

JURNAL

RESPIROLOGI

INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Status Respirasi Pasien Asma yang Mendapatkan Nebulisasi Menggunakan Jet Nebulizer
Dibandingkan dengan Nebulizer Menggunakan Oksigen

Pengaruh Ekstrak Ginseng Terhadap Kadar Interleukin 8 Plasma, Skor *COPD Assessment Test*,
dan Lama Rawat Inap Pasien PPOK Eksaserbasi

Perilaku Merokok dan Analisis Kadar Karbon Monoksida pada Siswa di Desa Sukatani, Kabupaten Purwakarta
Tiotropium pada Pasien Bekas TB Paru dengan Kelainan Obstruksi Terhadap Fungsi Paru dan Kualitas Hidup

Uji Immunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6 CFP-10 *Mycobacterium Tuberculosis*
(Galur Indonesia): Ekspresi IFN- γ dan Jumlah Limfosit T CD8+ pada Kultur PBMC

Perubahan Kadar Interleukin 17 pada Pasien TB Paru BTA Positif Setelah 2 Bulan
Pengobatan Anti Tuberkulosis

Prevalens Hipertensi Pulmoner pada Pasien Luluh Paru Karena Tuberkulosis dan
Hubungannya dengan Kapasitas Latihan

Riwayat Merokok dan Keberhasilan Pengobatan Fase Intensif Pasien Tuberkulosis Paru
di RSU Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

Peran Ultrasonografi dalam Diagnosis Pneumotoraks

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas

Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan

Jamal Zaini

Farih Raharjo

Mia Elhidsi

Ginangjar Arum Desianti

Irandi Putra Pratomo

Sekretariat

Yolanda Handayani

Suwondo

SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI

No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung

Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845

Email : editor@jurnalrespirologi.org

Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A

Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan

Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia

Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015

Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 38, NOMOR 4, Oktober 2018

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Status Respirasi Pasien Asma yang Mendapatkan Nebulisasi Menggunakan Jet Nebulizer
Dibandingkan dengan Nebulizer Menggunakan Oksigen 187
Agus Santosa, Endiyono
- Pengaruh Ekstrak Ginseng Terhadap Kadar Interleukin 8 Plasma, Skor *COPD Assessment Test*,
dan Lama Rawat Inap Pasien PPOK Eksaserbasi 192
Aslani Threestiana Sari, Suradi, Jatu Aphridasari
- Profil Perilaku Merokok dan Analisis Kadar Karbon Monoksida pada Siswa di Desa Sukatani,
Kabupaten Purwakarta 199
Cindra Paskaria, Fransisca, Jeanastasia Kurnia, Zaneth Gunawan, Decky Gunawan
- Pengaruh Tiotropium pada Pasien Bekas TB Paru dengan Kelainan Obstruksi Terhadap
Fungsi Paru dan Kualitas Hidup 203
Romaito Nasution, Irvan Medison, Deddy Herman, Masrul Basyar
- Uji Immunogenitas Protein Rekombinan Fusi ESAT-6 CFP-10 *Mycobacterium Tuberculosis*
(Galur Indonesia): Ekspresi IFN- γ dan Jumlah Limfosit T CD8+ pada Kultur PBMC 210
**Anung Sri Handayani, Tri Wahyu Astuti, Teguh Rahayu Sartono,
Maimun Zulhaidah Arthamin, Fransisca Srietami Tanoerahardjo**
- Perubahan Kadar Interleukin 17 pada Pasien TB Paru BTA Positif Setelah 2 Bulan
Pengobatan Anti Tuberkulosis 219
Andy Sulaiman Siregar, Soedarsono
- Prevalens Hipertensi Pulmoner pada Pasien Luluh Paru Karena Tuberkulosis dan
Hubungannya dengan Kapasitas Latihan 227
**Diana Septiyanti, Astari Pranindya Sari, Wahyu Aniwidyaningsih, Budhi Antariksa,
Bambang Budi Siswanto**
- Hubungan Riwayat Merokok dan Keberhasilan Pengobatan Fase Intensif Pasien Tuberkulosis Paru
di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh 232
Risa Fitriya, Feni Fitriani Taufik, Dewi Behtri Yanifitri
- ### Tinjauan Pustaka
- Peran Ultrasonografi dalam Diagnosis Pneumotoraks 239
Mia Elhidsi, Budhi Antariksa, Dianiati Kusumosutoyo

Perubahan Kadar Interleukin 17 pada Pasien TB Paru BTA Positif Setelah 2 Bulan Pengobatan Anti Tuberkulosis

Andy Sulaiman Siregar, Soedarsono

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Latar Belakang: Tuberkulosis masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan sampai saat ini. Belum ada biomarker spesifik yang dapat dipakai untuk memonitor secara cepat terhadap respons terapi TB. Penelitian ini bertujuan menilai perubahan IL-17 plasma pasien tuberkulosis paru BTA positif sebelum dan setelah 2 bulan terapi obat anti tuberkulosis (OAT).

