

Kadar Interleukin 10 dan Interleukin 17 Selama 6 Bulan Terapi Antituberkulosis Oral pada Pasien Tuberkulosis Paru serta Hubungannya dengan Keberhasilan Terapi

Fitri Emizola¹, Yani Jane Sugiri¹, Teguh Rahayu Sartono¹, Harun Al Rasyid²

¹Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Abstrak

Latar belakang: Penelitian ini bertujuan memantau perubahan kadar IL-10 dan IL-17 plasma pada pasien tuberkulosis paru BTA positif selama terapi antituberkulosis oral.

Metode: Dengan studi observasional prospektif kohort yang melibatkan 22 pasien tuberkulosis paru BTA positif kasus baru di RSUD Saiful Anwar, Malang bulan Januari-Desember 2013, kadar IL-10 dan IL-17 plasma diukur dengan teknik enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) pada saat sebelum diberikan terapi antituberkulosis oral, serta setelah 2 bulan dan 6 bulan terapi.

Hasil: Rerata kadar IL-10 sebelum terapi $123,2 \pm 79,9$ pg/ml, menurun di bulan kedua ($114,082 \pm 65,68$ pg/ml) dan meningkat lagi di bulan keenam ($185,09 \pm 158,9$ pg/ml), tapi tidak signifikan secara statistik ($r=0,25$ $p=0,212$). Rerata kadar IL-17 tinggi sebelum terapi (255 ± 69 pg/ml), menurun di bulan kedua ($200 \pm 69,68$ pg/ml), dan terus turun dengan signifikan di akhir terapi ($122 \pm 124,381$ pg/ml; $r=-0,517$ $p<0,001$). Penurunan kadar IL-17 tersebut seiring dengan perbaikan gejala klinis, gambaran foto toraks, dan konversi BTA sputum menjadi negatif selama 6 bulan terapi.

Kesimpulan: Kadar IL-10 cenderung meningkat selama terapi, tapi tidak signifikan. Kadar IL-17 menurun signifikan selama terapi antituberkulosis oral dan bisa dipertimbangkan untuk memonitor keberhasilan terapi. (*J Respir Indo. 2015; 35: 12-8*)

Kata Kunci: IL-10, IL-17, tuberkulosis paru, keberhasilan terapi.

Serum Interleukin 10 and Interleukin 17 Levels During 6 Months of Oral Antituberculosis Treatment in Pulmonary Tuberculosis and Correlation with Successful Treatment

Abstract

Background: This study aimed to evaluate the change of IL-10 and IL-17 plasma levels in smear positive pulmonary tuberculosis patients during oral antituberculosis treatment.

Methods: Prospective observational cohort study, IL-10 and IL-17 levels were examined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 22 new cases of smear AFB positive pulmonary tuberculosis patients in three times: before oral antituberculosis treatment, 2 months, and 6 months after treatment in Saiful Anwar hospital, Malang between January-December 2013.

Results: Mean level of IL-10 before treatment was 123.2 ± 79.9 pg/ml, decreased at the 2nd month (114.082 ± 65.68 pg/ml), and increased at the 6th month (185.09 ± 158.9 pg/ml) but statistically not significant ($r=0.25$, $p\text{-value}=0.212$). Mean level of IL-17 was high before treatment (255 ± 69 pg/ml), decreased at the 2nd month (200 ± 69.68 pg/ml), and still decreased until the end of treatment (122 ± 124.38 pg/ml); and statistically significant ($r=-0.517$ $p<0.001$). The decline of serum IL-17 level correlate with improvement of clinical characteristics, chest x-ray, and sputum conversion during 6 months treatment.

Conclusion: IL-10 level tend to increased during oral antituberculosis treatment, but not significant. IL-17 level were significantly declined during oral antituberculosis treatment and can be considered to use for monitoring of successful treatment. (*J Respir Indo. 2015; 35: 12-8*)

Keywords : IL-10, IL-17, lung tuberculosis, succesful treatment.

