

Peran Imunitas Mukosa terhadap Infeksi *Mycobacterium Tuberculosis*

Irmi Syafa'ah, Resti Yudhawati

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is one of major health problems in the world, with high morbidity and mortality rates. According to Global Tuberculosis Report 2015, Indonesia ranks as country with the 2nd highest number of TB cases in the world. Airway was described as a 'gateway' to the main pathogens, allergens and particles from the external environment. It has surveillance function that filtering beneficial and non-beneficial antigens, including Mycobacterium tuberculosis (MTB) as the causative agent of TB. MTB is a mucosal transmitted pathogen, infects human through mucosal tissue of respiratory tract. Airway mucosa was considered as the first barrier as well as inductive sites to initiate mucosal immune response against MTB. In this literature, the role of mucosal immune system, in this case especially airway mucosa, and its role against Mycobacterium tuberculosis infection in humans will be further discussed.

Key words: bronchiectasis, "Lung TB, Airway mucosa, Immune response

Correspondence: Irm Syafa'ah, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen. Prof Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. Email: irmi_s@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular kronis yang masih menjadi permasalahan di dunia kesehatan hingga saat ini, dengan angka morbiditas dan mortalitasnya yang tinggi. Saat ini, *Global Tuberculosis Report 2014* melaporkan sebanyak 9 juta kasus baru TB di seluruh dunia pada tahun 2013, dengan perkiraan 126 kasus per 100.000 penduduk. Enam negara yang dilaporkan dengan angka kejadian TB tertinggi di dunia adalah India, Cina, Nigeria, Pakistan, Indonesia dan Afrika Selatan.¹

Saluran napas digambarkan sebagai 'pintu masuk' utama untuk patogen, alergen, dan berbagai partikel dari lingkungan eksternal. Saluran napas atau yang dikenal sebagai traktus respiratorius, dimulai dari lubang hidung (nares) dan berlanjut ke bawah hingga alveoli.²

Mycobacterium tuberculosis (Mtb), sebagai agen penyebab TB, tersebar melalui udara ketika individu yang sakit TB, menyebarkan kuman tersebut, misalnya dengan cara batuk. Sebagai patogen menular, Mtb menginfeksi manusia terutama melalui mukosa saluran napas tersebut.

Selain sebagai dinding penghalang terhadap invasi patogen, fungsi utama mukosa saluran napas adalah sebagai situs induksi, yaitu tempat awal dimulainya respons imun mukosa yang selanjutnya secara bertahap memberikan pertahanan lini pertama bagi *host* untuk mempertahankan diri dari patogen.³

Pada kepustakaan ini akan dibahas lebih lanjut mengenai peran sistem imun mukosa, dalam hal ini terutama mukosa saluran napas, dan perannya terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada manusia.

Sistem Mukosa Saluran Napas

Sistem imun terdiri dari dua kompartemen utama, yaitu sistem imun mukosa dan sistem imun sistemik. Permukaan mukosa yang menyusun saluran pernapasan, pencernaan dan urogenital, merupakan tempat utama masuknya patogen. Oleh karena itu, sistem imun mukosa berperan sebagai lini pertama pertahanan terhadap patogen tersebut. Proteksi pada membrane mukosa merupakan kombinasi mekanisme spesifik dan non spesifik. Mekanisme non spesifik yaitu berupa *barrier* fisik dan sekresi zat seperti

mucin, defensin, dll. Sedangkan mekanisme spesifik adalah berupa respons imun yang meliputi sel limfosit, sitokin pro inflamasi serta jaringan limfoid.⁴

