

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**SUSUNAN PENGELOLA MAJALAH INDONESIAN JOURNAL OF
CLINICAL PATHOLOGY AND MEDICAL LABORATORY**

Pelindung (Patron)

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Penasehat (Advisor)

Prof. Marsetio Donosepoetro, dr., Sp.PK(K)
Prof. Siti Budina Kresna, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Herman Hariman, dr., Sp.PK(K)
Dr. R. Darmawan Setijanto, drg., Mkes

Penelaah Ahli/Mitra Bestari (Editorial Board)

Prof. Hardjoeno, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. Indro Handojo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. J B Soeparyatmo, dr., Sp.PK(K)
Prof. Riadi Wirawan, dr., Sp.PK(K)
Prof. Dr. A A G Sudewa, dr., Sp.PK(K)
Prof. Rahayuningsih, dr., Sp.PK(K), DSc
Prof. Chatar, dr., Sp.PK(K)
Prof. Tiki Pang, PhD
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros

Penyunting Pelaksana (Managing Editors)

Prof. Dr. Prihatini, dr., Sp.PK(K), Prof. Marzuki Suryaatmadja, dr., Sp.PK(K), Dr. Adi Prijana, dr., Sp.PK(K),
Budiman, dr., Sp.PK(K), Dr. Kusworini Handono Kalim, dr., Mkes, Prof. Adi Koesoema Aman, dr., Sp.PK(K),
Dr. Rustadi Sosrosuhardjo, dr., DMM, MS., Sp.PK(K), Yuli Kumalawati, dr., Sp.PK(K),
Lia Gardenia Partakusuma, dr., Sp.PK, Dr. Ida Parwati, dr., Sp.PK, Dr. FM Yudayana, dr., Sp.PK(K),
Yuli Soemarsono, dr., Sp.PK, Brigitte Rina Aninda Sidharta, dr., Sp.PK, Tjokorde Gde Oka, dr., Sp.PK,
Prof. Dr. Krisnowati, drg., Sp.Pros

Asisten Penyunting (Assistants to the Editors)

Dr. Harsono Notopoero, dr., Sp.PK(K), Yolanda, dr., Sp.PK(K),
Dr. Sidarti Soehita, FHS, dr., MS, Sp.PK(K), Dr. Jusak Nugraha, dr., MS, Sp.PK,
Endang Retnowati, dr., MS, Sp.PK, Dr. Aryati, dr., MS, Sp.PK

Pelaksana Tata Usaha

Leonita Aniwati, dr., Sp.PK, Yetti Hernaningsih, dr., Sp.PK:
Tab. Siklus Bank Jatim Cabang RSU Dr. Soetomo Surabaya; No AC: 0323551651;
Email: pdsptklinik_sby@telkom.net. (PDSPATKLIN Cabang Surabaya),
Bendahara PDSPATKLIN Pusat, RS PERSAHABATAN, Jakarta Timur, Tlp. 62-021-4891708, Fax. 62-021-47869943
Email: pds_ptklinik@yahoo.com

Alamat Redaksi (Editorial Address)

Laboratorium Patologi Klinik RSU Dr. Soetomo Jl. Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya Tlp/Fax. (031) 5042113,
Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Unair, Jl. Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya, Tlp (031) 5020251-3
Fax (031) 5022472, 5042113, Email: pdsptklinik_sby@telkom.net.

