



KARYA AKHIR

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-17 (IL-17) DAN TRANSFORMING
GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) SERUM PADA TUBERKULOSIS
AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT**

***ANALYSIS OF SERUM INTERLEUKIN-17 (IL-17) AND
TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) LEVELS IN
ACTIVE, LATENT TUBERCULOSIS AND HEALTHY CONTROLS***

FAUZIAH



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2023**



**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-17 (IL-17) DAN TRANSFORMING
GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) SERUM PADA TUBERKULOSIS
AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

FAUZIAH

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



TESIS

S KADAR INTERLEUKIN-17 (IL-17) DAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT

Disusun dan diajukan oleh:

FAUZIAH

NIM: C085192005

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Oktober 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 19670524 199803 2 001

dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Prof.Dr.dr.Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680530 199603 2 001



Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Fauziah

Nomor Pokok : C085192005

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 Oktober 2023

Yang menyatakan,

Fauziah



Ucapan Terima Kasih

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas kasih ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-17 (IL-17) DAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Arif Santoso, Sp.P (K), Ph.D sebagai Anggota Tim Penilai dan Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga ujian akhir penelitian ini.

Penullis juga ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya, kepada :

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm.Prof.dr.Hardjoeno, Sp.PK(K) yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK UNHAS.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp,PK(K), dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland D.N Pakasi, Sp.PK(K) yang senantiasa mendukung, mendidik, serta membimbing dengan penuh kesabaran, ketulusan hati dan memberi nasehat selama penulis menjalani pendidikan.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), M.Kes, guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama penulis menjalani pendidikan.
4. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik, dr. Ulung Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D, guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan



- memberikan arahan serta motivasi kepada penulis baik dalam menyelesaikan karya akhir dan selama menjalani pendidikan ini.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K), Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberi arahan, nasehat, semangat dan motivasi kepada penulis.
 6. Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS periode tahun 2017-2022, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K), yang senantiasa memberi bimbingan, arahan, nasehat dan semangat, serta mendorong penulis agar lebih maju.
 7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS dr. Raehana Samad, M.Kes, Sp.PK(K), guru yang bijaksana, senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis.
 8. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi FK UNHAS periode 2018-2021, Dr. dr. Rachmawati Adiputri Muhiddin, Sp.PK(K) yang senantiasa mendampingi, memberi bimbingan, nasehat dan semangat, serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.
 9. Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, Sp.PK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat serta memotivasi penulis sampai pada penyusunan karya akhir ini.
 10. Dr. dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K), guru sekaligus Tim Penilai penelitian yang telah memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
 11. Pembimbing Metodologi Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing penulis dalam bidang metode penelitian dan statistik selama penyusunan tesis ini.
 12. dr. Arif Santoso, Sp.P (K), Ph.D selaku Tim Penilai penelitian yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan saran-sarannya dalam penyempurnaan karya akhir ini.
 13. Dokter Pembimbing Akademik penulis, dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K) senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat, serta motivasi selama penulis menjalani pendidikan.



14. Semua Guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
15. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
16. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RSUD Labuang Baji Sulawesi Selatan, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak beserta staf dan Direktur RSUD Siwa beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
17. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
18. Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi subjek dalam penelitian ini.
19. Staf Laboratorium Balai Besar Kesehatan Paru Makassar
20. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya kepada teman-teman seangkatan Kreatinin: dr. Verliyanti, dr. Agnes Theresia Motulo, dr. Budi Parabang, dr. Nurul Afiah, dr. Ellen Kurniawati Tungka, dr. Wihelmina Yuliana Beatrix Madjar, dr. Nefie Ilona Nuruedr. Nanda Amelia dan dr. Linda Mayliana, yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
21. Teman-teman sejawat PPDS, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
22. Tim Admin Program Studi Ilmu Patologi Klinik, Nurilawati, SKM, Bela Safira, Andi Rezky Nabila, SH dan Indriaty S. Launtina, S.Si atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.



23. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih saya kepada kedua orang tua saya tercinta, Bapak Fathul Hadi, SH dan Ibu Onny Sahara SH atas doa, perhatian, pengorbanan, dan kasih sayang yang senantiasa mengiringi langkah penulis.

Terima kasih kepada kedua adik saya Fadli, SE dan Fahira SE, serta keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril dan materiil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula, perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf setulus-tulusnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama masa pendidikan sampai selesainya tesis ini. Penulis berharap tesis ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang.

Makassar, Oktober 2023

Fauziah



ABSTRAK

Fauziah. ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-17 (IL-17) DAN TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) SERUM PADA TUBERKULOSIS AKTIF, TUBERKULOSIS LATEN DAN KONTROL SEHAT (dibimbing oleh Irda Handayani dan Ulang Bahrin)

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit menular dengan tingkat kematian yang tinggi di seluruh dunia, terutama di negara-negara berkembang. Tuberkulosis laten didefinisikan sebagai keberadaan *Mycobacterium tuberculosis* dalam tubuh host yang terinfeksi tanpa menyebabkan penyakit. Interleukin 17 dan TGF- β adalah sitokin yang berperan dalam mekanisme imunitas tuberkulosis.

Penelitian dengan desain cross sectional ini menggunakan 81 orang yang terdiri dari 30 orang (37%) TB aktif, 25 orang (30,8%) TB laten, dan 26 orang (32,1%) kontrol sehat. Kadar Interleukin -17 dan TGF- β serum diperiksa dengan menggunakan alat metode ELISA dan seluruh data yang diperoleh diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian diperoleh bahwa Kadar IL-17 serum ditemukan lebih tinggi pada kelompok TB Paru laten dibandingkan dengan TB Paru aktif dan kontrol sehat. Kadar IL-17 serum pada TB paru aktif dan kontrol sehat didapatkan tidak ada perbedaan bermakna. Kadar TGF- β ditemukan lebih tinggi pada kelompok TB Paru aktif dibandingkan dengan TB Paru laten dan kontrol sehat.

Kata kunci : *Mycobacterium tuberculosis*, Tuberkulosis aktif, TGF- β



Fauziah. ANALYSIS OF SERUM INTERLEUKIN-17 (IL-17) AND TRANSFORMING GROWTH FACTOR-BETA (TGF- β) ACTIVE TUBERCULOSIS, PATENT TUBERCULOSIS AND HEALTHY CONTROLS (supervised by Irda Handayani and Uleng Bahrn)

Tuberculosis (TB) is an infectious disease with a high mortality rate worldwide, especially in developing countries. Latent tuberculosis is defined as the presence of *Mycobacterium tuberculosis* in the body of an infected host without causing disease. Interleukin 17 and TGF- β are cytokines that play a role in the mechanism of tuberculosis immunity.

This cross-sectional study used 81 people consisting of 30 people (37%) active TB, 25 people (30.8%) latent TB, and 26 people (32.1%) healthy controls. Serum levels of Interleukin -17 and TGF- β were examined using the ELISA method and all data obtained were processed using appropriate statistical methods.

