

Tinjauan Pustaka

Peranan Sel Sistem Imun Alamiyah Pada Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

Chandra Wijaya^{1*}, Fatmawati²

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis infection which causes tuberculosis is still a major health problem worldwide due to high morbidity and mortality, where in 2018 tuberculosis caused 1.5 million deaths. The degree of pulmonary tuberculosis varies from mild infiltration, chronic infection, cavity formation to severe and destructive tuberculosis. The difference in the degree of pulmonary tuberculosis is influenced by the response of the immune system to *M. tuberculosis*. When *M. tuberculosis* infects the lungs, the human immune system will carry out a series of processes to limit the spread and replication of bacteria. The immune system against *M. tuberculosis* consists of an innate immune system involving cellular components such as macrophages, neutrophils, Natural Killer (NK cells), dendritic cells and upper respiratory epithelium and an acquired immune response which is mainly mediated by T lymphocyte cells of host that is responsible for recognizing and controlling invasion by pathogens. This review will describe the role of natural immune system cells in *M. tuberculosis* infection. In addition, a complete description of *M. tuberculosis* infection will also be discussed to increase understanding of the role of natural immune system cells in *M. tuberculosis* infection.

Keywords: cellular immune response, innate immune response, *Mycobacterium tuberculosis*, tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis (*M.tb*) adalah penyebab tuberkulosis yang termasuk ke dalam 10 penyakit terbanyak sebagai penyebab kematian di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2017 melaporkan hampir 10 juta insiden tuberkulosis dengan 10% diantaranya terjadi pada anak-anak. Sepertiga populasi di dunia diperkirakan terinfeksi *M.tb* secara laten, dengan 5-15% diantaranya akan berkembang menjadi penyakit aktif dengan berbagai kondisi.¹ Bakteri ini merupakan bakteri aerob, pertumbuhan lambat, non motil, tidak membentuk spora dan merupakan bakteri tahan asam.²

Untuk mengontrol penyakit ini secara efektif, diperlukan pemahaman yang lebih baik tentang interaksi pejamu dan *M.tb* terutama mengenai respon imun alami pejamu. Sampai sekarang respon imun alami terhadap infeksi *M.tb* masih belum sepenuhnya dimengerti karena terdapat kesulitan dalam mempelajari imunitas spesifik *M.tb* pada

manusia. Pada makalah ini akan dikemukakan tentang mekanisme respon imun alami yang terlibat dalam patogenesis tuberkulosis dan secara khusus dibahas peranan sel sistem imun alami yang terdiri dari sel epitel saluran nafas, makrofag, sel dendritik, sel *natural killer* (sel NK) dan netrofil terhadap *M.tb*.³

PERANAN SEL SISTEM IMUN ALAMIAH PADA INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*

Respon imun alami terhadap *M.tb* terdiri dari komponen seluler dengan sel utama adalah sel epitel saluran nafas, makrofag, sel dendritik, sel NK, netrofil, dan komponen humoral seperti komplemen dan sitokin proinflamasi. Kegagalan sistem imun alami dalam membersihkan bakteri mengakibatkan munculnya manifestasi klinis tuberkulosis dalam berbagai derajat.⁴

1. Sel Epitel Saluran Nafas

Sel epitel saluran nafas adalah sel pertama yang berkontak dengan *M.tb* yang memasuki saluran nafas. Sel epitel saluran nafas memiliki fungsi utama sebagai *barrier* fisik, namun sel ini juga memiliki fungsi imunologi pada respon imun alami ditandai

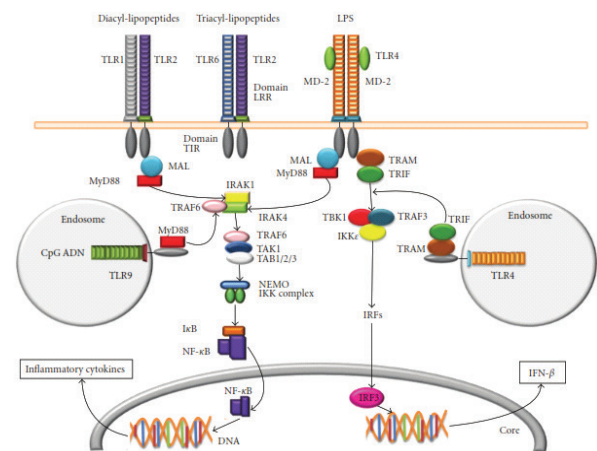
* Penulis Korespondensi : cdw@cdw@gmail.com