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

- Peningkatan Aminotransferase sebagai Penanda Cedera Hati pada Penderita Demam Dengue
(The Increase of Aminotransferase as Marker of Liverdamage in Dengue Fever Patients)
Madina Sahnaz, Corriejati Rita..... **53-55**
- Paras Interleukin-18 Penderita Tuberkulosis Paru dan Perawat Sehat Berisikotuberkulosis
(Interleukin-18 Level in Lung Tuberculosis Patients and Nurses at Risk)
Sianny Herawati, J Nugraha..... **56-59**
- Pemetaan Perubahan (Mutasi) Virus Hepatitis B
(Mapping of Hepatitis B Virus Mutation)
Tonang DA, Rina AS, JB Suparyatmo..... **60-63**
- Prediksi Jumlah Sel Limfosit T Cd4+ Menggunakan Nilai Tlc (*Total Lymphocyte Count*) pada Penderita HIV/AIDS
(Prediction test of Cd4+ T Cells Using Total Lymphocyte Count (TLC) in Patients with HIV/AIDS)
Rostina, Suci Aprianti, Mansyur Arif..... **64-65**
- Albumin Kreatinin Penderita Hipertensi Hakiki (Esensial)
(Albumin Creatinine Ratio in Essential Hypertension Patients)
T. Wungso, Dewi LS, Z. Lubis **67-71**

TELAAH PUSTAKA

- Imunosupresi untuk Pencangkokan Ginjal
(The Immunosupression of Renal Transplantation)
Suprpto Ma'at..... **72-76**

LAPORAN KASUS

- Leukemia Megakarioblastik Akut pada Seorang Anak
(Acute Megakaryoblastic Leukemia in a Child)
Nyoman Suci Widyastiti, Ima Arum Lestari, Yetty Movieta Nancy, Umi S Intansari, R. Lindeman . **77-82**

MENGENAL PRODUK BARU

- Deteksi Anti Glutamic Acid Decarboxilase/tyrosine Phosphatase (Anti GAD/IA₂) pada Penderita DM Tipe 1 Anak
(Anti Glutamic Acid Decarboxylase/Tyrosine Phosphatase (Anti GAD/IA₂) Detection in Children Type I Diabetes Mellitus)
Pupa Wardhani, S Darmadi, M Faizi, Netty Harjantien..... **83-85**

MANAJEMEN LABORATORIUM

- Mengenal Sistem Penerangan Laboratorium/Lis
(Lis/Laboratory Information System)
Prihatini..... **86-89**

- INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU** **90-92**

PARAS INTERLEUKIN-18 PENDERITA TUBERKULOSIS PARU DAN PERAWAT SEHAT BERISIKOTUBERKULOSIS

(Interleukin-18 Level in Lung Tuberculosis Patients and Nurses at Risk)

Sianny Herawati*, J Nugraha**

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease which is the second cause of death in the world. Indonesia belongs to the third ranks as the most prevalent tuberculosis country. However the eradication is programmed only to focus on finding the case and treatment of the active tuberculosis patients. Health care workers are at risk to tuberculosis infection, but there is no examination yet for early detection activity of tuberculosis. In order to know the activity of tuberculosis, other examinations are needed such as IL-18 examination. To day, no research about IL-18 is performed yet in Indonesia; therefore this study is performed in order to know the difference of IL-18 level in active tuberculosis patients and nurses at risk. This study is to know the difference between IL-18 plasma of active tuberculosis patients and nurses at risk by analysis. A cross sectional, observational analytical study of 8 nurses at risk of tuberculosis and 8 active tuberculosis patients, has been conducted from February up to April 2007, at the Dr. Soetomo General Hospital and Karang Tembok Hospital in Surabaya. The diagnosis of active tuberculosis patients was based on positive sputum bacteriological examination, positive radiology examination and who never had received anti-tuberculosis drugs. Nurses at risk of tuberculosis consisted of those who had been working more than 2 years, and was examined by negative bacteriological and radiology examination, TB-dot and positive tuberculin skin test with a diameter – 10 mm. IL-18 examination was done by double antibody sandwich ELISA method (MBL/Medical & Biological Laboratories Co.Ltd). IL-18 level in active tuberculosis patients was 491.4–1215.3 pg/ml (mean 794.6 pg/ml, SD 222.6), in nurses at risk of tuberculosis was 88.9–429.0 pg/ml (mean 256.2 pg/ml, SD 137.6). There was a significant difference of IL-18 level among active tuberculosis patients and nurses at risk of tuberculosis ($p < 0.001$); the IL-18 level in active tuberculosis patients was significantly higher than in nurses at risk of tuberculosis.

