

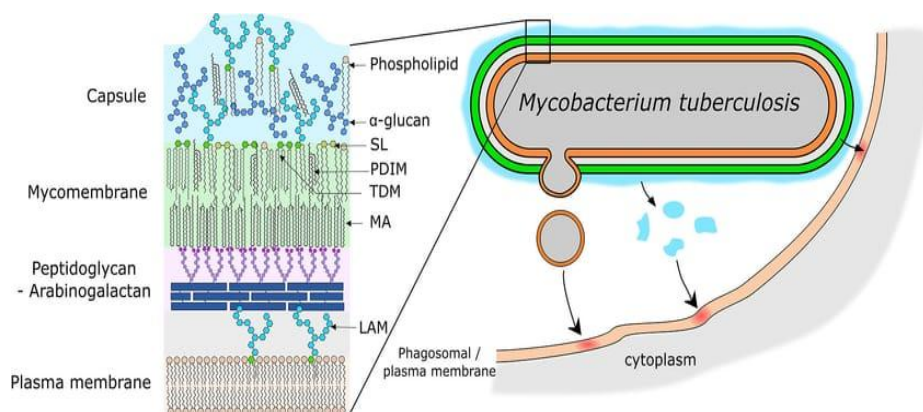
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Defenisi Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah suatu penyakit kronik menular yang disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan bersifat tahan asam sehingga sering dikenal dengan Basil Tahan Asam (BTA). Sebagian besar kuman TB sering ditemukan menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti pleura, kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya (Burhan *et al.*, 2020).

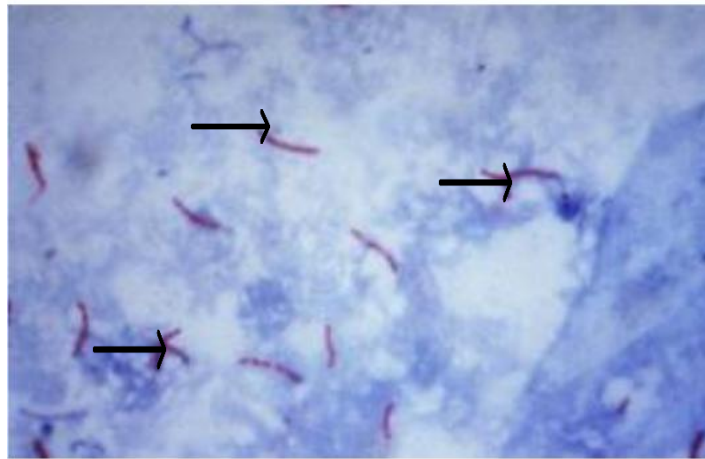
B. Morfologi *Mycobacterium Tunberculosis*



Gambar 2.1 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Augenstreich & Briken, 2020)

Mycobacterium tuberculosis sejenis kuman berbentuk batang dengan ukuran panjang 1-4μm dan tebal 0,3-0,6μm. Sebagian besar dinding kuman terdiri atas asam lemak (lipid), unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan *M. tuberculosis* bersifat tahan

asam, yaitu apabila sekali diwarnai akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam alkohol. Atas dasar karakteristik yang unik inilah bakteri dari genus *Mycobacterium* seringkali disebut sebagai Bakteri Tahan Asam (BTA). *Mycobacterium* memiliki 120 spesies dengan tujuh spesies di antaranya adalah; *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canneti*, *M. pinnipedii* (Isbaniah *et al.*, 2020).



Gambar 2.2 Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan pewarnaan Ziehl Neelsen (Aziman, 2019).