¹ KJFD Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Indonesia

² KJFD Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau

dengan produksi molekul antimikroba, enzim-enzim, *reactive oxidatives species (ROS)*, *Nitric Oxide (NO)*, dan sitokin serta kemokin proinflamasi. Hal ini menyebabkan sel epitel saluran nafas dikenal sebagai sel imun “non-professional”. Epitel pneumosit alveoli tipe II memungkinkan internalisasi *M. tb* pada percobaan *in vitro*. Internalisasi terjadi melalui protein di permukaan sel bakteri atau protein yang disekresikan yang akan mengaktifasi sistem komplemen. Komponen komplemen C3 yang terdapat dalam serum akan mengopsonisasi permukaan *M. tuberculosis* sehingga bisa dikenali oleh makrofag melalui reseptor komplemen.⁵ Pada infeksi oleh *M.tb*, sel epitel akan mengekspresikan *pattern recognition receptors (PRRs)* seperti *Toll-like receptors* dan beberapa protein lain yang berperan penting dalam pengenalan dan pengikatan patogen serta dan memulai respon imun. Melalui *PRR*, sel epitel saluran nafas dapat mengetahui adanya *M.tb* dan selanjutnya merubah komposisi cairan di permukaan saluran nafas untuk meningkatkan kapasitas antimikroba. Selain itu aktivasi *PRR* akan menginduksi produksi sitokin proinflamasi dan mengaktifasi *mucosal-associated invariant T cells stimulating IFN-γ* dan produksi *tumor necrosis factor (TNF)-α*. Namun, mekanisme pasti respon imun oleh sel epitel saluran nafas pejamu terhadap *M.tb* sampai sekarang belum diketahui.^{6,7}

Reseptor *TLR* pada sel epitel saluran nafas dapat mengenali beberapa *pattern molecular* khas di dinding sel *M.tb*. *Diacylated* atau *triacylated protein* dan LPS dikenali oleh reseptor membran yaitu *TLR1*, *TLR2*, *TLR6* dan *TLR4*, sedangkan *unmethylated CpG DNA* bakteri dikenali oleh *TLR9* pada endosom. Adaptor *MyD88* adalah komponen sentral jalur sinyal *TLR* yang memberikan kaskade sinyal untuk aktivasi faktor transkripsi *NF-κB* dan *AP-1* serta untuk produksi sitokin proinflamasi. Sinyal dari molekul adaptor *TRIF* akan mengaktifasi faktor transkripsi *IRF-3* yang menginduksi sekresi *IFN-β*, lihat gambar 1.³



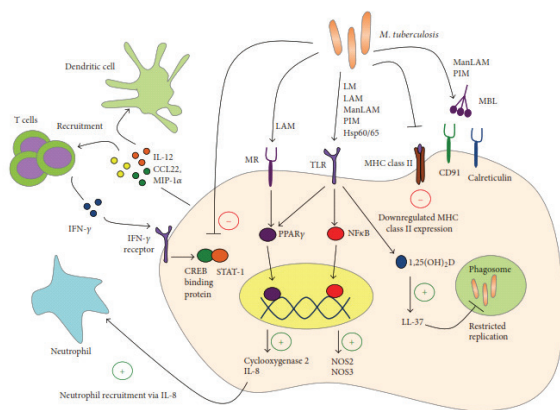
Gambar 1 Sinyal dari TLR yang terlibat dalam pengenalan struktur *M.tb*. Dikutip dari Zuniga³