The results showed that serum IL-17 levels were found to be higher in the latent tuberculosis infection group compared to active tuberculosis and healthy controls. Serum IL-17 levels in active tuberculosis and healthy controls were found to have no significant difference. TGF- β levels were found to be higher in the active tuberculosis group compared to latent tuberculosis infection and healthy controls.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, *Active tuberculosis*, *TGF- β*



DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum	3
2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Tuberkulosis.....	5
2.1.1. Definisi.....	5
2.1.2. Epidemiologi	5
2.1.3. Patogenesis	6
2.1.4. Diagnosis	8
2.2. Infeksi Tuberkulosis Laten	12
2.3. Interleukin-17	13
2.3.1. Definisi dan struktur	15
2.3.2. Peranan interleukin-17 pada tuberkulosis.....	16
2.4. TGF- β	18
2.5. Kerangka Teori.....	20
2.6. Kerangka Konsep.....	21
BAB III. METODE PENELITIAN	22
3.1. Desain Penelitian	22
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	22
3.2.1. Tempat Penelitian	22
3.2.2. Waktu Penelitian	22



3.3. Populasi Penelitian	22
3.4. Sampel dan cara Pemilihan Sampel	22
3.5. Perkiraan Besar Sampel.....	22
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	23
1. Kriteria Inklusi	23
2. Kriteria Eksklusi	23
3.7. Izin subjek Penelitian	23
3.8. Cara Kerja	23
3.9. Prosedur Tes <i>Interferon Gamma Release Assay</i>	25
1. Persiapan Sampel	25
2. Alat Dan Bahan	25
3. Persiapan Reagen	26
4. Prinsip Tes	27
5. Cara Kerja	28
6. Nilai Rujukan	29
3.10. Prosedur Tes human IL-17	29
1. Persiapan Sampel	29
2. Alat.....	29
3. Bahan.....	29
4. Persiapan Reagen	29
5. Prinsip Tes	30
6. Cara Kerja	31
7. Penentuan kadar IL-17	32
3.11. Prosedur Tes TGF- β	32
3.12. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	33
3.13. Metode Analisis	34
3.14. Skema Alur Penelitian	35
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1. Hasil	36
4.2 Pembahasan.....	38
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....	41
5.1. Kesimpulan	41
5.2. Saran	41
DAFTAR PUSTAKA	42



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Interpretasi Hasil <i>Tuberculin Skin Test</i>	10
Tabel 2. Perbedaan Infeksi Tuberkulosis Laten dan Penyakit Infeksi.....	14
Tabel 3. Persiapan konjugat	27
Tabel 4. Nilai rujukan dan interpretasi hasil.....	29
Tabel 5. Karakteristik Subjek Penelitian	36
Tabel 6 Perbandingan Kadar IL-17 Serum Antara Kelompok.....	37
Tabel 7. Perbandingan Kadar IL-17 pada TB Aktif, TB Laten, dan Kontrol Sehat	38
Tabel 8. Perbandingan Kadar TGF- β Serum Antara Kelompok.....	39



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 1. Mycobacterium tuberculosis.....	6
Gambar 2 Respon Imun terhadap <i>Micobacterium tuberculosis</i>	10
Gambar 3. Kaskade Pelayanan Infeksi Laten Tuberkulosis	19
Gambar 4. Struktur Intereukin 17	20
Gambar 5. Peran IL-17 pada Tuberkulosis	21
Gambar 6. Pembuatan standar <i>diluent</i>	33
Gambar 7. Pengenceran Larutan Standar	37



DAFTAR SINGKATAN

HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BBKPM	: Balai Besar Kesehatan Paru Makassar
BCG MTB	: <i>Bacillus Calmette-Guerin Mycobacterium Tuberculosis</i>
BP4	: Balai Pengobatan Penyakit Paru - Paru
BTA	: Bakteri Tahan Asam
CD	: <i>Cluster Of Differentiation</i>
CFP-10	: Culture Filtrate Protein-10
CR3	: <i>Complement Receptors 3</i>
CT-SCAN	: <i>Computerized Tomography- scan</i>
DC-SIGN	: <i>Dendritic Cell-Specific Intercellular</i>
DM	: Diabetes Mellitus
DTH	: <i>Delayed Type Hypersensitivity</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ESAT-6	: <i>Early Secreted Antigenic Tuberculosis-6</i>
FOXP3	: <i>forkhead box protein 3</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte macrophage-colony stimulating factor</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency Virus</i>
HUM-RC	: <i>Hasanuddin University Medical – Research Center</i>
ICT	: Immunokromatografi
IFN- γ	: <i>Interferon Gama</i>
IL	: interleukin
ITBL	: Infeksi Laten Tuberkulosis
KEMENKES	: Kementerian Kesehatan



LAM	: <i>Lipoarabinomannan</i>
LPS	: Lipopolisakarida
MCH	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MGIT	: <i>Mycobacterium Growth Indicator Tube</i>
MMR	: <i>Macrophag Mannose Receptors</i>
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleat t Acid</i>
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PPD	: <i>Purified Protein Derevative</i>
PMBC	: Peripheral Blood Mononuclear Cells
PCR	: Polimerase Chain Reaction
QFT-GIT	: <i>QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay</i>
TB	: Tuberkulosis
TCM	: Tes Cepat Molekular
Th	: T helper
TLR	: <i>Toll Like receptors</i>
TNF-α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TST	: <i>Tuberculin Skin Test</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyakit menular dengan tingkat kematian yang tinggi di seluruh dunia, terutama di negara-negara berkembang. Berdasarkan *Global TB Report* tahun 2022, Indonesia menempati urutan kedua di dunia yang memiliki beban kasus TBC tertinggi, setelah India. *World Health Organisation* (WHO) melaporkan estimasi jumlah orang terdiagnosis TB tahun 2021 secara global sebanyak 10,6 juta kasus atau naik sekitar 600.000 kasus dari tahun 2020, dari jumlah kasus tersebut, terdapat 6,4 juta (60,3%) orang yang telah dilaporkan dan menjalani pengobatan dan 4,2 juta (39,7%) orang lainnya belum ditemukan/didiagnosis dan dilaporkan. Angka kematian akibat TB di Indonesia mencapai 150.000 kasus, naik 60% dari tahun 2020 yang sebanyak 93.000 kasus kematian akibat TB, dengan tingkat kematian sebesar 55 per 100.000 penduduk (WHO, 2022).