C. Patofisiologis Tuberkulosis

Mycobacterium tuberculosis menyebar melalui udara dalam bentuk droplet nuklei yang terbawa oleh batuk. Droplet ini masuk ke saluran pernapasan dan melewati sistem mukosiliar hingga mencapai alveoli paru-paru. Di dalam alveoli, bakteri mulai berkembang biak dan membentuk lesi awal yang dikenal sebagai Fokus Ghon. Melalui saluran limfe, basil ini kemudian menyebar ke kelenjar getah bening regional. Fokus Ghon beserta limfadenopati pada kelenjar hilus membentuk apa yang disebut sebagai kompleks primer. Dari kompleks ini,

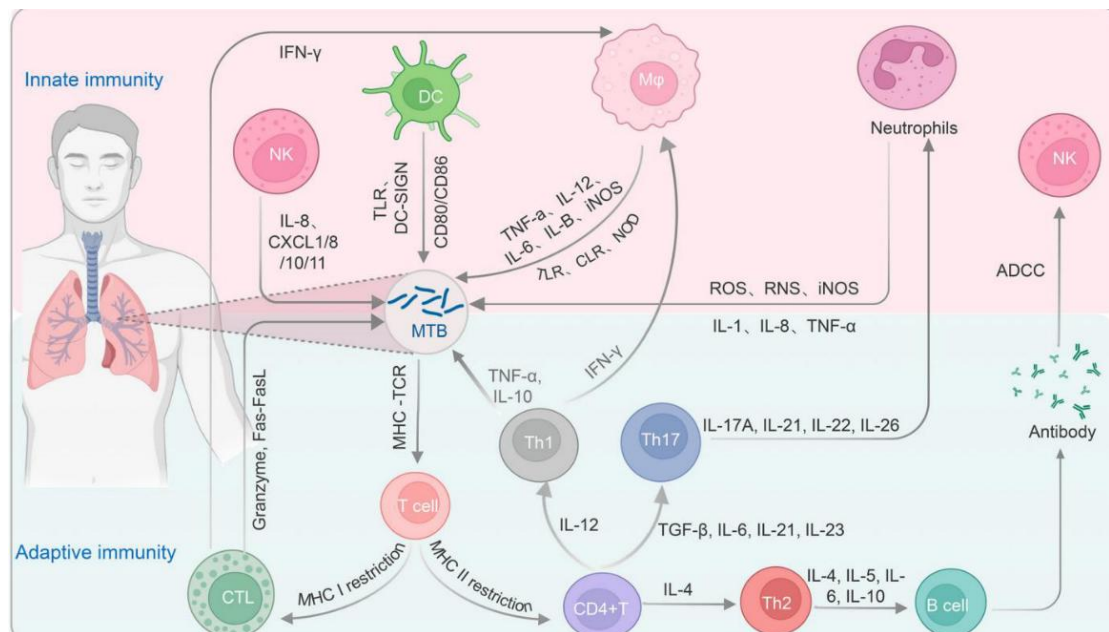
basil dapat masuk ke dalam aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh. Biasanya, *M. tuberculosis* yang berhasil mencapai permukaan alveoli terdiri dari satu hingga tiga basil, karena partikel yang lebih besar umumnya tertahan di saluran pernapasan atas dan tidak menyebabkan infeksi. Setelah sampai di ruang alveolus, terutama di bagian bawah atau atas lobus paru, bakteri ini memicu respon peradangan (Fitriani *et al.*, 2020).

Sistem imun dan sistem kekebalan tubuh akan merespon dengan cara melakukan reaksi inflamasi. Fagosit menekan bakteri, dan limfosit spesifik TB menghancurkan (melisiskan) bakteri dan jaringan normal. Reaksi tersebut menimbulkan penumpukan eksudat di dalam alveoli yang bisa mengakibatkan bronchopneumonia. Infeksi awal biasanya timbul dalam waktu 2-10 minggu setelah terpapar bakteri (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

Perjalanan penyakit TB dipengaruhi oleh jumlah basil TB dan daya tahan tubuh. Sebagian besar respon imun dapat menghentikan perkembangbiakan bakteri, namun sebagian basil TB menjadi dorman. Kuman ini bisa menyebar ke jaringan sekitar melalui bronkogen ke paru-paru, hematogen, dan limfogen ke organ lain seperti tulang, ginjal, dan otak. Setelah beberapa bulan atau tahun, reaktivasi kuman dorman dapat terjadi jika daya tahan tubuh melemah (Fitriani *et al.*, 2020).