Key words: IL-18, tuberculosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi penyebab kematian terbanyak kedua di seluruh dunia setelah HIV/AIDS (*Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome*). Pada tahun 2000, diperkirakan terdapat 8–9 juta kasus baru tuberkulosis dan 3–4 juta kasus dengan pemeriksaan (hasil memeriksa) sputum positif. Data WHO (*World Health Organization*) 2003 menunjukkan, bahwa Indonesia merupakan negara dengan kasus tuberkulosis terbanyak ketiga di seluruh dunia setelah India dan Cina. Angka kejadian tuberkulosis di Indonesia pada tahun 2001 adalah 43 per 100.000 penduduk dan 25 per 100.000 penduduk dengan pemeriksaan (hasil memeriksa) BTA (basil tahan asam) positif. Diperkirakan pula sekitar 140.000 orang Indonesia meninggal setiap tahun akibat tuberkulosis.^{1–6} Adanya pandemi infeksi HIV/AIDS dan kerentanan beragam obat/*Multi Drug Resistance (MDR)* menyebabkan tuberkulosis menjadi salah satu kedaruratan mendunia (global). Saat ini diperkirakan

8–10% dari seluruh kasus tuberkulosis di seluruh dunia berhubungan dengan infeksi HIV^{1,4}

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*, walaupun beberapa spesies lain dapat pula menimbulkan penyakit yang sama di manusia yang disebut sebagai penyulit tuberkulosis (*tuberculosis complex*). Penyakit ini dapat mengenai setiap organ tubuh manusia, tetapi 95,9% jangkitan pratamanya (infeksi primernya) berada di paru. Imunopatogenesis penyakit tuberkulosis paru didasari proses imunopatologik akibat persitindakan (interaksi) antara *Mycobacterium tuberculosis* dengan tanggap (respons) imun inang dan sitokinnya. Di penyakit tuberkulosis paru yang aktif, tubuh akan berupaya meningkatkan tanggap (respons) imun pelindung (protektif) yang dikuasai (dominasi) oleh tanggap (respon) imun sel berupa penggiatan (aktivasi) makrofag yang kemudian mengaktifkan limfosit T CD4. Limfosit T CD4 akan berparak (diferensiasi) menjadi *Th1 (T helper 1)* dan *Th2 (T helper 2)*. Di jangkitan (infeksi) *Mycobacterium tuberculosis*, *Th1*

* Patologi Klinik FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar,

** Patologi Klinik FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo Surabaya

lebih berperan (dominant), dan akan menghasilkan (produksi) sitokin *interferon- γ* (*IFN- γ*), *Tumor Necrosis Factor- α* (*TNF- α*), dan *Interleukin-2* (*IL-2*). Di samping penggiatan (aktivasi) limfosit T CD4, limfosit T CD8 juga akan mengalami penggiatan (aktivasi) terutama bila jumlah basil yang menyerang (invasi) banyak atau penjangkitan (infeksi) terjadi berulang kali. Limfosit T CD8 berperan sebagai *cytotoxic T lymphocyte* (*CTL*) dan menyebabkan lisis makrofag yang terjangkiti (infeksi). Di samping itu limfosit T CD8 dapat mengaktifkan makrofag melalui lepasan sitokin *IFN- γ* yang kemudian mengimbas (induksi) *nitric oxide synthase* (*NOS2*), sehingga meningkatkan hasil (produksi) *RNI* (*reactive nitrogen intermediate*) seperti *nitric oxide* yang diperlukan untuk membunuh *Mycobacterium tuberculosis*. Makrofag yang tergiatan (aktivasi) juga akan melepaskan *chemokines* (*chemo attractant cytokines*) yaitu *IL-8* (*interleukin-8*), *MCP-1* (*monocyte chemoattractant protein-1*), *RANTES* (*Regulated on activation normal T cell expressed and secreted*), yang akan menarik sel radang (inflamasi) ke tempat terjadinya jangkitan (infeksi). Di samping itu juga akan dihasilkan (produksi) *IL-12* (*interleukin-12*) dan *IL-18* (*interleukin-18*) yang berperan dalam mengimbas hasil (induksi produksi) *IFN- γ* .⁷⁻⁹