Metode: Menggunakan studi analitik observasional kohort prospektif. Melibatkan 17 pasien tuberkulosis paru BTA positif kasus baru di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dari bulan Juli-Oktober 2016, kadar IL-17 diukur dengan teknik enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) sebelum dan setelah 2 bulan terapi OAT

Hasil: Rerata kadar IL-17 sebelum pengobatan OAT yaitu $3,510 \pm 0,839$ pg/ml (2,087 s/d 5,051 pg/ml). Mengalami penurunan bermakna (setelah 2 bulan mendapatkan pengobatan OAT yaitu $2,574 \pm 0,638$ pg/ml (1,771 s/d 4,095 pg/ml) ($p=0,001 < 0,005$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan tingkat kepositifan sputum BTA pada pasien TB paru BTA positif (p -value 0,259). Tidak terdapat hubungan bermakna antara konversi sputum dengan penurunan kadar IL-17 setelah 2 bulan pengobatan OAT. (p -value 0,486).

Kesimpulan: Kadar IL-17 menurun signifikan setelah 2 bulan terapi OAT. Interleukin 17 belum sepenuhnya terbukti dapat digunakan sebagai biomarker evaluasi dan keberhasilan terapi TB. Akan tetapi IL-17 berperan cukup signifikan pada imunopatogenesis TB dan imunitas protektif terhadap infeksi TB. (*J Respir Indo. 2018; 38: 219-26*)

Kata Kunci: Interleukin 17, tuberkulosis paru, keberhasilan terapi, kepositifan sputum BTA

The Changes of Interleukin 17 levels On Pulmonary Tuberculosis Patients with AFB Smear-Positive After 2 Months Anti Tuberculosis Drugs Treatment

Abstract

Background: Tuberculosis still remain as a health problem in the world. No specific biomarkers can be used to monitor the rapid response to TB therapy. This study aims to assess the change of IL-17 levels in pulmonary tuberculosis patients with AFB smear-positive before and after 2 months of anti tuberculosis drugs (ATD) treatment.

Method: Design of study is analytic observational with prospective cohort. The subject include 17 new cases of pulmonary tuberculosis patients with AFB smear-positive in Soetomo Hospital Surabaya from July - October 2016. Plasma levels of IL-17 were measured using ELISA technique before treatment and 2 months after the ATD therapy.

Results: The mean levels of IL-17 before treatment is 3.510 pg / ml (2.087- 5.051 pg/ml). There were significantly decreament ($p = 0.001 < 0.005$) after 2 months of treatment with the value is 2.574 pg/ml (1.771 - 4,095 pg /ml). There was no significant correlation between the levels of IL-17 with a rate of sputum smear positivity in patients with smear-positive pulmonary TB (p -value 0.259). There was no significant correlation between sputum conversion with decreased levels of IL-17 after 2 months of treatment. (P -value 0.486).

Conclusions: Levels of IL-17 decreased significantly after 2 months of therapy. IL-17 has not been fully proven to be used as a biomarker evaluation and the success of TB treatment. However, IL-17 play quite significant role at TB immunopathogenesis and protective immunity against TB infection. (*J Respir Indo. 2018; 38: 219-26*)

Keywords: Interleukin 17, pulmonary tuberculosis, success of therapy, positivity of sputum.

Korespondensi: Andy Sulaiman Siregar

Email: andyslmm@gmail.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang masih menjadi permasalahan bagi dunia kesehatan dan akan terus menjadi ancaman bagi seluruh penduduk dunia hingga saat ini. Tuberkulosis menempati peringkat kedua sebagai penyebab kematian akibat infeksi di seluruh dunia, setelah *human immunodeficiency virus* (HIV). Kasus TB di seluruh dunia diperkirakan terdapat 9,6 juta dengan angka kematian sebesar 1,5 juta kasus pada tahun 2014. Indonesia menempati posisi ke-2 didunia berdasarkan data *World Health Organization* pada tahun 2014 setelah India.^{1,2} Deteksi kasus tuberkulosis masih dirasakan cukup sulit dan diperlukan identifikasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dengan cepat, diperlukan juga langkah-langkah yang cepat untuk mencegah penyebaran infeksi TB sehingga pengendalian kasus TB dapat ditingkatkan.³

Pemeriksaan bakteriologis sangat berperan untuk menegakkan diagnosis tuberkulosis.⁴ Pemeriksaan sputum berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan terapi dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan ulang sputum basil tahan asam (BTA) merupakan cara terpenting untuk menilai hasil kemajuan pengobatan. Selain itu perlu upaya untuk memonitor serta mengevaluasi pengobatannya.^{2,4,5}