D. Peran Sistem Imun Terhadap *Mycobacterium tuberculosis*

Tubuh manusia dilengkapi dengan susunan mekanisme pertahanan yang berfungsi untuk menghindari masuk dan menyebarnya agen infeksi yang di sebut sebagai sistem imun. Respon imun *innate immunity* merupakan garis pertahanan Pertama tubuh terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Respons ini melibatkan berbagai sel imun termasuk sel epitel saluran napas, sel dendritik (DC), sel Natural kiler (NK), makrofag, dan neutrofil. Sel-sel ini berperan dalam mengenali, menangkap dan mengeliminasi patogen untuk mencegah penyebaran infeksi *M. tuberculosis* (Martino *et al.*, 2019).

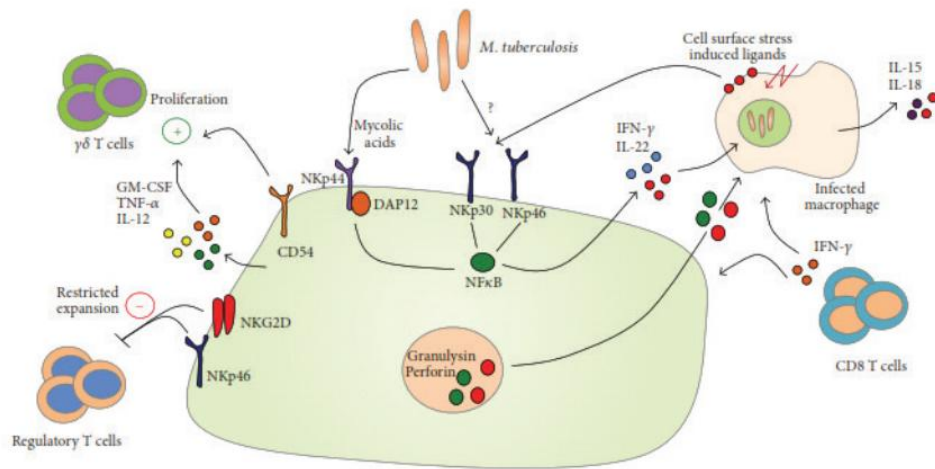


Gambar 2.3 Respon imun terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*
(Sumber: (Zhuang *et al.*, 2024))

Salah satu komponen penting dalam respon imun *innate immunity* adalah sel epitel saluran napas yang berperan sebagai *barrier* fisik sekaligus memiliki fungsi imunologi dalam respon terhadap *M. tuberculosis*. Sel ini

mengekspresikan *pattern recognition receptors* (PRRs) seperti *Toll-like receptors* (TLR) yang mengenali *M.tuberculosis* dan menginisiasi respon imun. Aktivasi PRRs meningkatkan produksi molekul antimikroba, *reactive oxygen species* (ROS), *nitric oxide* (NO), serta sitokin dan kemokin proinflamasi. Selain itu, sel epitel alveolar tipe II memungkinkan internalisasi *M. tuberculosis* melalui aktivasi sistem komplemen, yang memfasilitasi pengenalan oleh makrofag. Respon ini juga memicu aktivasi sel T mukosal dan produksi IFN- γ serta *Tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) (Wijaya & Fatmawati, 2022).

Sel dendritik (DC) memiliki peran sebagai penghubung antara respon imun bawaan dan *adaptif*, dengan fungsi utamanya sebagai *Antigen presenting cell* (APC). Sel DC memainkan peran penting dalam inisiasi respons imun dengan mengatur sinyal dari berbagai sistem imun. Sel DC mampu menangkap berbagai jenis antigen, termasuk virus, bakteri, parasit, cairan ekstraseluler, dan badan apoptotik dari sel yang sekarat. Setelah menangkap antigen, sel DC memprosesnya dan menyajikannya kepada sel T dalam bentuk peptida yang terikat pada molekul MHC kelas I dan kelas II (Wijaya & Fatmawati, 2022).