Tuberkulosis adalah infeksi kronis yang didapat dengan inhalasi droplet yang terinfeksi dari pasien dengan TB aktif. Jumlah basil yang berbeda untuk menimbulkan infeksi bergantung genetika populasi, daerah, strain *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang berbeda, virulensi, jumlah bakteri, dan respon imun *host*. Paparan Mtb dan respon *host* menghasilkan manifestasi klinis yang berbeda yaitu asimptomatik selama sterilisasi infeksi atau infeksi TB laten dan simptomatik sebagai manifestasi penyakit TB aktif. Sebagian besar individu mampu mengembangkan respon imun yang dimediasi sel yang efektif untuk mengendalikan tahap infeksi, sementara 10% individu yang terpapar mengalami perlindungan kekebalan selama hidup mereka dan dapat mengembangkan penyakit klinis baik sebagai infeksi primer atau reaktivasi (Wu et al., 2017)

Tuberkulosis laten didefinisikan sebagai keberadaan *Mtb* dalam tubuh *host* yang terinfeksi tanpa menyebabkan penyakit. Tuberkulosis laten dapat dipertahankan seumur hidup kecuali terjadi ketidakseimbangan imunologi antara *host* dan patogen yang mengakibatkan reaktivasi MTB. Respon imun adaptif yang dimediasi oleh sel T *Cluster of Differentiation 4* (CD4+) dan sel T *Cluster of Differentiation 8* (CD8+), serta sitokin T helper (Th)1 yang ditandai dengan



produksi Interferon- γ (IFN- γ) dikaitkan dengan prognosis yang baik dan berperan penting dalam melawan perkembangan infeksi TB. Namun, sel Th1 (terutama sel CD4⁺ yang memproduksi IFN- γ) saja tidak mampu mengendalikan infeksi dan faktor lain, termasuk sel Th2, sel Th17 dan sel T regulator (sel Treg) juga terlibat dalam perkembangan infeksi TB. (Xu et al., 2016)

Sel Th17 yang memproduksi Interleukin-17 (IL-17) telah diidentifikasi sebagai subset sel T CD4⁺ yang berbeda dari subset Th1 dan Th2, sel Th17 memiliki fungsi proinflamasi yang signifikan melalui produksi sitokin IL-17 dan IL-17F. Sel Th17 telah dilaporkan memainkan peran sentral, tidak hanya dalam perkembangan penyakit autoimun dan inflamasi tetapi juga dalam perlindungan terhadap patogen intraseluler. Sel Th17 adalah antagonis sitokin Th1 dan Th2 seperti IL-12, IFN- γ , dan IL-4. Diferensiasi sel Th17 dari sel T naif dikendalikan oleh faktor transkripsi spesifik Retinoic Acid-Related Orphan Receptor- γ t (ROR- γ t) dan ROR- α . Efek ini disebabkan IL-21 yang dipicu oleh *transforming growth factor beta* (TGF- β), IL-6, and IL-23. IL-23 memiliki peran kunci dalam induksi IL-17 yang memproduksi sel T CD4⁺ spesifik antigen (Th17). Interleukin-17 mampu meningkatkan konsentrasi kemokin seperti CXCL9, 10, dan 11, yang merekrut sel IFN- γ ke lokasi inflamasi. *Paidipally et al* melaporkan bahwa IL-23 berkontribusi pada produksi IL-17 yang diinduksi oleh Mtb oleh sel CD4⁺ dari reaksi tuberculin (Heidarnezhad et al., n.d.).

Tinjauan sistematis ini menunjukkan produksi IL-17 cenderung lebih tinggi pada TB laten dibandingkan TB aktif, lebih tinggi daripada IFN- γ dan IL-4 yang menunjukkan bahwa IL-17 dapat memberikan perlindungan independen dibandingkan IFN- γ terhadap Mtb yang diverifikasi dengan deteksi IL-17 dan IFN- γ mRNA pada TB laten dan TB aktif. *Stern et al* menunjukkan bahwa mRNA IL-17 yang lebih tinggi terdeteksi pada *Peripheral Blood Mononuclear Cells* (PBMC) TB laten dibandingkan TB aktif dengan stimulasi oleh *Purified Protein Derivative* (PPD), sementara tidak ada perbedaan yang signifikan untuk IFN- γ .

Transforming growth factor beta (TGF- β) adalah sitokin yang diproduksi oleh sel T, sel B, dan sel myeloid. Sitokin ini terlibat dalam penekanan respons sel T, penonaktifan makrofag, dan inisiasi cedera jaringan. Monosit meningkatkan produksi TGF- β pada pasien TB aktif, selain itu TGF- β juga meningkat pada infeksi HIV disertai TB paru yang menunjukkan peran sitokin ini dalam perkembangan TB. Penelitian *Seyedhosseini et al* melaporkan bahwa TGF- β



meningkat secara signifikan di antara pasien yang baru didiagnosis TB dengan sensitivitas yang cukup tinggi dan spesifisitas yang dapat diterima. (Seyedhosseini et al., 2019).

Penelitian terkait dengan kadar IL-17 dan TGF- β serum pada penderita tuberkulosis aktif, tuberkulosis laten, dan kontrol sehat sepengetahuan peneliti masih jarang dilakukan di Indonesia termasuk di Kota Makassar, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah tersebut diatas, maka dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar IL17 dan TGF- β pada TB aktif, TB laten, dan kontrol sehat?
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar IL-17 dan TGF- β dengan kejadian TB aktif, TB laten dan kontrol sehat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum
Diketuinya hubungan antara kadar IL-17 dan TGF- β dengan TB aktif, TB laten dan kontrol sehat.
2. Tujuan Khusus
 - a. Diketuinya kadar IL-17 serum pada TB aktif, TB laten dan kontrol sehat
 - b. Diketuinya kadar TGF- β serum pada TB aktif, TB laten dan kontrol sehat
 - c. Diketuinya hubungan kadar IL-17 dan TGF- β serum pada TB aktif, TB laten dan kontrol sehat.

1.4 Hipotesis

Kadar IL-17 lebih tinggi pada TB laten dibandingkan dengan TB aktif

Kadar TGF- β pada TB aktif lebih tinggi dibandingkan dengan TB laten

1.5 Manfaat Penelitian

1. Aspek Ilmiah
Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan rujukan



untuk peneliti selanjutnya tentang perjalanan TB laten menjadi TB aktif.

2. Aplikasi Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kadar IL-17 dan TGF- β sebagai penanda diagnosis dini pada TB aktif dan TB laten.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Definisi

Tuberkulosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Penyebaran TB dapat melalui udara dalam bentuk droplet. *Mycobacterium tuberculosis* termasuk kedalam kelompok bakteri obligat aerob, berbentuk batang dengan ukuran panjang 1 - 4 mm dan tebal 0,3 - 0,6 mm. Kandungan lipid pada MTB membuat bakteri memiliki kemampuan bertahan dalam kondisi asam serta tahan terhadap zat kimia dan faktor fisik (Levinson, n.d. 2016).



