

## **BAB 1 PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Tuberkulosis (TB) adalah salah satu penyebab utama masalah kesehatan dan kematian yang tinggi di sebagian besar dunia pada tahun 1800. Perkembangan sosial ekonomi seperti perbaikan dalam kebersihan, pendapatan, perumahan dan gizi, jumlah kasus TB dan kematian mulai menurun di negara-negara maju pada abad ke-20. Pada tahun 1940-an penemuan, pengembangan dan penggunaan pengobatan obat yang efektif mempercepat penurunan ini dengan tingkat kasus nasional (per orang) turun hingga 10% per tahun dan tingkat kematian turun lebih cepat. Negara-negara yang telah mengalami pengurangan beban penyakit TB seperti itu sekarang hanya memiliki sekitar 10 kasus atau lebih sedikit dengan kematian kurang dari 1 per 100.000 penduduk per tahun.(1)

Berbeda di negara berkembang, TB masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama penyebab kesakitan dan kematian. Pada tahun 2019, 10,0 juta orang menderita TB, termasuk sekitar 1,2 juta anak-anak, dengan sekitar 1,4 juta kematian TB, termasuk 208 ribu orang dengan HIV/AIDS, yang sebagian besar disebabkan oleh demografi dan kerentanan masyarakat. Pada tahun 2019, jumlah kasus baru TB paling banyak ditemukan di kawasan Asia Tenggara dengan 44% kasus baru global, diikuti kawasan Afrika dengan 25% kasus baru global, dan Pasifik Barat dengan 18%. Indonesia menempati urutan kedua untuk kejadian TB di dunia setelah India dan menjadi salah satu dari delapan negara penyumbang dua pertiga kasus TB baru secara global.(2)

Indonesia juga termasuk dalam kelompok negara dengan kasus TB *Multi Drug Resistant* (MDR) yang tinggi. Selain itu, Indonesia juga memiliki kasus TB aktif dan HIV positif yang tinggi secara bersamaan. Tingginya kasus TB, TB-MDR, dan positif TB dan HIV secara bersamaan, Indonesia termasuk dalam 30 negara dengan beban TB yang tinggi.(3) Beban TB di Indonesia yang tinggi disebabkan oleh beberapa faktor. Risiko TB bervariasi di seluruh provinsi di Indonesia selama 2010-2019 yang dapat dikaitkan dengan aspek, seperti kesehatan, lingkungan, dan sosial ekonomi. Kelompok sosial ekonomi rendah memiliki risiko lebih besar

terkena TB karena lingkungan perumahan yang tidak sehat seperti kepadatan penduduk, dan kurangnya ventilasi di rumah. Kelompok ini juga cenderung kurang gizi dan mengkonsumsi alkohol.(4)

Gejala klinis pasien dengan TB antara lain batuk lebih dari dua minggu, batuk darah, nyeri dada, demam sub febris, keringat malam hari, sesak nafas, lemas, malaise dan suara serak. Penelitian (5) menunjukkan bahwa hasil anamnesis yang paling banyak dikeluhkan penderita TB paru adalah batuk lebih dari dua minggu dan demam sub febris dengan persentase 100%, nyeri dada 99,3% dan batuk darah dengan persentase 98,6%. Berdasarkan hasil pemeriksaan radiologi, terdapat 51,5% penderita memiliki gambaran foto toraks berupa bercak seperti awan dan berbatas tidak tegas, 13,6% memiliki kavitas bayangan berupa cincin berdinding tipis dan 15,8% memiliki penebalan pleura(6)

Tuberkulosis di Indonesia 3 tahun terakhir ini menunjukkan angka kesembuhan yang meningkat, yaitu 85%. Peningkatan ini sayangnya tidak disertai evaluasi pasien pasca TB. Data penelitian menunjukkan pasien pasca TB masih memiliki gejala klinis TB dan sebanyak 88,5% memiliki sekuele dari radiografi toraks dan persentase kejadian fibrosis sebesar 78,2%. Hal ini kadang menimbulkan gejala klinis berupa batuk berdahak/berdarah, sesak nafas dan nyeri dada yang berdampak terhadap kebugaran tubuh.(7)

Sebuah penelitian menunjukkan penderita bekas TB yang mengalami gangguan faal paru ditemukan mencapai 37 penderita dari 99 sampel bekas TB yang diteliti dengan angka kejadian sebesar 37,4%. Berdasarkan hasil penelitian bekas TB yang telah dilakukan uji faal paru, menunjukan adanya gangguan faal paru yang terdiri dari gangguan obstruktif dengan nilai VEP1 menurun sehingga rasio VEP1/KVP % < 70% ditemukan sebesar (54,1%) dan gangguan faal paru restiktif dengan nilai VEP1 dan KPV tetap atau naik sehingga VEP1/KVP %  $\geq$  70 % ditemukan sebesar (41,9%). Gejala sisa yang paling sering ditemukan yaitu 3 gangguan faal paru dengan kelainan obstruktif yang memiliki gambaran klinis mirip Penyakit Paru Obstruksi Kronik (PPOK).(8)

Masalah kesehatan juga dapat ditimbulkan oleh tuberkulosis pada pasien yang sedang menjalani pengobatan, salah satunya adalah fibrosis paru. Fibrosis

paru merupakan salah satu variasi lesi yang terjadi pada parenkim paru setelah pasien selesai pengobatan TB. Untuk mengetahui proses pembentukan fibrosis, penelitian terbaru memperlihatkan keterlibatan sitokin inflamasi dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi bakteri, termasuk sitokin proinflamasi seperti interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). ), dan sitokin anti inflamasi seperti *Transforming Growth Factor* - $\beta$  (TGF $\beta$ ). (9) menemukan dalam penelitiannya terdapat hubungan kadar TGF- $\beta$  dengan kejadian fibrosis paru pada foto toraks pasien post TB paru.(10)

Anggota keluarga *Small Mothers Against Decapentaplegic* (SMAD) adalah komponen sinyal intraseluler penting yang diidentifikasi dari superfamili TGF- $\beta$ . SMAD 2 dan SMAD 3 secara struktural mirip dan memediasi sinyal TGF- $\beta$ . SMAD 4 berhubungan dengan SMAD 2 dan 3 membentuk kompleks heteromeric setelah stimulasi TGF- $\beta$  atau activin. Aktivasi reseptor TGF- $\beta$  diperoleh melalui faktor transkripsi SMAD yang merupakan protein mediator sinyal TGF- $\beta$  yang utama. Tiga grup SMAD berperan dalam aktivasi TGF- $\beta$ . Proses terjadi nya aktivasi TGF- $\beta$  pada target gen diawali oleh ikatan antara reseptor TGF- $\beta$  dan activin kemudian terjadi fosforilasi SMAD 2 dan 3. (11) Aktivasi SMAD-2/3 mengatur ekspresi beberapa gen profibrotik, termasuk kolagen. Ligan TGF- $\beta$  yang mengaktifkan jalur intraseluler SMAD-2/3 telah banyak terlibat dalam fibrosis.(12)