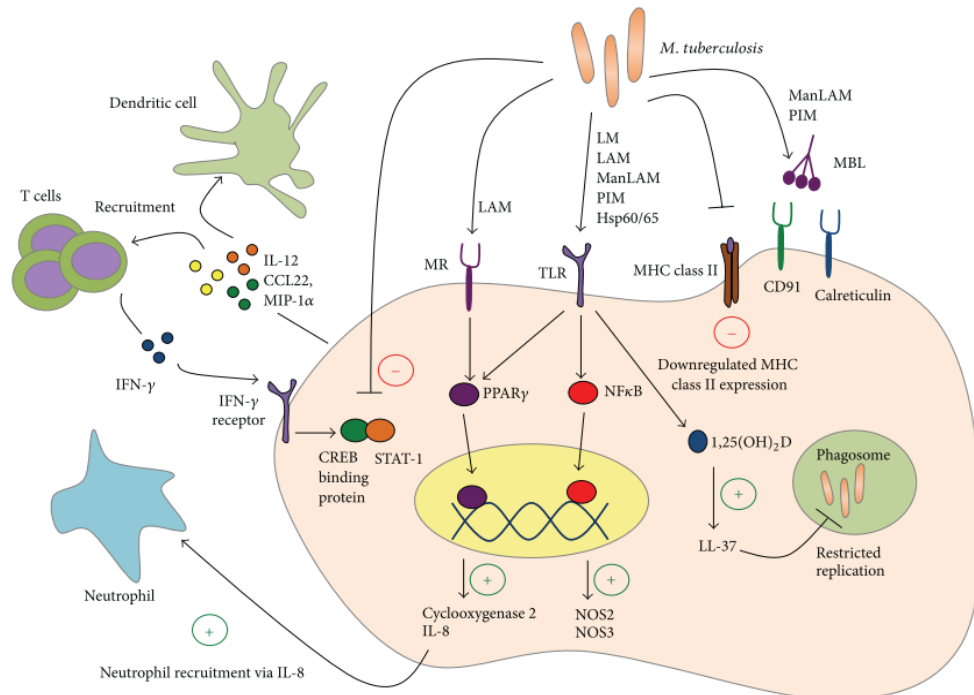


Gambar 2.4 Pembatasan replikasi *Mycobacterium tuberculosis* oleh sel NK (Sia *et al.*, 2015)

Sel Natural killer (NK) Sel NK mempunyai respons mengingat terhadap stimulus yang telah dikenali sebelumnya dan mempunyai kemampuan untuk membatasi replikasi *M. tuberculosis* dengan menghasilkan sejumlah mediator terlarut seperti GM-CSF, IL-12, TNF- α , IL-22, dan IFN- γ . Mediator ini meningkatkan fungsi antimikroba dari makrofag yang terinfeksi dan mengaktifkan respon sel T spesifik selama infeksi oleh *M. tuberculosis*. Faktor antimikroba dari sel seperti granulysin dan perforin secara tidak langsung membatasi pertumbuhan *M. tuberculosis* dengan melisis sel pejamu yang terinfeksi. Beberapa penelitian melaporkan sel NK secara langsung dapat mengenali *M. tuberculosis* derived mycolic acids melalui reseptor NKp44. Selain pengenalan ligan *M. tuberculosis* secara langsung, reseptor NKp30 dan NKp46 mengenali sejumlah *stress molecules* yang diekspresikan di permukaan sel pejamu yang terinfeksi. Beberapa komponen dinding sel *M. tuberculosis* dikenali dan berikatan dengan reseptor NKp44 pada sel NK. Sel yang terinfeksi *M. tuberculosis* akan melisis dan merangsang makrofag untuk memproduksi IFN-

γ dan IL-22, yang meningkatkan fusi fagolisosom sehingga menghambat replikasi *M. tuberculosis* dan merangsang produksi IFN- γ oleh limfosit T CD8+. Efek ini dimediasi oleh IL-15 dan IL-18 dari makrofag terinfeksi (Choreño-Parra *et al.*, 2021).