2. Makrofag

Makrofag alveoli adalah jenis sel pejamu yang pertama kali berhadapan dengan *M.tb* di paru setelah terjadi transmisi melalui aerosol. Meskipun fungsi makrofag adalah sebagai pertahanan lini pertama terhadap infeksi *M.tb*, namun interaksi awal antara makrofag dan *M.tb* justru melindungi bakteri tersebut. Hal itu terjadi karena pada saat bakteri masuk ke dalam kompartemen fagosom makrofag, dia mampu menghindari mekanisme protektif dari sel makrofag pejamu seperti fusi fagolisosom, rekrutmen enzim hirolitik lisosom, produksi *reactive oxygen* dan *nitrosative species*, apoptosis, dan presentasi antigen.⁸ Oleh karena itu makrofag menjadi tempat utama bakteri bereplikasi selama infeksi ditahap awal dan berperan sebagai reservoir untuk bakteri persisten di dalam granuloma pada infeksi kronik. Beberapa fungsi makrofag pada infeksi *M.tb* adalah fagositosis, induksi produksi antimikroba dan memberikan respon terhadap *interferon gamma (IFN-γ)*. Makrofag melaksanakan fungsi melalui sejumlah reseptor yang terdapat di permukaan sel.⁹ Setelah diinhalasi oleh pejamu, sebagian kecil (10%) *M.tb* mencapai bronkiolus dan alveolus,¹⁰ dan berinteraksi dengan berbagai reseptor pada makrofag pejamu seperti *Fc receptors (FcR)*, *complement receptors (CR)*, *surfactant protein receptors*, *macrophage mannose receptor (MMR)*, *dectin-1*, *dectin-2*, *DC-SIGN*, *Nods*, dan *Toll-like receptors (TLRs)*, terutama *TLR2/4* pada makrofag. Reseptor makrofag mengenali ligand pada *M.tb* seperti *lipoarabinomannans (LAMs)*, *lipomannans*

(LMs), *phosphatidylinositol mannosides* (PIMs), dan *heat shock proteins* (HSPs). Beberapa reseptor pada makrofag yang berinteraksi dengan *M.tb* terutama reseptor permukaan seperti *c-type lectin receptors* (CLRs), *Toll-like receptors* (TLRs), *scavenger receptors*, dan *complement receptors*.⁴

Makrofag mencegah replikasi bakteri dan merekrut sel imun ke tempat terjadinya infeksi¹². Makrofag terlibat dalam proses fagositosis dan aktifasi beberapa jalur sinyal spesifik seperti *Mannose Receptor*, suatu *C-type lectin* transmembran, yang mengikat lipoarabinomannan *M.tb* dan mengaktifasi ekspresi efektor *NF- γ B* dan *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR γ) makrofag untuk meningkatkan produksi peptida antimikroba. Peptida antimikroba ini seperti *LL-37* memiliki fungsi sinyaling dan fungsi efektor yang mempengaruhi replikasi bakteri maupun untuk rekrutmen dan mengaktifasi netrofil, sel dendritik dan sel T. *M.tb* menurunkan ekspresi *MHC* kelas II di permukaan makrofag sehingga menghambat interaksi antara antigen dengan sel T spesifik. Selain itu *M.tb* juga mempengaruhi sinyal *IFN- γ* dari sel T yang penting untuk meningkatkan kapasitas antimikroba makrofag selama infeksi (gambar 2).⁹



Gambar 2. Makrofag alveoli dengan sejumlah reseptor untuk mengenali *M.tb*. Dikutip dari Sia⁹

Pengenalan dan Fagositosis *Mycobacterium tuberculosis* oleh Makrofag

Monosit dari sirkulasi memasuki jaringan paru sebagai respon terhadap sinyal yang diberikan oleh makrofag terinfeksi. Monosit ini berdiferensiasi menjadi sel dendritik dan makrofag yang akan mengenali dan melakukan internalisasi *M. tuberculosis* menggunakan sejumlah reseptor

permukaan dan reseptor intraseluler. Sejumlah reseptor pada makrofag berinteraksi dengan *M. tuberculosis*, dari famili reseptor permukaan terutama *c-type lectin receptors* (CLRs), *Toll-like receptors* (TLRs), *scavenger receptors*, dan *complement receptors*.¹¹