Penelitian mengenai peran jalur intraseluler yang melibatkan SMAD3 pada kejadian fibrosis paru pada pasien tuberkulosis masih belum banyak dilakukan. Fibrosis yang terjadi pada pasien yang telah dinyatakan sembuh menyebabkan timbulnya gejala sisa yang dapat dirasakan oleh pasien dengan TB walaupun pengobatan telah tuntas dilakukan. Oleh karena itu peneliti ingin melihat keterlibatan jalur intraseluler SMAD3 terhadap fibrosis dan fungsi paru pasien yang menjalani pengobatan 2 bulan pertama (fase intensif). Peneliti juga akan melakukan analisis hubungan SMAD3 sebagai prediktor terjadinya fibrosis paru. Saat ini belum ada penelitian yang mencari hubungan SMAD3 terhadap fibrosis paru.

## **1.2 TUJUAN PENELITIAN**

### **Tujuan umum**

1. Melakukan analisis hubungan SMAD3 dan TGF $\beta$  terhadap gejala klinis dan fungsi paru pasien tuberkulosis yang sedang menjalani pengobatan fase intensif.

### **Tujuan khusus**

1. Menjelaskan hubungan SMAD3 dan TGF- $\beta$  terhadap gejala klinis pasien tuberkulosis
2. Menjelaskan hubungan SMAD3 dan TGF- $\beta$  terhadap fungsi paru pasien tuberkulosis
3. Membuktikan hubungan SMAD3 dan TGF- $\beta$  sebagai prediktor terjadinya fibrosis tuberkulosis

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

1. Terdapat hubungan antara SMAD3 dan TGF- $\beta$  terhadap fibrosis paru, gejala klinis dan fungsi paru pasien tuberkulosis.

## **1.4 MANFAAT PENELITIAN**

### **1.4.1 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai penyakit tuberkulosis dan dapat diaplikasikan untuk mengetahui marker fibrosis pada tuberkulosis.

### **1.4.2. Bagi Institusi Pendidikan Kesehatan**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk mengembangkan penelitian kedokteran selanjutnya sehingga semakin banyak penelitian terkait hubungan peningkatan SMAD3 dan TGF- $\beta$  dengan kejadian fibrosis, gejala klinis dan fungsi paru pasien TB.

### **1.4.3. Bagi Peneliti**

Penelitian ini dapat menjadi penelitian awal untuk melakukan penelitian- penelitian yang lebih komprehensif kedepannya.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* dan paling sering menyerang paru. Tuberkulosis adalah penyakit yang dapat diobati dan dicegah. TB menyebar dari orang ke orang melalui udara terutama ketika pasien dengan bakteri mtb batuk, bersin atau meludah. Seseorang hanya perlu menghirup beberapa kuman untuk bisa terinfeksi. Sekitar seperempat dari populasi dunia terinfeksi TB tetapi tidak sakit dan tidak dapat menularkannya. Orang yang terinfeksi bakteri TB memiliki risiko sebesar 5-10% untuk jatuh sakit dengan TB. Mereka yang memiliki sistem kekebalan yang lemah, seperti orang yang hidup dengan HIV, kekurangan gizi atau diabetes, atau orang yang menggunakan tembakau, memiliki risiko lebih tinggi untuk jatuh sakit. (13)

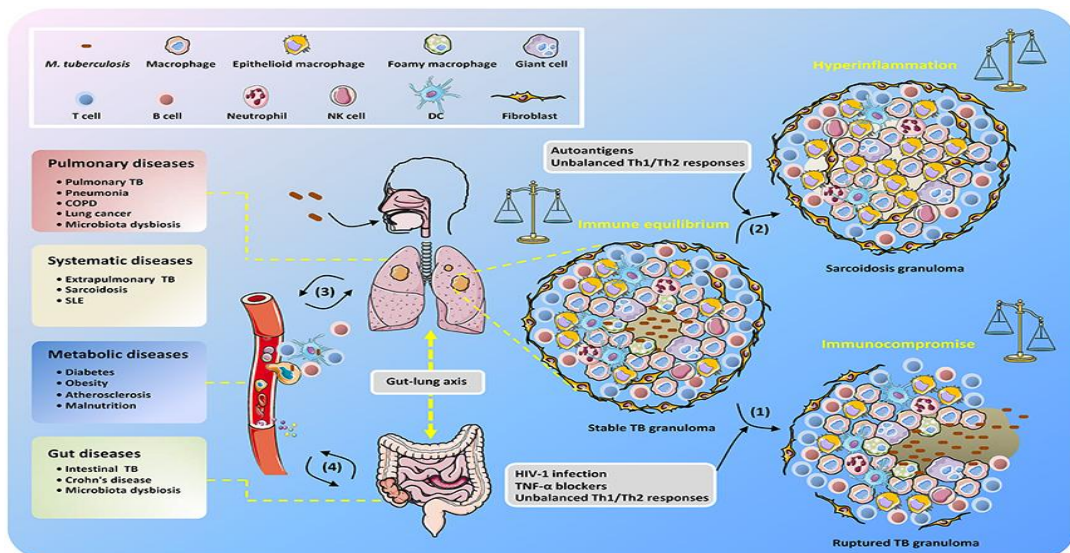
CDC melaporkan 9.588 kasus baru TB di Amerika Serikat pada tahun 2013, mengalami penurunan sebesar 4,2% dibandingkan dengan tahun 2012 dan jumlah kasus terendah yang tercatat di Amerika Serikat sejak 1953.(14) Pada tahun 2018, Indonesia memiliki perkiraan kejadian TB 316 (kisaran, 288-345) per 100.000 penduduk atau total 845.000 (770 000-923 000) kasus dan kematian 37 (34-39) per 100 000 penduduk atau 98.000 (91.000-106.000) kematian akibat TB dengan pulau Jawa dan Bali menyumbang dua pertiga kasus dari beban TB di Indonesia.(15)