Gambar 1. *Mycobacterium tuberculosis* dengan penawaran Ziehl
Neelsen (Levinson, n.d. 2016)

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan Global TB Report 2018, diperkirakan di Indonesia pada tahun 2017 terdapat 842.000 kasus TB baru (319 per 100.000 penduduk) dan kematian karena TB sebesar 116.400 (44 per 100.000 penduduk) termasuk pada TB-HIV positif. Angka notifikasi kasus (case notification rate/CNR) dari semua kasus dilaporkan sebanyak 171 per 100.000 penduduk. Secara nasional diperkirakan insidens TB HIV sebesar 36.000 kasus (14 per 100.000 penduduk). Jumlah kasus TB-Resisten Obat (RO) diperkirakan sebanyak 12.000 kasus (diantara pasien TB paru yang ternotifikasi) yang berasal dari 2.4% kasus baru dan 13% kasus pengobatan ulang. Pada tahun 2017, angka



kematian akibat tuberkulosis adalah 40/100.000 populasi (tanpa TB-HIV) dan 3,6 per 100.000 penduduk (termasuk TB-HIV). Jumlah penderita TB Paru BTA Positif di Sulawesi Selatan pada tahun 2014 masih tinggi yaitu 8.859 kasus. Berdasarkan seluruh Kabupaten/Kota se-Sulawesi Selatan, Kota Makassar menduduki peringkat pertama dengan jumlah penderita TB Paru BTA Positif sebanyak 1.866 kasus, menyusul Kabupaten Gowa sebanyak 722 kasus dan Kabupaten Bone sebanyak 587 kasus (Dinkes Provinsi Sulsel, 2014)

2.1.3 Patogenesis

Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan yang terdiri dari *innate immunity* dan *adaptive immunity* terhadap mikroorganisme patogen. Kekebalan terhadap Mtb oleh innate immunity dimediasi oleh neutrofil, makrofag, sel NK, dan sel T $\gamma\delta$, sedangkan sistem imun adaptif dimediasi oleh sel limfosit T dan sel B (Yudhawati & Prasanta, 2020)

Basil tuberkulosis yang masuk melalui saluran udara akan menuju jaringan paru-paru, molekul mikroorganism yang disebut *Pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) akan diidentifikasi melalui *Pattern Recognition Receptor* (PRR) yang akan mengaktifkan sistem imun. Innate immunity adalah pertahanan awal terhadap Mtb, jika gagal maka basil TB akan menyebar melalui makrofag ke limfonodus dan hematogen ke organ (Yudhawati & Prasanta, 2020).

Pada tahap selanjutnya (setelah 4 sampai 8 minggu infeksi) akan terjadi aktivasi limfosit T untuk membentuk respon imun spesifik (adaptive immune) melalui mekanism *Cell Mediated Immunity* (CMI) yang akan menyebabkan meningkatnya kemampuan makrofag untuk membunuh kuman melalui pembentukan tuberkel, terhambatnya penyebaran kuman lebih lanjut, serta timbulnya respon *Delayed Type Hipersensitifity* (DTH)(Wu et al., 2017).

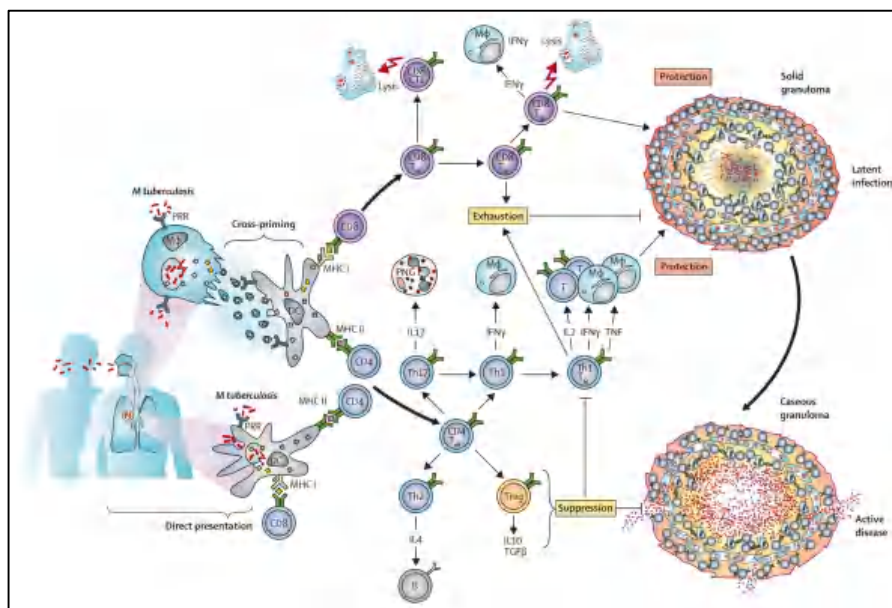
Makrofag yang teraktivasi dapat membunuh dan menghambat basil. Makrofag juga dapat berperan sebagai Antigen Presenting Cell (APC), di mana MTB dalam makrofag akan dipresentasikan ke sel limfosit T CD4 melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II. Sel Th1 kemudian mengeluarkan IFN γ yang mengaktivasi makrofag sehingga dapat menghancurkan basil yang telah difagosit. Jika basil tetap hidup dan melepaskan antigennya ke sitoplasma, maka akan menstimulasi sel T CD8



melalui MHC kelas I. Sel CD8 sitolitik kemudian akan melisis makrofag. (Yudhawati & Prasanta, 2020)

Terbentuknya respon DTH ditandai dengan adanya nekrosis kaseosa pada granuloma dan secara klinis penderita akan memberikan hasil reaksi positif dengan penyuntikan tuberkulin intradermal. Aktivasi limfosit T yang ditandai dengan adanya respons CMI dan DTH merupakan manifestasi dari *adaptive immunity*. Respons CMI akan menentukan apakah infeksi akan terhenti disini atau akan semakin berlanjut. Respons yang adekuat menyebabkan infeksi akan menghilang secara permanen dan granuloma akan menyembuh dengan meninggalkan lesi fibrotik atau kalsifikasi. Tetapi bila respon CMI tidak adekuat, maka akan timbul respon DTH yang mempunyai efek merugikan karena dapat menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan. Pada sebagian besar pasien walaupun jumlah kuman *Mycobacterium* yang viable akan berkurang secara bertahap namun sebagian kecil akan tetap hidup di dalam makrofag dan mengalami dorman (Chee et al., 2013)

Adaptive immunity oleh sel T adalah mediator utama imunitas terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Sel T terdiri dari limfosit T helper disebut CD4+, yang mencakup 65% limfosit T darah tepi. Sebagian kecil lainnya (35%) adalah limfosit T sitotoksik disebut CD8. Sel T Helper (CD4) berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel T helper 1 (Th1) dan sel T helper 2 (Th2). Subset sel T tidak dapat dibedakan secara morfologis, tetapi dapat dibedakan dari sitokin berbeda yang dihasilkannya. Sel Th1 menghasilkan sitokin tipe 1, termasuk IL-2, IL-12, IFN- γ , dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Sitokin yang dilepaskan oleh Th1 merupakan aktivator yang efektif untuk menghasilkan respons imun seluler. Sel Th2 membuat dan melepaskan sitokin tipe 2 termasuk IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, dan IL-10. Sitokin tipe 2 menghambat proliferasi sel Th1, sedangkan sitokin tipe 1 menghambat produksi dan pelepasan sitokin tipe 2 (Yudhawati & Prasanta, 2020)



Gambar 2. Respon Imun terhadap *Micobacterium tuberculosis*
 (Kaufmann, 2010)

2.1.4 Diagnosis

Diagnosis TB ditegakan berdasarkan gejala klinik, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi.