Korespondensi: dr. Fitri Emizola, Sp.P

Email: fitri.md20@yahoo.com, Hp: 0811402011

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Terjadinya penyakit ini merupakan hasil dari interaksi kronis antara mikroorganisme intraseluler dan respons sistem imun, yaitu akibat adanya kegagalan regulasi sistem imun tubuh melawan mikroorganisme.¹

Sistem imun memiliki peran penting dalam patofisiologi TB. Respons protektif terhadap TB melibatkan sekresi sitokin proinflamasi (seperti TNF- α , IL-12, IL-1 β dan IFN- γ , IL-17) dan untuk mencegah kerusakan berlebihan akibat faktor proinflamasi tersebut, tubuh mensekresi sitokin antiinflamasi (seperti TGF- β dan IL-10) yang berperan penting dalam sistem imun.^{1,2}

Banyak penelitian yang telah menganalisis keterlibatan imunitas, terutama sitokin, dalam patogenesis TB. Saat ini belum ada biomarker yang dapat memonitor secara cepat respons terhadap terapi TB. Peran sitokin sebagai biomarker konversi sputum setelah enam bulan pengobatan merupakan biomarker yang tepat untuk memonitor respons terapi.³

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*.⁴ Peran IL-17 antara lain menginduksi respons Th1 secara optimal, serta membentuk granuloma yang merupakan imunitas protektif terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Peningkatan ekspresi IL-17 pada limfosit T diduga berkaitan dengan TB aktif.⁵

Interleukin 10 (IL-10) adalah sitokin yang memiliki peran berlawanan dengan IL-17. Sitokin ini memiliki kemampuan menonaktifkan makrofag, menghambat produksi IL-12, yang juga akan menghambat produksi IFN- γ . Selain itu, IL-10 secara langsung menghambat respons sel T CD4+ serta menghambat fungsi *antigen-presenting cell* (APC) pada sel yang terinfeksi kuman Mtb.^{6,7} Ekspresi IL-10 berhubungan dengan konversi sputum pada pasien TB paru selama menjalani terapi obat antituberkulosis (OAT). Peningkatan IL-10 berhubungan dengan penurunan jumlah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang hidup.⁸

Keberhasilan pengendalian penyakit TB sangat tergantung pada diagnosis dan pengobatan yang tepat. Selain itu juga dipengaruhi upaya untuk memonitor serta mengevaluasi pengobatannya. Kurang efektifnya monitor terapi TB dapat menyebabkan berkembangnya strain *multidrug resistant* (MDR).³ Banyak penderita TB yang sedang menjalani pengobatan OAT mengalami kesulitan mengeluarkan sputum untuk pemeriksaan hapusan basil tahan asam (BTA) pada bulan kedua dan keenam, sehingga monitor terapi menjadi tidak maksimal. Oleh karena itu, pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan kadar IL-10 dan IL-17 plasma pada awal pengobatan, bulan kedua dan bulan keenam untuk mengetahui hubungannya dengan konversi sputum dan keberhasilan terapi. Diharapkan dengan mengetahui perubahan kadar IL-10 dan IL-17 tersebut dapat menjadi petunjuk untuk memprediksi keberhasilan terapi TB.

METODE

Desain penelitian ini adalah observasional prospektif, dengan rancangan studi kohort. Penelitian dilakukan dengan mengamati kadar IL-10 dan IL-17 plasma pada pasien yang memenuhi kriteria inklusi, dilaksanakan pada bulan Januari–Desember 2013 di Instalasi Rawat Jalan Bagian Paru RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang.