Dalam upaya untuk mengetahui kegiatan (aktivitas) penyakit tuberkulosis paru dan membedakan apakah seseorang terjangkiti (infeksi) tuberkulosis tersembunyi (laten) atau aktif, diperlukan tolok ukur (parameter) pemeriksaan lain, salah satunya dengan menentukan kadar *IL-18*. *IL-18* yang juga dikenal sebagai faktor pengimbas (induksi) *IFN- γ* (*IFN- γ inducing factor*) memegang peran penting pada tanggap (respons) imun Th1. *IL-18* berperan dalam merangsang sel Th1 dan sel NK (*natural killer*) untuk menghasilkan (produksi) *IFN- γ* . Di samping itu *IL-18* juga merangsang pendewasaan (maturasi) sel T dan sel NK, dan merangsang kegiatan (aktivitas) sitolitik limfosit T sitotoksik dan sel NK. *IL-18* diproduksi oleh makrofag yang tergiatan (aktivasi), sel dendritik, *Kupffer cell*, *keratinocytes*, osteoblas, sel korteks adrenal, sel epitel usus (intestinal), sel mikroglia dan *synovial fibroblast*.^{7,10-12}

Beberapa penelitian mengungkapkan peran *IL-18* di penyakit tuberkulosis paru, berdasarkan imunopatogenesis, bahwa makrofag di jaringan paru yang terjangkiti (infeksi) tuberkulosis akan membuang (sekresi) *IL-18* yang kemudian akan keluar menuju peredaran (sirkulasi) sistemik, sehingga di penderita tuberkulosis paru aktif akan didapatkan kadar *IL-18* yang meningkat.^{8,13}

Di Indonesia belum ada penelitian *IL-18* untuk penyakit tuberkulosis paru, sehingga dalam kajian ini hendak diteliti perbedaan kadar *IL-18* di penderita tuberkulosis paru dan perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberkulosis paru, sehingga kelak temuan ini diharapkan dapat digunakan sebagai

tolok ukur (parameter) guna membantu pemeriksaan serologik dalam mengukur perkembangan (aktivitas) penyakit tuberkulosis paru.

Tujuan penelitian ialah untuk mendapat informasi mengenai perbedaan kadar *IL-18* plasma antara penderita tuberkulosis paru aktif dan perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberkulosis paru dengan cara menganalisisnya.