Saat ini belum ada biomarker yang dapat memonitor secara cepat respons terhadap terapi TB.⁶ Status sputum BTA setelah 2 bulan terapi TB saat ini masih digunakan sebagai marker terhadap respons terapi dan kesembuhan. Pemeriksaan *smear* BTA dan kultur sputum MTB masih memiliki keterbatasan. Lamanya waktu yang diperlukan untuk mendapatkan hasil kultur berdampak pada evaluasi diagnostik dan pengobatan menjadi kurang efisien. Pemeriksaan *smear* BTA juga mempunyai keterbatasan sebagai evaluasi pengobatan. Hampir kebanyakan pasien TB tidak dapat mengeluarkan dahak setelah 2 bulan mendapatkan terapi. Hal ini disebabkan karena klinis batuk yang mengalami perbaikan serta kesulitan dalam proses ekspektorasi sputum. Selain itu kasus sputum BTA negatif yang tidak sedikit seperti pada kasus TB anak, pasien TB/HIV dan pada individu dengan gangguan imunitas berat.^{6,7}

Biomarker spesifik patogen TB memberikan informasi prognostik baik terhadap individu pasien maupun dipakai untuk studi kohort mengenai status kesehatan.⁸ Sitokin dan kemokin sebagai molekul kunci yang meregulasi respons imunologis telah banyak diteliti secara luas terutama pada peran potensialnya sebagai biomarker diagnostik dan prognostik pada tuberkulosis. Biomarker yang ada saat ini belum dapat diandalkan sebagai indikator dalam memprediksi luaran klinis infeksi MTB.^{6,8}

Sel Th17 merupakan subset T helper yang baru diidentifikasi dan memperlihatkan peranan penting pada tuberkulosis. Interleukin 17 (IL-17) merupakan sitokin proinflamasi primer yang disekresi sel Th17 berperan penting dalam patogenesis TB. Sitokin ini mampu mengatur aktivitas antibakteri dan proses inflamasi untuk melawan infeksi lebih lanjut dari kuman MTB.⁹ Peran IL-17 antara lain menginduksi respons Th1 secara optimal, serta membentuk granuloma yang merupakan imunitas protektif terhadap infeksi MTB.¹⁰ Peningkatan ekspresi IL-17 pada limfosit T diduga berkaitan dengan TB aktif.^{9,10} Hasil penelitian menunjukkan bahwa IL-17 memobilisasi, merekrut dan mengaktifasi netrofil yang muncul selama awal infeksi. Chen dkk¹¹, pada penelitiannya menjelaskan bahwa kadar IL-17 dan IL-10 setelah 2 bulan terapi dapat dijadikan biomarker untuk estimasi risiko proses kavitas dan terlambatnya konversi sputum serta prediksi mortalitas jangka panjang.¹¹

Penelitian sebelumnya banyak terfokus pada peran IL-17 terhadap imunopatogenesis TB, TB laten dan reaktivasi TB. Sedangkan studi peran IL-17 terhadap respons terapi dan hubungannya dengan konversi sputum masih sangat sedikit di Indonesia. Penelitian ini bertujuan menganalisis perubahan kadar IL-17 plasma pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan mendapatkan pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT) fase intensif.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain analitik observasional dengan kohort prospektif. Dilakukan dari bulan Juli sampai Oktober 2016 di poli paru, poli *direct observed treatment shortcourse* (DOTS) dan

ruang rawat inap paru RSUD. Dr. Soetomo Surabaya. Kriteria inklusi yaitu laki-laki dan perempuan, usia 17-70 tahun. Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent* dan pasien TB paru BTA positif yang belum mendapatkan pengobatan anti tuberkulosis. Kriteria eksklusi adalah pasien TB paru dengan infeksi HIV, DM, asma, penyakit keganasan, penyakit lupus (SLE), artritis rematik, psoriasis, yang diketahui dari anamnesis dan riwayat penyakit sebelumnya. Sedang mendapat terapi imunosupresan atau kortikosteroid. Pengambilan sampel secara *consecutive sampling*.

Pasien TB paru BTA positif adalah pasien yang terinfeksi MTB dengan gejala klinis dan gambaran radiologi menunjukkan TB paru aktif dan pada hasil pemeriksaan sputum didapatkan kuman BTA. Kepositifan BTA diukur menggunakan skala *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* (IUATLD). Pasien TB paru yang mengalami konversi sputum adalah pasien TB paru yang awalnya didiagnosis TB dengan hasil pemeriksaan BTA positif dan setelah terapi OAT minimal 2 bulan mengalami konversi pada hasil pemeriksaan BTA terakhir menjadi negatif. Kadar IL-17 adalah hasil pemeriksaan IL-17 dari plasma darah vena pasien yang dilakukan dengan metode *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) dengan satuan pg/ml.