A. Gejala Klinik

Gejala klinis tuberkulosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala utama dan gejala tambahan:

1. Gejala utama

-batuk berdahak ≥ 2 minggu

2. Gejala tambahan

- batuk darah
- sesak napas
- badan lemas
- penurunan nafsu makan
- penurunan berat badan yang tidak disengaja
- malaise
- berkeringat di malam hari tanpa kegiatan fisik
- demam subfebris lebih dari satu bulan
- nyeri dada

Gejala di atas dapat tidak muncul secara khas pada pasien dengan



koinfeksi HIV.

B. Pemeriksaan fisis

Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apeks. Pemeriksaan fisik yang dapat ditemukan antara lain suara napas brochial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum. Pada pleuritis TB kelainan pada pemeriksaan fisik tergantung cairan di rongga pleura. Perkusi dapat ditemukan pekak, auskultasi suara napas yang melemah sampai tidak terdengar pada sisi yang terdapat cairan. Limfadenitis TB terlihat pembesaran kelenjar getah bening terutama di daerah leher, axilla. Pembesaran kelenjar ini dapat menjadi *cold abscess* (PDPI, 2021).

C. Pemeriksaan laboratorium

a. Pemeriksaan bakteriologis

Pemeriksaan mikroskopis dengan menggunakan mikroskopis biasa yaitu: pewarnaan Ziehl-Nielsen dan mikroskopis fluoresens dengan pewarnaan auramin-rhodamin.

Interpretasi pemeriksaan mikroskopis dibaca dengan skala IUATLD (rekomenadasi WHO).

Skala IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) :

- Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang, disebut negatif.
 - Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang, ditulis jumlah basil yang ditemukan.
 - Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang disebut + (1+).
 - Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang disebut ++ (2+).
 - Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut +++ (3+).
- (PDPI, 2021)

b. Kultur *Mycobacterium Tuberculosis*

Pemeriksaan kultur bakteri merupakan *gold standard* dalam mengidentifikasi MTB. Kultur dengan metode konvensional ialah dengan cara *Egg base media Lowenstein-Jensen* dan *agar base media* dengan *middlebrook*. Salah satu alternatif pemeriksaan biakan



secara cepat untuk membantu menegaskan diagnosis dan melakukan uji kepekaan adalah dengan menggunakan *Mycobacterium Growth Indicator Tube* (MGIT). (PDPI, 2021).

c. Uji Serologi MTB

1. Mycodot

Tes kuantitatif untuk mendeteksi lipoarabinomannan (LAM) dengan menggunakan antiserum kelinci terhadap MTB untuk mendeteksi antibody MTB didalam tubuh manusia. (Buchari, 2019).

2. Uji tuberkulin

Pemeriksaan ILTB dapat dilakukan dengan *Tuberculin Skin Test* (TST). Cara pembacaan hasil TST dapat dilihat di tabel berikut ini. (PAPDI, 2021)

Tabel 1. Interpretasi Hasil *Tuberculin Skin Test* (PDPI, 2021)

Indurasi $\geq 5\text{mm}$ dianggap positif pada:	Indurasi $\geq 10\text{mm}$ dianggap positif pada:	Indurasi $\geq 15\text{mm}$ dianggap positif pada:
ODHA	Imigran (dalam kurun waktu kurang dari 5 tahun) dari negara dengan prevalensi TBC yang tinggi	Setiap orang termasuk pada orang-orang yang tidak diketahui faktor risiko TBC, meskipun demikian pemeriksaan TST harusnya hanya dilakukan pada kelompok berisiko tinggi.
Baru berkontak dengan pasien TBC	Pengguna narkoba suntik	
Orang dengan perubahan bercak fibrosis pada rontgen	Penduduk atau pekerja yang tinggal di tempat khusus dengan risiko tinggi	



dada		
Pasien dengan tranplantasi organ	Staf laboratorium mikrobakteriologi	
Pasien immunosupresan dengan alasan apapun	Orang-orang dengan kondisi klinis khusus yang berisiko tinggi	
	Anak usia dibawah 5 tahun, atau anak dan remaja yang terpapar dengan orang dewasa yang masuk kedalam kategori risiko tinggi	

3. Interferon Gamma Release Assays (IGRA)

Interferon Gamma Release Assays (IGRA) adalah pemeriksaan laboratorium diagnostik in vitro dengan cara *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) yang mengukur reaksi pembentukan interferon gamma dalam darah pasien yang dikaitkan dengan infeksi kuman MTB. Tes ini dilakukan untuk menentukan TB laten dengan mengukur respon imun seluler terhadap antigen spesifik MTB dalam darah. Saat ini terdapat 2 jenis pemeriksaan IGRA yang terdapat dipasaran yaitu *QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay* (QFT-GIT) dan T-SPOT-TB. Hasil pemeriksaan IGRA adalah berdasarkan jumlah IFN- γ yang dikeluarkan (ECDC Guidance.,2018)

4. Polimerase Chain Reaction (PCR)

Salah satu tes pemeriksaan yang relatif baru adalah *Polimerase Chain Reaction* (PCR). Prinsip utama teknik ini adalah amplikasi DNA MTB sehingga deteksi dapat dilakukan. Identifikasi MTB dengan teknik PCR dapat dilakukan dengan cepat dan tidak memerlukan jumlah kuman yang banyak.

Tes Cepat Molekuler dengan Xpert MTB/RIF merupakan satu-satunya pemeriksaan molekuler yang mencakup seluruh elemen reaksi yang diperlukan termasuk seluruh reagen yang diperlukan untuk proses PCR (Polymerase Chain Reaction) dalam



satu katrid. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF mampu mendeteksi DNA MTB kompleks secara kualitatif dari spesimen langsung, baik dari dahak maupun non dahak. Selain mendeteksi MTB kompleks, pemeriksaan Xpert MTB/RIF juga mendeteksi mutasi pada gen *rpoB* yang menyebabkan resistansi terhadap rifampisin. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF dapat mendiagnosis TB dan resistansi terhadap rifampisin secara cepat dan akurat, namun tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan lanjutan (monitoring) pada pasien yang mendapat pengobatan

D. Pemeriksaan radiologi

Pemeriksaan radiologi standar pada TB paru adalah foto toraks dengan proyeksi postero anterior (PA). Pemeriksaan lain atas indikasi klinis misalnya foto toraks proyeksi lateral, top-lordotik, oblik, CT-Scan. Pada pemeriksaan foto toraks, tuberkulosis dapat menghasilkan gambaran bermacam-macam bentuk (multiform).