Bakteri penyebab infeksi tuberkulosis adalah *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb) yang diidentifikasi pertama kali oleh Robert Koch. Pasien TB pada manusia tertua yang dikonfirmasi berasal dari sekitar 9.000 tahun yang lalu dari situs sejarah di Mediterania dekat Israel modern, tetapi model statistik memperkirakan bahwa kompleks M.tb mungkin telah berevolusi 40.000 tahun yang lalu sekitar waktu yang sama dengan perkiraan peningkatan populasi manusia untuk mulai berkembang dan bermigrasi keluar dari Afrika (16)(17). *Mycobacterium tuberculosis* adalah patogen yang sangat adaptif yang hidup di dalam inang. *Mycobacterium tuberculosis* dapat menyebabkan TB paru maupun ekstra paru seperti limfadenitis TB, pleuritis TB, okular TB, tulang dan gastrointestinal. Kuman ini diinhalasi masuk ke saluran pernapasan dan parenkim paru kemudian ditangkap oleh makrofag alveolar

dilanjutkan oleh proses degradasi kuman melalui fagolisosom. Pada banyak kasus, kuman mtb dapat secara efektif mencegah terjadinya maturasi dan keasaman fagosom untuk dapat bertahan hidup dalam makrofag alveolar. Makrofag yang terinfeksi akan dikelilingi oleh lapisan sel imun termasuk granulosit, sel dendritik, natural killer (NK) sel serta limfosit T dan B membentuk granuloma. Kondisi disebut dengan TB laten. Ketika inang menjadi imunokompromais, mtb akan rudi aktifkan kembali untuk bereplikasi dan menyebar disertai kaseosa dan kavitasi seperti tampak pada Gambar 1 (18).

## 2.2. Fibrosis pada Tuberkulosis

Mekanisme yang menyebabkan fibrosis selama infeksi tuberkulosis dan perkembangan granuloma masih sulit dipahami. Granuloma yang terbentuk di paru tidak dapat dengan mudah diambil sampelnya serta sulitnya mengidentifikasi fibroblas manusia dalam jaringan. Pada suatu penelitian memperlihatkan sitokin IL-4, IL-13 dan TGF- $\beta$  terlibat dalam ekspresi kolagen -1 di sisi luar granuloma.(19) Fibrosit yang bersirkulasi dalam darah perifer juga terlibat sebagai kontributor fibrosis di hati dan paru.(20) Penelitian Evans dkk memperlihatkan jumlah fibroblast secara signifikan berhubungan dengan respons perbaikan pada TB. Fibroblast memiliki hubungan dengan sel T sitotoksik dan regulasi TGF- $\beta$ .(21)



**Gambar 1** Mekanisme terjadinya infeksi Tuberkulosis pada manusia.

TGF- $\beta$  berperan dalam diferensiasi myofibroblast dengan merangsang ekspresi  $\alpha$ -sma. TGF- $\beta$  juga mengaktifkan myofibroblas dan menghasilkan protein Matrix ekstraseluler, merangsang migrasi fibroblas ke lokasi peradangan dan meningkatkan kemampuan myofibroblas untuk berkontraksi. TGF- $\beta$  merupakan komponen utama terjadinya fibrosis pada parenkim paru dan interstisial serta vaskular. Penelitian (9) menemukan korelasi antara level TGF- $\beta$  dengan fibrosis paru pasien setelah pengobatan tuberkulosis.(22)

### **2.3. Sekuel Tuberkulosis**

Sekuel tuberkulosis adalah kondisi yang terjadi setelah sembuh dari tuberkulosis meliputi batuk kronik, sesak napas, gagal napas kronik, kor pulmonal serta inflamasi kronik paru. Kondisi ini menyebabkan fungsi paru yang terganggu, gangguan tidur dan hipertensi pulmoner. Infeksi paru sekunder serta infeksi jamur menjadi kondisi yang sering menyertai pasien dengan sekuel tuberkulosis.(23) Sekuel tuberkulosis timbul pada 60-90% pasien pasca pengobatan tuberkulosis dengan berbagai macam gejala yang timbul sehingga menurunkan kualitas hidup pasien. Kelainan yang ditimbulkan pasca tuberkulosis masih kurang mendapat perhatian dibandingkan saat pasien dalam fase akut dan memulai pengobatan. Beberapa data menunjukkan pasien dengan sekuel TB dapat dilakukan evaluasi klinis secara teratur disertai rehabilitasi. Data menunjukkan disability-adjusted life year (DALY) yang berhubungan dengan sekuel tuberkulosis 91% lebih tinggi dibandingkan fase akut saat pasien pengobatan tuberkulosis dan meningkatkan beban akibat TB.(24)

Sekuel tuberkulosis yang menunjukkan kondisi gangguan respirasi kronik dengan atau tanpa gejala memiliki tingkat mortalitas tiga kali lebih tinggi dibanding populasi umum. Kelainan yang timbul pada sekuel tuberkulosis dapat berupa komplikasi struktur (Bronkiektasis, kavitas yang menetap, PPOK), komplikasi infeksi (infeksi jamur, pneumonia) atau efek psikososial (ansietas, depresi dan masalah finansial). (25) dalam penelitiannya menemukan pasien dengan sekuel TB memiliki gejala, kelainan radiologi, kelainan spirometri dan penurunan kualitas hidup.(26)

Gejala sekuel TB yang paling sering dikeluhkan pasien adalah sesak napas, batuk berdarah, batuk darah dan nyeri dada. Kelainan spirometri dengan gangguan campuran dan kelainan radiologi sebesar 69,2% pada pasien dengan sekuel. Jaringan yang rusak akibat infeksi dan proses perbaikan diikuti dengan fibrosis dan bronkiektasis. Fibrosis yang luas menyebabkan gangguan pengembangan paru. Inflamasi menyebabkan penyempitan saluran napas berupa kelainan obstruksi. Kedua kondisi ini menyebabkan gejala sesak napas, nyeri dada dan intoleransi fisis. Bronkiektasis dan pembuluh darah yang rapuh akibat kavitas dapat menimbulkan hemoptisis.(27)

Penelitian lain dari Afrika selatan menemukan bahwa kelainan obstruksi terjadi pada 68% pasien dengan riwayat pengobatan TB. Sebuah studi longitudinal juga memperlihatkan hanya 54% pasien yang menunjukkan perbaikan pada fungsi paru setelah selesai pengobatan tuberkulosis. Sisanya menunjukkan tidak ada perubahan bahkan terdapat perburukan pada fungsi paru pasien.(28) Terdapat data juga yang memperlihatkan penurunan kapasitas difusi pasien yang menderita tuberkulosis. Beberapa pasien mengalami peningkatan pada kapasitas difusi setelah selesai pengobatan tuberkulosis namun tidak sedikit gangguan difusi bersifat permanen sehingga menimbulkan hipoksemia kronik. Pada pasien yang telah sembuh dari tuberkulosis memperlihatkan penurunan fungsi paru terlihat dari nilai Volume Ekspirasi Paksa detik pertama (VEP1) sebesar  $38,2 \pm 8$  mL per tahun, hampir sama dengan pasien PPOK tanpa riwayat TB sebelumnya.(29)