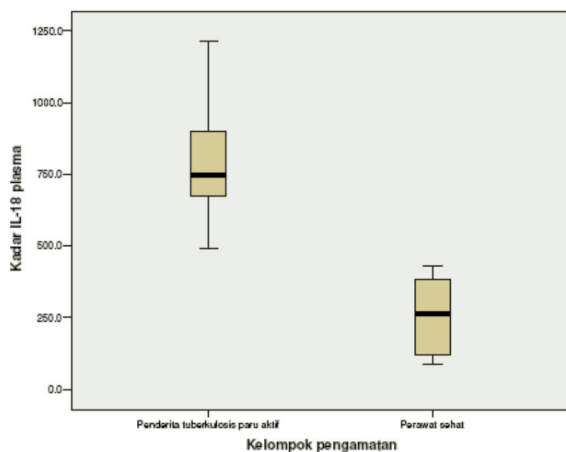
BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik amatan (observasional), dengan menggunakan rancangan kerat lintang (*cross sectional*) di unit rawat inap penyakit paru RSUD Dr. Soetomo dan BP4/RS Karang Tembok Surabaya pada bulan Januari sampai April 2007. Patokan (Kriteria) penerimaan sampel penderita tuberkulosis paru yaitu penderita kasus baru berusia > 17 tahun dengan telitian hapusan dahak BTA positif, kultur dahak positif *Mycobacterium tuberculosis*, dan pemeriksaan radiologik yang menunjukkan bahwa penyakit yang dialami tersebut aktif. Penderita tuberkulosis paru dengan penyulit (komplikasi) atau jangkitan (infeksi) HIV dan penderita yang telah memperoleh OAT (obat anti-tuberkulosis), kortikosteroid atau imunostimulator lain tidak dimasukkan dalam penelitian. Patokan (kriteria) penerimaan sampel perawat yaitu mereka yang tanpa gejala klinis tuberkulosis dan bertugas lebih dari 2 tahun di Unit Rawat Inap Penyakit Paru RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan hasil memeriksa BTA sputum negatif, kultur *Mycobacterium tuberculosis* negatif, hasil uji TB-dot negatif, demikian pula hasil uji tuberkulin positif dengan diameter lebih dari 10 mm, dan tidak ada kelainan paru pada pemeriksaan radiologik. Perawat yang pernah didiagnosis tuberkulosis paru aktif dan perawat yang sedang mengalami jangkitan (infeksi) saluran napas tidak dimasukkan dalam penelitian.

Pemeriksaan *IL-18* dilakukan dengan metode *Double Antibody Sandwich Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay/ELISA* (*MBL/Medical & Biological Laboratories Co.Ltd*). Data yang dikumpulkan dan dianalisis adalah: umur, jenis kelamin dan kadar *IL-18* plasma. Analisis statistik menggunakan uji t 2 sampel bebas untuk membandingkan kadar *IL-18* di masing-masing kelompok.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama masa kala (periode) Januari sampai April 2007 didapatkan 8 penderita tuberkulosis paru aktif dan 8 perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberkulosis. Penderita tuberkulosis paru aktif terdiri atas 3 pria (37,5%) dan 5 wanita (62,5%), dengan



Gambar 1. Penderita tuberculosis paru aktif dan perawat sehat

rentang umur antara 25 sampai 47 tahun (rerata = 35,3 tahun, SD/baku simpangan/standar deviasi = 8,1). Perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru terdiri atas 2 pria (25%) dan 6 wanita (75%) yang berumur antara 25 dan 43 tahun (rerata = 39,6 tahun, SD = 10,8), dengan masa kerja antara 2 dan 23 tahun (rerata = 11,9 tahun, SD = 8,1). Kadar IL-18 plasma penderita tuberculosis paru aktif antara 491,4 pg/ml dan 1215,3 pg/ml dengan rerata 794,6 pg/ml dan SD 222,6. Kadar IL-18 plasma perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru antara 88,9 pg/ml dan 429,0 pg/ml dengan rerata 256,2 pg/ml dan SD 137,6.

Kadar IL-18 plasma

Tampak di gambar 1. pengelompokan kadar IL-18 plasma penderita tuberculosis paru aktif dan perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru. Hasil analisis uji t 2 sampel bebas menunjukkan bahwa kepekatan (konsentrasi) IL-18 plasma antara penderita tuberculosis paru aktif dan perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$). Kadar IL-18 plasma penderita tuberculosis paru aktif lebih tinggi secara bermakna/signifikan ($794,6 \pm 222,7$ pg/ml) dibandingkan dengan perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru ($256,2 \pm 137,6$ pg/ml).

Pada penelitian ini diperiksa IL-18 di sampel plasma 8 penderita tuberculosis paru aktif dan 8 perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru dan hasil meneliti = yang menunjukkan ada perbedaan yang bermakna kadar IL-18 plasma antara penderita tuberculosis paru aktif dan perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru ($p < 0,001$). Kadar IL-18 plasma penderita tuberculosis paru aktif lebih tinggi

dibandingkan dengan kadar IL-18 plasma perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberculosis paru.