2.2 Infeksi Laten Tuberkulosis

2.2.1 Definisi infeksi tuberkulosis laten

Tuberkulosis laten adalah seseorang yang terinfeksi kuman *M.tb* tetapi tidak menimbulkan tanda dan gejala klinik serta gambaran foto toraks normal dengan hasil uji imunologik seperti uji tuberkulin atau Interferon Gamma Release Assay (IGRA) positif. (Kemenkes RI, 2021.)

Perbaikan klinis yang disertai dengan pembentukan jaringan fibrosis, kalsifikasi dan granuloma yang tidak aktif yang mengandung kuman yang dorman merupakan ciri-ciri fase immune surveillance. Fase immune surveillance ini merupakan manifestasi dari infeksi TB laten yang banyak didapat pada Negara-negara berkembang dengan prevalensi TB yang tinggi. Pada TB laten pasien tidak memperlihatkan gejala sama sekali, pemeriksaan mikrobiologis tidak didapatkan adanya kuman BTA dan pada foto toraks bisa paru normal atau bisa juga didapatkan lesi-lesi TB yang tidak aktif. Infeksi TB laten ini perlu diterapi secara adekwat terutama pada pasien-pasien imunokompromais karena sebagian dari mereka dapat mengalami reaktifasi menjadi TB aktif. Diagnosis TB laten dapat dipastikan dengan pemeriksaan



Mantoux test dan pemeriksaan Interferon-Gamma Release Assay.8-10 Pada sebagian besar penderita respons CMI berperan untuk mempertahankan keadaan dorman, bahkan untuk seumur hidup. Bila pada suatu saat terjadi supresi respon CMI maka akan terjadi multiplikasi kuman hingga mencapai jumlah yang lebih banyak. Keadaan ini dapat terjadi misalnya pada keadaan stress, pemakaian steroid, obat-obat immunosupresif dan lain-lain. Selanjutnya dengan membaiknya respon CMI akan terjadi infiltrasi limfosit yang kemudian berinteraksi dengan antigen dalam jumlah yang lebih banyak sehingga akan diproduksi banyak sitokin yang dapat menyebabkan nekrosis kaseosa yang luas serta pembentukan kavitas. Reaktivasi TB laten menjadi TB aktif (TB pasca primer) ini merupakan manifestasi dari fase macrophage activation. Pada sebagian pasien, TB pasca primer terjadi akibat re-infeksi eksogen melalui inhalasi droplet yang mengandung kuman BTA (Dutta & Karakousis, 2014).

Identifikasi TB laten diutamakan dilakukan pada kelompok berisiko terutama terdapat kontak dengan pasien TB menular, WHO menetapkan untuk negara berkembang kelompok berisiko TB adalah : 1. Kontak erat dengan pasien TB aktif atau terduga TB

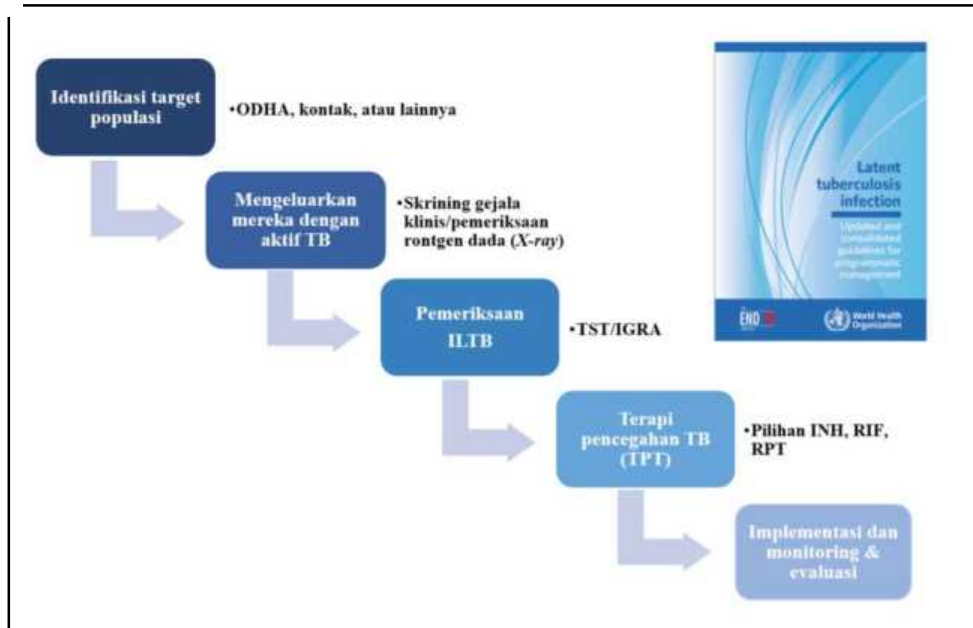
- i. Berada pada tempat dengan risiko tinggi untuk terinfeksi tuberkulosis (misalnya, lembaga pemasyarakatan, fasilitas perawatan jangka panjang, dan tempat penampungan tunawisma
- ii. Kelompok berisiko tinggi diantaranya HIV, kanker dalam kemoterapi, pasien dengan steroid jangka panjang, pasien diabetes melitus, pasien dengan immunosupresan lain, pasien yang menjalani hemodialisa, pasien yang menjalani transplantasi organ, pasien yang mendapat anti Tumor Necrosis Factor Alfa (TNF α).
- iii. Petugas kesehatan yang melayani pasien tuberkulosis.
- iv. Bayi, anak-anak, dan dewasa muda terpajan orang dewasa yang berisiko tinggi terinfeksi TB aktif. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, n.d 2021.)



Label 2. Perbedaan Infeksi Tuberkulosis Laten dan Penyakit Infeksi (PDPI, 2021)

Infeksi Tuberkulosis Laten	Penyakit Tuberkulosis
1. Tidak ada tanda maupun gejala yang menunjukkan penyakit TB 2. Hasil Tuberculin Skin Test atau IGRA menunjukkan hasil positif 3. Radiografi torak normal 4. Hasil pemeriksaan spesimen saluran nafas baik <i>smear</i> maupun kultur negative. 5. Bakteri TB tidak dapat ditularkan kepada individu lain. 6. Sebaiknya dipertimbangkan pengobatan	1. Terdapat satu atau lebih gejala seperti: demam, batuk, nyeri dada, penurunan berat badan, keringat malam, hemoptisis, lemas dan penurunan nafsu makan. 2. Hasil TST dan IGRA positif 3. Radiografi torak abnormal. Namun, hasil radiografi dapat normal pada pasien immunosupresi lanjut atau dengan penyakit ekstrapulmoner. 4. Hasil pemeriksaan spesimen saluran nafas baik <i>smear</i> maupun kultur positif. Namun, dapat negative pada pasien dengan penyakit ekstrapulmoner atau penyakit paru awal atau minimal. 5. Dapat menularkan bakteri TB kepada individu lain 6. Memerlukan pengobatan penyakit TB

Upaya penanganan ILTB harus memperhatikan cascade of care ILTB. Secara umum struktur keseluruhan cascade of care ILTB dimulai dari identifikasi target hingga monitoring terapi pencegahan TB.