CLR adalah famili reseptor yang mengenali struktur karbohidrat pada patogen. Tipe *CLR* yang paling penting pada infeksi *M.tb* adalah kelompok reseptor transmembrane yaitu *mannose receptor*, *dendritic cell-specific intercellular adhesion 17 molecule-3 grabbing nonintegrin* (*DC-SIGN*) *dectin-1*, dan *Dectin-2*. *Mannose receptor* adalah *CLR* yang diekspresikan dalam jumlah besar oleh makrofag alveoli dan mengikat *mannose* (*LAM* dan *ManLAM*) pada dinding sel mikobakteri. Pengenalan dan *uptake mycobacteria* oleh *mannose receptor* menyebabkan produksi sitokin antiinflamasi. *M. tuberculosis* yang masuk ke sel pejamu menggunakan reseptor ini, menyebabkan penghambatan fusi fagolisosom, sehingga bakteri bertahan hidup intraseluler. *DC-SIGN* adalah *CLR* yang memegang peranan penting dalam interaksi antara *M.tb* dan sel dendritik, namun reseptor ini juga diekspresikan oleh makrofag. *DC-SIGN* mengikat *ManLAM* di dinding sel mikobakteria. Selain itu α -*glucan* pada kapsul mikobakteria juga data berikatan dengan *DC-SIGN*. Interaksi *M. tuberculosis* dengan *DC-SIGN* menyebabkan respon anti inflamasi pada sel dendritik dan menginduksi produksi *IL-10*. Fungsi utama *Dectin-1* adalah reseptor makrofag untuk β -*glucan* pada jamur. Dinding sel mikobakteria tidak mengandung β -*glucan*, sehingga sampai sekarang ligand *dectin-1* pada *M.tb* belum diketahui. Pada sel epitel saluran nafas *dectin-1* berkonyugasi dengan *TLR2* meningkatkan ekspresi sitokin akibat stimulasi *M.tb* virulen. Suatu penelitian menunjukkan, *M.tb* virulen dapat menginduksi respon *IL-17A* melalui konyugasi *dectin-1* dengan *TLR4*. *Dectin-2* adalah tipe lain *C-type lectin* yang mengikat lipoglycan *ManLAM* mikobakteri dan menimbulkan respon imun dari *Th17*.^{14,15}

Dikenal 2 jenis makrofag yaitu *M1* dan *M2*, yang memungkinkan pembatasan atau membiarkan pertumbuhan mikobakteri. Makrofag *M1* distimulasi oleh ligand *Toll-like receptor* (*TLR*) dan *IFN- γ* melalui *signal transducer and activator of transcription 1* (*STAT-1*). *IFN- γ* menyebabkan fopsforilasi *STAT-1* yang meningkagtkan transkripsi *nitric oxide synthase* sehingga diproduksi *nitric oxide* (*NO*) dan *NO-*

derived species. *TNF- α* memberikan perlindungan terhadap infeksi *M. tuberculosis* dengan berikatan dengan reseptor *TNF* sehingga terjadi aktivasi jalur *NF-KB* untuk pembentukan granuloma. Makrofag M1 dapat bertransformasi menjadi M2 akibat protein *early secretory antigenic target (ESAT-6)*. Makrofag M2 membantu respon anti inflamasi dari *T helper 2 (Th2)* yang distimulasi oleh interleukin 4 (IL-4), interleukin 13 (IL-13) dan IL-10 melalui sinyal *STAT6* dan *STAT3*. *M. tuberculosis* dapat menghambat perubahan dari M2 menjadi M1 sehingga mikobakteri dapat persisten dan bertahan hidup di dalam makrofag. Makrofag M2 membantu oksidasi asam lemak dan metabolisme oksidatif sehingga memberikan cadangan energi untuk waktu yang cukup lama.^{16,17}

3. Netrofil

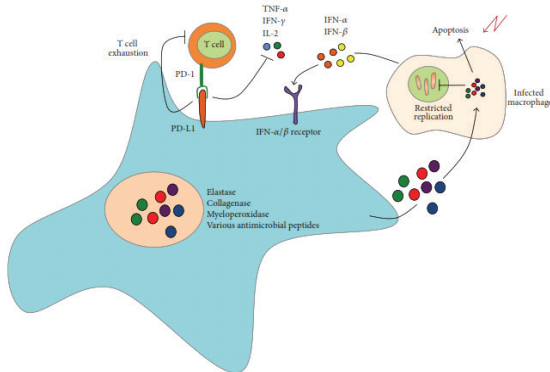
Netrofil menjalankan fungsi efektor dengan mengeluarkan bahan antimikroba yang potensial seperti *TNF- α* , *reactive oxygen species*, *antimicrobial peptides*, pembentukan *extracellular traps (NETs)*, eferositosis sel mieloid terinfeksi dan membantu sel dendritik memunculkan respon sel limfosit T.^{18,19} Sebaliknya netrofil juga mempengaruhi produksi *IL-10* yang merupakan sitokin anti inflamasi yang membatasi kerja antimikobakterial.²⁰ Terdapat bukti penelitian pada manusia yang menunjukkan bahwa netrofil pada stadium lanjut dari infeksi dapat menimbulkan perubahan patologi dan mempengaruhi progresifitas penyakit. Netrofil secara langsung berkontribusi dengan membantu nekrosis paru, likuefaksi granuloma dan kolapsnya fungsi paru. Interferon gamma mengatur rekrutmen dan fungsi netrofil melalui hambatan terhadap *IL-1* dan *IL-17*.²¹