Hal ini sesuai dengan telitian (hasil meneliti) yang dilakukan Yamada⁸ dan Inomata¹³ yang menyatakan bahwa kadar IL-18 dan osteopontin di peredaran (sirkulasi) sistemik di penderita tuberculosis paru aktif secara bermakna (signifikan) lebih tinggi daripada kelompok kendali (kontrol) sehat, dan kadar IL-18 di peredaran (sirkulasi) sistemik sejajar (paralel) dengan keberadaan lesi paru. Inomata¹³ juga menyimpulkan bahwa di antara molekul yang berhubungan dengan tanggap (respons) Th1, IL-18 dan osteopontin di peredaran (sirkulasi) sistemik mencerminkan kegiatan (aktivitas) penyakit di penderita tuberculosis paru, tetapi tidak demikian halnya dengan IFN- γ dan IL-12 di peredaran (sirkulasi) sistemik. Peningkatan kadar IL-18 di peredaran (sirkulasi) sistemik di penderita tuberculosis paru aktif diperkirakan oleh karena kebocoran IL-18 jaringan tempat terjadinya jangkitan (infeksi) menuju peredaran (sirkulasi) sistemik, meskipun bukti mengenai IL-18 di peredaran (sirkulasi) sistemik di penderita tuberculosis paru tersebut masih terbatas.^{8,12,13} IL-18 merupakan sitokin baru yang dapat mengimbas hasil (induksi produksi) IFN- γ .

Penelitian di tikus yang dipukul pingsan (*knockout mice*) menunjukkan bahwa IL-18 juga memegang peran penting bagi kekebalan lindungan (imunitas protektif) terhadap *Mycobacterium tuberculosis* di samping IFN- γ dan IL-12. Penelitian imunoasai sitokin IL-18 menekankan peran makrofag di kekebalan yang diturunkan (*innate immunity*), yaitu makrofag yang tergiatkan (aktivasi) akan membuang (sekresi) IL-18 sebagai awal pengaturan tanggap (regulasi respons) imun sebelum dimulai pemeranan IFN- γ yang dibuang (sekresi) oleh limfosit T. IL-18 yang disebut terakhir juga merupakan sitokin praradang (proinflamasi) dan berperan dalam proses terjadinya radang setempat (inflamasi lokal) dan sistemik oleh karena mampu mengmbas (induksi) TNF- γ , IL-1 γ dan *chemokines*.^{14,15} Song¹⁶ menggunakan sampel PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*) untuk mengetahui hasil (produksi) IL-18 dan IFN- γ di penderita tuberculosis paru dan penderita tuberculosis plera.

Dalam telitian ini ditemukan bahwa kadar IL-18 pada PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cell*) penderita tuberculosis paru dan tuberculosis plera lebih tinggi daripada pengendalinya/kontrol (*healthy tuberculin reactors/HTR*). Kadar IFN- γ penderita tuberculosis paru secara bermakna (signifikan) lebih rendah daripada HTR. Lee^{16,17} juga menggunakan sampel PBMC untuk mengenali tampang (identifikasi profil) sitokin IL-18, IFN- γ dan IL-10 di penderita tuberculosis paru yang mengalami MDR dan HTR. Dalam telitian ini ditemukan bahwa hasil (produksi) IFN- γ secara bermakna (signifikan) menurun ke

penderita MDR, sedangkan hasil (produksi) IL-18 dan IL-10 penderita MDR meningkat bila dibandingkan dengan HTR. Dinyatakan pula bahwa kadar IL-18 di PBMC penderita tuberkulosis pleura secara bermakna (signifikan) lebih tinggi daripada PBMC HTR.¹⁷

Pada penelitian ini kelompok penderita tuberkulosis paru aktif belum pernah mendapatkan pengobatan (terapi) OAT maupun kortikosteroid/immunosupresan. Pemberian obat golongan immunosupresan dapat menekan sintesis IL-18, sehingga dapat menurunkan kadar IL-18 dan menyebabkan hasil pemeriksaan IL-18 tidak mencerminkan keadaan yang sesungguhnya. Inomata¹³ menyatakan bahwa kadar IL-18 menurun secara bermakna (signifikan) setelah pemberian OAT, sehingga diperkirakan terdapat kemungkinan IL-18 dapat berperan sebagai petanda darah (*blood marker*) dalam pemantauan tanggap (respons) terhadap OAT terutama di penderita tuberkulosis paru berat dan tuberkulosis milier.