Kriteria inklusi meliputi pasien baru yang didiagnosis TB Paru BTA positif dan mendapat pengobatan OAT sesuai paduan PDPI, laki-laki dan perempuan berusia 15-60 tahun, bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi meliputi pasien TB Paru yang disertai dengan penyakit paru kronis (seperti asma bronkiale, PPOK, tumor paru, tumor mediastinum, dll.), pasien TB Paru yang disertai penyakit penyerta lain, misalnya HIV/AIDS, mendapat pengobatan imunosupresan, pasien dengan gangguan fungsi hati dan penyakit gagal ginjal, pasien yang sedang hamil.

Penelitian ini melibatkan 22 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Masing-masing subjek dicatat data dasar klinisnya seperti umur, jenis kelamin, tingkat pendidikan, pekerjaan,

berat badan, tinggi badan, tanda vital, pemeriksaan dasar laboratorium darah, fungsi hati dan ginjal, sputum BTA sewaktu pagi sewaktu (SPS), serta foto toraks. Untuk memonitor hasil terapi, pemeriksaan klinis dan sputum BTA dilakukan lagi pada bulan ke-2 dan ke-6 pengobatan.

Pada tiap subjek dilakukan tiga kali pengambilan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar IL-10 dan IL-17 plasma, yaitu pada saat sebelum diberikan OAT, setelah pengobatan 2 bulan, dan 6 bulan. Pengukuran kadar IL-10 dan IL-17 menggunakan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Data dianalisis dengan uji *t* berpasangan (*paired t-test*) dan *one-way* ANOVA untuk menguji perbedaan kadar IL-10 dan IL-17 sebelum dan sesudah pemberian OAT serta hubungannya dengan konversi sputum dan keberhasilan terapi.

HASIL

Subjek penelitian sebanyak 22 pasien berusia antara 18 sampai 60 tahun, dengan data karakteristik dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Karakteristik Subjek

Karakteristik	N (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	12 (55%)
Perempuan	10 (45%)
Usia	
≤ 20 th	1 (4%)
21-30 th	11 (47%)
31-40 th	4 (17%)
41-50 th	3 (13%)
51-60 th	6 (26%)
Indek Massa Tubuh (IMT)	
< 18,5	16 (72%)
18,5-23	6 (28%)
> 23	0
Gejala Klinis Awal	
Pengobatan	22 (100%)
Batuk	1 (4%)
Batuk darah	14 (63%)
Sesak	11 (50%)
Nyeri dada	11 (50%)
Demam	14 (63%)
Keringat malam	22 (100%)
BB menurun	
Foto toraks	0
Lesi minimal	6 (27%)
Lesi sedang	15 (68%)
Lesi luas	1 (4%)
Milier	
Sputum BTA Awal	14 (63%)
Positif 1	4 (17%)
Positif 2	5 (22%)
Positif 3	

Perbaikan gejala klinis dan konversi sputum

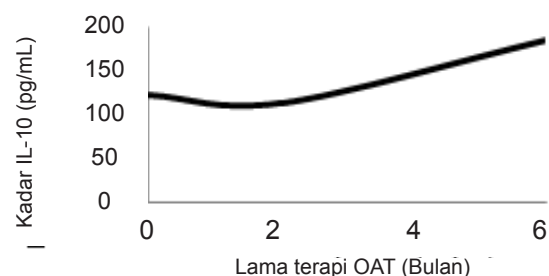
Setelah pemberian OAT selama 2 bulan, pasien dengan gejala batuk, sesak napas, dan nyeri dada masih ada tapi berkurang dibanding sebelum terapi, sedangkan keluhan batuk darah, demam, dan berkurangnya nafsu makan tidak didapatkan lagi. Setelah 6 bulan terapi, pada sebagian penderita masih terdapat gejala batuk, sesak napas, dan nyeri dada. Gambaran foto toraks sudah membaik pada semua subjek di bulan ke-2 terapi.

Konversi sputum BTA dari positif menjadi negatif pada akhir fase intensif (2 bulan) terjadi pada 21 subjek (95,45%), sedang pada akhir terapi (6 bulan) seluruhnya 22 subjek (100%) sudah menjadi BTA negatif. Pada akhir terapi 6 bulan semua subjek dinyatakan sembuh dan terapi OAT dihentikan.

