologis sebesar -0,011 dengan nilai p sebesar 0,963. Koefisien korelasi yang dihasilkan memiliki arah yang negatif, yang menunjukkan bahwa semakin tinggi rasio INF- γ /IL-17 maka akan diikuti penurunan berat gambaran radiologis. Nilai korelasi ini menunjukkan bahwa hubungan antara rasio INF- γ /IL-17 dengan gambaran radiologis termasuk kategori sangat lemah. Berdasarkan hasil uji di atas dapat dilihat bahwa nilai p lebih besar dari pada alpha ($0.963 > 0.05$) sehingga H_0 diterima dengan kesimpulan terdapat hubungan (korelasi) yang tidak signifikan antara rasio INF- γ /IL-17 dengan gambaran radiologis toraks.

BAB 6

DISKUSI



6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

6.1.1 Karakteristik Sosiodemografi Subjek Penelitian

Berdasarkan data yang peneliti temukan, usia rata-rata penderita TB SO dan TB RO termasuk ke dalam usia produktif. Laporan WHO 2017 dan Peraturan Menteri Kesehatan RI tahun 2016 menyatakan bahwa semua golongan usia berpotensi untuk terkena tuberkulosis. Namun golongan usia produktif adalah kelompok insiden yang paling banyak terjadi. Kontak yang lebih luas diantara pergaulan sosial dan rumah tangga terutama kontak dengan laki-laki dewasa menjadi alasan mengapa insidensi terbesar terdapat pada kelompok usia dewasa produktif. Temuan ini didasarkan penelitian Dodd dkk yang menemukan bahwa insidensi tuberkulosis pada usia dewasa lebih tinggi 1,5-6 kali lipat bila dibandingkan dengan kelompok usia anak dan remaja (Dodd *et al*, 2016).

Jenis kelamin laki-laki lebih banyak menderita tuberkulosis bila dibandingkan dengan perempuan pada semua kelompok berdasarkan data yang peneliti dapatkan. Hal ini sesuai dengan hasil laporan WHO 2017 dan Peraturan Menteri Kesehatan RI 2016 yang mengatakan rasio kasus tuberkulosis laki-laki banding perempuan berkisar 1,5-2,1 : 1. Belum diketahui dengan pasti mengapa hal ini bisa demikian. Penjelasan yang bisa menerangkan fenomena ini meliputi perbedaan biologis laki-laki dan perempuan pada kelompok umur tertentu yang berakibat terhadap risiko terinfeksi atau risiko progresifitas penyakit; perbedaan peran sosial antara laki-laki dan perempuan yang mempengaruhi risiko tertular penyakit; akses pelayanan kesehatan yang mungkin berbeda antara laki-laki dan perempuan. Faktor risiko lain yang mempengaruhi risiko tertular tuberkulosis



seperti konsumsi alkohol, merokok dan penggunaan narkoba juga kerap kali ditemukan pada laki-laki daripada perempuan (Glaziou *et al*, 2015; Thorson *et al*, 2007).

Pada penelitian ini persentase perokok pada kelompok TB, baik TB SO maupun TB RO, jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Dari beberapa studi di India, China dan Korea Selatan juga memperlihatkan kecenderungan yang sama. Merokok merupakan faktor risiko terjadinya tuberkulosis paru. Merokok akan memperburuk respon terapi dan hasil akhir tuberkulosis. Dalam suatu penelitian populasi, Yen dkk mendapatkan bahwa merokok akan meningkatkan kejadian reaktivasi tuberkulosis yang telah sembuh dan meningkatkan risiko terjadinya TB RO. Pada tingkat sel, asap rokok akan mengganggu pergerakan silia epitel saluran nafas, menyebabkan hiperplasia sel goblet, dan metaplasia sel epitel gepeng. Asap rokok juga mengganggu fungsi makrofag dengan cara menghambat migrasi makrofag menuju tempat infeksi tuberkulosis serta mengganggu pembentukan fagolisosom pada makrofag yang terinfeksi kuman Mtb (Gambhir *et al.*, 2010; Ha Jee *et al.*, 2009; Ho Lin *et al.*, 2008; Yen *et al.*, 2014; Schamberger *et al.*, 2015; Shaobin *et al.*, 2011; O'leary *et al.*, 2016)

6.1.2 Karakteristik Klinis Subjek Penelitian

Keluhan yang dirasakan oleh subjek penelitian baik TB SO maupun TB RO meliputi keluhan respirasi dan keluhan non respirasi. Beberapa keluhan respirasi yang sering ditemukan adalah batuk lama (lebih dari 2 minggu), batuk darah, sesak nafas dan nyeri dada. Hasil ini sesuai dengan hasil dari beberapa penelitian di India dan Ethiopia yang mendapati keluhan terbanyak tuberkulosis paru adalah



batuk lama (Tollosa *et al*, 2014; Binepal *et al*, 2015). Tidak terdapat perbedaan signifikan antara keluhan respirasi utama baik pada TB SO maupun TB RO ($p>0.05$). Temuan ini sesuai dengan hasil yang ditemukan oleh Gandhi dkk dan Schaaf dkk yang mengatakan bahwa tidak terdapat perbedaan manifestasi klinis antara TB SO dan TB RO bila tanpa disertai dengan infeksi HIV (Gandhi *et al*, 2006; Schaaf *et al*, 2009).

Indeks masa tubuh (BMI) menjadi faktor yang dapat memperlihatkan status nutrisi seseorang. Dari penelitian ini didapatkan bahwa nilai rata-rata BMI pada TB SO sedikit lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok TB RO, meski tidak berbeda signifikan secara statistik. Rata-rata BMI TB SO masuk dalam status gizi normal (18,66) sedangkan BMI TB RO masuk dalam status gizi kurus (17,56). Gizi kurang telah diketahui sebagai faktor risiko terjadinya TB. Dari literatur diperoleh hubungan antara nilai BMI yang rendah ($BMI<18,5$) dan peningkatan angka kejadian TB (Lonnroth *et al*, 2010). Nilai BMI dapat dijadikan prediktor yang baik dari suatu risiko relatif TB. Terdapat hubungan terbalik antara nilai BMI dengan angka mortalitas akibat TB (Pednekar *et al*, 2008; Prospective Studies Collaboration, 2009). Status nutrisi sudah lama diketahui mempengaruhi fungsi sistem imun yang diperantarai sel (*cell mediated immune system*) dalam melawan basil Mtb.