Netrofil di sirkulasi dapat bergerak menuju jaringan yang terinfeksi seperti parenkim paru karena pengaruh sitokin yang menyebabkan netrofil teraktivasi dan selanjutnya memfagositosis patogen di tempat tersebut. Selain itu netrofil juga mengeluarkan sejumlah sitokin yang menimbulkan rekrutmen dan aktivasi sel sistem imun alamiah lain sehingga netrofil berkontribusi dalam respon imun seluler terhadap infeksi *M.t*.²¹ Salah satu sitokin yang diproduksi netrofil adalah *tumor-necrosis factor-alpha (TNF- α)*, yang akan menstimulasi sel dendritik dan makrofag untuk berdiferensiasi dan teraktivasi, sebagai respon yang sangat penting pada infeksi *M.tb*. *TNF- α* mempunyai peran

protektif terhadap infeksi *M.tb* dan memiliki peran utama dalam pertahanan pejamu terhadap patogen intraseluler. Sitokin ini membantu proses fagositosis, aktivasi limfosit T dan berperan dalam pembentukan granuloma. Pada infeksi *M.tb*, netrofil juga melepaskan kemokin *IL-8*, yang memiliki peran utama dalam rekrutmen leukosit ke area pembentukan granuloma dan juga menyebabkan *respiratory burst* pada netrofil.²³

Netrofil juga memiliki gen untuk memproduksi *IFN* yang bersifat respon imun spesifik terhadap infeksi tuberkulosis.⁹ Rekrutmen netrofil ke parenkim paru yang terinfeksi akan dihambat oleh sitokin *interferon-gamma (IFN- γ)*. Meskipun *IFN- γ* adalah sitokin proinflamasi, namun sitokin ini menghambat akumulasi netrofil dan mengganggu survival netrofil yang bertujuan agar tidak terlalu banyak netrofil yang direkrut ke tempat infeksi. Rekrutmen netrofil dihambat oleh *IFN- γ* melalui hambatan terhadap produksi *IL-17*, yang merupakan sinyal penting dalam rekrutmen netrofil. Penurunan kadar *IL-17* menyebabkan penurunan *neutrophil hematopoietic factor* dan *granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)*.²¹

Selama terjadi infeksi, netrofil yang telah memfagosit bakteri mengeluarkan efektor antimikroba dari granulanya dan dia juga berperan sebagai sel efektor yang poten yang dapat memediasi aktifitas antimikrobakterial dan imunopatologi pada manusia.⁹ Antimikroba yang dikeluarkan netrofil berupa enzim enzim seperti *elastase*, *collagenase* dan *myeloperoxidase*. yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri di dalam makrofag terinfeksi. Enzim dari netrofil ini membantu proses apoptosis makrofag terinfeksi sehingga membatasi lama hidup bakteri yang tumbuh dalam makrofag. Namun enzim netrofil ini sebaliknya juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan paru dan juga bisa menimbulkan respon inflamasi yang berlebihan. Penelitian menunjukkan peran penting *programmed death ligand 1 (PD-L1)*, molekul yang terdapat di permukaan sel dalam mengatur respon sel T selama infeksi oleh *M.tb*. Netrofil mengekspresikan *PD-L1* yang akan berinteraksi dengan reseptor limfosit *programmed death receptor-1 (PD-1)*. Interaksi ini menentukan perjalanan penyakit infeksi kronik akibat limfosit kehilangan fungsi dan kematian limfosit (gambar 3).²⁰



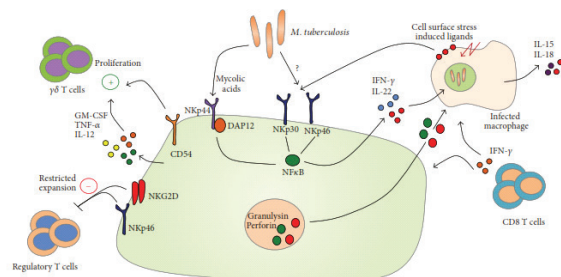
Gambar 3. Netrofil merupakan sel utama dari sistem imun alamiah pada sputum maupun cairan bronchoalveolar lavage (BAL) pasien tuberculosis paru aktif.⁹

