

Pemberian *N-Acetylcysteine* dengan Kadar *Glutathione*, Interferon γ , Indeks Massa Tubuh dan Status Konversi Penderita TB Paru

Reviono, Suradi, Sukarti

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta

Abstrak

Latar Belakang: Kadar *glutathione* (GSH) dan IFN- γ rendah pada penderita TB paru. Pemberian *N-Acetylcysteine* (NAC) meningkatkan kadar GSH intrasel dan IFN- γ sehingga mampu menghambat pertumbuhan *M.tuberculosis*. Tujuan penelitian untuk menganalisis hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH, IFN- γ , nilai IMT dan status konversi penderita TB paru.

Metode: Uji klinis, consecutive sampling, pretest-posttest. Subjek : penderita TB paru BTA (+) di RS Moewardi, Solo mulai Mei 2014 Subjek terdiri dari kelompok perlakuan (terapi OAT kategori I+NAC) dan kelompok kontrol hanya mendapat terapi OAT Kategori I diikuti sampai akhir fase intensif (8 minggu/ 56 hari) masing-masing kelompok diukur IMT, kadar GSH, IFN- γ dan sputum BTA sebelum dan sesudah terapi.

Hasil: Total subjek 25 orang terdiri dari 12 kelompok perlakuan dan 13 kelompok kontrol. Rerata kadar GSH sebelum terapi pada kelompok perlakuan $135,56 \pm 94,64 \mu\text{M}$ dan post terapi $196,72 \pm 105,86 \mu\text{M}$ dengan nilai $p = 0,092$. Rerata kadar IFN- γ post terapi lebih kecil dibanding preterapi pada kelompok perlakuan (preterapi = $19,58 \pm 16,39 \text{ pg/ml}$, post terapi = $5,40 \pm 7,25 \text{ pg/ml}$ $p=0,002$). Rerata nilai IMT post terapi lebih besar dibanding preterapi pada kelompok perlakuan dengan $p=0,002$ (preterapi= $17,82 \pm 1,75 \text{ kg/m}^2$, postterapi = $18,62 \pm 2,04 \text{ kg/m}^2$). Kadar GSH tidak berkorelasi dengan kadar IFN- γ . Kadar IFN- γ berkorelasi negatif dengan IMT ($r = -0,495$, $p = 0,012$). Prosentase status konversi tidak berbeda bermakna.

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH, terdapat hubungan antara pemberian NAC dengan kadar IFN- γ dan nilai IMT penderita. Terdapat hubungan antara kadar IFN- γ dengan IMT dengan arah korelasi negatif. Tidak terdapat hubungan pemberian NAC dengan status konversi penderita TB paru. (*J Respir Indo*. 2015; 35: 235-46)

Kata kunci: TB paru, *N-acetylcysteine*, *glutathione*, interferon gamma, indeks massa tubuh

The Association of *N-Acetylcysteine* Administration with The Level of *Glutathion*, Interferon Gamma And Body Mass Index in Pulmonary TB Patients

Abstract

Background: The levels of *glutathione*(GSH) and IFN- γ are low in pulmonary TB patients. Administration of *N-acetylcysteine*(NAC) can increase intracellular GSH levels and IFN- γ , so that can inhibit the growth of *M. tuberculosis*.

Methods: This study was clinical trial with consecutive sampling, pretest-posttest. Subjects were pulmonary TB patients, positive acid fast bacilli (AFB) smear, Subjects were consisted of study group (antituberculosis therapy category I+NAC) and the control group (antituberculosis therapy category I only), during the intensive phase (8 weeks/56 days) were measured BMI, the levels of GSH, IFN- γ and AFB smear pre and posttherapy.

Results: The total subjects study were 25 patients. Of these 12 were in study group and 13 were in control group. The mean pretherapy GSH level was $135,56 \pm 4,64$ and post-therapy was $196,72 \pm 105,86$ in the study group with $p= 0.092$. The mean level of IFN- γ posttherapy less than pretherapy significantly in the study group (pre= 19.58 ± 16.39 , post= 5.40 ± 7.25 , $p=0.002$). The mean BMI posttherapy more than pretherapy in study group with $p=0.002$ (pre= 17.82 ± 1.75 , post= 18.62 ± 2.04). The level of GSH were not correlated with IFN- γ . Level of IFN- γ were negatively correlated with BMI ($r= -0.495$, $p=0.012$). The percentage conversion status two groups did not different.

Conclusion: The administration of NAC did not associated with GSH levels but associated significantly with levels of IFN- γ and BMI. The level of IFN- γ was correlated negatively with BMI There is no association between the administration of NAC with the conversion status.

(*J Respir Indo*. 2015; 35: 235-46)

Keywords: Pulmonary tuberculosis, *N-acetylcysteine*, *glutathione*, interferon gamma, body mass index.

Korespondensi: dr. Sukarti

Email: sukartidr@gmail.com Hp: 08127920235

PENDAHULUAN

Bukti klinis menunjukkan kadar *glutathione* (GSH) penderita TB paru yang tidak diobati, sedang dalam pengobatan, dan setelah pengobatan obat anti tuberkulosis (OAT) lebih rendah dibanding kontrol sehat. Tuberkulosis aktif ditandai oleh supresi respons sel T yang sangat besar dan berkepanjangan dibuktikan dengan menurunnya produksi sitokin interleukin (IL)-12 dan interferon gamma (IFN- γ) serta produksi berlebihan dari sitokin proinflamasi antar lain *tumor necrosis factor* (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10, dan *transforming growth factor* (TGF)- β .¹

Teori keseimbangan T *helper* 1/ T *helper* 2 (Th1/Th2) penting dalam respons imun. Polarisasi sel T CD4⁺ *naive* (Th0) menuju Th1 atau Th2 ditentukan oleh sitokin yang dihasilkan. Sitokin Th1 penting untuk mengontrol patogen intraseluler antara lain *M. tuberculosis*. Polarisasi sel T CD4⁺ *naive* akan mudah menuju dominan Th2 melalui menipisnya GSH intraseluler dan sebaliknya bila kadar GSH intraseluler meningkat akan lebih dominan menuju Th1.² Penelitian Venketaraman dkk. menemukan kadar GSH pada pasien TB paru aktif lebih rendah dibanding manusia sehat.¹ *Glutathione* suatu tripeptida yang tersusun dari *glutamate*, *cysteine*, dan *glycine*. Laju sintesis GSH dibatasi oleh *cysteine* dan enzim γ -glutamylcysteine synthetase (γ -GCS). *Cysteine* merupakan asam amino esensial pada manusia kadarnya terbatas. Konsentrasi *cysteine* plasma rendah 10-25 μ mol/L. *Cysteine* akan segera dioksidasi menjadi *cystine* di ekstraseluler dan sekali *cystine* berada dalam sel akan segera direduksi menjadi *cysteine* yang digunakan dalam sintesis GSH.³ Kadar *cysteine* ekstraseluler yang tinggi akan meningkatkan kadar *cysteine* intraseluler.⁴ *N-acetylcysteine* atau *N-acetyl-L-cysteine* disingkat NAC adalah prekursor *cysteine* dapat diberikan oral dan lebih permiabel daripada bentuk *cysteine*.⁵