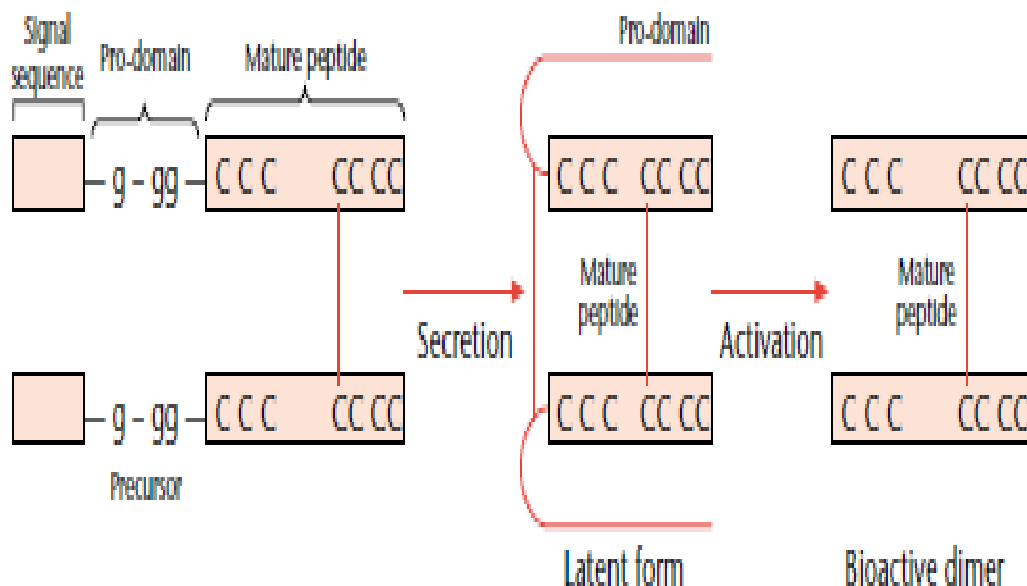
#### **2.4 Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ )**

*Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) pertama kali disintesis sebagai protein prekursor besar. Protein prekursor yang lebih besar, secara proteolitik dibelah untuk melepaskan peptida matang. Isoform TGF- $\beta$  memiliki tingkat homologi yang tinggi dalam peptida yang matang dan tingkat homologi yang tinggi antar spesies. Wilayah besar TGF- $\beta$  berisi tujuh residu sistein yang merupakan ciri khas keluarga protein TGF- $\beta$ . Residu sistein berpartisipasi dalam ikatan sulfida antar molekul dan intramolekul. Studi iografi kristal dari struktur TGF- $\beta$ 2 menunjukkan struktur kaku yang disebut simpul sistein di dalam protein. Simpul



ini mungkin menjelaskan resistensi TGF- $\beta$  terhadap panas, denaturasi dan pH ekstrim (30).

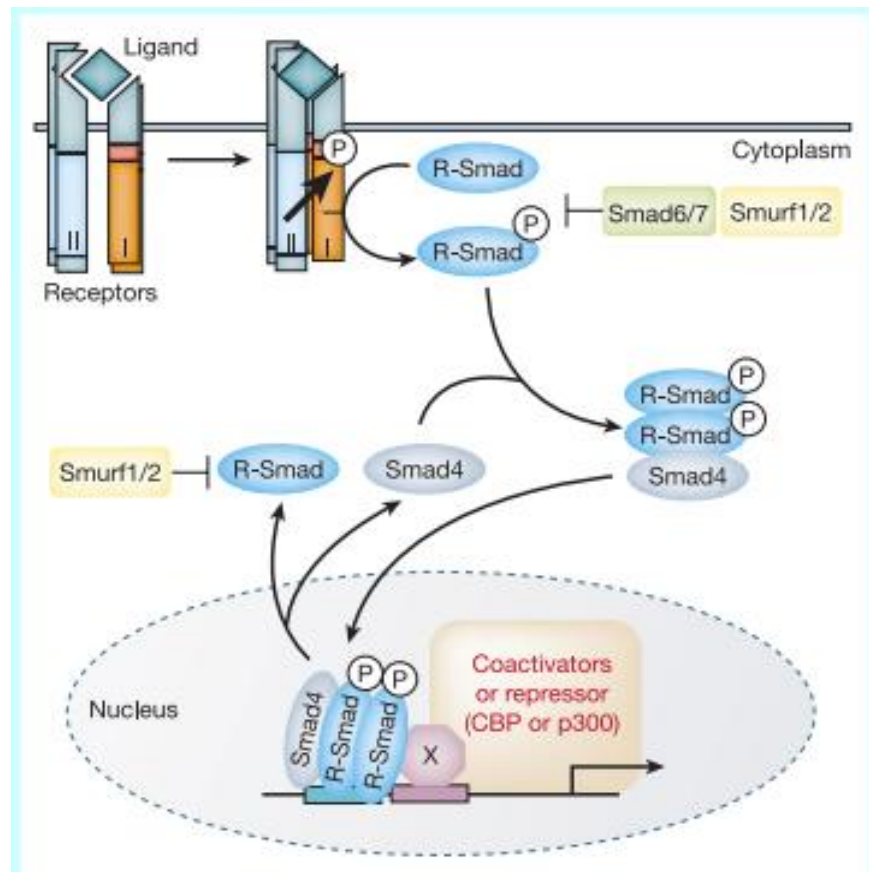
TGF- $\beta$  mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel, apoptosis, motilitas sel, produksi matrik ekstraseluler, angiogenesis dan imunitas seluler. Pada stadium lanjut, TGF- $\beta$  memainkan peran penting dalam mempromosikan perkembangan tumor terutama melalui tiga mekanisme yaitu : memfasilitasi epitel transisi mesenkim, merangsang angiogenesis dan menginduksi immunosupresi (31). Struktur dari TGF- $\beta$  tercantum pada Gambar 2 berikut.



**Gambar 2** Struktur TGF- $\beta$  ; *Transforming Growth Factor* (TGF- $\beta$ ) disintesis sebagai protein prekursor besar yang memiliki urutan sinyal, pro-domain dan peptida yang matang. Dua molekul TGF- $\beta$  disatukan untuk membentuk dimer oleh ikatan disulfida antarmolekul dari residu sistein (32).