Etika penelitian dikeluarkan oleh Komite Etik RS Dr. Soetomo Surabaya. Pengolahan data menggunakan perangkat lunak komputer dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$. Untuk korelasi antar variabel digunakan rumus korelasi uji *Chi square* dan *spearman* serta uji t berpasangan.

HASIL

Subjek pada penelitian ini sebanyak 19 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Dua pasien dari 19 subjek yang diikuti yang tidak menyelesaikan penelitian dan dikeluarkan dari penelitian, disebabkan subjek meninggal dunia dan hilang kontak. Jumlah subjek telah memenuhi besar sampel yang ditetapkan pada penelitian ini yaitu sebanyak 17 orang.

Hasil dari 17 total subjek penelitian didapatkan sebagian besar adalah perempuan 12 orang (70,6%)

dan laki-laki 5 orang (29,4%). Profil pendidikan pasien sebagian besar tamatan SLTA sebanyak 10 orang (58,8%), 2 orang tamatan SLTP (11,8%) dan 5 orang tamatan SD (29,4%). Rentang kategori umur pasien relatif merata antara kurang dari 20 tahun hingga lebih dari 40 tahun (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian.

Profil	Frekuensi	Persentase
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	5	29.4%
Perempuan	12	70.6%
Pendidikan		
SD	5	29.4%
SLTP	2	11.8%
SLTA / SMK	10	58.8%
Umur		
17 – 20 tahun	3	17.6%
21 – 30 tahun	5	29.4%
31 – 40 tahun	5	29.4%
40 – 70 tahun	4	23.5%

Kadar IL-17 pada pasien TB paru BTA positif sebelum pengobatan yaitu antara 2,087 pg/ml sampai 5,051 pg/ml dengan rerata 3,510 pg/ml. Sedangkan setelah pengobatan OAT fase intensif secara rerata cenderung mengalami penurunan menjadi 2,574 pg/ml, dengan kadar terendah 1,771 pg/ml dan yang tertinggi 4,095 pg/ml, terlihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi hasil pemeriksaan kadar IL-17 pada subjek.

Variabel	Kondisi	Ukuran Klinis	Mean Difference
IL – 17 (pg/ml) Rerata ± St. Dev (Min - Maks)	Pre	3,510 ± 0,839 (2,087 s/d 5,051)	0,936 pg/ml
	Post	2,574 ± 0,638 (1,771 s/d 4,095)	

IL-17: Interleukin 17

Hasil pemeriksaan sputum BTA sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif dan konversi sputum pada 17 subjek tercantum pada Tabel 3. Pada Tabel 3 ada 2 subjek dengan sputum BTA masih tetap positif yaitu 1 subjek dengan BTA +1 dan 1 subjek dengan BTA +2. Kadar IL-17 mengalami penurunan pada 14 subjek (82,4%). Terdapat 2 subjek yang mengalami peningkatan kadar IL-17 sedangkan 1 subjek dengan kadar IL-17 yang tetap bila dibandingkan sebelum pengobatan.

Hasil pengujian sebaran data kadar IL-17 pada kondisi sebelum dan setelah 2 bulan

pengobatan OAT fase intensif diperoleh nilai *p-value Shapiro Wilks* masing-masing 0,620 dan 0,355 yang keduanya lebih besar dari tingkat kemaknaan 0,05. Dapat disimpulkan bahwa sebaran data kadar IL-17 pada 17 subjek sebelum dan setelah pengobatan OAT fase intensif telah menyebar secara normal.

Tabel 3. Hasil sputum BTA, konversi sputum dan perubahan kadar IL-17.

Profil	Frekuensi	Persentase
Sputum BTA (Pre OAT)		
Scanty 10	1	5.9%
+ 1	10	58.8%
+ 2	2	11.8%
+ 3	4	23.5%
Sputum BTA (Post OAT)		
Negatif	15	88.2%
+ 2	1	5.9 %
+ 1	1	5,9 %
Konversi Sputum		
Ya	15	88.2%
Tidak	2	11.8%
Penurunan IL-17		
Ya	14	82.4%
Tidak	3	17.6%

BTA: Basil tahan asam

OAT: obat anti tuberkulosis

IL-7 : interleukin 17

Tabel 4. Hasil pengujian sebaran data kadar IL-17.