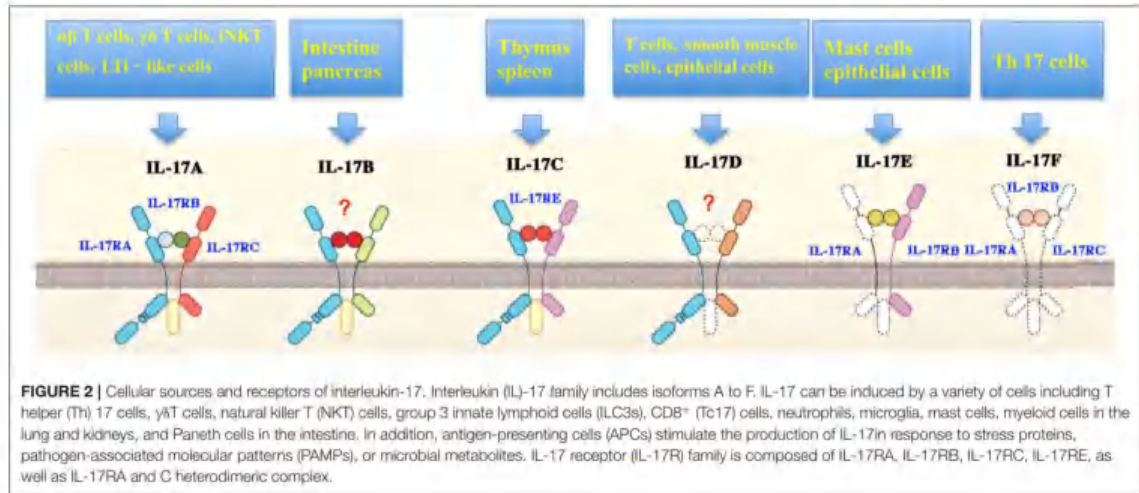


Gambar3: Kaskade Pelayanan Infeksi Laten Tuberkulosis (Kemenkes, 2020)

2.3 Interleukin 17

2.3.1. Definisi dan Struktur

Interleukin 17 mengandung 6 isoform dengan berat molekul 20 kDa. Sebagian besar (22-55%) IL 17 berhomolog dengan IL-17A, dengan IL-17E merupakan homolog terendah. IL 17 dapat diinduksi oleh berbagai sel termasuk sel T helper (Th) 17, $\gamma\delta$ T, *natural killer* T (NKT), kelompok *innate lymphoid cell* (ILC3s), CD8+ (Tc17) cells, neutrophils, mikroglia, sel mast, sel mieloid di paru-paru dan ginjal, dan sel paneth di usus. Sebagai respons terhadap protein stres, *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP), atau metabolit mikroba, *antigen-presenting cells* (APC) menghasilkan IL-23 dan IL-1 β untuk mempercepat pelepasan IL-17. Kadar IL-17 tergantung pada konteks tertentu, termasuk patogen dan lokasi serta tingkat keparahan infeksi. (Hendrika,2018).



Gambar 4. Struktur Intereukin 17(Ge et al., 2020)

2.3.2. Peranan Interleukin-17 pada Tuberkulosis

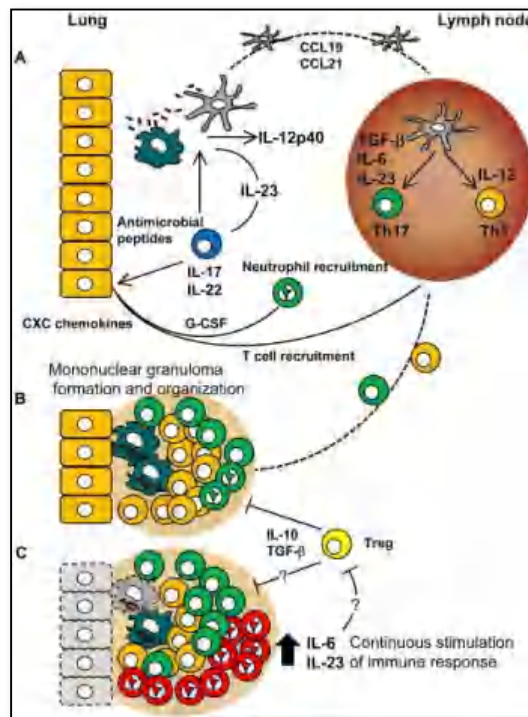
Interleukin 17 (IL-17) adalah sitokin yang berperan penting dalam patogenesis TB. Sitokin ini mampu mengatur aktivitas antibakteri dan proses inflamasi untuk melawan infeksi lebih lanjut dari kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Peran IL-17 antara lain menginduksi respons Th1 secara optimal, serta membentuk granuloma yang merupakan imunitas protektif terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Andy, 2014)

Generasi sel Th17 bergantung pada IL-23, IL-1β, TGFβ dan IL-6. Interleukin-17 adalah sitokin yang berperan sebagai imunomodulator pada penyakit imunologi kronis seperti rheumatoid radang sendi dan inflammatory bowel disease. Interleukin-17 mengontrol mekanisme patologis dalam infeksi Mtb melalui produksi sitokin dan kemokin yang mendorong pembentukan granuloma. Sudah telah diamati bahwa IL-17A secara signifikan meningkatkan pembersihan *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) intraseluler oleh makrofag melalui oksida nitrat (NO) yang bergantung pada mekanisme penghancuran.(Romero-Adrian, 2015)

Awalnya interleukin 17 diketahui merupakan sitokin pro inflamasi yang terlibat pada proses infeksi bakteri ekstraseluler. 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 & Cooper, 2010)



Gambar 5. Peran IL-17 pada Tuberkulosis(Torrado & 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 . Interleukin17 ini juga akan dihambat oleh IFN- γ yang dihasilkan Th1. Pada infeksi kronis, dibutuhkan keseimbangan antara aktivitas Th17, Th1 dan Treg. **(Torrado & Cooper, 2010)**

2.4 Transforming growth factor- β

Transforming growth factor- β (TGF- β) mempunyai peran penting pada perkembangan embrio, penyembuhan luka, dan pembentukan tulang. (TGF- β) tidak disekresi sebagai molekul aktif, tetapi dapat diaktifkan oleh protease yang merangsang pelepasan bentuk homodimer bioaktif. Aktivitas molekul bioaktif dibatasi oleh pengikatannya pada komponen matriks ekstraseluler seperti decorin, fibronectin, thrombospondin, dan α 2-makroglobulin dalam darah. Aktivitas TGF- β sangat pleiotropik, menghambat pertumbuhan berbagai jenis sel tetapi juga merangsang pertumbuhan sel yang lain. Ia merupakan immunosuppressant yang kuat, dengan menekan proliferasi dan maturase sel T B dan K serta menekan aktivitas makrofag. Dalam konteks ini TGF- β berfungsi sebagai anti-sitokin yang merupakan sinyal untuk menghentikan respon imun dan respon inflamasi (Majeed, 2015).