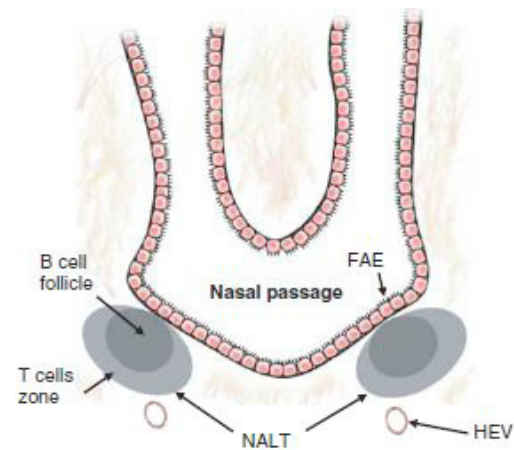
Sebagian besar permukaan mukosa berisi jaringan limfoid khusus yaitu *mucosal associated lymphoid tissue* (MALT) yang diperlukan untuk pengenalan antigen dan induksi respons imun mukosa. Sistem imun pada saluran napas atas dan bawah dapat dibagi menjadi tiga bagian, yaitu: (1) kompartemen epitelial berupa permukaan epitel dan jaringan penghubung di bawahnya yang mengandung sel imunokompeten; (2) MALT, yang dibagi berdasarkan letak anatomisnya, yaitu *nasal associated lymphoid tissue* (NALT), *larynx associated lymphoid tissue* (LALT) dan *bronchiole associated lymphoid tissue* (BALT); (3) drainase kelenjar limfe pada sistem respirasi.^{2,5}

Respons imun spesifik antigen mukosa diawali oleh MALT, di mana benda asing pada epitel permukaan dapat diambil dan dibawa oleh sel *microfold* (M), dan selanjutnya diteruskan oleh sel dendrit (DC) juga makrofag. Folikel dari MALT mengandung berbagai jenis sel immuno kompeten seperti sel T, sel B dan APC yang diperlukan untuk inisiasi respons imun.⁴ Sistem imun mukosa ini terdiri dari situs induktif dan efektor. Situs induktif bertanggung jawab untuk pengambilan anti gen dan *priming* sel T dan B *naïve* yang kemudian bermigrasi ke situs efektor mukosa lainnya, sementara situs efektor adalah mukosa dimana Ig A sekretori (sIgA) diproduksi dan tempat imunitas mukosa dimulai. Pada permukaan mukosa, sel epitel berbaris untuk membentuk *barrier* dan melakukan “fungsi penghalang”-nya, sedang kanvasel imun memerankan peran penting dalam pertahanan *host* terhadap infeksi patogen dengan bermigrasi ke *lamina propria* dari saluran napas dan tempat lainnya begitu mereka diaktivasi.³

***Nasofaringeal Associated Limfoid Tissue* (NALT)**

NALT adalah situs limfoid pertama yang akan mengalami kontak dengan antigen dari lingkungan dan telah ditemukan pada beberapa spesies mamalia termasuk tikus. Namun, belum banyak diketahui mengenai respons imun NALT pada manusia. Pada hewan, NALT ini terletak di pintu masuk ke saluran faring dimana NALT membentuk agregat limfoid spesifik (Gambar 1). Diduga bahwa NALT memiliki respons imun yang serupa dengan GALT dan BALT karena secara struktural sangat mirip.²

Sebuah lapisan sel epitel, bersama-sama dengan sel M, sel goblet dan limfosit intra epitel melapisi folikel limfoid sekunder yang tersusun di bawahnya. Lapisan sel epitel yang melapisi langsung setiap folikel seringkali disebut sebagai *follicle-associated epithelium* (FAE). Sama seperti *high endothelial venules* (HEVs), folikel ini ditandai dengan folikel sel B pusat yang dikelilingi oleh area sel T parafolikular. Seperti di MALT lainnya, sel B matur (sel plasma) secara predominan menghasilkan IgA. Sel T CD4+ yang ada sebagian besar dalam kondisi *naïve* (sel Th0) yang mencerminkan kemampuan mereka untuk berdiferensiasi menjadi baik Th1 maupun Th2.²



