

PERANAN SISTEM IMUNITAS MELAWAN INFEKSI TUBERKULOSIS PARU-PARU

Widaninggar Rahma Putri^{1,2*}

¹Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Universitas Aisyiyah Yogyakarta

²Mahasiswa Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga
Jl Siliwangi No 63, Area Sawah, Nogotirto, Sleman DIY, (0274) 4469199

* e-mail: widaninggarrahma.p@gmail.com

Abstract

Tuberculosis, an infectious disease caused by Mycobacterium tuberculosis evoked more than 1 million mortality every year and infected more than a quarter population worldwide. Host immunity systems against tuberculosis provided by innate immunity and adaptive immunity. Molecules and cells in both of immunity systems undertaking this mechanism and initiate each other facing infection from very first bacterial exposure inside the host. Immunity systems against bacteria development from inhalation step through granuloma initiation and antibody anti-tuberculosis. Host's mechanism against tuberculosis is urge to presumed in order to develop strategies based on immunology to decreasing tuberculosis incidence worldwide

Keywords: *Tuberculosis paru, sistem imunitas, innate immunity, adaptive immunity.*

1. Pendahuluan

Tuberkulosis telah menginfeksi lebih dari seperempat populasi di seluruh dunia. Penyakit ini merupakan salah satu penyakit infeksi penyebab kematian dengan insidensi kematian mencapai 4000 kematian perhari dan 1,2-1,5 juta kematian pertahun ⁽¹⁾. Tuberculosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, mikroba patogen oportunistik yang menyerang individu dengan immunocompromised seperti penderita HIV, transplantasi organ, diabetes mellitus. Akan tetapi, bakteri ini juga dapat menyebabkan penyakit pada individu dengan sistem imun yang normal ⁽²⁾⁽³⁾.

Sistem kekebalan tubuh host dibedakan menjadi dua yaitu alami (*innate*)

dan respon imun didapat (*adaptive*) ⁽⁴⁾. Berbagai sel imun memiliki fungsi tertentu yang bekerjasama dalam melawan infeksi *M.tuberculosis*. Respon imun yang sangat kompleks dan belum seluruhnya terpetakan merupakan suatu kajian yang perlu dikembangkan dalam usaha mengeliminasi penyakit tuberkulosis ⁽⁵⁾. Pemahaman yang komprehensif pada respon host terhadap *M.tuberculosis* (terutama pada *pulmonary tuberculosis*) sangat penting dalam meningkatkan pemahaman patofisiologi TB serta mengembangkan inovasi dan efikasi yang efektif dalam usaha mengontrol TB ⁽⁶⁾. Artikel ini bertujuan untuk menjelaskan fungsi sistem imun host dalam melawan

infeksi tuberkulosis, baik itu respon imun alami maupun respon imun didapat.

2. Pembahasan

Patofisiologi Tuberkulosis Paru-paru

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *M.tuberculosis*, famili mycobacteriaceae yang mempunyai dinding sel lipoid tahan asam dan memiliki lapisan tebal peptidoglikan yang terdiri dari arabinogalactan, lipoarabinomannan dan asam mikolat ⁽⁷⁾. Bakteri ini mempunyai sifat aerob, menyukai jaringan kaya oksigen seperti jaringan parenkim paru-paru daripada bagian tubuh lainnya ⁽²⁾.

Tahapan Patofisiologi tuberkulosis aktif adalah aerolisasi, fagositosis makrofag, bloking fagolisosom dan replikasi bakteri, respon TH1, pembentukan granuloma, manifestasi klinis dan transmisi. Aerolisasi menjadi awal sekaligus akhir dari siklus patofisiologi tuberkulosis. Aerosolisasi berasal dari penderita TB aktif yang batuk, bersin, bersiul, berdahak, dan meludah. *M.tuberculosis* dapat bertahan di udara, dan terhirup oleh individu lain melalui droplet yang kemudian masuk ke kantong alveolus melalui inhalasi ⁽³⁾.

Bakteri yang sudah terhirup akan bertahan di lobus alveolus. Sistem imun tubuh akan merespon dengan reaksi inflamasi. Reaksi sel fagosit dan limfosit akan menimbulkan penumpukan eksudat di dalam jaringan alveoli sehingga dapat terjadi *bronchopneumonia*. Infeksi awal ini pada umumnya timbul dalam waktu dua

sampai sepuluh minggu setelah paparan bakteri ⁽⁷⁾. Granuloma *M.tuberculosis* dapat bertahan selama bertahun-tahun pada individu yang sehat dengan Laten tuberkulosis (LTBI). Granuloma akan menjadi nekrosis sehingga patogen tidak dapat dikontrol dan berproliferasi secara masif pada inti lesi. Pecahnya lesi akan berakibat patogen memasuki aliran darah dan bisa menginfeksi organ lainnya. Keadaan laten TB berubah menjadi TB aktif dan pasien menjadi infeksius ⁽⁸⁾.