Gambaran radiologis foto toraks baik pada TB SO (63,3%) maupun TB RO (81,5%) memperlihatkan bahwa lesi paru *far advanced lesion* menjadi lesi terbanyak. Lesi terbanyak kedua adalah lesi moderate dengan proporsi yang sedikit lebih banyak pada TB SO bila dibandingkan dengan TB RO. Tidak terdapat perbedaan signifikan secara statistik ($p>0,005$) antara TB SO dan TB RO dalam hal gambaran radiologis ini. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan



Thorson dkk di Vietnam dimana gambaran radiologis toraks terbanyak adalah lesi luas ditandai dengan gambaran lesi berupa kavitas, konsolidasi dan fibrosis pada kelompok terutama yang berjenis kelamin laki-laki (Thorson *et al.* 2006). Berbeda dengan penelitian yang diadakan oleh Icksan dkk yang memperlihatkan adanya perbedaan yang signifikan antara radiologi toraks kelompok TB SO dan TB RO dimana derajat kerusakan lebih luas ditemukan pada kelompok TB RO. Namun gambaran yang lesi luas tersebut tetap sama yaitu kavitas, konsolidasi, bronkiektasis, atelektasis, bulla dan kalsifikasi. (Icksan *et al.*, 2018).

Pada penelitian ini, berdasarkan tipe riwayat sebelumnya pada kelompok TB RO tersering adalah kasus kambuh (40,7%). Temuan ini sesuai dengan penelitian Ghafoor dan Hasan di Pakistan yang menyatakan sebagian besar kasus TB RO adalah kasus kambuh (Ghafoor dan Hasan, 2012). Hanya sebagian kecil yang merupakan kasus baru (Kempker *et al.*, 2015). Pada penelitian ini tidak merinci lebih lanjut tipe pengobatan tuberkulosis yang pernah dijalani subjek.

6.2 Analisis Pemeriksaan Kadar IFN- γ , IL-17, dan Rasio IFN- γ /IL-17

6.2.1 Uji Beda Rata-Rata

Kadar IFN- γ berbeda secara bermakna antara kelompok Kontrol terhadap kelompok TB SO maupun TB RO, namun tidak berbeda secara bermakna antara kelompok TB SO dan TB RO. Kadar IFN- γ meningkat dibandingkan kelompok Kontrol pada kelompok TB SO dan TB RO. Temuan ini sejalan dengan temuan Sinaga dan Tarigan yang menyatakan terdapat perbedaan peningkatan bermakna kadar IFN- γ pada penderita tuberkulosis bila dibandingkan dengan Kontrol sehat. Penelitian di Medan ini tidak membedakan antara TB SO dan TB RO. Seperti diketahui, terdapat beberapa strain Mtb yang ada di dunia, antara lain strain M, strain Ra, strain Beijing atau strain East-African-Indian (EAI). Setiap strain memiliki



kemampuan untuk menginduksi respon sistem imun. Misalnya Mtb strain M merupakan penginduksi IFN- γ yang lemah bila dibandingkan dengan strain H37Rv (Geffner *et al.*, 2009). Penelitian epidemiologi molekuler Mtb di Indonesia yang dilakukan oleh Lisdawati dkk memperlihatkan terdapat perbedaan distribusi strain Mtb di berbagai area di Indonesia dengan predomnan strain Beijing. Strain Beijing di area Barat Indonesia sekitar 29,3% (Lisdawati *et al.*, 2015). Pada penelitian ini peneliti tidak meneliti sampai kepada tipe strain Mtb pada kelompok TB SO dan TB RO. Diasumsikan tipe strain Mtb yang ada di tempat penelitian ini seragam atau setidaknya strain yang berbeda namun memiliki kemampuan untuk menginduksi ekspresi IFN- γ sel imun yang hampir sama. Hal ini yang dapat menjelaskan mengapa tidak terdapat perbedaan kadar IFN- γ yang bermakna antara kelompok TB SO dan TB RO.

Kadar IL-17 meningkat pada TB SO dan TB RO bila dibandingkan dengan kelompok Kontrol sehat. Tidak terdapat perbedaan kadar IL-17 yang bermakna antara Kelompok TB SO dan TB RO. Sama seperti IFN- γ , kekuatan untuk menginduksi IL-17 sel imun dipengaruhi oleh tipe strain Mtb (Basile *et al.*, 2017). Kuman Mtb strain Beijing predomnan untuk Indonesia bagian Barat (Lisdawati *et al.*, 2015) dan akan menginduksi ekspresi IL-17 pada TB SO maupun TB RO. Respon imunitas dari strain yang sama akan menghasilkan kadar IL-17 yang tidak berbeda antara TB SO dan TB RO.

Rasio kadar IFN- γ /IL-17 dimaksudkan untuk melihat kekuatan aksis Th1 (yang diwakili oleh IFN- γ) dan Th-17 (yang diwakili oleh IL-17) pada tiap kelompok. Karena tidak ditemukan perbedaan nyata kadar IFN- γ dan IL-17 di kelompok TB SO maupun TB RO, maka akan didapatkan rasio yang tidak berbeda juga diantara kedua kelompok ini.



6.2.2 Analisis Pengaruh Kadar IFN- γ , IL-17 dan Rasio IFN- γ , IL-17 Terhadap Gambaran Foto Toraks

Tidak ditemukan perbedaan kadar IFN- γ pada kelompok TB SO maupun TB RO dihubungkan dengan gambaran luas lesi toraks ($p > 0,05$). Kadar IFN- γ pada lesi minimal, lesi moderate maupun lesi far advanced baik pada TB SO maupun TB RO tidak berbeda secara bermakna. Demikian juga kadar IL-17 serta Rasio IFN- γ /IL-17 tidak ditemukan berbeda bermakna dalam membentuk derajat beratnya lesi paru dari gambaran radiologis toraks baik pada TB SO maupun TB RO.

Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi imunopatologis pada tuberkulosis yang pada akhirnya tampak sebagai kelainan radiologis toraks dengan berbagai derajat keparahan. Proses pembersihan paru dari kuman MTb atau mengisolasinya dalam suatu granuloma akan melibatkan mekanisme imunitas seluler dengan berbagai macam sel dan sitokinnya. Terdapat sel-sel Th1 beserta sitokin-sitokinnya (seperti IFN- γ , IL-12, IL-18, IL-23 dan TNF- α), sel-sel Th2 beserta sitokinnya (TGF- β), serta peran sel-sel Th17 beserta sitokinnya (IL-17). Kesemua sel dan sitokin saling berinteraksi dan mempengaruhi satu dengan yang lain. Hal ini akan membentuk gambaran berbagai derajat lesi paru pada radiologi toraks. Tujuan akhirnya adalah untuk mengisolir kuman dan membersihkannya dari paru (Ronacher *et al*, 2011; Curtis dan Way, 2009). Sitokin TNF- α dan TGF- β berperan penting dalam pembentukan fibrosis yang melingkupi granuloma tuberkulosis. Sitokin TGF- β berperan dalam mengganggu regulasi *turn over* matriks ekstraseluler pada tuberkulosis dan sitokin ini juga memperkuat fibrogenesis dengan menghambat apoptosis fibroblas. Sitokin lain yang berperan dalam pembentukan fibrosis paru adalah IL-4 dan IL-13. Kedua sitokin ini adalah



sitokin kelompok Th2 yang bersifat merangsang pembentukan jaringan fibrosis dan peningkatan produksi kolagen pada fibroblas. (Dheda *et al*, 2005). Dari studi Torado dan Cooper mengatakan bahwa IL-17 berperan dalam pembentukan kerusakan pada paru. Namun untuk sampai menyebabkan kerusakan berat pada paru diperlukan berbagai macam sitokin lainnya. Pada penelitian ini hanya sitokin IFN- γ dan IL-17 saja yang diperiksa tanpa meneliti kadar sitokin lainnya, terutama TGF- β . Peran tunggal suatu sitokin seperti IFN- γ atau IL-17 saja tidak bisa digunakan untuk membentuk derajat beratnya kerusakan paru sehingga tampak pada gambaran radiologi toraks.

6.3 Analisis Uji Korelasi

6.3.1 Uji Korelasi Parameter Penelitian Terhadap Gambaran Radiologis pada TB RO dan TB SO

Uji korelasi antara kadar IFN- γ terhadap derajat beratnya gambaran radiologis toraks pada kelompok TB RO memperlihatkan korelasi positif sedangkan pada kelompok TB SO memperlihatkan korelasi negatif. Artinya semakin tinggi kadar IFN- γ akan diikuti dengan semakin beratnya gambaran radiologis toraks pada kelompok TB RO dan pada kelompok TB SO semakin tinggi kadar IFN- γ maka derajat beratnya gambaran radiologis toraks semakin rendah. Namun korelasi ini bersifat lemah dan tidak signifikan sehingga dapat disebutkan hanya kecenderungan. Terdapat banyak sel dan sitokin yang berperan dalam membentuk pertahanan paru menghadapi Mtb dan akan membentuk gambaran radiologis pula. Peran tunggal IFN- γ tidak bisa menentukan derajat beratnya kelainan radiologis toraks (Ronacher *et al*, 2011; Curtis dan Way, 2009).



Uji korelasi antara kadar IL-17 terhadap derajat beratnya gambaran radiologis toraks baik pada TB SO maupun TB RO memperlihatkan korelasi negatif lemah namun tidak bermakna. Terdapat kecenderungan pada kasus kadar IL-17 yang meningkat akan diikuti gambaran radiologis yang tidak begitu berat, meski tidak bisa dikatakan bermakna ($p>0,05$). Ini mengindikasikan tidak adanya peran tunggal IL-17 untuk membentuk gambaran radiologis, harus disertai dengan interaksi dengan sitokin-sitokin lainnya yang dapat berupa sitokin proinflamasi ataupun antiinflamasi.

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN



7.1 Kesimpulan

1. Ditemukan peningkatan bermakna kadar IFN- γ pada tuberkulosis sensitif obat dan tuberkulosis resisten obat bila dibandingkan dengan kontrol sehat.
2. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna kadar IFN- γ pada penderita tuberkulosis sensitif obat dan tuberkulosis resisten obat.
3. Ditemukan peningkatan bermakna kadar IL-17 pada tuberkulosis sensitif obat dan tuberkulosis resisten obat bila dibandingkan dengan kontrol sehat.
4. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar IL-17 diantara penderita tuberkulosis sensitif obat dan resisten obat.
5. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna rasio IFN- γ /IL-17 antara penderita tuberkulosis sensitif obat dan resisten obat.
6. Tidak terdapat hubungan antara kadar IFN- γ dengan derajat beratnya gambaran radiologis baik pada tuberkulosis sensitif obat maupun resisten obat. Demikian juga tidak terdapat hubungan kadar IL-17 dengan derajat beratnya gambaran radiologis baik pada tuberkulosis sensitif obat maupun resisten obat.
7. Kadar IFN- γ dan IL-17 saja tidak dapat digunakan untuk membedakan berat ringannya gambaran radiologis toraks baik pada tuberkulosis sensitif obat maupun tuberkulosis resisten obat.

7.2 Saran



1. Dilakukan penelitian lebih lanjut yang melibatkan sitokin-sitokin yang mewakili Th1, Th2 dan Th17 untuk dapat melihat hubungan serta sinergisitas tiap sitokin dalam membentuk gambaran radiologis toraks.

2. Penelitian strain Mtb ditingkat lokal (Malang) dapat menggambarkan virulensi kuman yang predominan di Malang dan potensinya untuk menjadi tuberkulosis resisten obat.