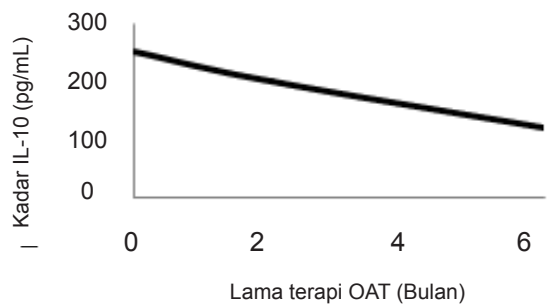
Kadar IL-10

Kadar IL-10 sebelum pengobatan (bulan ke-0) memiliki nilai terendah 3,6 pg/ml dan nilai tertinggi 248 pg/ml dengan rerata $123,2 \pm 79,9$ pg/ml. Pada bulan ke-2 nilai terendah 23 pg/ml dan nilai tertinggi 274 pg/ml dengan rerata $114,082 \pm 65,68$ pg/ml. Pada bulan ke-6 nilai terendah 4 pg/ml dan nilai tertinggi 631 pg/ml dengan rerata $185,09 \pm 158,9$ pg/ml. Perubahan kadar IL-10 tersebut bisa dilihat pada Gambar 1.

Perubahan kadar IL-10 pada tiga kali pengukuran pada bulan ke-0, ke-2, dan ke-6 tersebut dengan uji regresi linier didapatkan nilai *r* sebesar 0,254558 dan bersifat positif. Artinya, kadar IL-10 cenderung meningkat seiring dengan lama terapi, tetapi kekuatan korelasinya sangat lemah. Hasil uji *repeated* ANOVA didapatkan bahwa peningkatan kadar IL-10 pada tiga kali pengukuran tersebut perbedaannya tidak signifikan secara statistik ($p=0,212$).



Gambar 1. Grafik perubahan rerata kadar IL-10 selama terapi OAT bulan ke-0, ke-2, dan ke-6



Gambar 2. Grafik perubahan rerata kadar IL-17 selama terapi OAT bulan ke-0, ke-2, dan ke-6

Pada uji *logistic regression*, tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar IL-10 plasma dengan derajat hapusan sputum BTA sebelum diberikan terapi OAT ($p=0,997$). Dihubungkan dengan konversi sputum BTA dari positif menjadi negatif di bulan ke-2, juga tidak terdapat hubungan antara kadar IL-10 pada bulan ke-2 dengan status konversi di bulan ke-2 ($p=0,993$).

Kadar Interleukin 17

Kadar IL-17 pada bulan ke-0 nilai terendah 116 pg/ml dan nilai tertinggi 374 pg/ml, dengan rerata 255 ± 69 pg/ml. Pada bulan ke-2 nilai terendah 98 pg/ml dan nilai tertinggi 352 pg/ml, dengan rerata $200 \pm 69,68$ pg/ml. Pada bulan ke-6 nilai terendah 4 pg/ml dan nilai tertinggi 380 pg/ml, dengan rerata $122 \pm 124,381$ pg/ml. Jadi grafik kadar IL-17 terus menurun dari awal hingga akhir pengobatan seperti terlihat pada Gambar 2.

Uji regresi linier terhadap perubahan kadar IL-17 pada bulan ke-0, ke-2, dan ke-6 tersebut mendapatkan nilai r sebesar $-0,517$. Artinya, kadar IL-17 cenderung menurun seiring pemberian terapi OAT, dan didapatkan korelasi yang kuat berdasarkan uji regresi linier. Uji ANOVA menunjukkan bahwa perbedaan kadar IL-17 pada tiga kali pengukuran tersebut signifikan secara statistik ($p<0,001$). *Post Hoc Test* menunjukkan bahwa kadar IL-17 pada bulan ke-0 tidak signifikan perbedaannya dibanding bulan ke-2 ($p=0,143$), tetapi signifikan dibanding bulan ke-6 ($p<0,001$). Kadar IL-17 pada bulan ke-2 signifikan perbedaannya dengan bulan ke-6 ($p=0,024$).