Variabel	Kondisi	Nilai <i>Shapiro Wilk</i>	p-value	Keterangan
IL – 17 (pg/ml)	Pre	0.959	0.620	Normal
	Post	0.943	0.355	Normal

IL-7 : interleukin 17

Uji beda berpasangan dipergunakan untuk membuktikan bahwa terjadi penurunan bermakna kadar IL-17 pasien pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif. Berdasarkan hasil pengujian sebaran data disimpulkan bahwa untuk melakukan uji perbedaan akan dilakukan dengan metode paramaterik *paired sample t-test* (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil uji *Paired Sample t-test* nilai kadar IL-17.

Variabel	Kondisi	Nilai Rerata ± SD	<i>Mean Difference</i>	p-value	Keterangan
IL – 17 (pg/ml)	Pre	3,511 ± 0,839	0,936 pg/ml	0,001	Berbeda Bermakna
	Post	2,575 ± 0,638			

IL-7 : interleukin 17

Hasil uji perbedaan pada nilai kadar IL-17 dengan *paired sample t – test* pasien pasien TB paru BTA positif setelah pengobatan OAT fase intensif terjadi penurunan nilai kadar yang bermakna ($p=0,001 < 0,05$). *Mean difference* penurunan kadar IL-17 diketahui sebesar 0,936 pg/ml.

Untuk mengetahui apakah terjadi hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA digunakan korelasi *Spearman*. Hasil korelasi diketahui sebesar -0,290 yang termasuk dalam kategori hubungan yang lemah dan didapatkan nilai *p-value* sebesar 0,259. Hasil ini menunjukkan bahwa antara hasil pemeriksaan kadar IL-17 dengan sputum BTA pada 17 subjek pasien TB paru BTA positif sebelum dilakukan pengobatan OAT tidak terjadi hubungan yang bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa dengan semakin tinggi tingkat kepositifan sputum BTA tidak selalu diikuti dengan nilai kadar IL-17 yang tinggi juga.

Sedangkan untuk mengetahui hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA peneliti menggunakan uji *chi square* pada Tabel 6:

Tabel 6. Hubungan penurunan IL-17 dan konversi sputum BTA.

Penurunan IL - 17	Konversi Sputum	
	Ya	Tidak
Tidak	3 (17.6)	0 (0.0)
Ya	12 (70.6)	2 (11.8)
<i>Chi Square</i>	0.486	
<i>p-value</i>	0.486	

IL-7 : interleukin 17

Hasil analisis *chi square* diketahui pada pasien pasien TB paru BTA positif setelah dilakukan pengobatan OAT fase intensif yang mengalami penurunan maupun kenaikan kadar IL-17 keduanya lebih cenderung sama-sama mengalami konversi sputum BTA. Hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA ternyata juga tidak bermakna yang diperkuat oleh hasil uji *chi square* dengan *p-value* sebesar 0,486 yang masih lebih besar dari tingkat kemaknaan 0,05.

PEMBAHASAN

Hasil dari 17 subjek penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar subjek adalah perempuan

sebanyak 12 orang (70,6%). Hasil ini tidak sesuai dengan *WHO Global Report 2105* yang menyatakan secara global laki-laki memiliki rasio lebih besar untuk menderita TB setiap tahunnya.¹ Sedangkan menurut data Kemenkes RI menyebutkan bahwa di Indonesia TB paru BTA(+) pada laki-laki lebih tinggi daripada perempuan yaitu 1,5 kali dibandingkan kasus BTA(+) pada perempuan.¹² Akan tetapi di beberapa tempat seperti negara Afganistan, daerah Pakistan yang berbatasan dengan Iran dan Afganistan, angka kejadian TB pada perempuan lebih tinggi daripada laki-laki.¹³

Profil umur pada subjek diketahui umur termuda 18 tahun dan paling tua berumur 61 tahun dengan nilai rerata umur yaitu 32 tahun. Rentang kategori umur subjek relatif merata antara kurang dari 20 tahun hingga lebih dari 40 tahun. Hal ini senada dengan data dari Kemenkes RI tahun 2015 bahwa TB paru kasus baru BTA(+) paling banyak ditemukan pada kelompok umur dewasa dan produktif, yaitu kelompok 25-34 tahun (20,76%), kelompok 45-54 tahun (19,57%), dan pada kelompok 35-44 tahun (19,24%).¹² Pada penelitian ini didapatkan angka persentase yang hampir sama yaitu direntang usia 20-40 tahun antara 20-25%. Pada penelitian ini tidak dibahas secara khusus mengenai status gizi pada subjek. Keseluruhan subjek memiliki karakteristik yang hampir sama dan tanpa komorbid penyakit penyerta.

Kadar IL-17 plasma pasien TB paru BTA positif sebelum pengobatan yaitu antara 2,087 pg/ml sampai 5,051 pg/ml dengan rerata 3,501 pg/ml. Sedangkan kadar IL-17 setelah mendapatkan pengobatan OAT fase intensif selama 2 bulan secara rata-rata cenderung mengalami perubahan yaitu penurunan kadar IL-17 menjadi 2,574 pg/ml, dengan kadar terendah 1,771 pg/ml dan yang tertinggi 4,095 pg/ml.