DAFTAR PUSTAKA

- Ansari A, Hasan Z, Dawood G, Hussain R. Differential combination of cytokine and interferon- γ +874 T/A Polymorphism determines disease severity in pulmonary tuberculosis. *Plos One*. 2011; 6(11): e27848
- Basile J.I, Kviatcovsky D, Romero M.M, Balboa L, Monteserin J, Ritacco V, Lopez B, Sabio y Garcia C, Garcia A, Vescovo M, Montaner P.G, Palmero D, Sasiain M.C, de la Barera S. Mycobacterium tuberculosis multi-drug resistant strain M induces IL-17+IFN γ -CD4+ T cell expansion through an IL-23 and TGF- β -dependent mechanism in patients with MDR-TB tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 2017; 187(1): 160-173.
- Bhalla A.S, Goyal A, Guleria R, Gupta A.K. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *Indian J Radiol Imaging*. 2015; 25(3): 213-225.
- Binepal G, Agarwal P, Kaur N, Singh B, Bhagat V, Verma R, Satyanarayana P.S, Oeltman J.E, Moonan P.K,. Screening difficult-to-reach populations for tuberculosis using a mobile medical unit, Punjab India. *Public Health Action*. 2015; 5(4): 241-245.
- Butov D.O, Kuzhko M.M, Makeeva N.I, Butova T.S, Stepanenko H.L, Dudnyk A.B. Association of interleukins genes polymorphisms with multi-drug resistant tuberculosis in Ukrainian population. *Pneumonol Alergol*. 2016; 84(3) : 168-73.
- Cadena A.M, Flynn J.L, Fortune S.M. The importance of first impressions: early events in Mycobacterium tuberculosis infection influence outcome. *mBio*. 2016; 7(2) :1-9.
- Cavalcanti Y.V.N., Brelaz M.C.A., Neves J. K., Ferraz, J.C., Pereira V.R.A. Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the development of pulmonary tuberculosis. *Pulmonary Medicine*. 2012: 1-10.
- Caws M, Thwaites G, Stepniewska K, Ngoc Lan N.T, Hong Duyen N.T, Phuong N.T. Beijing Genotype of Mycobacterium tuberculosis Is Significantly Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection and Multidrug Resistance in Cases of Tuberculous Meningitis. *Journal Of Clinical Microbiology*. 2006; 44(11):3934–3939.
- Colijn C, Cohen T, Ganesh A, Murray M. Spontaneous Emergence of Multiple Drug Resistance in Tuberculosis Before and During Therapy. *PLOS one*. 2011; 6(3) : 18327.
- Curtis, M.M. Way S.S. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology*. 2009; 126: 177-185.
- Dannenberga A.M, Converse P.J. Pathophysiology and Immunology. In: Schlossberg D (Ed). *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections* 6th ed, ASM Press Washington,DC. 2011; p.29-39



Dembic Z. Cytokines of the Immune System: Interferon. In: Dembic Z (Ed). *The cytokines of the immune system: The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response*, Elsevier. 2015; p.129-140

Dheda K, Booth H, Huggett JF, Johnson MA, Zumla A, Rook GAW, 2005. Lung remodelling in pulmonary tuberculosis. *JID*. 2005; page:1201-1210

Dheda K, Schwander S. K, Zhu B, Richard N, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology*. 2010; 15:433-450.

Dodd P.J, Looker C, Ian D.P, Virginia B, Schaap A, Kwame, Monde M, Emilia V, Peter G.F, Elizabeth L.C, Nulda B, Helen A, Richard G. Age- and Sex-Specific Social Contact Patterns and Incidence of Mycobacterium tuberculosis Infection. *American Journal of Epidemiology*. 2016; 183(2):156-166

Dutt A.K. Epidemiology and Host Factors. In: Schlossberg D (Ed), *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections* 6th ed, ASM Press Wahington,DC. 2011; p.13-16

Eley BS, Beatty DW. *The basic immunology of tuberculosis*. Saunders. 2009; p.75-86.

Gambhir H.S, Rajeev M.K, Reshma K, Girish S. Tobacco smoking-associated risk for tuberculosis: a case-control study. *International Health*. 2010; 2: 216-222.

Gandhi N.R, Anthony M, Willem S, Robert P, Thiloshini G, Umesh L, Kimberly Z, Jason A, Gerald F. Extensively drug resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006; 368: 1575-1580.

Geffner L, Yokobori B, Basile J, Schierloh P, balboa L, Romero M.M, Ritacco V, Vescovo M, Gonzalez M.P, Lopez B, BarreraL, Aleman M, Abatte E, Sasiain M.C, de la Barera S. Patients with multidrugs-resistant tuberculosis display impaired Th1 responses and enhanced regulatory T-cell levels ini response to an outbreak of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis M and Ra strains. *Infect Immun*. 2009; 77(11): 5025-34

Ghafoor A, Hasan R. Multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis amongst category I and II failures and category II relaps patients from Pakistan. *Int J of Mycobacteriology*. 2012; Vol 1(3): 118-123

Gillespie S.H. Evolution Of Drug Resistance In Mycobacterium Tuberculosis: Clinical And Molecular Perspective. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. 2002; 46 (2): 267-274.

Glaziou P, Charalambos S, Katherine F, Mario R. Global Epidemiology of Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 15:1-17



Grange J.M. The genus Mycobacterium and the Mycobacterium tuberculosis complex. In: Schaaf H.F (Ed). *Tuberculosis A Comprehensive Clinical Reference*, 1st Ed. Elsevier. 2009; p.46-50

Grippi, M. A. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders 5th ed. McGraw-Hill Education. USA. 2015 p. 3971 – 4010.

Ha Jee S, Jonathan E.G, Jaeseong J, Heechoul O, Jonathan M.S. Smoking and Risk of Tuberculosis Incidence, Mortality, and Recurrence in South Korean Men and Women. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 170(2): 1478-1485

Hanecom WA, Abel B, Scriba T.J. Immunological protection against tuberculosis. *SAMJ*. 2007;97:973-7.

Hunter R.L. Tuberculosis as three-act play: A new paradigm for pathogenesis of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016; 97:8-17

Ho Lin. H, Megan M, Ted C, Caroline C, Majid E. Effects of Smoking and Solid-fuel use on COPD, Lung Cancer, and Tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factors, modelling study. *Lancet*. 2008; 372:1473-1478

Hodgson K, Morris J, Bridson T, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2015; 144 : 171–185.

Icksan A.G, Napitupulu M.R, Nawas M.A, Nurwidya F. Chest X-ray findings comparison between multi-drug-resistant Tuberculosis and Drug-sensitive tuberculosis. *J Nat Sci Biol Med*. 2018; 9(1): 42-46.

Jin W dan Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging Microbes and Infections*. 2013; (12) : 1-5.