SIMPULAN

Didasari telitian ini terdapat perbedaan bermakna kadar IL-18 plasma antara penderita tuberkulosis paru aktif dan perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberkulosis paru ($p < 0,001$), yaitu kadar IL-18 plasma penderita tuberkulosis paru aktif lebih tinggi daripada perawat sehat dengan bahaya (berisiko) tuberkulosis paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zumla A, Grange J. Science, medicine, and the future tuberculosis. *BMJ*. 1998; 316: 1962–4.
2. Gbayisomore A., Lardizabal AA, Reichman LB. Update: prevention and treatment of tuberculosis. *Current opinion in infectious disease*. 2000; 13: 155–9.
3. Kaufmann SHE. Protection against tuberculosis: cytokines, T cells and macrophage. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61 (suppl II): ii54–ii68.
4. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ. Dye C tuberculosis. *Lancet*. 2003; 362: 887–99.
5. Dutt AK. Epidemiology and host factors. In Schlossberg D. Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infections. 5th ed. Philadelphia, McGraw-Hill Companies, Inc. 2006; 1–15.
6. WHO PPM DOTS in Indonesia; a strategy for action. 2003.
7. Crevel RV, Ottenhoff THM, Van der Meer JW. Innate immunity to mycobacterium tuberculosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002; 15: 294–309.
8. Yamada G, Shijubo N, Shigehara K, Okamura H, Kurimoto M, Abe S. Increased levels of circulating interleukin-18 in patients with advanced tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1786–9.
9. Handoyo I. Imunoasai terapan pada beberapa penyakit infeksi. Surabaya: Airlangga University Press. 2004; 23–62.
10. Dinarello CA., Novick D, Puren AJ, Fantuzzi G, Shapiro L, Muhl H, Yoon DY, Reznikov LL, Kim SH, Rubinstein M. **Overview of interleukin-18: more than an interferon- γ inducing factor.** *Journal of Leukocyte Biology*. 1998; 63: 658–62.
11. Kaufmann SHE. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? *Nature Reviews*. 2001; 1: 20–9.
12. Barnes PF, Vankayalapati R. Th1 and Th2 cytokines in the human immune response to tuberculosis. In Cole ST, Eisenach KD, McMurray DN, Jacobs WR. Tuberculosis and the tubercle bacillus. Washington DC, ASM Press. 2005; 489–95.
13. Inomata S, Shijubo N, Kon S, Maeda M, Yamada G, Sato N, Abe S, Uede T. Circulating Interleukin-18 and osteopontin are useful to evaluate disease activity in patients with tuberculosis. *Cytokine*; 2005; 30: 203–11.
14. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Current opinion in Immunology*. 2000; 12: 59–63.
15. Gracie JA, Robertson SE, McInnes B. Interleukin-18. *Journal of leukocyte biology*. 2003; 73: 213–9.
16. Song CH, Lee JS, Nam HH, Kim JM, Suhr JW, Jung SS, Na MJ, Paik TH, Kim HJ, Park JK, Jo EK. IL-18 production in human pulmonary and pleural tuberculosis. *Scand J Immunol*. 2002; 56: 611–8.
17. Lee JS, Song CH, Kim CH, Kong SJ, Shon MH, Kim HJ, Park JK, Paik TH, Jo EK. Profiles of IFN- γ and its regulatory cytokines (IL-12, IL-18 and IL-10) in peripheral blood mononuclear cells from patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 2002; 128: 516–24.