Netrofil juga membantu mekanisme efektor makrofag alveolar dalam membunuh *M.tb* melalui beberapa cara. Salah satunya adalah dengan pembentukan *neutrophil extracellular traps (NETs)*, yang mengandung kromatin yang dekondensasi, histon, protein granula azurofilik, *myeloperoxidase*, dan protein sitosol yang dapat menghambat mikobakteri sehingga mencegah penyebaran *M.tb* ke organ lain. Pembentukan struktur ini oleh netrofil diperkirakan tidak hanya bertujuan untuk membatasi penyebaran bakteri tapi juga untuk meningkatkan kadar zat antimikroba yang dihasilkan sehingga lebih efektif. Selain itu pembentukan *NET* yang diinduksi oleh *M.tb* juga menyerap zat toksik untuk melindungi jaringan sekitar dari kerusakan. Makrofag juga mendapatkan dan menggunakan peptide antimikroba yang berasal dari *NET* yang difagositosis seperti *Heat shock protein 72 (Hsp72)* yang dilepaskan oleh *NET*. Setelah melakukan fagositosis bakteri, netrofil mengalami suatu mekanisme yang dikenal dengan *phagocytosis-induced cell death (PICD)* yang bertujuan untuk membersihkan netrofil tersebut dengan proses eferositosis. Pada proses tersebut netrofil mengalami perubahan spesifik pada permukaannya seperti *phosphatidylserine* dan lipid teroksidasi terekspose ke permukaan sehingga mereka dikenali oleh reseptor permukaan makrofag. Proses *PICD* dimulai setelah fagositosis partikel yang diopsonisasi oleh komplemen atau antibodi atau fagositosis bakteri utuh. Fagositosis beberapa bakteri seperti *M.tb*, *E.coli*, dan *Neisseria gonorrhoeae* oleh netrofil secara signifikan meningkatkan kecepatan apoptosis

netrofil dan menghambat terjadinya lisis nekrotik netrofil yang dapat merusak lingkungan sekitar akibat dikeluarkannya zat antimikroba dari granula netrofil.^{24,25}

4. Sel NK

Sel *Natural killer (NK)* 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 granulyisin dan perforin secara tidak langsung membatasi pertumbuhan *M.tb* dengan melisis sel pejamu yang terinfeksi. Beberapa penelitian melaporkan sel *NK* secara tidak langsung dapat mengenali *M.tb-derived mycolic acids* melalui reseptor *NKp44*. Selain pengenalan ligand *M.tb* secara tidak langsung, reseptor *NKp30* dan *NKp46* mengenali sejumlah *stress molecules* yang diekspresikan di permukaan sel pejamu yang terinfeksi (Gambar 4).⁹



Gambar 4. Pembatasan replikasi *M. tuberculosis* oleh sel NK.⁹

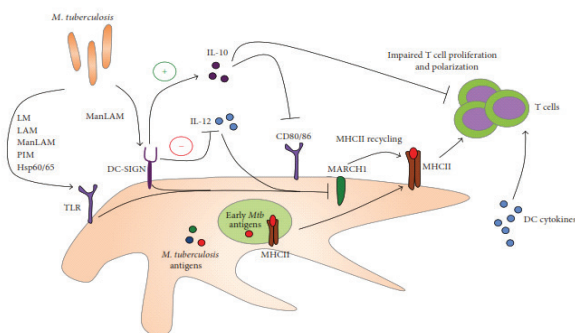
Beberapa komponen dinding sel *M.tb* dikenali dan berikatan dengan reseptor *NKp44* pada sel NK.²⁶ Sel yang terinfeksi *M.tb* akan melisis dan merangsang makrofag untuk memproduksi *IFN-γ* dan *IL-22*, yang meningkatkan fusi fagolisosom sehingga menghambat replikasi *M.tb* dan merangsang produksi *IFN-γ* oleh limfosit T CD8+. Efek ini dimediasi oleh *IL-15* dan *IL-18* dari makrofag terinfeksi. Selain itu mekanisme kontrol infeksi juga terjadi melalui produksi *TNF-α* dan *IL-12* yang menyebabkan proliferasi sel $\gamma\delta$ T.⁹