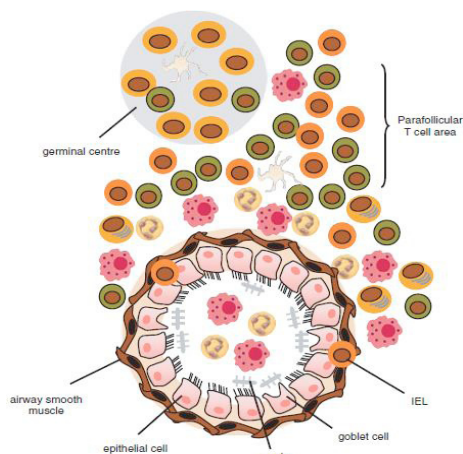
Gambar 1. Struktur NALT²

***Bronchiole Associated Lymphoid Tissue* (BALT)**

Struktur jaringan limfoid yang ditemukan sepanjang lumen saluran napas dikenal sebagai BALT. Saluran napas atas mengandung struktur limfoid yang tersusun sangat rapi sedangkan pada saluran napas bawah tersebar jaringan sistem imun yang berkarakteristik seperti sistem imun sistemik. Kombinasi dari kedua tipe sistem imun tersebut dapat ditemukan pada saluran napas yang lebih kecil, umumnya dalam bentuk sel B yang tersebar tanpa adanya area sel T yang terkait. Struktur limfoid dari BALT yang tersusun rapi ini dapat ditemukan pada percabangan bronkiolus (Gambar 2). Struktur BALT terdiri dari lapisan atas sel epitel yang mengandung sel M dan limfosit intra epitel tetapi tidak memiliki sel goblet. Pada saluran napas normal, sel M ditemukan dalam jumlah yang sedikit, hal ini menunjukkan bahwa diferensiasi sel epitel menjadi sel M terjadi mengikuti stimulasi antigen.²

Serupa dengan situs limfoid lain dari MALT, area folikuler BALT terdiri dari folikel sel B dan area sel T parafolikuler yang diselangi oleh makrofag dan sel dendrit. Folikel dikelilingi limfosit T dan B, makrofag dan sel dendrit yang tersusun berselang seling. Sel B folikeluler, sebagian besar akan berproliferasi menjadi sel B memori, sedangkan sel B yang terletak di daerah antarfolikel cenderung menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi. Kebanyakan sel B mengekspresikan IgM atau IgA, sedangkan populasi sel T merupakan campuran dari sel T CD4+ $\alpha\beta$, sel T CD8+ $\alpha\beta$ dan CD8+ $\gamma\delta$. Satu-satunya cara limfosit dapat bermigrasi ke BALT adalah melalui darah melewati HEVs (*high endothelial venule*).²

Jumlah frekuensi BALT dapat meningkat di sepanjang saluran napas mengikuti adanya proses inflamasi atau stimulus antigenik, dan setiap fokus limfoid dapat meluas. Bila tidak ada rangsangan inflamasi, BALT seringkali sangat sulit dideteksi dan bahwa BALT seringkali ditemukan hanya pada anak-anak dan dewasa muda, menyebabkan timbul dugaan bahwa BALT adalah suatu kelompok limfoid yang bersifat *inducible*.²



Gambar 2. Struktur BALT²

Peran Sel Epitel Mukosa pada Imunitas Mukosa terhadap Mtb

Pada manusia dan hewan, permukaan mukosa dilapisi oleh sel epitel dan sel penghasil mucus yang membentuk *barrier* yang sangat rapat yang memisahkan lingkungan eksternal dari kompartemen internal. Hal ini adalah 'jembatan penghubung' sel *host* dan lingkungan sekitarnya. Oleh karena sel mukosa secara konstan terekspos lingkungan eksternal, mereka rentan terhadap serangan mikroba dan berperan aktif dalam mengatur respons imun dengan beradaptasi secara *local* dari pengenalan mikroba, mempertahankan homeostasis imun; dan memodulasi *antigen-presenting cells* (APC) dan respons imunadaptif, selama interaksi *host* dan pathogen eksternal berlangsung.⁶ Selain itu, interaksi sel epitel dengan Mtb merupakan langkah penting untuk Mtb dapat masuk ke dalam tubuh *host*. Sel epitel M dikatakan memainkan peran penting dalam proses ini. Selain itu, serangan mikroba dapat merusak lapisan mukosa. Namun, sel epitel mukosa tersebut dapat dengan cepat mengembalikan integritasnya setelah cedera.³