Persinyalan TGF- $\beta$  menghambat pertumbuhan sel epitel, yang menjelaskan keterlibatannya sebagai penekan tumor pada karsinoma. Namun produksi TGF- $\beta$  oleh sel tumor juga berkontribusi pada perkembangan kanker. Kaskade persinyalan linier dari aktivasi reseptor kinase tipe II ke tipe I ke aktivasi SMAD, menghasilkan

transkripsi yang diinduksi oleh ligan. Mekanisme umum reseptor TGF- $\beta$  dan aktivasi SMAD tercantum pada Gambar 3. berikut.



**Gambar 3** Mekanisme umum reseptor TGF $\beta$  dan aktivasi SMAD. Pada sel permukaan, ligan mengikat kompleks reseptor transmembran serin/treonin kinase (tipe I dan II) dan menginduksi transfosforilasi di reseptor tipe I oleh reseptor kinase tipe II. (33)

## 2.5 SMAD FAMILY

*Small Mothers Against Decapentaplegic* (SMAD) *family* merupakan mediator sinyal intraseluler dan faktor transkripsi yang penting untuk mengubah jalur transduksi sinyal TGF- $\beta$ , yang biasanya memobilisasi tindakan pleiotropik pada fisiologi sel, termasuk respon imun, migrasi sel dan diferensiasi (34). SMAD terdiri dari dua domain, yaitu domain N-terminal MH1 (MAD Homology1), yang terdiri dari daerah pengikatan DNA dan localization nuclear region, serta domain

C-terminal MH2 yang diperlukan untuk interaksi SMAD-SMAD dan SMAD-protein (35).

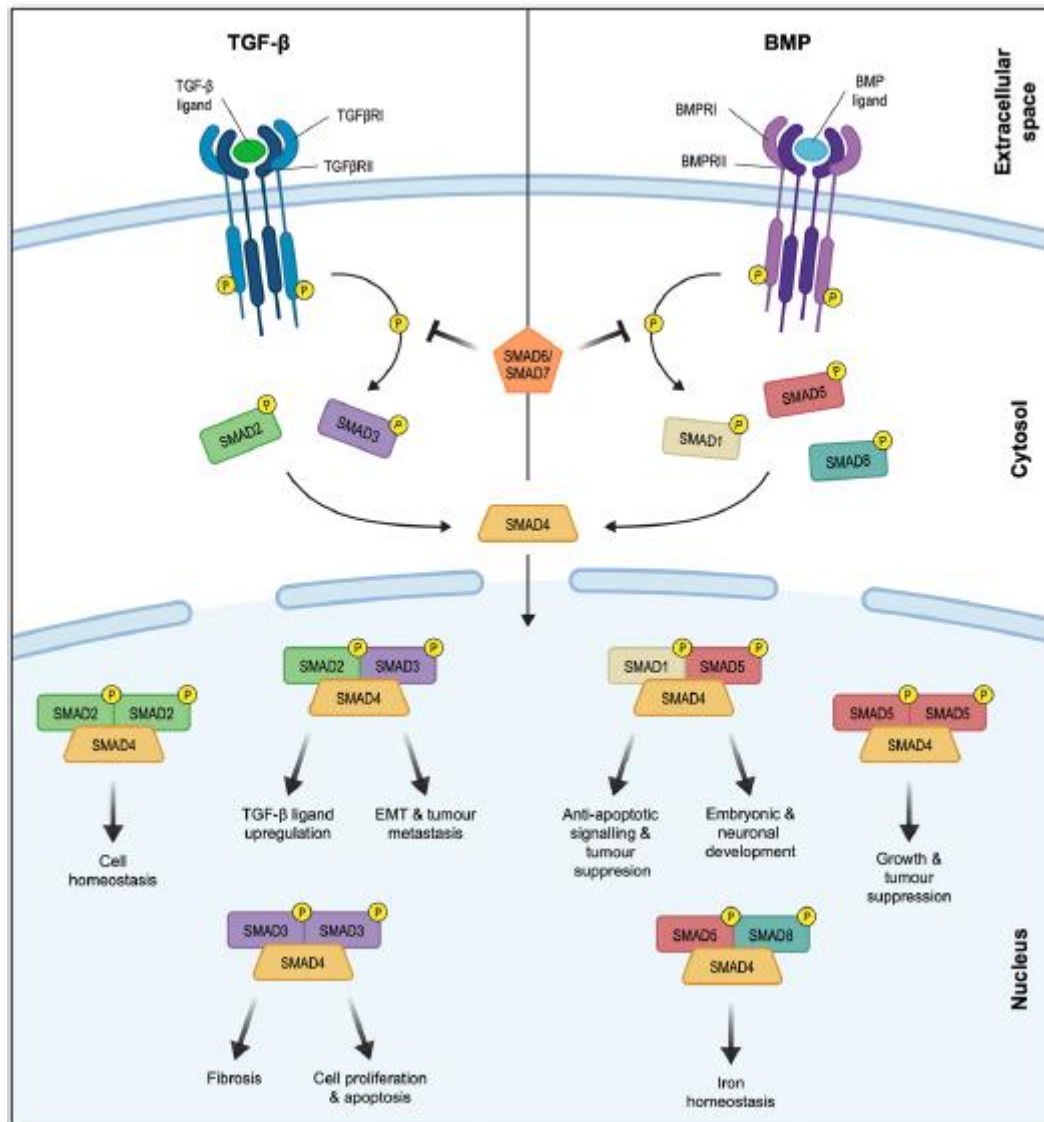
*Small Mothers Against Decapentaplegic* (SMAD) memainkan peran penting dalam berbagai macam persinyalan dan proses seluler. Hal inilah yang membuat patogen menjadi tertarik untuk mempengaruhi proses seluler dan mendukung proses replikasinya di dalam tubuh host. Persinyalan SMAD ini merupakan salah satu region yang baik untuk menentukan seluk-beluk interaksi antara host dan patogen. Terdapat beberapa patogen yang mengubah persinyalan SMAD tercantum pada Tabel 1 berikut.