Penelitian Venketaraman dkk. menunjukkan bahwa kadar GSH berkurang dalam sel mononuklear darah perifer dan sel darah merah penderita *human immunodeficiency viral* (HIV) (CD4⁺ > 400/ μ mm). Pengobatan pada kultur darah penderita

HIV yang terinfeksi *M. tuberculosis* dengan NAC ditemukan signifikan menghambat pertumbuhan *M. tuberculosis*, menurunkan kadar TNF- α , IL-1, dan IL-6, serta meningkatkan kadar IFN- γ .⁶ Penelitian Venketaraman dkk. tahun 2008 pada penderita TB paru aktif tanpa infeksi HIV membuktikan bahwa kadar GSH pada sel darah merah dan sel mononuklear darah perifer signifikan berkurang dibanding orang sehat. Penurunan kadar GSH intrasel lebih dari 70% pada sel mononuklear darah perifer dan 30% pada sel darah merah pada penderita TB paru. Pemberian NAC 10 mM pada kultur darah penderita TB paru signifikan menurunkan kadar IL-1, IL-6, IL-10, dan TNF- α .¹ Penelitian Millman dkk., 2008 menunjukkan pemberian NAC 10 mM + sitokin IL-2 + IL-12 terhadap sel *natural killer* (NK) pada makrofag (monosit) terinfeksi H37Rv menginduksi hambatan pertumbuhan H37Rv.⁷ Penelitian Guerra dkk., 2011 *in vitro* kultur darah penderita HIV diinfeksi dengan H37Rv menghasilkan kadar sitokin proinflamasi IL-1, TNF- α , IL-6 lebih tinggi dibanding kontrol sehat. Terapi dengan NAC 10 mM meningkatkan kadar IFN- γ , IL-12, IL-2 dan menurunkan kadar IL-10, IL-1, TNF- α , dan IL-6.⁸ Temuan ini menunjukkan peran menguntungkan NAC dalam pengobatan TB sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menetapkan efek menguntungkan NAC dengan pemberian bersama OAT.⁹

Peneliti saat ini akan membuktikan apakah penelitian *in vitro* yang dilakukan Venketaraman *et al.* dapat dibuktikan secara *in vivo* bahwa pemberian NAC diharapkan dapat meningkatkan kadar *cysteine* plasma sehingga sintesis GSH intraseluler meningkat. Peningkatan kadar GSH intraseluler akan meningkatkan fungsi makrofag dalam fagositosis dan sebagai *antigen presenting cell* (APC). Kadar GSH yang tinggi dalam APC akan menginduksi polarisasi sel T CD4⁺ *naive* (Th0) menuju sel Th1 dengan sekresi IFN- γ dan IL-2. Peningkatan kadar IFN- γ dan IL-2 juga akan menstimulasi *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) axis sehingga diproduksi glukokortikoid yang punya efek antiinflamasi dengan menekan produksi sitokin TNF- α , IL-1, dan IL-6.¹⁰ Sitokin IFN- γ yang disekresi oleh sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, sel NK, dan makrofag sendiri akan mengaktivasi fungsi

bacterial killing makrofag sehingga infeksi dapat dieliminasi dan terjadi perbaikan klinis yang ditandai dengan hilangnya demam, anoreksia dan kenaikan berat badan.

METODE

Desain penelitian adalah uji klinis *simple randomized controlled trial* dilakukan di RS Dr Moewardi Surakarta dan pelayanan kesehatan jejaring (BKPM Surakarta dan BKPM Klaten) mulai bulan Mei 2014. Subjek penelitian adalah pasien TB paru kasus baru yang datang ke RS Dr. Moewardi Surakarta dan pelayanan kesehatan jejaring mulai bulan Mei 2014 sampai memenuhi jumlah subjek. Subjek dipilih secara *consecutive sampling* yaitu pengumpulan subjek dilakukan secara berurutan sampai jumlah subjek terpenuhi. Jumlah subjek penelitian ini direncanakan minimal sebanyak 30 subjek yang terdiri dari 15 subjek yang menderita TB paru kasus baru yang mendapat NAC dengan OAT kategori I dan 15 subjek penderita TB paru kasus baru dengan terapi standar OAT kategori I tanpa NAC. *N-acetylcysteine* yang digunakan adalah *fluimucyl*® 600 mg tab *effervescent* 2x1 tablet/hari. Kriteria inklusi: penderita terdiagnosis TB paru kasus baru, usia > 18 tahun, bersedia ikut dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan. Kriteria eksklusi yaitu subjek menolak berpartisipasi dalam penelitian, pernah mendapat obat anti tuberkulosis lebih dari 1 bulan, hamil, menyusui, menggunakan kortikosteroid, menggunakan obat yang mengandung antioksidan lain, HIV (+), menderita diabetes melitus, penyakit jantung, penyakit ginjal, penyakit hepar akut dan atau kronis, subjek dengan penyakit infeksi lain dan keganasan. Kriteria diskontinyu: responden tidak terlacak lagi dalam *follow up* penelitian, mengundurkan diri dari penelitian, timbul efek samping terhadap pemakaian NAC. Semua subjek penelitian dilakukan pemeriksaan sebelum dan sesudah terapi 8 minggu/ 56 hari/ fase intensif/ sputum BTA SPS dengan metode pewarnaan Ziehl Nielsen, foto toraks, kadar GSH plasma dengan alat ukur kit Bioxitech® GSH-