Koksal D, Unsal E, Poyraz B, Kaya A, Savas H, Sipit T, et al. The value of serum interferon-gamma level in the differential diagnosis of active and inactive pulmonary tuberculosis. *Tuberc Thorax*. 2006; 54(1):17-21.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Petunjuk Teknis Manajemen Terpadu Pengendalian Tuberkulosis Resisten Obat. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta, 2014; p.51,53

Kempker R.R, Kipiani M, Veriko M, Nestani T, Matthew J.M, Henry M.B. Acquired drug resistance in Mycobacterium tuberculosis and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(6): 992-1001

Khader S.A dan Cooper A.M. IL-23 and IL-17 in tuberculosis. *Cytokine*. 2008; (41):79–83.



Lerner T.R, Borel S, Gutierrez M.G. The innate immune response in human tuberculosis. *Cellular Microbiology*. 2015; 17(9): 1277-1285

Li Q, Li J, Tian J, Zhu B, Zhang Y, Yang K, et al. IL-17 and IFN- γ production in peripheral blood following BCG vaccination and Mycobacterium tuberculosis infection in human. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16:2029-2036

Lisdawati V, Puspadari N, Rif'at L, Soekarno T, Melatiwati M, Syamsidar K, et al. Molecular epidemiology study of Mycobacterium tuberculosis and its susceptibility to anti-tuberculosis drugs in Indonesia. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 366.

Liu C.H, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & Molecular Immunology*. 2017; 14: 1-13

Lonnroth K, Williams B.G, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. *Inter J Epidemiol*. 2010; 39(1): 149-155

Lore N.I, Bragonzi A, Cigana C. The IL-17A/IL-17RA Axis In Pulmonary Defence And Immunopathology. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016; (1) :1-9.

Lyadova I. V and Panteleev A. V. Th1 and Th17 Cells in Tuberculosis: Protection, Pathology, and Biomarkers. *Mediators of Inflammation*. 2015: 1-13.

Maderuelo DL. Interferon- γ and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:970-5.

McGrath M, Gey van Pittius N.C, Van Helden P.D, Warren R.M, Warner D.F. Mutation Rate and The Emergence of Drug Resistance in Mycobacterium Tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69(2): 292-302.

Morais-Papini T.F, Alves J.G, Coelho-dos-Reisa, Wendling A.P.B, Antonelli L.R.V, Wowk P.F, et al. Systemic Immunological changes in patients with distinct clinical outcomes during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunobiology*. 2017; 11:1014-1024

Maderuelo DL, 2003. Interferon- γ and Interleukin-10 Gene Polymorphisms in Pulmonary Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 167:970-5

Orme I. Adaptive immunity to mycobacteria. *Curr opin immunol*. 2004; 7: 58 – 61



O'leary S.M, Laura E.G, Frederick J.S, Eva, M.P, Denise T, Mary P, Luke A.J, Joseph K. Cutting Edge: Mycobacterium tuberculosis Induces Aerobic Glycolysis in Human Alveolar Macrophages That is Required for Control of Intracellular Bacillary Replication. *J Immunol* March. 2016; 196(6): 2444-2449.

Parwati I, Alisjahbana B, Apriani L, Soetikno R.D, Ottenhoff T.H, Adri G.M. *et al.* The Journal of Infectious Diseases. 2010; (201) : 553-557.

Pednekar M.S, HakamaM, Heberet J.R, Gupta P.C. Association of body mass index with all cause and causes-specific mortality: findings from a prospective cohort study in Mumbai (Bombay), India. *Inter J Epidemiol.* 2008; 37: 524-35

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 67 tahun 2016. Penanggulangan Tuberkulosis. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. 2016; p.1-61

Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause spesific mortality in 900.000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373: 1083-96)

Raja, A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2004;120: 213-232.

Raviglione M.C. Tuberculosis. In: Kasper D.L(Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Nineteenth Edition. McGraw-Hill Education. New York. 2015; p.1102-1121

Restrepo B.I dan Schlesinger L.S. Impact of diabetes on the natural history of tuberculosis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2014:1-9.

Ronacher K, Djoba-Siawaya J.F. Cytokines in pulmonary tuberculosis. In: Preedy V.R (Eds) *Cytokines.* CRC Press. 2011;p.123-134

Ryu Y.J. Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis: Recent Advances and Diagnosis Algorithms. *Tuberc Resp Dis (Seoul).* 2015; 78(2); 64-71

Salindri A. D, Kipiani M, Russell R, Gandhi N. R, Darchia L, Tukvadze N, *et al.* Diabetes Reduces the Rate of Sputum Culture Conversion in Patients With Newly Diagnosed Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Open Forum Infectious Diseases.* 2016: 1-10.

Schaaf H.S, Anthony P.M, Dheda K. Extensively drug resistant tubercolosis in Africa and South America: Epidemiology, Diagnosis and Management in Adults and Children. *Clin Chest Med.* 2009; 30: 667-683.

Schamberger A.C, Claudia A.S, Nikica M.R, Oliver E. Cigarette smoke alters primary human bronchial epithelial cell differentiaton at the air-liquid interface. *Sci Rep.* 2015; 5 : 63-81.



Sergeev R, Colijn C, Murray M, Cohen T. Modeling the dynamic relationship between HIV and the risk of drug-resistant tuberculosis. *Sci Transl Med.* 2012;4(135): 1-26.

Sharma S.K, Turaga K.K, Balamurugan A, Saha P.K, Pandey R.M *et al.* Clinical and genetic risk factors for the development of multi-drug resistant tuberculosis in non-HIV infected patients at a tertiary care center in India: a case-control study. *Infect Genet E.* 2003; 3(3): 183-188.

Sinaga B.Y.M, Tarigan A.P. The Difference of Interferon Gamma Level in Pulmonary Tuberculosis Patients and Healthy Control in Medan Indonesia. *Respirology.* APSR 2017; 22(S3).

Siregar A.S, Soedarsono. Perubahan Kadar Interleukin 17 Pada Penderita TB Paru BTA Positif Setelah 2 Bulan Pengobatan Anti Tuberkulosis. *Universitas Airlangga Repository.* 2017.