**Tabel 1.** Patogen yang mengubah persinyalan SMAD

| Pathogen                                             | SMAD yang terlibat  |
|------------------------------------------------------|---------------------|
| <i>Bukholderia pseudomallei</i>                      | SMAD2               |
| <i>Citrobacter rodentium</i>                         | SMAD2, SMAD3        |
| <i>Clostridioides difficile</i>                      | SMAD2, SMAD3        |
| <i>Ebola virus</i>                                   | SMAD3               |
| <i>Escherichia coli</i>                              | SMAD1, SMAD5, SMAD8 |
| <i>Epstein-Barr virus</i>                            | SMAD2, SMAD3, SMAD4 |
| <b><i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>             | <b>SMAD3</b>        |
| <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i> | SMAD3, SMAD4        |

(36)

Transkripsi SMAD faktor yang mentransmisikan persinyalan superfamili TGF- $\beta$ , memediasi serangkaian hasil selama embriogenesis, peradangan, kanker, dan imunitas. Selama infeksi, aktivitas transkripsi yang mengandung SMAD kompleks skriptional dapat diatur dengan baik oleh patogen untuk meningkatkan infektivitas dan transmisi/penyebarannya. Persinyalan SMAD bisa dimodulasi pada banyak tingkatan, seperti hulu pada ligan dan reseptor atau dengan interaksi langsung dengan SMAD. Perubahan ini dapat meningkatkan penyebaran patogen, menginduksi fibrosis, over-aktivasi atau melemahkan imunitas host (36). Skema persinyalan TGF- $\beta$  dan jalur BMP dengan kompleks SMAD tercantum pada Gambar 4. berikut.

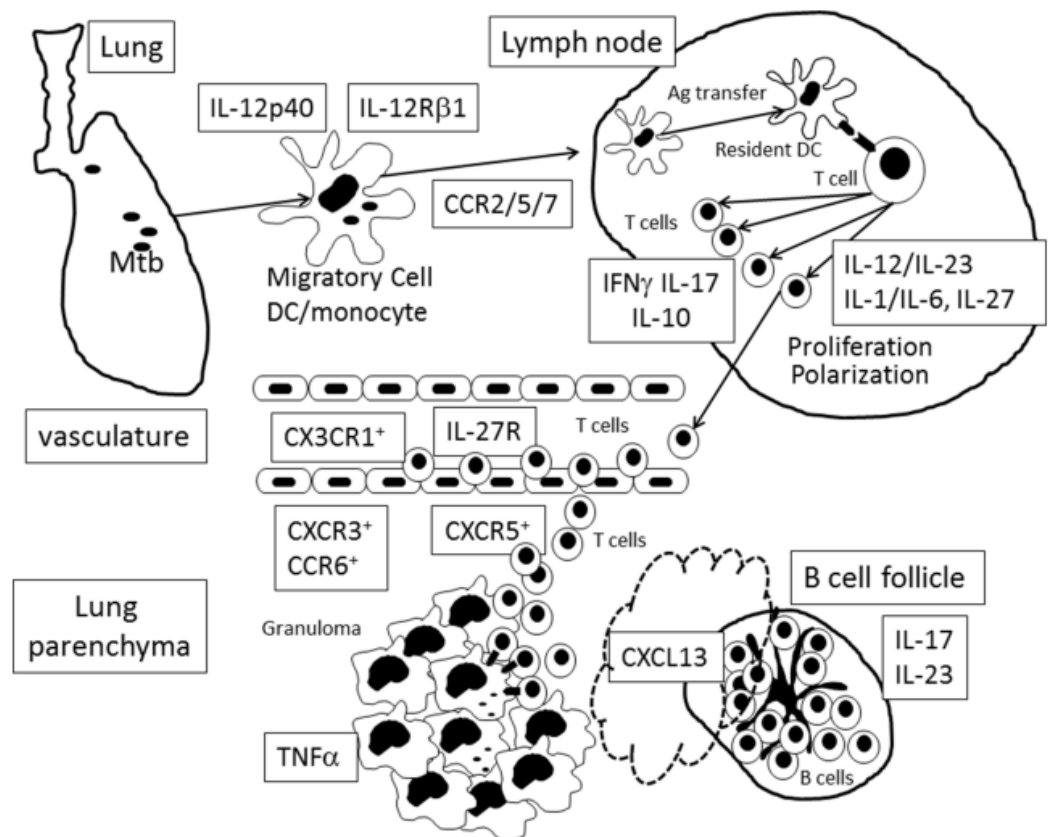


**Gambar 4** Jalur persinyalan TGF- $\beta$  dan jalur BMP dengan kompleks SMAD. Superfamili ligan TGF- $\beta$  mengikat reseptor tipe 2 yang sesuai, kemudian memfosforilasi reseptor tipe 1. Selanjutnya, kompleks reseptor heterotetramerik menarik R-SMAD. R-SMAD kemudian terfosforilasi oleh reseptor tipe 2 dan mampu membentuk kompleks dengan SMAD-4 (36).

## 1.6 Hubungan SMAD3 dengan Tuberkulosis

(37) memeriksa fosforilasi SMAD3 (pSMAD3) pada hilir persinyalan TGF $\beta$  dan menilai ekspresi pSMAD3 pada granuloma *M. tuberculosis* paru pada kera rhesus yang telah terinfeksi *M.tuberculosis* sebanyak 4-8 CFU melalui bronkoskopi yang dilakukan berangsur-angsur selama 62-89 hari sebelumnya. Secara keseluruhan, granuloma berukuran lebih besar dan mengandung maset limfositik yang lebih jelas daripada murine granuloma ULD, juga tampak spektrum granuloma yang sangat heterogen termasuk nekrotik dan non nekrotik granuloma yang berdekatan satu sama lain dalam lobus yang sama (38).