Pada uji *logistic regression*, didapatkan hubungan yang cukup kuat dan signifikan antara kadar IL-17 plasma dengan derajat hapusan sputum BTA sebelum diberikan terapi OAT ($r=0,589$; $p=0,012$), artinya semakin tinggi derajat hapusan BTA positif, semakin tinggi pula kadar IL-17 plasma. Tapi dihubungkan dengan konversi sputum BTA dari positif menjadi negatif di bulan ke-2, hasil uji *logistic regression* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar IL-17 pada bulan ke-2 dengan status konversi di bulan ke-2 ($p=0,208$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar IL-10 pada 22 subjek penelitian menurun setelah 2 bulan terapi OAT, dan pada akhir terapi di bulan ke-6 kembali naik, tetapi hasil analisis statistik menunjukkan perbedaannya tidak signifikan ($p=0,212$). Kadar IL-10 yang cenderung turun pada bulan kedua kemudian kembali naik pada akhir bulan keenam ini sesuai dengan penelitian dari Almeida dkk.⁹ yang juga mengamati adanya penurunan dari kadar IL-10 pada sputum BAL setelah terapi OAT 60 hari dan kembali naik pada akhir terapi walau tidak signifikan.⁹ Demikian juga Lago dkk.¹⁰ juga mengamati adanya penurunan kadar IL-10 sputum pada 60 hari setelah pemberian OAT.¹⁰ Lain halnya dengan dengan penelitian dari Bertholet dkk.⁸ yang mengamati adanya peningkatan dari kadar IL-10 pada darah sebanyak 2-150 kali.

Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar IL-10 dengan derajat hapusan sputum BTA. Hasil ini berbeda dengan studi yang dilakukan Mwandumba dkk.¹¹ yang menyatakan adanya hubungan signifikan antara pasien dengan hapusan BTA positif dengan kadar sitokin, diantaranya IL-10 ($p=0,03$) dibandingkan dengan hapusan BTA negatif. Hapusan BTA positif berkaitan dengan respons yang tinggi dari sitokin proinflamasi serta imunomodulator pada tempat infeksi TB.¹¹

Interleukin 10 sebagai regulator dari Treg akan mengatur proses inflamasi yang terjadi. Kadar IL-10

menurun pada bulan kedua, karena pada periode itu masih dibutuhkan kerja dari proses inflamasi. IL-10 berperan menekan kerja sitokin proinflamasi, menghambat proses fagositosis dan pembunuhan mikroba melalui produksi dari *reactive oxygen species* (ROS) dan intermediat nitrogen, karena ada respons terhadap Interferon- γ . Dengan menurunnya kadar IL-10, maka aktivitas dari sitokin proinflamasi akan meningkat karena tidak tersupresi oleh sitokin antiinflamasi.¹² Penurunan kadar IL-10 dapat juga disebabkan oleh modifikasi sistem imun dalam mengatasi infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, yaitu dalam sekresi sitokin pada stage yang berbeda dari infeksi TB. Selain itu pemberian terapi OAT tampaknya juga mempengaruhi kadar sitokin.¹³

Kadar IL-10 yang meningkat hingga akhir terapi (6 bulan) bisa disebabkan oleh penurunan respons terhadap infeksi patogen intraseluler oleh karena penurunan resistensi terhadap infeksi. IL-10 sebagai regulator berfungsi menyeimbangkan agar proses inflamasi tidak berlebihan, sehingga kadarnya kembali naik untuk menekan aktivitas sitokin proinflamasi.¹⁴