420™ dan kadar IFN- γ dengan alat Quantikine® human IFN- γ immunoassay dan IMT (kg/M^2). Analisis data menggunakan SPSS 17. Kaidah hubungan antara pemberian *N-acetylcysteine* dengan kadar GSH, IFN- γ dan nilai indeks massa tubuh (IMT) akan dianalisis dengan uji beda preterapi dan post terapi masing-masing kelompok perlakuan yang mendapat obat standar + NAC dan kelompok kontrol yang hanya mendapat obat standar menggunakan uji *t* berpasangan/*paired samples t test* apabila data lolos uji prasyarat normalitas dengan nilai $p > 0,05$ dan apabila data tidak lolos uji normalitas digunakan *wilcoxon signed rank test*. Analisis perbedaan antara dua kelompok menggunakan *independent samples t test* apabila data lolos uji normalitas dan bila data tidak lolos uji prasyarat normalitas digunakan *man-whitney u test* dengan batas kemaknaan nilai $p < 0,05$ (berbeda bermakna) dan bila nilai $p > 0,05$ (tidak berbeda bermakna). Dikatakan ada hubungan bila dari uji beda didapatkan perbedaan bermakna. Hubungan antara kadar GSH dengan kadar IFN- γ dan hubungan antara kadar IFN- γ dengan nilai IMT akan diuji dengan uji korelasi kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT post terapi dari kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Dikatakan ada hubungan antara kadar GSH dengan kadar IFN- γ dan antara kadar IFN- γ dengan nilai IMT bila dari uji korelasi didapatkan nilai $p < 0,05$ dengan kekuatan hubungan dinyatakan dengan nilai koefisien korelasi (r) dan arah korelasi positif (+) atau negatif (-). Korelasi sangat lemah bila nilai $r = 0,00-0,199$; korelasi lemah bila $r = 0,20-0,399$; korelasi sedang bila $r = 0,40-0,599$; korelasi kuat bila $r = 0,60-0,799$; dan korelasi sangat kuat bila $r = 0,80-1,000$. Interpretasi arah korelasi positif (+) menunjukkan korelasi atau hubungan kedua variabel searah, bila nilai satu variabel meningkat maka meningkat pula nilai variabel lainnya dan sebaliknya bila nilai satu variabel menurun maka menurun pula nilai variabel lain. Arah korelasi negatif (-) menunjukkan berlawanan arah bila nilai satu variabel meningkat maka nilai variabel lainnya menurun. Apabila didapatkan uji korelasi dengan nilai $p > 0,05$ maka dikatakan tidak terdapat korelasi yang bermakna antara dua variabel yang diuji.¹¹

HASIL

Pada awal penelitian, didapatkan sebanyak 15 orang kelompok perlakuan dan 15 orang kelompok kontrol. Pembagian dilakukan secara acak berdasarkan nomor rekam medis ganjil sebagai kelompok perlakuan sedangkan nomor rekam medis genap sebagai kelompok kontrol. Masing-masing kelompok diikuti sampai akhir fase intensif. Dua orang dari kelompok kontrol tidak sampai akhir fase intensif karena satu meninggal dan satu mengundurkan diri dari penelitian. Tiga orang dari kelompok perlakuan mengundurkan diri dari penelitian. Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1. pada kedua kelompok preterapi (awal pengobatan) dan tabel 2. pada kedua kelompok postterapi (akhir pengobatan) 8 minggu/ akhir fase intensif. Variabel utama yang diukur dalam penelitian ini adalah GSH, IFN- γ dan IMT, ketiga variabel tersebut diukur sebelum pengobatan dan sesudah pengobatan 8 minggu/ 56 hari/ akhir fase intensif.

Data dasar karakteristik subjek penelitian

Total subjek penelitian yang mengikuti penelitian sampai akhir fase intensif 25 orang yang terdiri dari 13 orang kelompok kontrol dan 12 orang kelompok perlakuan. Sesuai dengan desain penelitian maka deskripsi dilakukan pada masing-masing kelompok. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan umur pada kelompok perlakuan didapatkan rerata 36,00 (SD 15,46) tahun sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata umur 42,38 (SD 15,59) tahun (lihat tabel 1). Karakteristik subjek penelitian berdasarkan jenis kelamin pada kelompok perlakuan didapatkan laki-laki 7(58,3%) dan perempuan 5(41,7%) sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan laki-laki 9(69,2%) dan perempuan 4(30,8%). Karakteristik subjek berdasarkan status BTA mikroskopis pada kelompok perlakuan status BTA positif 10 (83,3%), negatif 2 (16,7%) sedangkan pada kelompok kontrol status BTA positif 7 (53,8%) dan negatif 6 (46,2%) (lihat tabel 1). Nilai $p > 0,05$ pada tabel 1 menunjukkan bahwa hasil uji normalitas dengan teknik *shapiro-wilk* kedua kelompok data normal atau dengan kata lain sebaran datanya homogen.

Tabel 1. Deskripsi data dasar karakteristik subjek preterapi

Variabel	Kelompok Perlakuan (+ NAC) (n = 12)	Kelompok Kontrol (n = 13)	p value
Umur (th)			
Mean $\pm$ SD	36,00 $\pm$ 15,46	42,38 $\pm$ 15,59	0,315
Median (Min – Max)	34,5 (19 – 64)	46 (18 – 66)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	7 (58,3%)	9 (69,2%)	0,688
Perempuan	5 (41,7%)	4 (30,8%)	
Tinggi badan (cm)			
Mean $\pm$ SD	159,46 $\pm$ 8,14	160,85 $\pm$ 9,40	0,698
Median (Min – Max)	160,5 (145 – 175)	162 (144 – 175)	
BB (kg) preterapi			
Mean $\pm$ SD	45,42 $\pm$ 6,67	46,31 $\pm$ 8,49	0,643
Median (Min – Max)	44,5 (36 – 64)	46 (35 – 65)	
Status BTA preterapi			
Positif	10 (83,3%)	7 (53,8%)	0,202
Negatif	2 (16,7%)	6 (46,2%)	
Kadar GSH preterapi (μ M)			
Mean $\pm$ SD	135,56 $\pm$ 94,64	153,08 $\pm$ 157,58	1,000
Median (Min – Max)	98,6 (58 – 384,5)	104,4 (34,8 – 631,4)	
Kadar IFN- γ preterapi (pg/ml)			
Mean $\pm$ SD	19,58 $\pm$ 16,39	13,80 $\pm$ 17,68	0,463
Median (Min – Max)	17,94 (0,08 – 47,14)	5,72 (1,23 – 47,4)	
Nilai IMT preterapi (kg/m ²)			
Mean $\pm$ SD	17,82 $\pm$ 1,75	17,89 $\pm$ 2,80	0,703
Median (Min – Max)	17,4 (15,6 – 20,9)	17,1 (14,6 – 25,4)	

Karakteristik subjek berdasar hasil pengukuran tinggi badan (TB) dalam satuan *centimeter* (cm) pada kelompok perlakuan preterapi didapatkan rerata 159,46 (SD 8,14) cm sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata 160,85 (SD 9,40) cm. Berdasarkan hasil pengukuran berat badan (BB) dalam satuan kilogram (kg) pada kelompok perlakuan didapatkan rerata 45,42 (SD 6,67) kg sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata 46,31 (SD 8,49) kg. Hasil pengukuran kadar GSH dalam satuan mikroMol (μM) preterapi pada kelompok perlakuan didapatkan rerata 135,56 (SD 94,64) μM sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata 153,08 (SD 157,58) μM . Kadar IFN- γ dalam satuan pikogram per mililiter (pg/ml) preterapi pada kelompok perlakuan didapatkan rerata 19,58 (SD 16,39) pg/ml sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata 13,80 (SD 17,68) pg/ml. Berdasarkan hasil penghitungan BB/(TB dalam satuan meter)² didapatkan nilai IMT preterapi pada kelompok perlakuan rerata nilai IMT 17,82 (SD 16,38) kg/m² sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata 17,89 (SD 2,80) kg/m².