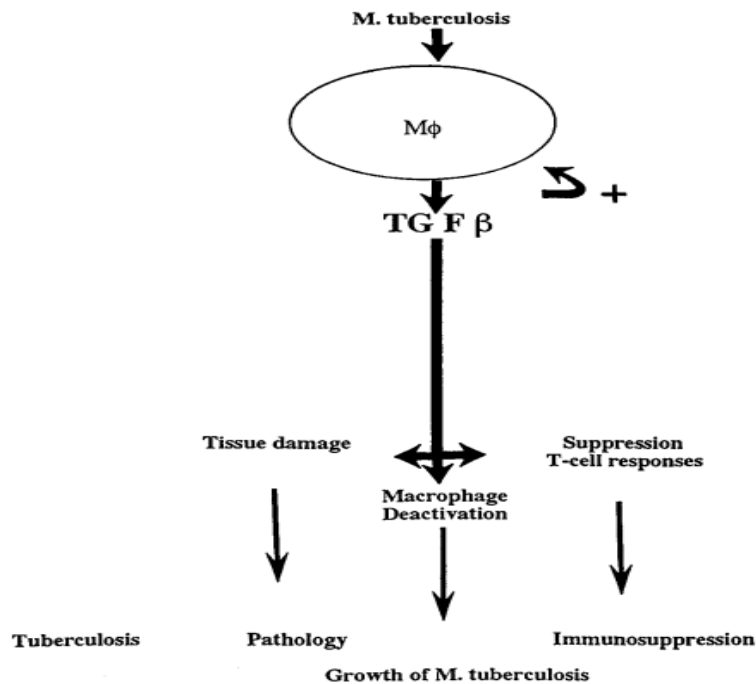
Terdapat bukti yang kuat bahwa adanya persinyalan pSMAD3 dalam sel T (30-45%) serta dalam makrofag dan neutrofil (28-50%) di dalam granuloma. Ekspresi pSMAD3 meningkat secara signifikan untuk sel T CD4 dan makrofag/neutrofil di dalam granuloma dibandingkan dengan yang terletak distal. Hal ini menunjukkan bahwa sel-sel imun yang berada di dalam granuloma *M.tuberculosis* paru mengalami persinyalan lokal TGF $\beta$  (38). Peran sitokin dan kemokin terhadap respon infeksi *M.tuberculosis* tercantum pada Gambar 5.



**Gambar 5** Mekanisme peranan sitokin dan kemokin pada infeksi *M.tuberculosis* (39)

## 2.7 Hubungan TGFβ dengan Tuberkulosis

Tuberkulosis dikaitkan dengan produksi yang berlebihan dan bioaktivasi transformasi *Transforming Growth Factor Beta* (TGFβ) (40). *Transforming Growth Factor Beta* (TGF-β) merupakan sitokin primer yang terlibat dalam proses fibrogenesis. Sejumlah elemen perantara, seperti SMAD2 dan SMAD3 terfosforilasi digunakan oleh TGF aktif untuk berinteraksi dengan reseptor TGF tipe 1 dan reseptor TGF tipe 2. Elemen-elemen ini terlibat dalam stimulasi diferensiasi fibroblas menjadi miofibroblas yang kemudian menginduksi produksi αSMA (*alpha Smooth Muscle Actin*). TGF-β telah terdeteksi pada fibrosis paru yang dihasilkan oleh makrofag alveolar dan fibrosit (41). Peran TGF-β dalam patogenesis *Mycobacterium tuberculosis* tercantum pada Gambar 5. berikut.



**Gambar 6** Peran TGF- $\beta$  dalam patogenesis *Mycobacterium tuberculosis*. Pada infeksi *M.tuberculosis* makrofag menginduksi produksi TGF- $\beta$  yang lebih tinggi di lokasi infeksi

Makrofag alveolar manusia dengan *Mycobacterium tuberculosis* menghasilkan peningkatan produksi TGF- $\beta$ . Sebuah studi kasus kontrol yang dilakukan pada pasien dengan TB paru yang dikonfirmasi BTA atau kontrol dengan penyakit paru lainnya, dimana cairan yang diuji diperoleh dari bronkoskopi dengan *alveolar lavage*. Hasil menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi *Mycobacterium tuberculosis* mengalami peningkatan ekspresi yang signifikan secara statistik reseptor TGF- $\beta$  jika dibandingkan dengan pasien dengan penyakit paru lainnya. TGF- $\beta$  memiliki peran dalam patogenesis penyakit fibrotik dari berbagai sistem organ seperti jantung, ginjal dan hati. Aktivasi TGF- $\beta$  menginduksi biosintesis komponen matriks ekstraseluler dan transisi epitel-mesenkimal yang terkait dengan fibrosis pada jaringan (42).

*Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ) bekerja pada makrofag untuk meningkatkan produksi ROS melalui ekspresi NADPH oksidase. TGF- $\beta$  telah dibuktikan sebagai penghambat besar fungsi efektor sel T sitotoksik dan pengontrol

utama proses fibrogenesis. Studi lain juga menunjukkan bahwa secara selektif, TGF- $\beta$ 1 menginduksi ekspresi isoform NOX4 dalam sel mesenkim paru janin manusia dan mesenkim miofibroblastik sel dari pasien dengan *idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF). Sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien dengan TB resisten terhadap berbagai obat menunjukkan bahwa TGF- $\beta$  berperan dalam ekspansi sel Th17 sebagai respons terhadap infeksi mikobakteri (42).

## 2.7 Persinyalan TGF- $\beta$ /SMAD pada *Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (IPF)

*Idiopathic pulmonary fibrosis* (IPF) merupakan suatu penyakit yang ditandai oleh proliferasi miofibroblast dan akumulasi matriks ekstraseluler secara abnormal. *Transforming Growth Factor Beta 1* (TGF- $\beta$ 1) memulai persinyalan fibrotik kunci yang melibatkan jalur persinyalan SMAD dan *heat shock protein B5* (HSPB5). *Tripartite motif containing 33* (TRIM33) telah dilaporkan mengatur secara negatif persinyalan TGF- $\beta$ /SMAD. Pemeriksaan histologis paru dengan IPF menunjukkan ekspresi berlebih dari TRIM33 jika dibandingkan dengan non-IPF, dimana pada paru dengan non-IPF, TRIM33 hampir tidak terdeteksi (43).