Sel Neutrofil memiliki peran ganda dalam infeksi *M. tuberculosis*. Sebagai efektor imun, neutrofil menghasilkan TNF- α , ROS, antimicrobial peptides, serta membentuk NETs untuk membunuh bakteri. Neutrofil juga berperan dalam fagositosis dan sekresi IL-8, yang merekrut leukosit dan memicu *respiratory burst*. Namun pada tahap lanjut infeksi, neutrofil dapat menyebabkan nekrosis paru, likuefaksi granuloma, dan gangguan fungsi paru. IFN- γ menghambat rekrutmen neutrofil dengan menekan IL-17 untuk mencegah inflamasi berlebihan. Neutrofil juga menghasilkan enzim proteolitik (elastase, collagenase, myeloperoxidase) yang membantu apoptosis makrofag terinfeksi tetapi juga dapat merusak jaringan paru. Ekspresi PD-L1 pada neutrofil mempengaruhi respon sel T, yang dapat berkontribusi pada perjalanan infeksi kronis (Wijaya & Fatmawati, 2022).



Gambar 2.5 Makrofag alveoli dengan sejumlah reseptor untuk mengenali *M. tuberculosis* Sumber : (Sia *et al.*, 2015)

Makrofag alveolar berperan penting dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi *M. tuberculosis* tetapi ketika makrofag diaktifkan oleh sitokin seperti IFN- γ , mereka dapat lebih efektif dalam mengeliminasi bakteri. Makrofag mengenali *M. tuberculosis* melalui berbagai reseptor di permukaannya, termasuk Fc receptors, complement receptors, dan TLRs, terutama TLR2 dan TLR4. Reseptor ini berfungsi untuk mengenali ligan pada *M. tuberculosis* seperti lipoarabinomannans (LAMs) dan lipomannans. Setelah pengenalan ini, makrofag akan memicu respons imun yang melibatkan produksi sitokin proinflamasi dan rekrutmen sel-sel imun lainnya. Dalam infeksi kronis, makrofag tidak hanya bertindak sebagai tempat replikasi bagi *M. tuberculosis* tetapi juga sebagai reservoir untuk bakteri persisten dalam granuloma.

Granuloma adalah struktur yang terbentuk sebagai respon terhadap infeksi, berfungsi untuk membatasi penyebaran bakteri. Makrofag akan mengaktifkan IL12 yang menstimulasi produksi IFN- γ oleh sel NK. Yang terekrut pada lesi akan mensekresikan IFN- γ . Kemudian IFN- γ akan mengaktifkan pematangan fagosom, meningkatkan asuhucidification kompartemen fagosom dan membunuh *M. tuberculosis*. IL-1 merupakan reseptor untuk mengontrol terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Mereka juga dapat menjadi tempat perlindungan bagi *M. tuberculosis*, sehingga infeksi dapat bertahan lama dalam tubuh dan menimbulkan respon imun *adpatif* (Wijaya & Fatmawati, 2022).

Respon imun *adaptif* diinisiasi dengan cara yang berbeda dari mekanisme sistem imun bawaan, yang bekerja dalam hitungan menit. Kekebalan *adaptif* cenderung lebih lambat dan biasanya memerlukan waktu sekitar 4-5 hari sejak pertama kali bertemu dengan patogen untuk diaktifkan. Salah satu ciri khas sistem imun *adaptif* adalah adanya *memori imunologi*, yang memungkinkan tubuh mengenali patogen yang sama selama bertahun-tahun. Akibatnya, saat terjadi infeksi ulang, respon imun menjadi lebih cepat, spesifik, dan kuat. Komponen utama sistem imun *adaptif* dalam infeksi *M. tuberculosis* meliputi sel limfosit T CD4⁺, sel limfosit T CD8⁺, sel B, sel T regulator (Treg) (Fauzia *et al.*, 2023).