Konsentrasi rendah TGF- β memiliki aktivitas proinflamasi (tuberkulosis pleura dan kontak sehat pembawa tuberkulosis) sedangkan aktivitas antiinflamasi dalam konsentrasi tinggi pada tuberkulosis paru (Majeed, 2015).

Kadar TGF β meningkat pada monosit darah yang diisolasi dari pasien TB dibandingkan dengan individu yang tidak terinfeksi dan TGF β terlokalisasi terutama pada sel Langerhans multinuklear di dalam granuloma pasien TB. TGF β diinduksi dalam monosit darah manusia oleh M. tuberculosis lipoarabinomannan dan monosit manusia yang dterapi dengan TGF β memungkinkan peningkatan kelangsungan hidup Mtb intraseluler, menunjukkan bahwa TGF β dapat memainkan peran regulasi dan berpotensi berperan negatif dalam konteks infeksi Mtb. Sel T dan monosit dari pasien TB yang dikultur dengan inhibitor TGF β menunjukkan proliferasi sel T dan kontrol monositik M. tuberculosis, yang memberikan kesan bahwa TGF β merupakan inhibitor regulator untuk respon sel T dan aktivitas antibakteri. *Transforming*

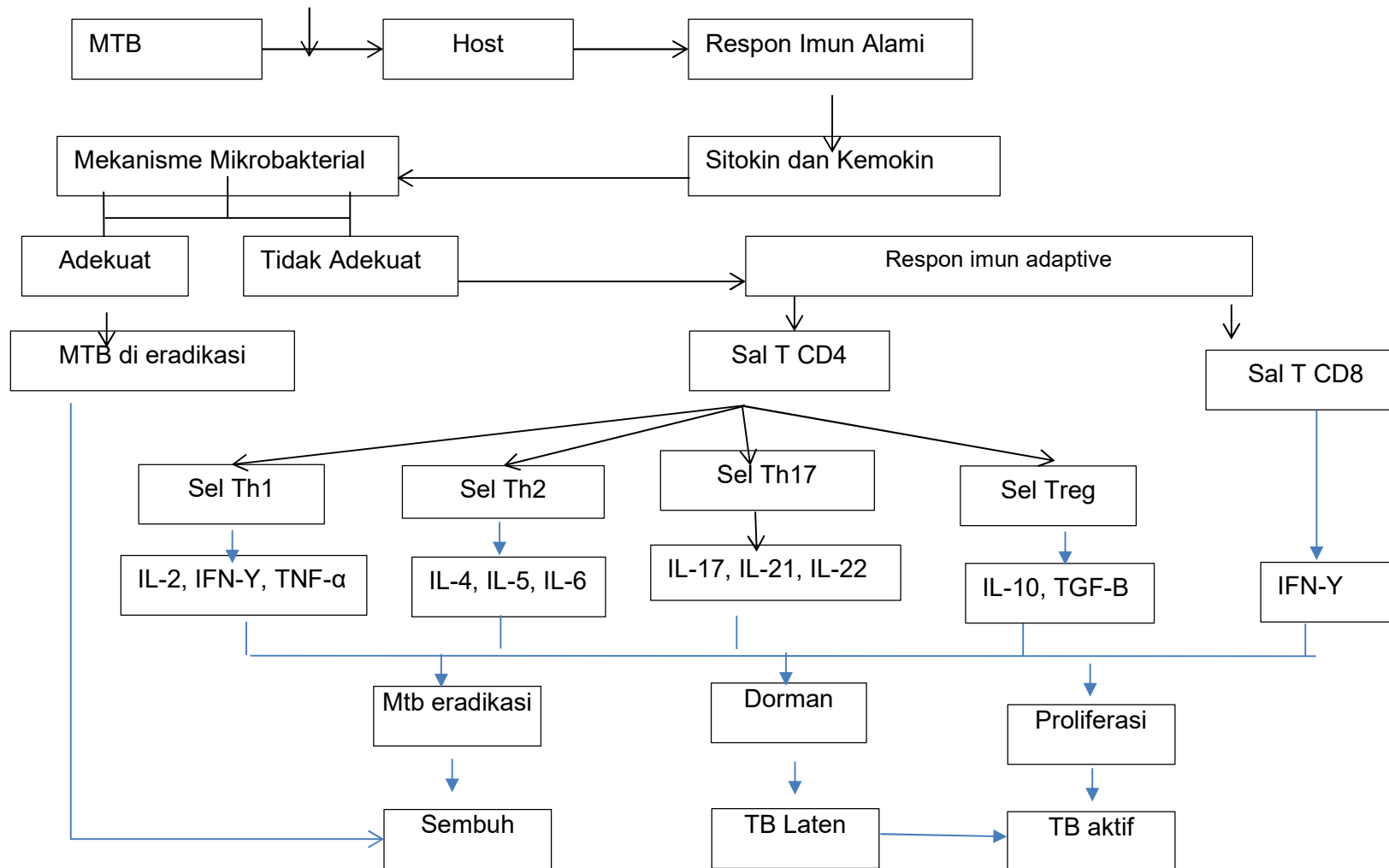


growth factor- β juga dapat menginduksi IL-10 dan bersinergi untuk menekan produksi IFN γ . Kontribusi polimorfisme TGF β terhadap kerentanan TB masih belum jelas. Polimorfisme +869T/C tidak berkorelasi dengan peningkatan kerentanan pada populasi Cina, sedangkan polimorfisme yang sama pada populasi India menunjukkan kerentanan yang signifikan terhadap *M. tuberculosis* pada pasien yang memiliki polimorfisme ini. Pengetahuan tentang pentingnya konteks dalam fungsi TGF β menunjukkan bahwa perbedaan genetik atau bahkan perbedaan budaya lainnya dapat menutupi kontribusi polimorfisme ini. Secara keseluruhan, data menunjukkan bahwa TGF β memainkan peran inhibisi dalam respon host terhadap infeksi *Mtb* (Domingo- Gonzalez et al., 2016).



Status Gizi, Usia, Sosial Ekonomi, Status Imun dan lama kontak

2.5. Kerangka Teori





2.6. Kerangka Konsep