Pada penelitian ini, didapatkan kadar IL-17 plasma terus menurun dari awal pemberian OAT hingga akhir pengobatan, dan nilainya signifikan secara statistik. Penurunan kadar IL-17 ini menggambarkan berkurangnya respons imun Th1 terhadap infeksi TB, karena IL-17 merupakan sitokin penting dalam induksi respons Th1 yang optimal, pemelihara integritas granuloma dengan membatasi kematian neutrofil, serta kekebalan protektif terhadap infeksi TB. Penurunan respons Th1 ini berhubungan dengan berkurangnya populasi kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang menginfeksi jaringan sebagai hasil dari aktivitas kerja OAT. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi oleh Chen dkk.¹⁵ yang mendapatkan penurunan signifikan kadar IL-17 setelah pemberian OAT.¹⁵ Cara kerja IL-17 sendiri, selain sebagai sitokin proinflamasi, juga bisa menginduksi beberapa sitokin proinflamasi yang lain seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF α . Selain itu juga menstimulasi sitokin yang secara khusus menarik neutrofil menuju lokasi inflamasi (IL-8, GRO α , GCP-2), serta stimulasi granulopoiesis di sumsum tulang.¹⁶

Penurunan kadar IL-17 dapat disebabkan aktivitas proinflamasi IL-17 mulai menurun oleh karena mulai ditekannya fungsi inflamasi oleh sitokin antiinflamasi, juga dapat mencerminkan mulai melemahnya respons imun Th1 terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*, serta hubungannya dengan tidak dilanjutkannya pemberian Pirazinamid (PZA) pada terapi OAT setelah 2 bulan pertama. Hal ini juga berkontribusi pada perubahan yang diamati pada tingkat sitokin/kemokin pada plasma pasien TB. Walau perubahan yang terjadi tidak signifikan, tetapi hal ini sesuai dengan penelitian oleh Manca dkk.¹⁷, yang menyebutkan selain aktifitas antimikrobal dalam mengeliminasi kuman *Mycobacterium tuberculosis*, pengobatan dengan regimen PZA memodulasi respons imun dari host terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan mengurangi produksi sitokin proinflamasi, mungkin melalui jalur NF- κ B dependent.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang cukup kuat dan signifikan antara kadar IL-17 dengan derajat hapusan sputum BTA sebelum diberikan terapi OAT. Hal ini sesuai dengan penelitian Basile dkk.¹⁹ yang 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 jumlah BTA pada sputum. Juga dinyatakan bahwa terdapat hubungan peningkatan kadar IL-17 pada pasien TB-MDR. Hal ini diduga berhubungan dengan jumlah kuman *Mycobacterium tuberculosis* (*bacterial load*) pada sputum pasien TB.¹⁹

Penurunan kadar IL-17 pada penelitian ini sejalan dengan keberhasilan terapi OAT yang ditandai dengan perbaikan gejala klinis, perbaikan gambaran foto toraks, serta konversi sputum menjadi BTA negatif (95.45% di bulan kedua dan 100% di bulan keenam). Ini menunjukkan bahwa keberhasilan terapi OAT ditandai dengan penurunan kadar IL-17 yang signifikan. Maka penurunan kadar IL-17 plasma selama terapi OAT bisa dipertimbangkan sebagai salah satu biomarker keberhasilan terapi pada pasien TB Paru. Selain itu, biomarker ini bisa dievaluasi manfaatnya lebih lanjut pada pasien TB ekstra paru dan TB anak yang tidak bisa dilakukan evaluasi hasil terapi melalui pemeriksaan sputum.