Respon sel T terhadap *M. tuberculosis* melibatkan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang dibatasi secara klasik, dan sel T yang tidak dibatasi secara klasik seperti NKT (CD1), MAIT (MR1) dan sel T $\gamma\delta$. Penipisan sel limfosit T CD4⁺ menunjukkan bahwa sementara sel limfosit T CD8⁺ dan sel imun lainnya juga memainkan peran protektif terhadap *M. tuberculosis* mereka sendiri tidak dapat

mengimbangi respons sel limfosit T CD4⁺ terutama bertindak dengan mengeluarkan berbagai sitokin yang menarik sel imun lain ke lokasi infeksi dan memulai diferensiasi berbagai subset sel limfosit T CD4⁺ yang mampu menjalankan fungsi efektor. Kemampuan sel T untuk mengenali sel penyaji antigen yang terinfeksi *M. tuberculosis* merupakan langkah kunci dalam mengendalikan infeksi (Morgan *et al.*, 2021).

Sel CD4⁺ dibagi menjadi berbagai fungsi efektor dan dapat berdiferensiasi menjadi sub tipe yang berbeda, yaitu sel Th1, Th2, Th17, TFH dan sel Treg. Interaksi CD4⁺ dengan antigen yang berikatan dg MHC kelas II yang diekspresikan pada permukaan APC akan mengaktifkan sel Th. Fungsi dari sel T CD4⁺ juga mengaktifkan sel imun lain, membantu sel B memproduksi antibodi, membantu membentuk, mengaktifkan dan mengatur respon imun adaptif serta melepaskan sitokin (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

Selama infeksi *M. tuberculosis*, Sel Treg memainkan peran ganda dalam infeksi *M. tuberculosis*. Sel Treg berperan penting dalam menjaga keseimbangan imun untuk mencegah kerusakan jaringan akibat inflamasi berlebihan, mencegah inflamasi berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru-paru, mendukung stabilitas granuloma, yang penting untuk mengisolasi *M. tuberculosis* dan mencegah penyebarannya. Membantu mencapai toleransi imun dengan mengurangi imunopatologi akibat respons berlebihan terhadap *M. tuberculosis* pada saat yang sama, mereka dapat melemahkan respons imun terhadap *M. tuberculosis*, memungkinkan persistensi bakteri dalam tubuh. Oleh karena itu, memahami dinamika antara sel Treg, Th1, dan Th17 dapat membantu

dalam pengembangan strategi terapeutik yang lebih efektif untuk TB (Cardona & Cardona, 2019).

Sel B dapat dipanggil untuk berubah menjadi sel plasma untuk menghasilkan antibodi. Peran antibodi termasuk menetralkan agen infeksius dan sitotoksitas seluler yang bergantung pada *Antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC). Lebih jauh lagi, antibodi yang disekresikan dapat berfungsi untuk mengaktifkan sistem komplemen dan lebih meningkatkan fagositosis bakteri dan apoptosis sel inang yang terinfeksi. Beberapa sel B menghasilkan sel *memori imunologi*, yang didefinisikan sebagai sel berumur panjang yang dengan cepat merespons patogen yang pernah ditemui sebelumnya saat mengingatnya. Limfosit B juga diketahui meningkatkan perekrutan dan aktivasi sel imun lain melalui presentasi antigen dan produksi sitokin (Stewart *et al.*, 2023).

E. Peran Sel Limfosit T CD8⁺ terhadap *Mycobacterium tuberculosis*

Respon imun yang diperantarai sel T memainkan peran penting dalam melawan *M. tuberculosis*. Sel limfosit T CD8⁺ berkontribusi untuk melawan *M. tuberculosis* sel limfosit T CD8⁺ sebagian besar diekspresikan di permukaan sel limfosit T CD8⁺, tetapi juga dapat ditemukan pada sel NK, timosit kortikal, dan sel dendritit CD8⁺ hanya bisa mengenali antigen yang di presentasikan oleh makrofag yang berikatan kompleks bersama MHC-I sel limfosit T CD8⁺ adalah bagian lain dari sel T yang diperlukan untuk membersihkan patogen intraseluler pada mukosa. Beberapa fungsi utama sel limfosit T CD8⁺ dalam melawan

mikroorganisme yaitu dengan cara melisis sel yang terinfeksi dipermukaan mukosa (misalnya, makrofag dan sel Dendritik), eliminasi langsung dari bakteri intraseluler, dan produksi sitokin IFN- γ , IL17 dan TNF- α (Ilyas *et al.*, 2024).