Karakteristik data hasil pengukuran kadar GSH, IFN- γ dan penghitungan nilai IMT post terapi 8 minggu (akhir fase intensif) pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol dapat dilihat pada Tabel 2. Berdasar hasil pengukuran kadar GSH post terapi pada kelompok perlakuan didapatkan rerata 196,72 (SD 105,86) μM sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata 285,96 (SD 187,34) μM . Berdasar hasil pengukuran kadar IFN- γ post terapi pada kelompok perlakuan didapatkan rerata 5,40 (SD 7,25) pg/ml sedangkan pada kelompok kontrol didapatkan rerata 10,49 (SD 11,91) pg/ml. Hasil penghitungan nilai IMT setelah akhir fase intensif pada kelompok perlakuan didapatkan rerata 18,62 (SD 2,04) kg/m² sedangkan pada kelompok kontrol 18,08 (SD 2,79) kg/m². Nilai $p > 0,05$ menunjukkan bahwa uji normalitas data dengan teknik *shapiro-wilk* menghasilkan sebaran data normal atau homogen.

Hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT penderita TB paru

Hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT penderita TB paru diketahui berdasarkan uji beda hasil pengukuran kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT preterapi dan post terapi

kelompok perlakuan (terapi standar +NAC) dapat dilihat pada tabel 3. Uji beda kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT kelompok kontrol (terapi standar tanpa NAC) dapat dilihat pada tabel 4. Kadar GSH pada kelompok perlakuan preterapi didapatkan rerata 135,56 (SD 94,64) μM dan post terapi 196,72 (SD 105,86) μM dengan hasil uji beda didapatkan $p = 0,092$ ($p > 0,05$) menunjukkan tidak signifikan). Hal ini berarti tidak ada perbedaan rerata kadar GSH post terapi standar (+ NAC) dengan rerata kadar GSH preterapi standar (+NAC) meskipun nilai post terapi lebih besar pada kelompok perlakuan. Kadar IFN- γ pada kelompok perlakuan angka rerata preterapi 19,58 (SD 16,39) pg/ml dan post terapi 5,40 (SD 7,25) pg/ml dengan uji beda $p = 0,002 < 0,05$ menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata kadar IFN- γ post terapi standar (+NAC) dengan nilai lebih kecil dari rerata kadar IFN- γ preterapi standar (+NAC). Nilai IMT kelompok perlakuan didapatkan nilai rerata preterapi 17,82 (SD 1,75) kg/m² dan post terapi 18,62 (SD 2,04) kg/m² dengan uji beda $p = 0,002 < 0,05$ menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna rerata nilai IMT post terapi standar (+NAC) dengan nilai lebih besar dari rerata nilai IMT preterapi standar (+NAC). Penjelasan hasil uji beda kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT pada kelompok perlakuan dapat dilihat pada Tabel 3.

Rerata kadar GSH pada kelompok kontrol preterapi 153,08 (SD 157,58) μM post terapi 285,96 (SD 187,34) μM dengan hasil uji beda $p = 0,009$ ($p < 0,05$, menunjukkan signifikan) hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna rerata kadar GSH post terapi standar (tanpa NAC) lebih besar dibanding preterapi pada kelompok kontrol. Kadar IFN- γ kelompok kontrol angka rerata preterapi 13,80 (SD 17,68) pg/ml, post terapi didapatkan rerata 10,49 (SD 11,9) pg/ml dengan nilai uji beda didapatkan nilai $p = 0,552 > 0,05$ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan rerata kadar IFN- γ post terapi standar (tanpa NAC) dibanding rerata kadar IFN- γ preterapi standar (tanpa NAC). Demikian juga pada nilai IMT angka rerata preterapi 17,89 (SD 2,80) kg/m² dan post terapi didapatkan rerata 18,08 (SD 2,79) kg/m² dengan hasil uji beda $p = 0,331 > 0,05$ menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan rerata nilai IMT post terapi standar (tanpa NAC) dengan rerata nilai IMT preterapi standar (tanpa NAC). Penjelasan tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 2. Deskripsi data karakteristik subjek post terapi 8 minggu (akhir fase intensif)

Variabel	Kelompok Perlakuan (+ NAC) (n = 12)	Kelompok Kontrol (n = 13)	p value
Kadar GSH post terapi (μM)		285,96 $\pm$ 187,34	
Mean $\pm$ SD	196,72 $\pm$ 105,86	209,2 (92,8 – 619,6)	0,287
Median (Min – Max)	180,05 (92,8 – 443,1)		
Kadar IFN-g post terapi (pg/ml)			0,157
Mean $\pm$ SD	5,40 $\pm$ 7,25	10,49 $\pm$ 11,91	
Median (Min – Max)	2,40 (0,05 – 22,39)	7,35 (0,07 – 40,58)	
Nilai IMT post terapi (kg/m^2)			
Mean $\pm$ SD	18,62 $\pm$ 2,04	18,08 $\pm$ 2,79	0,301
Median (Min – Max)	18,45 (14,9 – 21,2)	17,5 (15 – 25,8)	
Konversi			
Ya	11 (91,7%)	9 (69,2%)	0,322
Tidak	1 (8,3%)	4 (30,8%)	

Tabel 3. Hasil uji bedahasil pengukuran kadar GSH, IFN-gdan nilai IMT antara preterapi dan post terapi pada kelompok perlakuan

Variabel	Preterapi	Post terapi + NAC	p value
Kadar GSH (μM)	135,56 $\pm$ 94,64		0,092
Mean $\pm$ SD	98,6 (58 – 384,5)	196,72 $\pm$ 105,86	
Median (Min – Max)		180,05 (92,8 – 443,1)	
Kadar IFN-g (pg/ml)	19,58 $\pm$ 16,39	5,40 $\pm$ 7,25	0,002*
Mean $\pm$ SD	17,94 (0,08 – 47,14)	2,40 (0,05 – 22,39)	
Median (Min – Max)			
Nilai IMT (kg/m^2)	17,82 $\pm$ 1,75		0,002*
Mean $\pm$ SD	17,4 (15,6 – 20,9)	18,62 $\pm$ 2,04	
Median (Min – Max)		18,45 (14,9 – 21,2)	

Keterangan: ¹ Uji beda GSH dan IFN-g dilakukan dengan *wilcoxon signed rank test*, sedangkan uji beda IMT dilakukan dengan *paired samples t test*.

* $p < 0,05$ berarti bahwa pengujian signifikan.