Skold, Markus, Behar S. Role of CD1d restricted NKT cells in microbial immunity. *American society for microbiology: infection and immunity.* 2003; 71(10):5447-5455

Thorson A, Nguyen H, Lars O.L, Chest X-ray Findings in Relation to Gender and Symptoms: A study of Patiens with Smear Positive Tuberculosis in Vietnam. *Scandinavian Journal of Infectious Disease.* 2007; 39: 33-37

Tolossa D, Girmay M, Mengistu L. Community knowledge, attitude, and practices towards tuberculosis in Shinile town, Somali regional state, Eastern Ethiopia: a cross-sectional study. *Public Health.* 2014; 14(804):1-13.

Torrado. E, Cooper. AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010; 21(6):455-62.

Van der Wei N and Peters. Mycobacterium tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells. *Cell. P. J.* 2007;129:1287-98

Vasantha R.M, Sudhakar G, Sridevi S. Natural Resistance Associated Macrophage Protein 1 Polymorphism Susceptibility To Multi Drug Resistance Tuberculosis In South Indian Population: A Case –Control Study. *Int J Cur Res Rev.* 2015; (7): 32-35.

Vasto S, Malavolta M, Pawelec G. Age and immunity. *Immunity & Ageing.* 2006;3(2)

Wang C, Liu CM, Wei LL, Shi LY, Pan ZF, Mao LG, *et al.* A Group of Novel Serum Diagnostic Biomarkers for Multidrug-Resistant Tuberculosis by iTRAQ-2D LC-MS/MS and Solexa Sequencing. *Int J Biol Sci.* 2016; 12(2):246-256.



Woodring J.H, Vandiviere H.M, Fried A.M, Dilon M.L, et al. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1986; 146: 497-506

WHO, 2017. Tuberculosis Fact Sheet 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>

WHO Indonesia, 2017. MDR TB Indonesia Update 2016 <http://www.searo.who.int/indonesia/topics/tb/en/>

Yen Y.F, Yen M.Y, Lin Y.S, Lin Y.P, Shih H.C, Li L.H, Chou P, Ceng C.Y. Smoking Increases Risk of Reccurence after Successful anti-tuberculosis Treatment: a Population based-study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(4): 492-498

Zhdanova S, Scott K, Ogarkov O, Boyarinova G, Alexeeva G, Pholwat S, et al. Primary Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis in 2 Regions, Eastern Siberia, Russian Federation. *Emerging Infectious Diseases.* 2013; 19(10): 1649-1652



Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

LAMPIRAN 2

FORM DATA SUBYEK PENELITIAN

No Subyek : Case/Control

Tanggal Pengisian :

No. Rekam Medik :

Nama :

Umur : th

Jenis Kelamin : P / W

Suku/etnis :

Pekerjaan :

Alamat :

No. Telepon :

Keluhan :

Diabetes Melitus : +/-

Penyakit Ginjal Kronis : +/-

Laboratorium : Darah Lengkap

Kimia Darah :

Gene Expert

Foto toraks :

Diagnosa :

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya

**Lampiran 3****PENJELASAN UNTUK MENGIKUTI PENELITIAN**

1. Kami adalah peserta didik Program Pendidikan Dokter Spesialis Paru (PPDS Paru) Universitas Brawijaya Malang yang bernama dr. Andreas Antonius Surbakti dengan ini meminta anda untuk berpartisipasi dengan sukarela dalam penelitian yang berjudul "Hubungan Antara Kadar INF- γ dan IL-17 Dengan Gambaran Radiologis Pasien Tuberkulosis Paru Sensitif Obat dan Tuberkulosis Paru Resisten Obat Kasus Baru di Malang"
2. Tujuan dari penelitian ini adalah membuktikan adanya perbedaan kadar IFN- γ dan IL-17 dari darah pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat dihubungkan dengan beratnya gambaran foto x-ray dada pada kasus baru. Penelitian ini akan berlangsung selama 6 bulan dan sampel berupa darah tepi sebanyak 3 mL yang akan diambil dengan cara desinfeksi dan aspirasi menggunakan jarum suntik
3. Prosedur pengambilan sampel darah tepi dengan cara ini mungkin menyebabkan rasa nyeri dan memar tetapi anda tidak perlu khawatir karena tidak berbahaya dan dapat diatasi dengan kompres dingin
4. Keuntungan yang anda peroleh dalam keikutsertaan anda adalah anda dapat mengetahui hubungan kadar INF- γ dan IL-17 dengan gambaran radiologis dengan penyakit anda
5. Seandainya anda tidak menyetujui cara ini maka anda boleh tidak mengikuti penelitian ini sama sekali. Untuk itu anda tidak akan dikenai sanksi apapun.
6. Nama dan jati diri anda sebagai partisipan akan tetap dirahasiakan

PENELITI

(dr. Andreas Antonius Surbakti)



LAMPIRAN 4

**PERNYATAAN PERSETUJUAN UNTUK
BERPARTISIPASI DALAM PENELITIAN
(INFORMED CONSENT)**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama :

Usia :

Jenis Kelamin :

Alamat :

1. telah mengerti dan memahami apa yang tercantum dalam lembar penjelasan di atas dan telah dijelaskan oleh peneliti. Dengan ini saya menyatakan bahwa saya secara sukarela bersedia untuk ikut serta menjadi salah satu subjek penelitian yang berjudul “Hubungan Antara Kadar INF- γ dan IL-17 Dengan Gambaran Radiologis Pasien Tuberkulosis Paru Sensitif Obat dan Tuberkulosis Paru Resisten Obat Kasus Baru di Malang”

Malang,, 2018

Peneliti Yang membuat pernyataan

(dr. Andreas Antonius Surbakti)

NIM 13807030001101

(.....)

Saksi 1

Saksi 2

(.....)

(.....)

**Lampiran 3****DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI****RS Dr. SAIFUL ANWAR MALANG****Formulir *Informed Consent*/Surat Persetujuan**

Formulir *informed consent* / persetujuan ini untuk pasien yang berobat ke poli paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang dan diajak untuk berpartisipasi dalam penelitian mengenai hubungan antara kadar INF- γ dan IL-17 dengan gambaran radiologis pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan tuberkulosis paru resisten obat kasus baru di Malang.