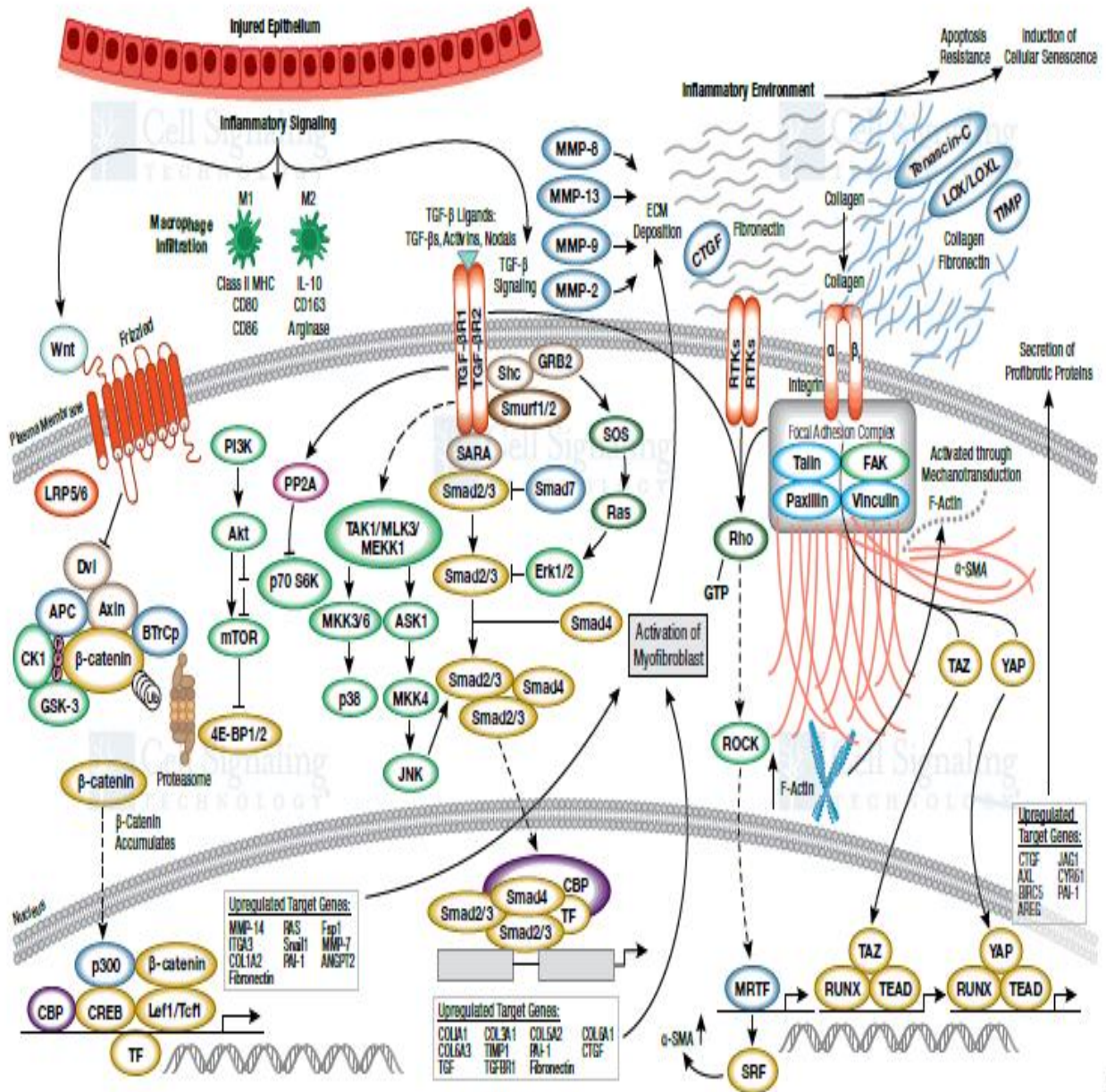
*Tripartite motif containing 33* (TRIM33) diekspresikan secara berlebihan terutama dalam miofibroblas yang mengekspresikan aktin otot polos dan dalam makrofag yang mengekspresikan makrosialin. Analisis kohort pada pasien dengan IPF membuktikan bahwa terjadi peningkatan ekspresi TRIM33 di seluruh jaringan paru. TRIM33 adalah ligase ubiquitin E3 yang dikenal sebagai regulator negatif persinyalan TGF- $\beta$ 1, yang merupakan salah satu persinyalan profibrotik yang paling kuat. Protein TRIM33 ini diregulasi secara nyata, terutama di miofibroblas dan makrofag serta sel epitel alveolar. Makrofag alveolar merupakan salah satu jenis sel utama yang mengekspresikan TRIM33 pada fibrosis paru manusia (43).

Miofibroblas sangat penting dalam fibrosis paru, yang mana bisa berasal dari berbagai jenis sel, termasuk fibroblas, fibrosit dan fibroblas yang berdiferensiasi melalui pemrograman ulang seluler sel epitel. TRIM33 telah terbukti terlibat dalam diferensiasi mesenkim dalam bidang onkologi. Contohnya, penipisan TRIM33 dalam sel epitel telah dikaitkan dengan peningkatan diferensiasi mesenkim pada beberapa model kanker, termasuk *nonsmall cell lung cancer*. Telah



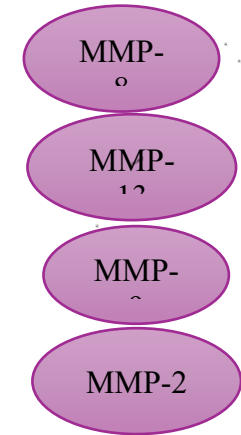
ditunjukkan pada kondisi fibrosis paru bahwa penipisan TRIM33 mempromosikan diferensiasi mesenkimal (43).

Mekanisme terjadinya fibrosis terdapat pada Gambar 7.

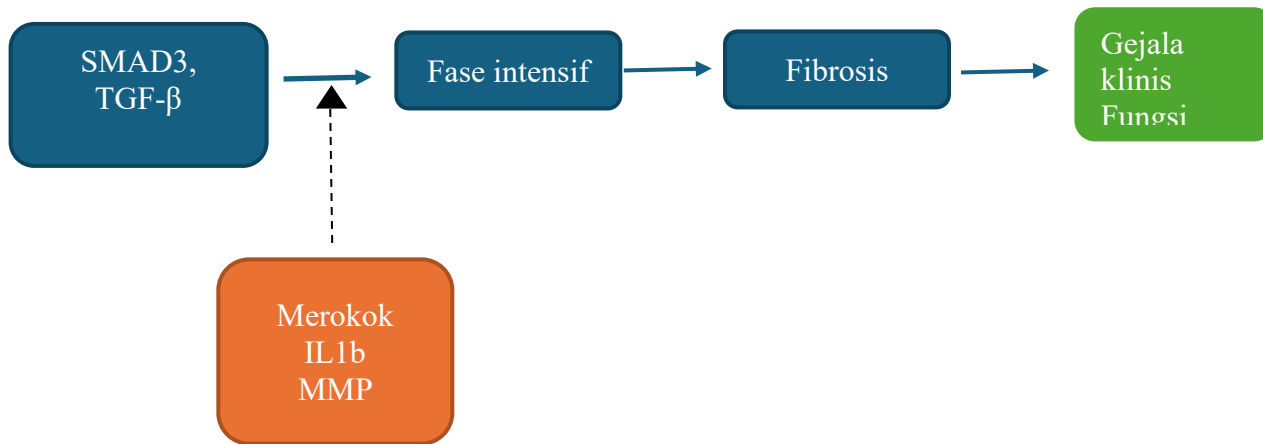


Gambar 7 Mekanisme terjadinya fibrosis (44).

Droplet  
(*Mycobacterium tuberculosis*)



## 2.10 Kerangka Konsep



### Keterangan:

Variabel independen

Variabel dependen

Variabel antara