Hubungan antara kadar GSH dan nilai IMT dengan kadar IFN- γ

Hubungan antara kadar GSH dengan kadar IFN- γ dan kadar IFN- γ dengan nilai IMT penderita TB paru diuji secara bivariat pada post terapi total subjek penelitian (25 subjek) dengan uji korelasi non parametrik *spearman's rank* karena tidak memenuhi syarat uji parametrik yaitu distribusi data tidak normal.

Tabel 5 dapat dilihat bahwa setelah dilakukan uji korelasi antara kadar GSH dan kadar IFN- γ post terapi diperoleh nilai $p = 0,866$ menunjukkan tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar GSH dan kadar IFN- γ post terapi dengan nilai korelasi sangat lemah yaitu 0,036. Hasil ini tidak sesuai dengan teori keseimbangan Th1/Th2 bahwa peningkatan kadar GSH intraseluler akan mempengaruhi polarisasi sel T CD4⁺ menuju dominan Th1 dengan dihasilkan antara lain IFN- γ . Tidak adanya korelasi atau nilai

korelasi yang sangat lemah antara kadar GSH dan kadar IFN- γ menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar GSH dengan kadar IFN- γ . Hasil uji korelasi antara kadar IFN- γ dengan nilai IMT post terapi didapatkan nilai $p = 0,012 < 0,05$ menunjukkan ada korelasi bermakna dengan nilai kekuatan korelasi atau hubungan dinyatakan dengan nilai koefisien korelasi (r) = -0,495 menunjukkan arah korelasi negatif dengan kekuatan korelasi sedang. Koefisien korelasi (r) bernilai negatif berarti bahwa bila kadar IFN- γ turun maka nilai IMT naik.

Hubungan antara pemberian NAC dengan status konversi penderita TB paru

Status konversi penderita TB paru pada kelompok NAC dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna meskipun prosentase status konversi kelompok NAC didapatkan 91,7% sedangkan status konversi kelompok kontrol 69,2% (Tabel 2).

Tabel 4. Hasil uji beda pengukuran kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT antara preterapi dan post terapi pada kelompok kontrol

Variabel	Pre	Post terapi	p^1
Kadar GSH (μM)			
Mean $\pm$ SD	153,08 $\pm$ 157,58	285,96 $\pm$ 187,34	0,009*
Median (Min – Max)	104,4 (34,8 – 631,4)	209,2 (92,8 – 619,6)	
Kadar IFN-g (pg/ml)			
Mean $\pm$ SD	13,80 $\pm$ 17,68	10,49 $\pm$ 11,91	0,552
Median (Min – Max)	5,72 (1,23 – 47,4)	7,35 (0,07 – 40,58)	
Nilai IMT (kg/m^2)			
Mean $\pm$ SD	17,89 $\pm$ 2,80	18,08 $\pm$ 2,79	0,331
Median (Min – Max)	17,1 (14,6 – 25,4)	17,5 (15 – 25,8)	

Keterangan: ¹ Uji beda GSH dan IFN-g dilakukan dengan *wilcoxon signed rank test*, sedangkan uji beda IMT dilakukan dengan *paired samples t test*.

* $p < 0,05$ berarti bahwa pengujian signifikan.

Tabel 5. Hasil Uji Korelasi kadar GSH dan nilai IMT dengan kadar IFN- γ post terapi total subjek

Korelasi	Koefisien Korelasi (r)	p^1
Kadar GSH postterapi dan kadar IFN- γ post terapi	0,036	0,866
Kadar IFN- γ post terapi dan nilai IMT post terapi	-0,495	0,012*

Keterangan: ¹ Korelasi dilakukan dengan teknik *spearman's rank*.

* $p < 0,05$ berarti bahwa pengujian signifikan.

PEMBAHASAN

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang dapat mengakibatkan kematian di seluruh dunia. Sistem imun mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikobakteria melalui sel-sel imun seperti makrofag dan sel T CD4⁺ Th 1 yang mampu menghasilkan antara lain IFN- γ dan TNF- α . Polarisasi sel T CD4⁺ menuju Th1 dapat ditimbulkan melalui kadar GSH intraselular yang meningkat.² Pemberian NAC secara *in vitro* dapat meningkatkan kadar GSH intraselular dan plasma.^{1,6-8} Analisis penelitian ini bertujuan mengetahui apakah terdapat hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT penderita TB paru. Pengukuran kadar GSH total dipengaruhi oleh antikoagulasi yang dipakai, sampel darah (kadar bilirubin, kolesterol, albumin, hemoglobin dan trigliserid), dan faktor luar seperti pemakaian analgesic *acetaminophen*/ paracetamol, asam a-silisilat dan ibuprofen serta faktor pengenceran.

Karakteristik subjek penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan penderita TB paru laki-laki lebih banyak dibanding penderita perempuan baik pada kelompok perlakuan (58,3%) maupun kelompok kontrol (69,2%) sesuai penelitian yang dilakukan Rudi S di tempat yang sama. Rerata umur subjek penelitian ini 36,00 (SD 15,46) tahun nilai median 34,5 (19 – 64) tahun pada kelompok perlakuan sedang pada kelompok kontrol rerata umur 42,38 (SD 15,59) tahun dengan nilai median 46 (18 – 66) tahun menunjukkan umur penderita TB paru pada kelompok usia produktif. Status BTA awal pengobatan pada kelompok perlakuan BTA positif (83, 4%) BTA negatif (16,7%) sedangkan pada kelompok kontrol BTA positif (53,8%) BTA negatif (46,2%) berbeda dengan hasil penelitian Rudi S yaitu BTA positif untuk kelompok perlakuan (48,8%) kelompok kontrol (51,2%). Rerata nilai IMT awal pengobatan pada penelitian ini 17,82 (SD 1,75) kg/m^2 pada kelompok perlakuan sedangkan pada kelompok kontrol 17,89 (SD 2,80) kg/m^2 tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian Rudi S yaitu 17,61 (SD 2,29) kg/m^2 pada kelompok perlakuan dan 17,23 (SD 2,45) kg/m^2 .¹²

Hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH, IFN- γ dan nilai IMT pada penderita TB paru

Hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH didapatkan hasil tidak ada beda antara kadar GSH preterapi dengan kadar GSH post

terapi pada kelompok perlakuan meskipun nilai rerata post terapi lebih besar, sehingga tidak ada hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH (Tabel 3). Hasil ini berbeda dengan penelitian Rudi S yang menunjukkan bahwa kadar GSH total setelah penambahan NAC 2 x 600 mg selama 14 hari berbeda bermakna dibanding sebelum terapi dengan kadar GSH setelah terapi lebih tinggi daripada sebelum terapi.¹² Hasil penelitian ini juga berbeda dengan penelitian *in vitro* Venketaraman dkk. bahwa pemberian NAC 10 mM pada kultur darah penderita TB paru setelah 1 jam dan 48 jam (2 hari) didapatkan hasil kadar GSH plasma meningkat bermakna. Perbedaan ini mungkin karena perbedaan dalam hal metode penelitian antara lain karakteristik subjek atau sampel, jangka lama pemberian, cara pemberian, dosis dan reagen kit yang digunakan. Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian *invitro* oleh Monick dkk, 2003 mengevaluasi pengaruh penambahan thiol terlarut intrasel yaitu NAC 15 mM terhadap produksi sitokin Th1 (IFN- γ) dan sitokin Th2 (IL-4) pada splenosit naif tikus betina umur 6-8 minggu tipe *wild type* menunjukkan bahwa pemberian NAC 15 mM selama 45 menit tidak berpengaruh pada kadar total GSH.¹³