BAGIAN I**PEMBUKAAN**

Saya, dr. Andreas Antonius Surbakti, peserta didik Pendidikan Dokter Spesialis Paru (PPDSP) Universitas Brawijaya Malang. Saat ini saya sedang melakukan penelitian mengenai tuberkulosis paru yang banyak didapatkan di masyarakat.

Saya akan memberikan informasi dan mengajak Bapak/Ibu untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Bapak/Ibu tidak harus memutuskan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini saat ini juga. Sebelum memutuskan, Bapak/Ibu dapat berembuk/berkonsultasi dengan orang lain.



Mungkin ada beberapa kata atau kalimat yang tidak Bapak/Ibu pahami. Bila hal tersebut terjadi, Bapak/Ibu dapat bertanya kepada saya dan saya akan memberikan penjelasan.

TUJUAN

Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui adanya perbedaan kadar IFN- γ dan IL-17 dari darah pasien tuberkulosis paru sensitif obat dan resisten obat dihubungkan dengan beratnya gambaran foto x-ray dada pada kasus baru.

INTERVENSI PENELITIAN

Tidak dilakukan intervensi pada penelitian ini.

PEMILIHAN PARTISIPAN

Partisipan dalam penelitian ini adalah semua penderita tuberkulosis paru dan tuberkulosis paru resisten obat yang berusia 14 sampai 70 tahun dan tetap menggunakan terapi medikamentosa standar dari poli paru yang berobat ke poli paru RSSA Malang.

JENIS PARTISIPASI

Partisipasi dalam penelitian ini bersifat sukarela. Merupakan pilihan bagi pasien untuk ikut atau tidak dalam penelitian ini. Bila pasien memilih untuk tidak mengikuti dalam penelitian ini semua pelayanan kesehatan akan tetap diberikan sesuai dengan pedoman.



PROSEDUR DAN PROTOKOL

Prosedur pengambilan sampel berupa darah tepi sebanyak 3 mL yang akan diambil dengan cara desinfeksi dan aspirasi menggunakan jarum suntik

DESKRIPSI PROSES PENELITIAN

Setelah terbukti pasien tuberkulosis paru dan tuberkulosis paru resisten obat dan bersedia mengikuti penelitian, pasien akan saya lakukan pengambilan darah sebanyak 3 cc untuk pemeriksaan kadar IFN- γ dan IL-17 dari darah pasien.

Sampel darah tersebut akan kami analisa di laboratorium Biologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

LAMA PENELITIAN

Penelitian berlangsung selama 6 bulan. Selama masa penelitian pasien hanya perlu datang satu kali saja untuk diambil sampel darah tepi.

EFEK SAMPING

Tidak ada efek samping dalam penelitian ini. Prosedur pengambilan sampel darah tepi dengan cara ini mungkin menyebabkan rasa nyeri dan memar tetapi anda tidak perlu khawatir karena tidak berbahaya dan dapat diatasi dengan kompres dingin.

KEUNTUNGAN

Keuntungan yang anda peroleh dalam keikutsertaan dalam penelitian ini adalah anda dapat mengetahui kadar IFN- γ dan IL-17 dari darah anda dan hubungannya dengan penyakit anda



DATA DAN HASIL PENELITIAN

Semua informasi tentang pasien dalam penelitian akan menjadi rahasia antara peneliti dengan pasien. Pihak peneliti tidak akan membocorkan penyakit pasien.

Hasil penelitian akan diinformasikan kepada pasien. Hasil penelitian juga akan dipublikasikan secara luas sebagai sumber penelitian selanjutnya. Dalam publikasi tersebut data pasien / sampel penelitian akan dirahasiakan atau tidak ikut dipublikasikan.

KOMPENSASI

Setiap subjek penelitian akan mendapatkan kompensasi yang sesuai dengan pengorbanannya, berupa penggantian biaya transportasi untuk kontrol ke Poliklinik Paru RSSA.



LAMPIRAN 5

RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr SAIFUL ANWAR MALANG

Jl. Jaks Agung Suprpto No.2 Malang
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN
TERAKREDITASI KARS VERSI 2012 TINGKAT PARIPURNA

RSSA

☆☆☆☆☆
24 Februari 2015 s.d. 23 Februari 2018
Jl. Jaks Agung Suprpto No.2 MALANG 65111
Telp. (0341) 362101, Fax. (0341) 369384
E-mail : staf-rsu-drsaifulanwar@jatimprov.go.id
Website : www.rsusaifulanwar.jatimprov.go.id

KETERANGAN KELAIKAN ETIK
PELAKSANAAN PENELITIAN

("ETHICAL CLEARANCE")

No: 400/56/K.3/302 /2018

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN RSUD Dr SAIFUL ANWAR MALANG, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

JUDUL : HUBUNGAN KADAR IFN- γ DAN IL-17 DENGAN GAMBARAN RADIOLOGIS PASIEN TUBERKULOSIS PARU SENSITIF OBAT DAN RESISTEN OBAT

PENELITI UTAMA : dr. Andreas A. Surbakti

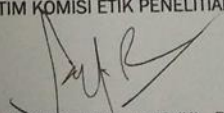
UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN

RSUD Dr Saiful Anwar Malang

DINYATAKAN LAIK ETIK

MALANG, 11 April 2018

KETUA TIM KOMISI ETIK PENELITIAN


dr. MOHAMMAD SAIFUR ROHMAN, SpJP (K), PhD



Lampiran 7. Analisis Data Statistik

Resistensi * Batuk Crosstabulation

			Batuk		Total
			Ya	Tidak	
Resistensi	RO	Count	24	3	27
		Expected Count	24.8	2.2	27.0
		% within Resistensi	88.9%	11.1%	100.0%
	SO	Count	21	1	22
		Expected Count	20.2	1.8	22.0
		% within Resistensi	95.5%	4.5%	100.0%
Total	Count	45	4	49	
	Expected Count	45.0	4.0	49.0	
	% within Resistensi	91.8%	8.2%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.697 ^a	1	.404		
Continuity Correction ^b	.096	1	.756		
Likelihood Ratio	.736	1	.391		
Fisher's Exact Test				.617	.387
Linear-by-Linear Association	.683	1	.409		
N of Valid Cases	49				