5. Sel dendritik

Sel dendritik secara fungsional berada diantara respon imun alamiah dan respon imun didapat. Peran utama sel dendritik adalah presentasi

antigen, aktifitas kostimulasi dan produksi sitokin dalam jumlah besar yang akan bekerja terhadap limfosit *cluster of differentiation (CD) 4*.²⁶ Peran sel dendritik pada imunitas terhadap tuberkulosis masih kontroversial. Beberapa bukti menunjukkan sel dendritik mengeskpresikan *CD209* atau reseptor *DC-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing non-integrin (DC-SIGN)* sebagai tempat masuk *M.tb* ke dalam sel dendritik . Dalam keadaan normal *CD209* adalah reseptor untuk *CD54*, suatu *intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)* yang terdapat pada sel endotel yang berfungsi meacu migrasi sel dendritik. *CD209* bergabung dengan *lipoarabinomannan mannose (ManLAM)* *M.tb* dan melakukan penetrasi ke dalam sel. Penetrasi ini merusak aktifitas sel dendritik dengan meningkatkan produksi *IL-10* dan menurunkan produksi *IL-12*, sehingga terjadi supresi terhadap aktifitas limfosit T. Sel dendritik adalah *APC* primer yang mengawali respon imun didapat karena sel ini mampu mempresentasikan antigen, memiliki peran sebagai kostimulator dan membantu sekresi sitokin oleh sel *T-helper*.⁹

Sel dendritik mengenali sejumlah komponen *M.tb* secara langsung melalui *TLRs* dan *DC-SIGN*. *M. tuberculosis* mempengaruhi pematangan sel dendritik dan ekspresi *CD80/CD86* melalui induksi mediator immunosupresif *IL-10*. Perlekatan *TLR* dan *DC-SIGN* selama infeksi *M.tb* menurunkan *MARCH1*, suatu ligase ubiquitin yang penting untuk *recycling* molekul MHC kelas II di permukaan sel. Penurunan *MARCH1* selama infeksi awal *M.tb* kemungkinan memiliki peranan dalam membatasi antigen yang dipresentasikan dan mempersempit respon imun didapat pada infeksi tuberkulosis pada manusia (gambar 5).⁹



Gambar 5. Sel dendritik merupakan *APC* primer pada sistem imun dan memainkan peran sentral dalam aktifasi dan diferensiasi sel T dengan mempresentasikan peptide antigenic kepada sel T⁹

KESIMPULAN

Sel sistem imun alamiah yang terdiri makrofag, netrofil, sel dendritik, sel *NK* dan sel epitel saluran nafas memainkan peranan penting dalam imunitas terhadap *M.tuberculosis*. Makrofag merupakan mekanisme pertahanan lini pertama terhadap *M.tb*. Selain fungsi fagositosis, makrofag berperan dalam menginduksi jalur antimikroba dan memberikan respon terhadap *IFN-γ*. Fungsi netrofil membunuh bakteri melalui sejumlah enzim dan juga memberikan respon kepada *M. tuberculosis* dengan melepaskan *extracellular traps*. Netrofil secara cepat melepaskan kandungan peptide antimikroba, *ROS*, dan melepaskan benang DNA ekstraseluler jika ada infeksi mikobakteri. Sel dendritik menjembatani respon imun alamiah dan respon imun didapat dengan berfungsi sebagai *APC*, berperan sebagai kostimulator dan merangsang sekresi sejumlah sitokin dari *T helper*. Sel *NK* berperan dalam fungsi sitolitik dan sel epitel saluran nafas berperan sebagai *APC*. Pengetahuan tentang peranan berbagai sel dari sistem imun alamiah pada tuberkulosis dapat digunakan untuk memahami diversitas respon terhadap *M. tuberculosis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Global tuberculosis report. 2018. Available online at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Jee B. Understanding the early host immune response against Mycobacterium tuberculosis. Centr Eur J Immunol 2020; 45 (1): 99-103
3. Zuniga J, Torres-Garcia D, Santos-Mendoza T, Rodriguez-Reyna TS, Granados J, Yunis EJ. Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis. Clinical and Developmental Immunology.2012; Article ID 193923, 18 pages doi:10.1155/2012/193923
4. De Martino M, Lodi L, Galli L and Chiappini E. Immune response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. Front. Pediatr.2019;7:350. doi: 10.3389/fped.2019.00350
5. Bermudez, L.E.; Goodman, J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. Infect. Immun. 1996; 64: 1400–1406.