Pemberian NAC oral segera dimetabolisme terutama di sel usus dan sel hepar diabsorpsi dengan cepat dan bergabung dengan rantai peptida protein membentuk metabolit aktif NAC (cysteine dan GSH tereduksi). Cysteine yang terbentuk membatasi sintesis GSH oleh enzim γ -glutamylcysteine synthetase (γ -GCS) atau *glutamate cysteine ligase* (GCL).¹⁴ Pasangan redoks *cysteine/cystine* ekstraseluler dalam kompartemen plasma ekstraseluler memberikan lingkungan redoks *ambient* secara *independent* untuk sirkulasi sel imun. Status redoks *cysteine/cystine* ekstraseluler timbul sebagai mekanisme baru sinyal transduksi yang dapat menginduksi perubahan postranslasi pada keadaan redoks turun. Perubahan postranslasi tersebut termasuk menghasilkan modulasi dinamis terhadap fungsi dan aktivitas berbagai enzim, faktor transkripsi, reseptor, molekul adhesi dan sinyal protein membrane.¹⁵

Pada kelompok kontrol secara statistik terdapat perbedaan bermakna kadar GSH preterapi dengan post terapi ($p = 0,009$), hal ini dapat dipahami bahwa pada kondisi TB aktif terjadi interaksi antigen mikobakteri dengan sel-sel imun yang akan menghasilkan sitokin proinflamasi antara lain TNF- α yang akan menstimulasi jalur NF- κ B untuk mengaktifasi gen antioksidan γ -GCS untuk menghasilkan GSH yang berguna dalam fagositosis makrofag dan sebagai antiinflamasi.^{16,17}

Hubungan antara pemberian NAC dengan kadar IFN- γ dapat dilihat pada tabel 3 bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar IFN- γ preterapi dan post terapi pada kelompok perlakuan (+NAC) dengan nilai rerata kadar IFN- γ post terapi lebih kecil dibanding nilai rerata kadar IFN- γ preterapi pada kelompok perlakuan ($p = 0,002 < 0,05$). Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian *in vitro* Venketaraman dkk. bahwa penambahan NAC 10 mM setelah 1 jam dan 48 jam (2 hari) pada kultur darah penderita TB paru didapatkan peningkatan bermakna kadar IFN- γ plasma. Perbedaan ini mungkin disebabkan perbedaan dalam hal metode penelitian antara lain karakteristik subjek atau sampel, jangka waktu pemberian, cara pemberian, dosis, dan reagen kit yang digunakan. Hasil penelitian ini sama dengan hasil penelitian *in vitro* yang dilakukan Monick dkk., 2003 bahwa penambahan NAC 15 mM bermakna menghambat produksi IFN- γ dan meningkatkan produksi IL-4 dengan tidak merubah kadar total GSH. Mekanisme yang diduga yaitu akibat terjadi perubahan jalur sinyal produksi sitokin dan perubahan ekspresi atau aktivasi faktor transkripsi. Pengaruh NAC pada jalur IL-12 akan mengurangi aktivitas *signal transducer and activator of transcription* (STAT)4 sehingga akan menurunkan produksi sitokin IFN- γ . *N-acetylcysteine* (NAC) meningkatkan produksi IL-4 dan menghambat aktivitas STAT 6. Peningkatan produksi IL-4 tidak tergantung (*independent*) pada STAT 6 melainkan melalui jalur faktor transkripsi lain yaitu AP-1 dan *nuclear factor of activated T-cell* (NFATc)2. Protein NFATc merupakan keluarga faktor

transkripsi yang terdapat pada sel Th1 dan Th2. Protein NFATc pada sel Th2 akan bereaksi bersama faktor transkripsi lain seperti AP-1 untuk meningkatkan ekspresi gen IL-4. Penelitian yang dilakukan Monick dkk. 2003 menunjukkan bahwa pemberian NAC tidak berpengaruh pada jalur NF- κ B.¹³ Penelitian ini juga mendukung penemuan Bambang P & Diding P 2012 bahwa pemberian NAC oral 2 x 600 mg selama 8 minggu bermakna menurunkan marker inflamasi mungkin karena kemampuan NAC sebagai antioksidan yang mencegah aktivasi NF- κ B sehingga menghambat ekspresi dan sekresi sitokin proinflamasi.¹⁸

Pada kelompok kontrol tidak ada perbedaan rerata kadar IFN- γ preterapi dengan post terapi meskipun nilai rerata kadar IFN- γ post terapi lebih kecil dari rerata kadar IFN- γ preterapi (tabel 4). Hasil ini sesuai dengan penelitian Hussain dkk. 2010 di Pakistan yang mengukur kadar IFN- γ dalam darah pasien konfirmasi TB, klinis TB dan kontrol sehat didapatkan hasil bahwa sejalan dengan lama pengobatan OAT kadar IFN- γ akan menurun.¹⁹ Penelitian lain yang menunjukkan hasil serupa dengan penelitian ini Elhaj dkk. 2013 di kota Khartoum, Sudan,²⁰ Deveci dkk. 2005 di Turki,²¹ Sahiratmadja E. dkk. 2007 di Indonesia.^{22,23} Penelitian Peresi dkk. 2008 mengevaluasi efek terapi terhadap proses inflamasi pada penderita TB paru ternyata kadar IFN- γ pada penderita TB awal terapi > setelah terapi 3 bulan > setelah sembuh (6 bulan terapi).²⁴

Penelitian berbeda oleh Moura dkk. menyimpulkan bahwa kadar IFN- γ bermakna lebih tinggi pada kasus TB aktif derajat sedang (moderate) dibanding kasus pasien dengan stadium lanjut.²⁵

Penelitian ini tidak meneliti hubungan antara kadar GSH dan kadar IFN- γ dengan derajat status BTA atau dengan derajat beratnya penyakit atau kelainan yang terjadi pada paru. Penyebab penurunan kadar IFN- γ tidak diteliti pada penelitian ini, namun ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan penurunan kadar IFN- γ antara lain faktor genetik pejamu, status gizi dan usia pejamu.²⁶