Studi ini menggunakan LEGEND MAX™ Human IL-17A ELISA Kit dengan angka deteksi konsentrasi minimal IL-17 yaitu 0,8 pg/ml. Hasil konsentrasi IL-17 pada manusia berada pada sekitar 3,544 pg/ml.¹⁴ Terdapat nilai IL-17 yang bervariasi pada pasien TB aktif berdasarkan studi-studi sebelumnya. Hal ini kemungkinan disebabkan perbedaan kit analisis yang digunakan, dan faktor komorbid pada subjek.

Penelitian oleh Emizola dkk¹⁵ menunjukkan kadar IL-17 plasma pada bulan ke-0 nilai terendah 116 pg/ml dan nilai tertinggi 374 pg/ml dengan rerata 255 ± 69 pg/ml.¹⁵ Sedangkan Chen dkk¹¹ pada bulan ke-0 menunjukkan kadar IL-17 berada pada kisaran 19-28 pg/ml.¹¹ Penelitian Xu dkk¹⁶ mendapatkan kadar IL-17 terjadi peningkatan dibandingkan subjek sehat yaitu 30 -200 pg/ml dari pada subjek sehat yaitu 30-60 pg/ml.¹⁶ Pada orang sehat seharusnya tidak ditemukan IL-17 pada darah atau bila ada jumlahnya sangat rendah. Seperti pada penelitian Frangen dkk¹⁷ menunjukkan sampel pasien sehat non-trauma sebagai kontrol pada penelitian mereka menunjukkan bahwa IL-17 tidak terdeteksi.¹⁷

Uji beda berpasangan dilakukan untuk membuktikan bahwa terjadi penurunan bermakna kadar IL-17 pada pasien pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif. Hasil uji perbedaan pada nilai kadar IL-17 dengan menggunakan *paired sample t – test* pasien pasien TB paru BTA positif setelah dilakukan pengobatan OAT fase intensif terjadi penurunan nilai kadar yang bermakna ($p = 0,001 < 0,05$).

Penelitian Chen dkk¹¹ juga menunjukkan terjadi penurunan kadar IL-17 yang bermakna pada 2 bulan setelah pengobatan OAT.¹¹ Mensah dkk⁷ pada penelitiannya juga menunjukkan terjadi penurunan berbagai sitokin setelah pengobatan OAT selama 2 minggu, termasuk penurunan kadar IL-17. Hal ini menunjukkan adanya perbaikan respons seluler terhadap pemberian terapi OAT yang efektif terhadap antigen spesifik MTB.⁷ Penelitian ini tidak menilai kadar IL-17 sampai akhir pengobatan bulan ke-6. Emizola dkk⁶ melaporkan terjadi penurunan kadar IL-17 pada akhir bulan ke-2 dan ke-6. Akan tetapi perbedaan antara bulan ke-0 dan ke-2 tidak signifikan, tetapi bulan ke-2 signifikan bila dibandingkan dengan akhir pengobatan di bulan ke-6.¹⁵

Penurunan kadar IL-17 disebabkan pengobatan efektif yang berdampak pada perbaikan respons imun pada pasien TB. Hal ini disebabkan karena berkurangnya inflamasi sistemik dan penurunan kondisi inflamasi jaringan paru. Th17/IL-17 memediasi

induksi kemokin dan sitokin-sitokin pada sel *host* seperti rekrutmen netrofil dan meningkatkan respons inflamasi lokal. Interleukin 17 bersinergi dengan sitokin proinflamasi lainnya untuk meningkatkan produksinya secara berlimpah pada kondisi patologik ini seperti TNF- α dan IL-1 β . Konsep ini sangat relevan pada TB, yaitu berhubungan dengan berlimpahnya respons inflamasi yang terjadi. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan hasil penelitian lain sebelumnya yang menyebutkan bahwa keberhasilan pengobatan OAT berdampak pada penurunan kadar IL-17. Akan tetapi Mensah dkk⁷ pada studinya mengamati bahwa penggunaan tingkat kadar sitokin dalam memprediksi respons awal terhadap terapi TB adalah sulit hal ini disebabkan variasi nilai yang cukup lebar antar individu.^{17,18}

Setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif didapatkan sebagian besar hasil sputum BTA mengalami konversi menjadi BTA negatif sebanyak 15 pasien (88,2%). Terdapat 2 subjek dengan sputum BTA masih tetap positif yaitu 1 subjek dengan BTA +1 dan 1 subjek dengan BTA +2. Sputum BTA merupakan satu hal penting yang harus dievaluasi pada pasien TB paru BTA positif. Pada strategi DOTS dilakukan pemeriksaan sputum pada akhir bulan ke-2, ke-5 dan ke-6 selama pengobatan. Pemeriksaan ulang sputum BTA merupakan cara terpenting untuk menilai hasil kemajuan pengobatan. Pemerintah telah menetapkan kebijakan operasional dalam pemberantasan TB paru bahwa target program adalah angka konversi BTA dahak akhir pengobatan tahap intensif minimal 80%.^{2,4} Pada penelitian ini walaupun dengan sampel yang sedikit angka konversi sudah baik karena angka konversi mencapai 88,2% dan menunjukkan kemajuan dalam pengobatan TB.

Pada penelitian ini tidak menilai kadar IL-17 dari sputum disebabkan tujuan dari studi ini adalah mencoba mencari biomarker alternatif sebagai alat untuk mengevaluasi keberhasilan terapi OAT. Tidak banyak studi sebelumnya yang melakukan pemeriksaan IL-17 melalui sputum pada pasien TB, beberapa studi melakukan pemeriksaan IL-17 dari cairan BAL. Seperti pada studi Matthews dkk¹⁹

dari cairan BAL pasien TB ternyata didapatkan kadar mRNA IL-17 yang sama dengan subjek sehat sebagai kontrol.¹⁹

Hasil uji korelasi *spearman* antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA didapatkan hasil sebesar -0,290. Hasil ini menunjukkan bahwa antara hasil pemeriksaan kadar IL-17 dengan sputum BTA pada 17 pasien pasien TB paru BTA positif sebelum dilakukan pengobatan OAT tidak terjadi hubungan yang bermakna pada sampel pasien sebelum dilakukan pengobatan. Tidak banyak studi yang menganalisis hubungan antara kadar IL-17 dengan tingkat kepositifan sputum BTA. Penelitian Emizola dkk¹⁵ menunjukkan adanya hubungan yang cukup kuat dan signifikan kadar IL-17 plasma dengan derajat hapusan sputum BTA sebelum dilakukan terapi OAT. Dengan kata lain semakin tinggi derajat hapusan BTA positif, semakin tinggi pula kadar IL-17 plasma.¹⁵ Basile dkk²⁰ juga menyatakan bahwa pada pasien TB didapatkan peningkatan proporsi sel T dalam sirkulasi yang mengekspresikan IL-17, berhubungan dengan peningkatan kadar IL-23R pada sel T dan BTA pada sputum.²⁰ Akan tetapi hal ini bertolak belakang dengan hasil penelitian ini, ternyata semakin tinggi tingkat kepositifan sputum BTA tidak selalu diikuti dengan peningkatan nilai kadar IL-17.

Hasil analisis *chi square* diketahui bahwa pasien pasien TB paru BTA positif setelah diberikan pengobatan OAT fase intensif yang mengalami penurunan maupun kenaikan kadar IL-17 keduanya lebih cenderung sama-sama mengalami konversi sputum BTA. Hasil ini menunjukkan bahwa hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA ternyata juga tidak bermakna yang diperkuat oleh hasil uji *chi square* dengan *p-value* sebesar 0,486 yang masih lebih besar dari tingkat kemaknaan 0,05. Hal ini senada dengan penelitian Emizola dkk¹⁵ bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara penurunan kadar IL-17 dengan status konversi sputum di bulan ke-2 ($p=0,208$).¹⁵ Pada studi Xu dkk¹⁶ menunjukkan jelas terjadi penurunan kadar IL-17 setelah 3 minggu terapi OAT,

akan tetapi studi ini tidak menganalisis hubungan kadar IL-17 dengan konversi sputum BTA. Studi Xu ini juga mengidentifikasi bahwa NKT- *like cell* menjadi sumber penting yang memproduksi IL-17 pada pasien TB.¹⁶

Pada penelitian ini terjadi penurunan kadar IL-17 yang bermakna setelah 2 bulan pengobatan OAT, akan tetapi tidak terdapat hubungan bermakna antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA sebelum pengobatan. Tidak terdapat hubungan antara penurunan kadar IL-17 dengan status konversi sputum BTA setelah 2 bulan pengobatan OAT fase intensif. Menurut peneliti IL-17 belum sepenuhnya terbukti dapat digunakan sebagai biomarker untuk evaluasi dan keberhasilan terapi TB. Selain itu kadar IL-17 yang bervariasi pada pasien TB paru aktif menunjukkan adanya peran IL-17 yang cukup signifikan dalam imunopatogenesis TB dan imunitas protektif terhadap infeksi TB.