6. Li Y, Wang Y, Liu X. The role of airway epithelial cells in response to mycobacteria infection. *Clin Dev Immunol.* 2012;791392. doi: 10.1155/2012/791392
7. Harriff MJ, Cansler ME, Toren KG, Canfield ET, Kwak S, Gold MC, et al. Human lung epithelial cells contain *Mycobacterium tuberculosis* in a late endosomal vacuole and are efficiently recognized by CD8+ T cells. *PLoS ONE.* 2014; 9: e97515. doi: 10.1371/journal.pone.0097515
8. Echeverria-Valencia G, Flores-Villalva S.; Espitia CI. Virulence factors and pathogenicity of *Mycobacterium*. In *Mycobacterium-research and development*; Tech: Rijeka, Croatia, 2018; pp. 231–255.
9. Sia JK, Georgieva M, Rengarajan J. 2015. Innate immune defenses in human tuberculosis: An overview of the interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and innate immune cells. *Journal of Immunology Research.* 2015; Article ID 747543, 12 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/747543>
10. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2012; 7: pp. 353–384
11. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LAB, Netea MG, Crevel MV. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical and Developmental Immunology.* 2011; Article ID 405310, 12 pages doi:10.1155/2011/405310
12. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & Molecular Immunology.* 2017; 14 :963–975
13. Lee J, Hartman M, Kornfeld H. Macrophage apoptosis in tuberculosis. *Yonsei Med J.* 2009; 50: 1–11
14. Van de Veerdonk FL, Teirlinck AC, Kleinnijenhuis J, Kullberg BJ, van Crevel R, van der Meer JW, Joosten LA, Netea MG. *Mycobacterium tuberculosis* induces IL-17A responses through TLR4 and dectin-1 and is critically dependent on endogenous IL-1. *J Leukoc Biol.* 2010; 88:227–32.
15. Lim YJ, Yi MH, Choi JA, Lee J, Han JY, Jo SH. Roles of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in M1-polarized macrophages during mycobacterial infections. *Sci. Rep.* 2016; 6: 37211.
16. Mills, C.D. M1 and M2 macrophages: Oracles of health and disease. *Crit. Rev. Immunol.* 2012; 32: 463–488.
17. Bloom BR. Pathogenesis of pulmonary tuberculosis: in *An interplay between tissue-damaging and macrophage activating immune responses: dual mechanisms that control bacillary multiplication*, B. R. Bloom, Ed., American Society for Microbiology, Washington, DC, USA. 1994; pp. 459–484,
18. Ernst JD. Macrophage receptors for *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1998; 66(4):1277-81. doi: 10.1128/IAI.66.4.1277-1281.1998. PMID: 9529042; PMCID: PMC108049.
19. Zhang Y, Zhou Y, Lou J, Li J, Bo L, Zhu K, et al. PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction. *Crit Care.* 2010; 14:R220.doi: 10.1186/cc935
20. Nandi B, Behar SM. Regulation of neutrophils by interferon-gamma limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J. Exp. Med.* 2011; 208: 2251–2259.
21. Barrios-Payán J, Aguilar-León D, Lascurain-Ledezma R, Hernández-Pando R. Neutrophil participation in early control and immune activation during experimental pulmonary tuberculosis. *Gac. Med. Mex.* 2006; 142: 273–281.
22. Pokkali S, Rajavelu P, Sudhakar R, Das SD. Phenotypic modulation in *Mycobacterium tuberculosis* infected neutrophil during tuberculosis. *Indian J. Med. Res.* 2009; 130: 185–192
23. McCracken JM, Allen LA. Regulation of human neutrophil apoptosis and lifespan in health and disease. *J. Cell Death.* 2014; 7: 15–23
24. Arora P, Foster EL, Porcelli SA. CD1d and natural killer T cells in immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Adv Exp Med Biol.* 2013; 783:199–223. doi: 10.1007/978-1-4614-6111-1_11

25. Khan N, Vidyarthi A, Pahari S, Agrewala JN. Distinct strategies employed by dendritic cells and macrophages in restricting Mycobacterium tuberculosis infection: different philosophies but same desire. *Int Rev Immunol.* 2016; 35:386–98. doi: 10.3109/08830185.2015.1015718