Berbeda dengan penelitian Rudi S sebelumnya tidak mengevaluasi IMT post perlakuan yang hanya

dilakukan selama 14 hari, penelitian ini mengukur kembali IMT post perlakuan (8 minggu) didapat nilai rerata IMT akhir fase intensif pada kelompok perlakuan 18,62(SD 2,04). Secara statistik terdapat perbedaan bermakna antara rerata nilai IMT post terapi lebih besar dibanding rerata nilai IMT preterapi ($p = 0,002 < 0,05$) pada kelompok perlakuan (tabel 3), sedangkan pada kelompok kontrol secara statistik tidak terdapat perbedaan rerata nilai IMT preterapi dan post terapi (tabel 4). Penambahan NAC terbukti secara statistik berhubungan dengan nilai IMT, hal ini kemungkinan karena efek NAC sebagai antioksidan akan menghambat aktivasi NF- κ B dan TNF- α serta mengurangi afinitas reseptor TNF- α .¹⁸ Sitokin proinflamasi TNF- α , IL-1 β dan IL-6 merupakan sitokin yang diduga mempengaruhi asupan makanan selama infeksi meskipun pengaturan asupan makan merupakan proses yang kompleks. Produk bakterial atau sitokin terutama TNF- α , IL-1, IL-6 dan leptin dapat mempengaruhi asupan makanan secara langsung atau tidak langsung masuk dalam otak melewati sawar darah otak mengaktifasi sistem saraf pusat, HPA aksis yang akhirnya disekresi glukokortikoid (kortisol) yang mempunyai efek antiinflamasi dan juga mempunyai *feedback* negatif terhadap sistem imun.¹⁰ Produk bakterial akan menginduksi sekresi TGF- β berlebihan di tempat infeksi oleh monosit dan sel dendritik yang akan menekan CMI; pada sel T akan menghambat proliferasi dan produksi IFN- γ .²⁷

Berdasar uraian tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan antara pemberian NAC dengan kadar GSH, dan terdapat hubungan bermakna antara pemberian NAC dengan kadar IFN- γ dan nilai IMT penderita TB paru (Tabel 3).

Hubungan GSH dan IMT dengan IFN- γ

Tabel 5 menunjukkan tidak terdapat hubungan antara kadar GSH post terapi dengan kadar IFN- γ post terapi dan terdapat hubungan bermakna antara kadar IFN- γ post terapi dengan nilai IMT post terapi. Hubungan antara kadar IFN- γ post terapi dengan nilai IMT post terapi bermakna ditunjukkan dengan nilai $p = 0,012$. Kekuatan hubungan diketahui dari

nilai koefisien korelasi (r) 0,495 (sedang). Nilai koefisien korelasi negatif berarti bahwa bila nilai kadar IFN- γ turun maka nilai IMT naik.

Produksi IFN- γ dikontrol oleh sitokin yang disekresi oleh APC (monosit/makrofag, sel dendritik) terutama IL-12. Sitokin IL-12 menjembatani respons imun bawaan terhadap infeksi dengan menghasilkan IFN- γ . Makrofag akan mengenali beberapa patogen yang akan menginduksi sekresi IL-12 dan kemokin yang akan menarik sel NK ke tempat infeksi, dan IL-12 meningkatkan sintesis IFN- γ pada sel NK. Sel makrofag, sel T dan sel NK bergabung dengan IL-12 akan merangsang peningkatan produksi IFN- γ . *Negative regulator* produksi IFN- γ antara lain IL-4.²⁸ Penjelasan ini diasumsikan bahwa sebelum pengobatan antigen dari *M. Tuberculosis* masih tinggi sehingga produksi IFN- γ sebagai sitokin proinflamasi juga lebih tinggi dibanding dengan setelah pengobatan dan diikuti dengan perbaikan klinis, laboratorium serta radiologik. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian *cross sectional* oleh Zheng Y dkk.²⁹ meneliti tentang hubungan konsentrasi leptin, ghrelin dan sitokin inflamasi dalam darah dengan IMT pasien TB paru dengan dan tanpa DM dibanding kontrol sehat. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa kadar IFN- γ secara bermakna berkorelasi negatif dengan IMT.²⁹

Hubungan antara sistem imun dan nutrisi telah lama dikenal. Hubungan antara nutrisi dan imunitas diperantai oleh leptin sebagai mediator utama. Leptin mempunyai sifat seperti sitokin dan mempunyai efek pleiotropik, suatu protein 16 kD mirip dengan IL-6 dan IL-12 yang disekresi oleh jaringan adiposa. Leptin meningkatkan sekresi IFN- γ oleh sel T memori dan menghambat respons sel Th2. Tuberkulosis aktif berhubungan dengan *cachexia*, penurunan berat badan dan konsentrasi leptin serum rendah. Pada tikus dengan defisiensi leptin lebih rentan terhadap *M.tuberculosis* daripada tikus *wild type* dan kadar IFN- γ berkurang sehingga leptin berperan juga pada perlindungan terhadap TB. Hubungan kausatif antara derajat berat penyakit TB dan leptin belum sepenuhnya terbukti dan

konsentrasi leptin bukan prediksi *wasting* pada TB manusia. Malnutrisi menyebabkan immunosupresi dengan berbagai mekanisme antara lain keterlibatan HPA aksis dan leptin.³⁰

Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa antara kadar GSH post terapi dan kadar IFN- γ post terapi tidak ada korelasi kemungkinan karena yang diperiksa pada penelitian ini hanya kadar GSH plasma tidak mengukur kadar GSH intraselular dari sel monosit (peripheral blood mononuclear cells) yang dapat dilakukan dengan cara kultur seperti yang dilakukan pada penelitian Venketaraman dkk, 2008. Perbedaan laporan hasil penelitian mengenai sitokin pada pasien TB berdasar penelitian *in vitro* mungkin disebabkan perbedaan dalam teknik isolasi dan kultur atau stimulus yg digunakan sehingga tidak mencerminkan situasi *in vivo* yang sebenarnya.

Hubungan pemberian NAC dengan status konversi penderita TB paru

Status konversi kedua kelompok tidak berbeda bermakna meskipun prosentase status konversi kelompok NAC 91,7% sedangkan kelompok kontrol 69,2%. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan pemberian NAC dengan status konversi. Sejauh ini peneliti belum pernah mengetahui penelitian lain terkait pemberian NAC dengan status konversi penderita TB paru sehingga hasil penelitian ini dapat dijadikan tambahan informasi dan dapat dilakukan penelitian dengan seluruh subjek awal penelitian merupakan kasus dengan BTA (+) dengan gagal terapi kat 1 guna mencegah terjadinya kasus resistensi obat tuberkulosis.