Mekanisme Sistem Imun Alami dalam Melawan Infeksi Tuberkulosis

Sistem imun alami adalah komponen filogenik tertua pada sistem imunitas manusia. Sistem imun alami sangat kompleks dan terdiri dari sel pertahanan terhadap infeksi (epitel pada kulit, gastrointerstinal, penafasan, dan genitalia), protein antimikroba, komponen humoral (komplemen dan opsinin) serta komponen seluler (neutrophil, makrofag, sel dendrit, dan limfoid sel) ⁽⁹⁾ ⁽⁴⁾. Setelah masuk ke kantong alveolus, basil akan menghadapi makrofag alveolus atau disebut dust cell beserta monosit dan sel dendrit ⁽³⁾. Bakteri berikatan dengan sel dust melalui reseptor mannose, reseptor scavenger, reseptor komplemen (CR1, CR3, CR4), Reseptor Fc dan surfactant protein receptor (SPR) ⁽¹⁰⁾. Reseptor paling banyak pada makrofag adalah reseptor mannose, yang berkaitan dengan pengaturan antimikroba,

antigen presentation, differensiasi makrofag, dan inflamasi ⁽¹¹⁾.

Permukaan sel *mycobacterium* yaitu Glikolipid *lipoarabinomannan* (LAM) dan prekursor lipomannans (LMs) dikenali oleh *Pattern-recognition receptors* (PRRs) alamiah. Patogen akan membangkitkan respon imun alami termasuk reseptor permukaan dan reseptor intraseluler seperti Toll Like Receptors (TLRs) ⁽¹²⁾. *Mycobacterium tuberculosis* masuk ke dalam makrofag melalui lectin tipe-C, CD91, dan membran TLRs ⁽¹³⁾.

Toll Like Receptors (TLRs) mengeluarkan sinyal yang menstimulasi ekspresi sitokin dan protein lain pada respon inflamasi dengan mengaktifkan fagosit dan sel lainnya ⁽⁴⁾. TLR-2 bertanggung jawab pada pengenalan *Mycobacterium tuberculosis* karena mengenal dan mengikat ligand *lipoarabinomannan* (LAM) yang dapat memberi sinyal terjadinya apoptosis pada sel hospes ⁽¹⁴⁾. *Airway Epithelial cells* (AECs), makrofag alveolus, polimorfologi dan monosit derived makrofag (MDM) mengekspresikan cathelicidin LL-37 melalui aktivasi TLR2, TLR4, dan TLR-5 pada fase awal infeksi ⁽¹⁵⁾.

Komponen dari sistem kekebalan alami adalah sel epitel, sel sentinel pada jaringan (makrofag, sel dendrit, mast sel dan lain-lain), sel-sel fagosit yang direkrut dan bersirkulasi (monosit dan neutrophil), sel limfoid alami, *natural killer* sel (NK),

serta berbagai jenis protein plasma ⁽⁴⁾. Makrofag dan neutrophil merupakan sel pertahanan lini pertama pada infeksi ini dengan mengekspresikan peptide antimikroba yang berfungsi pada sistem kekebalan alami ⁽¹⁶⁾. Alveolar makrofag (AMs) merupakan karier primer infeksi dan membantu munculnya respon imun pada 10 hari pertama pasca paparan, termasuk membawa bakteri dari alveolus ke interstitium paru-paru ⁽⁶⁾.

Neutrofil/ polymononuclear leukosit (PMNs) merespon infeksi bakteri serta dominan pada inflamasi akut (4). Sel ini mampu membunuh bakteri patogen secara efektif karena adanya simpanan enzim proteolitik dan banyak memproduksi *reactive oxygen species* (ROS). Selain itu, neutrophil mampu mengeluarkan struktur seperti jarring yang disebut *neutrophil cellular traps* (NETs) untuk menangkap dan membunuh mikroorganisme ekstraseluler ⁽¹⁷⁾.