KESIMPULAN

Didapatkan penurunan kadar IL-10 plasma di bulan kedua terapi OAT, diikuti peningkatan pada akhir terapi, tapi secara statistik perubahan kadar ini tidak signifikan. Didapatkan penurunan kadar IL-17 plasma dari sebelum terapi OAT hingga akhir terapi, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik. Tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara perubahan kadar IL-10 dan IL-17 plasma dengan konversi sputum di bulan kedua terapi OAT. Penurunan kadar IL-17 plasma sejalan dengan keberhasilan terapi OAT selama 6 bulan, sesuai dengan perbaikan gejala klinis, foto toraks, dan konversi sputum pada akhir terapi. Kadar IL-17 bisa dipertimbangkan sebagai biomarker untuk memonitor keberhasilan terapi OAT pada pasien TB Paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smit RN, Zang Y. The immunology of tuberculosis: From bench to bedside. *Respirology*. 2010;15:433-50.
2. Redford P, Murray P, O'Garra A. The role of IL-10 in immune regulation during M. tuberculosis infection. *Mucosal immunology*. 2011;4(3):261-70.
3. Bloom CI, Graham CM, Berry MPR, Wilkinson KA, Oni T, Rozakeas F. Detectable changes in the blood transcriptome are present after two weeks of antituberculosis therapy. *PLoS ONE*. 2012;7(10):1-13.
4. 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. p.189-205.
5. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):170-81.
6. Riou C, Peixoto BP, Roberts L, Ronacher K, Walzl G, Manca C, *et al*. Effect of standard tuberculosis treatment on plasma cytokine levels in patients with active pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e36886.
7. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2004;120:213-32.
8. Bertholet S, Horne DJ, Laughlin EM, Savlov M, Tucakovic I, Coler RN, *et al*. Effect of chemotherapy on whole-blood cytokine responses to Mycobacterium tuberculosis antigens in a small cohort of patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2011;18(8):1378-86.
9. Almeida AS, Lago PM, Boechat N, Huard RC, Lazzarini LC, Santos AR, *et al*. Tuberculosis is associated with a down-modulatory lung immune response that impairs Th1-type immunity. *The Journal of Immunology*. 2009;183(1):718-31.
10. Lago PM, Boéchat N, Migueis DP, Almeida AS, Lazzarini LC, Saldanha MM, *et al*. Interleukin 10 and interferon-gamma patterns during tuberculosis treatment: possible association with recurrence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):656-9.
11. Mwandumba H, Bertel SS, White S, Nyirenda M, Kampondeni S, Rhoades E, *et al*. Association between sputum smear status and local immune responses at the site of disease in HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis*. 2008; 88(1):58-63.
12. Redford PS, Murray PJ, O'Garra A. The role of IL-10 in immune regulation during M. tuberculosis infection. *Mucosal Immunol*. 2011;4(3):261-70
13. Djoba SJ, Beyers N, Van Helden P, Walzl G. Differential cytokine secretion and early treatment response in patients with pulmonary tuberculosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009; 156(1):69-77.
14. O'Leary SN, O'Sullivan MP, Keane J. IL-10 blocks phagosome maturation in mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45: 172-80.
15. Chen YC, Chin C-H, Liu SF, Wu CC, Tsen C-C, Wang YH, *et al*. Prognostic values of serum IP-10 and IL-17 in patients with pulmonary tuberculosis. *Disease Markers*. 2011;31:101-10.
16. Witowski J, Książek K, Jörres A. Interleukin 17: a mediator of inflammatory responses. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2004;61(5):567-79.
17. Manca C, Koo M-S, Peixoto B, Fallows D, Kaplan G, Subbian S. Host targeted activity of

- pyrazinamide in *M. tuberculosis* infection. PLoS ONE. 2013;8(8):e74082.
18. Priya VHS, Anuradha B, Gaddam SL, Hasnain SE, Murthy K, Valluri VL. In vitro levels of interleukin 10 (IL-10) and IL-12 in response to a recombinant 32-kilodalton antigen of *Mycobacterium bovis* BCG after treatment for tuberculosis. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2009;16(1):111-5.
19. Basile JI, Geffner LJ, Romero MM, Balboa L, García CS, Ritacco V, 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(7):1054-64.