Penelitian ini memiliki keterbatasan antara lain dalam jumlah subjek kurang dari yang diperhitungkan. Faktor perancu yang dapat mempengaruhi kadar GSH tidak dapat dikendalikan seperti asupan makanan, kondisi stres, *exercise*, paparan asap rokok dan polutan lain. Biomarker yang diperiksa pada penelitian ini hanya IFN- γ . Awal penelitian tidak dilakukan homogenitas subjek karena keterbatasan waktu penelitian, dana dan teknik pemeriksaan laboratorium. Subjek yang dipilih tidak semuanya

dengan IMT < 18,5 kg/m² (underweight). Waktu pengukuran kadar GSH, IFN- γ dan IMT tidak sama. Penelitian ini juga tidak mengukur kadar leptin yang dari beberapa penelitian berperan pada respons imun penderita TB. Kasus penderita TB sebaiknya seluruh subjek pada awal penelitian dengan kasus BTA (+) untuk menilai status konversi.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan antara pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) dengan kadarglutathione (GSH) penderita TB paru. Terdapat hubungan bermakna antara pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) dengan IMT penderita TB paru. Terdapat hubungan bermakna antara pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) dengan kadar IFN- γ penderita TB paru. Tidak terdapat hubungan antara kadar glutathione (GSH) dengan kadar IFN- γ penderita TB paru. Terdapat hubungan bermakna antara kadar IFN- γ dengan IMT dengan nilai korelasi negatif pada penderita TB paru. Tidak terdapat hubungan antara pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) dengan status konversi penderita TB paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Venketaraman V, Millman A, Salman M, Swaminathan S, Goetz M, Lardizabal A, David Hom, Connell ND. Glutathione levels and immune responses in tuberculosis patients. *Microb Pathog*.2008;44:255-61.
2. Kidd P. Th1/Th2 Balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*.2003;8(3):223-46.
3. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr*.2004;134:489-92.
4. Shelly C.LU. Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concepts and controversies. *FASEB J*.1999;13:1169-83.
5. Ghezzi P. Role of glutathione in immunity and inflammation in the lung. *International Journal General Medicine*.2011;4:105-13.
6. Venketaraman V, Rodgers T, Linares R, Reilly N, Swaminathan S, Hom D, et al. Glutathione and growth inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* in healthy and HIV infected subject. *AIDS Research and Therapy*.2006;3:1-12.
7. Millman AC, Salman M, Dayaram YK, Connell ND, Venketaraman V. Natural killer cells, glutathione, cytokines, and innate immunity against *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Interferon & Cytokine Research*.2008;28:153-65.
8. Guerra C, Morris D, Sipin A, Tanzil M, Guilford F, Venketaraman V, et al. Glutathione and Adaptive Immune Responses against *Mycobacterium tuberculosis* Infection in Healthy and HIV Infected Individuals. *Plos One*.2011;6:1-9.
9. Sarkar S, Suresh MR. An overview of tuberculosis chemotherapy-a literatur review. *J Pharm Pharmaceut Sci*.2011;14:148-61.
10. Silverman MN, Pearce BD, Biron LA, Miller AH. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. *Viral Immunol*.2005;18(1):41-78.
11. Dahlan MS. Statistik untuk Kedokteran Kesehatan. Edisi 4. Jakarta: Salemba Medika. 2009.
12. Rudi S. Peran *N-acetylcysteine* terhadap hepatotoksisitas pada penderita tuberkulosis paru terapi obat anti tuberkulosis. [tesis]. Surakarta: FK UNS. 2012.
13. Monick MM, Samavati L, Butler NS, Mohning M, Powers LS, Yarovsky T, et al. Intracellular thiols contribute to Th2 function via a positive role in IL-4 production. *The Journal of immunology*.2003;171:5107-15.
14. Morris D, Khurasany M, Nguyen T, Kim J, Guilford F, Venketaraman V, et al. Glutathione and infection. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1830:3329-49.
15. Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, et al. Intracellular and extracellular redox status and free radical generation in primary immune cells from children with autism. *Autism Research and Treatment*.2011;2012:1-10.
16. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J*.2000;16:534-54.

17. Ashtiani HRA, Bakhshandi AK, Rahbar M, Mirzaei A, Malekpour A, Rastegar H. Glutathione, cell proliferation and differentiation. *African Journal of Biotechnology*.2011;10(34): 6348-63.
18. Bambang P, Diding HP. Effect of oral N-acetylcysteine treatment on immune system in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Patients. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*2012;44(2):140-4.
19. Hussain S, Afzal N, Javaid K, Ullah MI, Ahmad T, Uz-Zaman SU. Level of interferon gamma in the blood of tuberculosis patients. *Iran J Immunol*.2010;7(4):1-7.
20. Elhaj A, Bolad A, Elagib A. Levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and Interferon gamma (IFN- γ) during tuberculosis treatment. *Al Neelain Medical Journal*.2013;3(8):43-55.
21. Deveci F, Akbulut HH, Turgut T, Muz MH. Changes in serum cytokine levels in active tuberculosis with treatment. *Mediators of Inflammation*.2005;5:256-62.
22. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, de Boer T, Adnan I, Maya A, Danusantoso H, et al. Dynamic changes in pro- and anti-inflammatory cytokine profiles and gamma interferon receptor signaling integrity correlate with tuberculosis disease activity and response to curative treatment. *Infect Immun*.2007;75:820-9.
23. Sahiratmadja E, Alisjahbana B, Buccheri S, Di Liberto D, de Boer T, Adnan I, et al. Plasma granulysin levels and cellular interferon- γ production correlate with curative host responses in tuberculosis, while plasma interferon- γ levels correlate with tuberculosis disease activity in adults. *Tuberculosis*.2007;87:312-21.
24. Peresi E, Silva SM, Calvi SA, Machado JM. Cytokines and acute phase serum proteins as markers of inflammatory regression during the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Bras Pneumol*.2008;34(11):942-9.
25. Moura EP, Toledo VP, Oliveira MH, Spíndola-de-Miranda S, Andrade HM, Guimarães TM. Pulmonary tuberculosis: evaluation of interferon- γ levels as an immunological healing marker based on the response to the Bacillus Calmette-Guerin. *Mem Inst Oswaldo Cruz*.2004;99:283-7.
26. Widjaya JT, Jasaputra DK, Roostati RL. Analisis kadar interferon gamma pada penderita tuberculosis paru dan orang sehat. *J Respir Indo*. 2010;30(2):119-24.
27. Crevel RV, Ottenhoff THM, van deer Meer JWM. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev*.2002;15(2):294-309.
28. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75(2):163-89.
29. Zheng Y, Ma A, Wang Q, Han X, Cai J, Schouten EG, et al. Relation of leptin, ghrelin and inflammatory cytokines with body mass index in pulmonary tuberculosis patients with and without type 2 diabetes mellitus. *PloS ONE*.2013;8(11): 1-6.
30. Schaible UE, Kaufmann SHE. Malnutrition and Infection: Complex Mechanisms and Global Impacts. *PLoS Med*.2007;4(5):806-12.