Resistensi * Batuk_darah Crosstabulation

			Batuk_darah		Total
			Ya	Tidak	
Resistensi	RO	Count	7	20	27
		Expected Count	8.3	18.7	27.0
		% within Resistensi	25.9%	74.1%	100.0%
	SO	Count	8	14	22
		Expected Count	6.7	15.3	22.0
		% within Resistensi	36.4%	63.6%	100.0%
Total	Count	15	34	49	
	Expected Count	15.0	34.0	49.0	
	% within Resistensi	30.6%	69.4%	100.0%	



Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.622 ^a	1	.430		
Continuity Correction ^b	.227	1	.633		
Likelihood Ratio	.620	1	.431		
Fisher's Exact Test				.538	.316
Linear-by-Linear Association	.609	1	.435		
N of Valid Cases	49				

Resistensi * Sesak Crosstabulation

		Sesak			
		Ya	Tidak	Total	
Resistensi	RO	Count	14	13	27
		Expected Count	15.4	11.6	27.0
		% within Resistensi	51.9%	48.1%	100.0%
SO	Count	14	8	22	
		Expected Count	12.6	9.4	22.0
		% within Resistensi	63.6%	36.4%	100.0%
Total	Count	28	21	49	
		Expected Count	28.0	21.0	49.0
		% within Resistensi	57.1%	42.9%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.687 ^a	1	.407		
Continuity Correction ^b	.290	1	.590		
Likelihood Ratio	.691	1	.406		
Fisher's Exact Test				.563	.296
Linear-by-Linear Association	.673	1	.412		
N of Valid Cases	49				

Chi-Square Tests



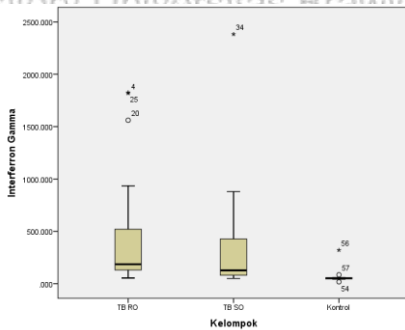
Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

	Value	Df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	2.291 ^a	2	.318
Likelihood Ratio	2.301	2	.316
Linear-by-Linear Association	1.162	1	.281
N of Valid Cases	49		

Kadar IFN-G Pada Tiap Kelompok:



Test Statistics^a

	Interferon Gamma
Mann-Whitney U	21.000
Wilcoxon W	66.000
Z	-3.672
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^b

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Interleukin 17 TB RO	.189	27	.015	.841	27	.001
Interleukin 17 TB SO	.224	22	.006	.781	22	.000
Interleukin 17 Kontrol	.204	9	.200 [*]	.919	9	.381

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Interleukin 17 the same across categories of Kelompok.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.000	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya

Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya
 Repository Universitas Brawijaya



Test Statistics^a

Interleukin 17	
Mann-Whitney U	253.000
Wilcoxon W	506.000
Z	-.885
Asymp. Sig. (2-tailed)	.376

Test Statistics^a

Interleukin 17	
Mann-Whitney U	12.500
Wilcoxon W	57.500
Z	-3.983
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000 ^b

Tests of Normality

Kelompok	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rasio INF IL TB RO	.306	27	.000	.631	27	.000
TB SO	.304	22	.000	.561	22	.000
Kontrol	.363	9	.001	.613	9	.000

Hypothesis Test Summary

Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
The distribution of Rasio INF IL is the same across categories of Kelompok.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.054	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.



Tests of Normality

CXR	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
INF-G RO_Minimal	.260	2	.			
RO_moderate	.183	3	.	.999	3	.932
RO_Far Advance	.300	22	.000	.711	22	.000
SO_Minimal	.260	2	.			
SO_moderate	.335	6	.034	.695	6	.006
SO_Far Advace	.356	14	.000	.679	14	.000

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of INF-G is the same across categories of CXR.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.295	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Tests of Normality

CXR	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
IL-17 RO_Minimal	.260	2	.			
RO_moderate	.238	3	.	.976	3	.701
RO_Far Advance	.219	22	.007	.817	22	.001
SO_Minimal	.260	2	.			
SO_moderate	.186	6	.200*	.916	6	.477
SO_Far Advace	.208	14	.102	.743	14	.001

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of IL-17 is the same across categories of CXR.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.171	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.



Tests of Normality

CXR	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Rasio						
RO_Minimal	.260	2	.			
RO_moderate	.341	3	.	.848	3	.234
RO_Far Advance	.309	22	.000	.669	22	.000
SO_Minimal	.260	2	.			
SO_moderate	.361	6	.014	.643	6	.001
SO_Far Advace	.358	14	.000	.662	14	.000

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distribution of Rasio is the same across categories of CXR.	Independent-Samples Kruskal-Wallis Test	.579	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

Uji Korelasi Spearman Parameter terhadap gambaran foto toraks pada TB RO:

Correlations

		IL-17	Scoring_CXR	INF-G	
Spearman's rho	IL-17	Correlation Coefficient	1.000	-.296	.224
		Sig. (2-tailed)	.	.134	.260
		N	27	27	27
Scoring_CXR		Correlation Coefficient	-.296	1.000	.153
		Sig. (2-tailed)	.134	.	.445
		N	27	27	27
INF-G		Correlation Coefficient	.224	.153	1.000
		Sig. (2-tailed)	.260	.445	.
		N	27	27	27
Rasio		Correlation Coefficient	-.252	.307	.844**
		Sig. (2-tailed)	.205	.120	.000
		N	27	27	27



Uji Korelasi Spearman Parameter terhadap gambaran foto toraks pada TB SO:

Correlations

		IL-17	Scoring_CXR	INF-G	
Spearman's rho	IL-17	Correlation Coefficient	1.000	-.298	-.110
		Sig. (2-tailed)	.	.178	.626
		N	22	22	22
Scoring_CXR	Scoring_CXR	Correlation Coefficient	-.298	1.000	-.117
		Sig. (2-tailed)	.178	.	.604
		N	22	22	22
INF-G	INF-G	Correlation Coefficient	-.110	-.117	1.000
		Sig. (2-tailed)	.626	.604	.
		N	22	22	22
Rasio	Rasio	Correlation Coefficient	-.439*	-.011	.905**
		Sig. (2-tailed)	.041	.963	.000
		N	22	22	22