Setelah bakteri di fagositosis, bakteri akan mengaktifkan *Toll Like Receptors* (TLR) dan mengeluarkan *mycolyl-arabinogalactan-peptidoglikan* (MAGP), DNA dan RNA ke dalam sitosol. TLRs akan mengaktifkan jalur *myeloid differentiation primary response* 88 (MyD88) dan menstimulasi *nuclear factor kappa light chain enhancer* sel B teraktifasi (NF-κB) dan sitokin. MAGP akan terdeteksi oleh nucleotide-binding oligomerization domain 2 (NOD2)/domain

perekruit caspase 15 (CARD15) dan sebaliknya akan menstimulasi NF- κ B serta sitokin seperti Tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 beta (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6) serta Interferon tipe 1 (IFN) (3). TNF dan IL-1 adalah mediator utama dalam penyakit inflamasi dan ikut berperan dalam netralisasi antibodi. TNF α mengaktifkan fagositosis pada makrofag, mempercepat pematangan sel dendrit, serta bertanggung jawab pada pembentukan granuloma (16). Pentingnya TNF dalam melawan infeksi TB dibuktikan dengan aktifnya kembali TB pada pasien yang diresepkan obat-obatan monoclonal antibodi melawan TNF (18).

Makrofag akan mengaktifkan IL12 yang menstimulasi produksi IFN γ oleh sel *natural killer* (NK sel) ⁽¹⁹⁾. Sel natural killer (NK sel) yang terekrut pada lesi akan mensekresikan interferon gamma (IFN γ). Kemudian IFN γ akan mengaktifkan pematangan fagosom, meningkatkan acidification kompartemen fagosom dan membunuh *M.tuberculosis*. Interleukin 1 (IL-1) merupakan reseptor untuk mengontrol terhadap infeksi *M.tuberculosis* ^(4,16).

TNF berfungsi untuk mengurangi jumlah bakteri dengan berbagai mekanisme contohnya aktivasi makrofag dan aktivasi Interferon- γ . TNF berikatan dengan reseptor TNFR1 dan TNFR 2 yang merekrut protein death-domain (TRADD, FADD, caspase-8). Caspase-8 yang

teraktivasi akan membelah komponen seluler untuk mengamplifikasikan sinyal apoptosis melalui aktivasi efektor caspase 3. Apoptosis diperlukan untuk efferocytosis dan pembentukan respon dari sel T ⁽²⁰⁾.

Mekanisme Sistem Imun Adaptif dalam Melawan Infeksi Tuberkulosis

Sistem imun adaptif diinisiasi oleh mengenalan antigen oleh antigen reseptor sel limfosit. Komponen sistem imun adaptif terdiri dari sel T dan sel B serta Sel dendrit ⁽⁴⁾. Antigen eksogen diproses oleh sel dendrit (DC) dan dikenalkan pada permukaan sel meeka melalui *major histocompatibility complexes* (MHC). Dendrit Cell merupakan antigen presenting cell (APCs) pada respon imun adaptif. DC kemudian bersirkulasi ke pembuluh limfa dan berinteraksi dengan sel T alami. Ikatan antara antigen dengan T cell receptor (TCR) menyebabkan aktivasi dan proliferasi sel T. Apabila sel B mengenali antigen yang pernah dikenalnya, sel akan berdiferensiasi menjadi plasma sel yang mensekresikan immunoglobulin ⁽²¹⁾.

IFN- γ diekspresikan oleh reseptor $\alpha\beta$ atau $\gamma\delta$ pada sel T maupun sel natural killer. Antigen spesifik sel T $\alpha\beta$ merupakan produsen utama IFN- γ dari sel CD4+. Sel CD4+ dan sel natural killer berperan dalam menghubungkan respon imunitas alami dengan imunitas adaptif ⁽²²⁾. Salah satu peranan aktivasi sel T CD4+ spesifik *M.tuberculosis* adalah apoptosis sel

neutrophil dengan cara memodulasi kapasitas migrasi dendritic sel ⁽²³⁾.

IL-17 adalah salah satu sitokin inflamasi terbesar pada infeksi *M. tuberculosis* oleh Sel T CD4⁺ spesifik ⁽²²⁾. Selain regulasi positif dalam mekanisme sel T CD4⁺ pada infeksi *M. tuberculosis*, salah satu hal yang penting dalam sistem homeostasis sistem imun adalah regulasi negative. Mekanisme ini diperlukan dalam mengontrol sistem imun dalam merespon self-antigen, tumor, dan patogen lain. Pengaturan negative respon inflamasi dimaksudkan untuk mencegah immunopathology dan mencegah kerusakan jaringan yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh ⁽²⁴⁾. Sitokin anti inflamasi yang diproduksi adalah IL-10 menekan produksi IL-1 dan IL-12 oleh sel dendrit dan sel makrofag. Selain itu, Programmed death-1 (PD-1) adalah inhibitor reseptor permukaan sel yang akan diekspresikan secara kuat pada sel CD4 dan CD8 untuk menghalangi sinyal transduksi TCR. Pasien dengan TB aktif memiliki T sel dengan ekspresi PD-1 yang tinggi dan blockade PD-1 dapat meningkatkan respon sel T pada antigen *M. tuberculosis* ⁽²³⁾.