Sel limfosit T CD8⁺ naif yang keluar dari timus disebut juga CTL mengenal kompleks antigen MHC-I yang dipresentasikan APC. Molekul MHC-I ditemukan pada semua sel tubuh yang bernukleus. Fungsi utama sel yaitu dapat menyingkirkan sel terinfeksi virus, menghancurkan sel ganas dan sel histoinkompatibel yang menimbulkan penolakan pada transplantasi. Sel limfosit T CD8⁺ mampu menghasilkan IL2, IFN- γ , dan TNF, sitokin yang diketahui memiliki fungsi penting selama infeksi *M. tuberculosis*. Yang penting sel limfosit T CD8⁺ memiliki fungsi sitolitik untuk membunuh sel yang terinfeksi *M. tuberculosis* melalui fungsi yang dimediasi oleh granula (melalui perforin, granzim, dan granulysin) atau interaksi ligan Fas-Fas untuk menginduksi apoptosis. Pada manusia, sel limfosit T CD8⁺ dapat menghasilkan granulysin, yang dapat membunuh *M. tuberculosis* secara langsung. Sel limfosit T CD8⁺ yang dibatasi secara klasik telah diidentifikasi yang mengenali antigen yang disajikan oleh sel penyaji antigen dalam konteks molekul MHC klasik (HLA-A, -B, -C). Sel limfosit T CD8⁺ yang tidak dibatasi secara klasik mencakup sel limfosit T CD8⁺ yang mampu mengenali antigen dalam konteks molekul HLA-E (non-MHC 1), glikolipid yang terkait dengan molekul CD1 grup 1, dan molekul terkait MHC I (MR1) seperti sel T invarian terkait mukosa (Kudryavtsev *et al.*, 2024).

Sel limfosit T merupakan mediator utama pertahanan imun melawan *M. tuberculosis*. Ketika peran sel fagosit makrofag dalam respon alami kurang

efektif, maka respon imun spesifik akan teraktivasi melalui persinyalan oleh sel makrofag yang mempresentingkan antigen APC terhadap sel limfosit T, salah satunya sel limfosit T CD8⁺. Merupakan marker dari sel limfosit T CD8⁺ berupa glikoprotein transmembran yang berperan sebagai koreseptor untuk *T cell receptor* (TCR). Seperti TCR, sel limfosit T CD8⁺ berikatan dengan (MHC) khususnya MHC kelas I (Ilyas *et al.*, 2024).

F. Kajian Empirik

Terdapat beberapa penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan gambaran jumlah sel limfosit T CD8⁺ diantaranya seperti yang tertera pada tabel

Tabel 2. 1 Kajian Empirik

No.	Nama peneliti	Judul penelitian	Metode	Hasil pemeriksaan
1	Winnie Dwi Margeruitte Thalo	Gambaran jumlah sel limfosit TCD8 ⁺ pada pasien tuberkulosis paru di Puskesmas oesapa kota kupang	<i>flowcytometri</i>	Hasil penelitian menunjukan Jumlah sel limfosit T CD8 ⁺ pada pasien TB paru diperoleh hasil normal 13 pasien (87%) dengan rerata 446,61±186,53 sel/uL dan hasil rendah 2 pasien (13%) dengan rerata 161±35 sel/uL
2	Grasela Vestia Vendra Koten	Hubungan jumlah sel limfosit T CD8 ⁺ dengan derajat kepositifan sputum Basil Tahan asam pada penderita tuberkulosis Paru di Puskesmas Sikumana Kota Kupang	<i>flowcytometri</i>	Hasil penelitian Menunjukan Jumlah sel limfosit T CD8 ⁺ pada pasien TB paru diperoleh hasil normal 8 pasien (80%) dengan rerata 426±178,46 sel/uL dan hasil rendah 2 pasien (20%) dengan rerata 138 ±52,32 sel/uL