Keterbatasan penelitian ini yaitu tidak mengukur kadar IL-17 dari sputum dan tidak menilai sampai akhir pengobatan. Selain itu tidak dilakukan penilaian terhadap faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar IL-17 seperti status merokok, status gizi serta tidak mengevaluasi tingkat kerusakan paru berdasarkan gambaran radiologis pada pasien TB paru.

KESIMPULAN

Terdapat penurunan kadar IL-17 yang bermakna pada pasien TB paru BTA positif setelah 2 bulan mendapatkan pengobatan OAT. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar IL-17 dengan kepositifan sputum BTA pada pasien TB paru BTA positif. Tidak terdapat hubungan bermakna antara konversi sputum dengan penurunan kadar IL-17 setelah 2 bulan pengobatan OAT. Interleukin 17 belum dapat digunakan sebagai biomarker tambahan untuk evaluasi dan keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. [Online]. 2015 [Cited 2016 October 1]. Available from: <http://www.who.int/tb.data>.
2. Kemenkes RI. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Jakarta;2014.
3. Soedarsono, Kusmiati T. Manifestasi klinis tuberkulosis. Dalam Mertaniasih N, Khoendhori E, Kusumaningrum D, Editor. Buku Ajar Tuberkulosis Diagnostik Mikrobiologis. Edisi 1. LP3 UNAIR dan Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR Surabaya. 2013.p.61-7.
4. Hasan H. Tuberkulosis paru. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Paru. M. Jusuf W, Winariani, Slamet H (Editor). Dep. Ilmu Penyakit Paru FK-UNAIR. Cetakan II.2010.p.9-17.
5. Kashyap S & Sarkar M. Pulmonary tuberculosis: clinical features and diagnosis (Chapter 8). In Handbook of pulmonary & critical care medicine. SK Jindal (editors in chief). Jaypee Brothers Medical Publisher. 2012.p.54-9.
6. Mihret A & Abebe M, Cytokines and chemokines as biomarkers of tuberculosis. J Mycobac Dis. 2013;3:2-4.
7. Mensah GI. Biomarkers for TB treatment response and cure; Immunological profiles of individuals infected by Mycobacterium tuberculosis complex in Ghana. 2014.p.31-2.
8. Adrian TBR, Montiel JL, Fernandez G, Valecillo A. Role of cytokines and other factors involved in the Mycobacterium tuberculosis infection. World Journal of immunology. 2015;5:16-50.
9. Cooper AM. Is IL-17 required to control tuberculosis? In: Quesniaux V, Ryffel B, Padova F, editors. IL-17, IL-22 and their producing cells: role in inflammation and autoimmunity. 2nd edition. New York: Springer Basel. 2013;189-205.
10. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smith RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. Respirology.2010;15:433-50.
11. Chen CYC, Chin CH, Liu SF, et al. Prognostic values of serum IP-10 and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis. Disease Markers. 2011;31:101-10.
12. Kementerian Kesehatan RI. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2014. [Online]. 2015 [Cited 2016 October 1]. Available from: <http://www.depkes.go.id/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2014>.

13. WHO. TB women factsheet. [Online]. 2015 [Cited 2016 Sep 1]. Available from: <http://www.who.int/tb>.
14. Human IL-17A. Legend Max™ Elisa kit with pre-coated plates. Biolegend, inc. [Online]. 2014 [Cited 2016 Sep 30]. Available from: <http://www.biolegend.com>.
15. Emizola F, Sugiri YJ, Sartono TR, Al Rasyid H. Kadar Interleukin 10 dan Interleukin 17 selama 6 bulan terapi anti tuberkulosis oral pada pasien tuberkulosis paru serta hubungannya dengan keberhasilan terapi. *J Respir Indo*. 2015;1:12-8.
16. Xu LC, Cui G, Jia H, et al. Decreased IL-17 during treatment of sputum smear positive pulmonary tuberculosis due to increased regulatory T cells and IL-10. *J Transl Med*. 2016;14:179.
17. Frangen T, Bogdanski D, Schinkel C, Roetman B, Licke TK, Muhr G. Systemic IL-17 after severe injuries. *Shock*. 2008;29:462-7.
18. Lyadova IV, Panteleev AV. Th1 and Th17 in tuberculosis: protection, pathology, and biomarkers. Review Article. *Mediators of Inflammation*. 2015.p.1-13.
19. Matthews K, Wilkinson KA, Kalsdorf, et al. Predominance of interleukin -22 over interleukin-17 at the site of disease in human tuberculosis. *Tuberculosis*. 2011;91:587-93.
20. Basile JI, Geffner LJ, Romero MM, et al. Outbreaks of Mycobacterium tuberculosis MDR strains induce high IL-17 T-cell response in patients with MDR tuberculosis that is closely associated with high antigen load. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;204:1054-64.