Sel T CD8⁺ mempunyai peranan dengan melisis sel host yang terinfeksi, dan memproduksi IFN- γ , IL-2, TNF dan sitokin-sitokin lainnya setelah mengenali antigen *M. tuberculosis* ⁽²⁵⁾. Pada pasien dengan TB aktif, sel CD8⁺ lebih banyak daripada pasien Tb laten. Sel CD8⁺

mempunyai efek sitolitik termediasi perforasi ⁽²⁶⁾. Sel CD8⁺ mempunyai efek sitolitik yang dapat membunuh *M. tuberculosis* serta dapat mengenali antigen spesifik *M. tuberculosis* yang dipresentasikan oleh molekul MHC yaitu MHC Ia (HLA-A,-B,-C) serta HLA-E (non-MHC1a). Produksi IFN- γ oleh sel CD8⁺ diperlukan sebagai mediator proteksi dan menginduksi chemokin-chemokin seperti CXCL9, 10, dan 11 yang menginduksi migrasi sel ke granuloma. IL-2 yang diproduksi CD8⁺ digunakan untuk proliferasi sel T ⁽²⁵⁾.

M. tuberculosis juga menginduksi makrofag untuk mengekspresikan *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) ke membrane ekstraseluler. VEGF merupakan komponen utama dalam pembentukan granuloma tuberkulosis. Proses ini termasuk di dalamnya angiogenesis, akumulasi monosit, perekrutan makrofag serta reaksi inflamasi. VEGF berfungsi dalam pembentukan pembuluh darah dan permeabilitas vaskuler dalam proses yang dinamakan angiogenesis ⁽²⁷⁾.

Granuloma Tuberkulosis tersusun atas massa yang berisi makrofag yang berdiferensiasi menjadi multinucleated giant sel, epitelioid cell dan makrofag berisi droplet lipid dan neutrophil. Sel kemudian terselubungi oleh limfosit, yang terdiri dari sel T CD4⁺, sel T CD8⁺ dan sel B serta fibroblast yang membentuk kapsul fibrosis peripheral ⁽¹⁶⁾. Lesi yang disebabkan oleh

akan menyebabkan berbagai kerusakan pada paru-paru serta memfasilitasi penyebaran *M.tuberculosis* ke organ-organ yang lain di luar paru-paru. Pada kondisi ini, pasien akan berada pada fase laten TB dan hanya 5-10% individu yang berkembang menjadi TB aktif dalam beberapa tahun setelah terjadinya infeksi awal. *M.tuberculosis* dapat bertahan selama bertahun-tahun tanpa menunjukkan gejala pada pasien⁽²⁰⁾.

Kesimpulan

Tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang menyerang organ tubuh manusia terutama paru-paru. Mekanisme infeksi dan patofisiologi TB sangat kompleks serta melibatkan berbagai sistem kekebalan tubuh manusia baik alami maupun adaptif. Berbagai jenis sel dan molekul bekerja bersama-sama dalam membangun mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi ini. Pemahaman terhadap mekanisme imunitas tubuh dalam melawan infeksi TB diperlukan untuk mengembangkan strategi baru berbasis imunologi dalam mengurangi insiden TB di dunia.

Daftar Pustaka

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva; 2021. 30 p.
2. Brooks GF, Carroll KC, BUEtel JS, Morse SA, Mietzner TA. Medical Microbiology Twenty-Sixth Edition. <https://Medium.Com/>. New York: McGraw Hill Medical Company; 2013.
3. Maison DP. Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. J Clin Tuberc Other Mycobact Dis [Internet]. 2022;27(January):100300. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100300>
4. Abbas A, Litchman A, Pillai S. Basic Immunology- Functions and Disorders of the Immune System 6th Edition. 6th Editio. Elsevier Inc.; 2019.
5. Petrilli JD, Araújo LE, da Silva LS, Laus AC, Müller I, Reis RM, et al. Whole blood mRNA expression-based targets to discriminate active tuberculosis from latent infection and other pulmonary diseases. Sci Rep. 2020 Dec 16;10(1):22072.
6. Corleis B, Dorhoi A. Early dynamics of innate immunity during pulmonary tuberculosis. Immunol Lett [Internet]. 2020;221:56–60. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85082090709&doi=10.1016%2Fj.imlet.2020.02.010&partnerID=40&md5=8f3923fa809480bf5127aba1dd6e1624>
7. Mar'iyah K, Zulkarnain. Patofisiologi penyakit infeksi tuberkulosis. Pros Semin Nas Biol [Internet]. 2021;7(November):88–92. Available from: <https://doi.org/10.24252/psb.v7i1.23169>
8. Kaufmann SHE. EFIS lecture. Immune response to tuberculosis: How to control the most successful pathogen on earth. Immunol Lett [Internet]. 2016;175:50–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2016.05.006>
9. McDonald DR, Levy O. 3 - Innate Immunity. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CMBT-CI (Fifth E, editors. London: Elsevier; 2019. p. 39-53.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978070206896600003X>
10. Rajaram MVS, Arnett E, Azad AK, Guirado E, Ni B, Gerberick AD, et al. M. tuberculosis-Initiated Human Mannose Receptor Signaling Regulates Macrophage Recognition and Vesicle Trafficking by FcRγ-Chain, Grb2, and SHP-1. Cell Rep

- [Internet]. 2017;21(1):126–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124717313098>
11. Cummings RD. The mannose receptor ligands and the macrophage glycome. *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2022;75:102394. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959440X22000732>
 12. Natarajan K, Kundu M, Sharma P, Basu J. Innate immune responses to M . tuberculosis infection. *Tuberculosis* [Internet]. 2011;91(5):427–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tube.2011.04.003>
 13. Ferluga J, Yasmin H, Al-ahdal MN, Bhakta S, Kishore U. Immunobiology Natural and trained innate immunity against Mycobacterium tuberculosis. *Immunobiology* [Internet]. 2020;225(3):151951. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151951>
 14. Mertaniasih NM, Khaendori EB, Kusumaningrum D. Buku Ajar Tuberkulosis Diagnostik Mikrobiologi. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga; 2013.
 15. Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, Juarez E, Contreras JL, Aguilar-Leon D, et al. Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect Immun*. 2008 Mar;76(3):935–41.
 16. Garra AO, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The Immune Response in Tuberculosis. 2013.
 17. Shao SL, Cong HY, Wang MY, Liu P. The diagnostic roles of neutrophil in bloodstream infections. *Immunobiology* [Internet]. 2020;225(1):151858. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.10.007>
 18. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(1):1–9.
 19. Rosyidah F, Mertaniasih NM, Isnaeni. Evaluation of IFN- γ level in peripheral blood mononuclear cell of childhood tuberculosis treated by lactic acid bacteria multi cultures. Vol. 24, *Journal of Research in Pharmacy*. 2020. p. 188–95.
 20. Matty MA, Roca FJ, Cronan MR, Tobin DM, Tobin DM. Adventures within the speckled band : heterogeneity , angiogenesis , and balanced inflammation in the tuberculous granuloma. 2015;264:276–87.
 21. Gray KJ, Gibbs JE. Adaptive immunity, chronic inflammation and the clock. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2022;44(2):209–24. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-022-00919-7>
 22. Saunders BM, Frank AA, Orme IM, Cooper AM. CD4 is required for the development of a protective granulomatous response to pulmonary tuberculosis. *Cell Immunol* [Internet]. 2002;216(1):65–72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874902005105>
 23. Barber-Mayer KD, Barber DL. Innate and adaptive cellular immune responses to Mycobacterium tuberculosis infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(12):1–19.
 24. Mayer-Barber KD, Andrade BB, Barber DL, Hieny S, Feng CG, Caspar P, et al. Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunity*. 2011 Dec;35(6):1023–34.
 25. Lin PL, Flynn JL. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection. 2015;239–49.
 26. Qin S, Chen R, Jiang Y, Zhu H, Chen L, Chen Y, et al. International Immunopharmacology Multifunctional T cell response in active pulmonary tuberculosis patients. *Int Immunopharmacol* [Internet].

- 2021;99(May):107898. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107898>
27. Polena H, Boudou F, Tilleul S, Dubois-Colas N, Lecointe C, Rakotosamimanana N, et al. Mycobacterium tuberculosis exploits the formation of new blood vessels for its dissemination. Sci Rep. 2016;6(August):1–11.