Sel epitel mukosa memainkan peran penting dalam melindungi *host* dari serbuan pathogen dengan mensekresi berbagai jenis zat anti mikrobake dalam cairan mukosa (misalnya, musin, defensin, lisozim, *nitric oxide*, dan lain-lain), di antaranya produksi sIgA adalah salah satu kegiatan penting dari sel epitel mukosa. Komponen *defensive* dipermukaan mukosa ini membentuk *barrier* fisik dan memiliki aktivitas anti mikroba langsung.³

Musin adalah famili gliko protein yang dihasilkan baik oleh sel goblet yang ditemukan di seluruh saluran napas atau dari kelenjar submukosa yang ditemukan di saluran napas bagian atas, hidung, dan trakea. Gliko protein musin disekresikan dalam jumlah besar oleh epitel mukosa, dan memainkan peran sentral dalam menampung florakomensalis dan membatasi penyakit menular.⁷ Fungsi utama musin adalah membentuk lapisan pelindung

yang dikenal sebagai mukus yang melapisi lapisan epitel di bawahnya. Mukus terdiri dari air, ion, dan berbagai macam makro molekul yang diantaranya memiliki fungsi protektif seperti anti mikrobial, anti protease, dan anti oksidan.⁸ Lapisan mukus ini membantu melindungi permukaan epitel dari pengeringan, mencegah partikel yang terhirup agar tidak terakumulasi di paru dan menghambat perlekatan dan invasi mikroba.²

Beberapa jenis sel di sepanjang saluran napas mampu memproduksi dan mensekresi peptida antimikrobial, termasuk sel epitel silia, sel epitel alveolar, sel kelenjar submukosa dan sel imun yang terletak di subepitelial. Defensin atau pada manusia lebih dikenal sebagai β -defensin merupakan famili peptida antimikrobial yang diekspresi secara luas di permukaan mukosa, termasuk di saluran napas, namun lebih bersifat *inducible* oleh adanya produk bakterial atau sitokin proinflamasi. β -defensin juga berperan sebagai kemokin bagi sel imun adaptif termasuk sel dendrit imatur dan sel T, juga menghubungkan respons imun bawaan (*innate*) dan adaptif.⁹

Nitric oxide dan *reactive nitrogen intermediate* (RNI) lainnya yang diproduksi oleh makrofag alveolar juga membantu pertahanan *host* terhadap infeksi Mtb dengan menginduksi aktifitas anti-*mycobacterial* oleh TNF- α dan IFN- γ .¹⁰ Selepitel mukosa juga memproduksi senyawa penting lainnya bagi *host* untuk melawan invasi Mtb. Sebagai contoh, surfaktan protein A dan protein surfaktan D, yang diproduksi oleh selepitel paru, berperan penting pada imunitas seluler dengan memengaruhi kemampuan pathogen yang akan diambil alih sel *host* dan atau dihancurkan oleh mekanisme pertahanan *host*. Bersama dengan famili *Toll-like receptors* (TLR), protein surfaktan juga memainkan peran kunci dalam pengenalan dan pengikatan pathogen pada sel epitel selama infeksi Mtb.^{3,11}

Peran sIgA pada Imunitas Mukosa terhadap Mtb

Sudah menjadi rahasia umum bahwa imunitas seluler atau *cell-mediated immunity* (CMI) memainkan peran penting dalam respons imun terhadap infeksi Mtb. Di sisi lain, peran protektif imunitas humoral spesifik Mtb masih bersifat kontroversial. Beberapa tahun terakhir ini, beberapa bukti menunjukkan peran protektif antibodi terhadap Mtb^{5,12}, di mana sIgA adalah isotipe antibodi alami yang secara berlimpah dihasilkan oleh jaringan mukosa.³

Sekitar 60% dari total immunoglobulin yang diproduksi oleh manusia adalah IgA. Meskipun IgA hanya 10-15% dari immunoglobulin serum, tapi produksi terbanyaknya berasal dari mukosa. Pada individu dengan defisiensi IgA, seringkali ditemukan dengan infeksi saluran napas, malabsorpsi, dan kelainan autoimun. Dari percobaan pada hewan, diketahui bahwa inokulasi atau pembiakan IgA untuk melawan antigen Mtb mengakibatkan hilangnya infeksi tuberkulosis pada paru, sehingga hal ini menjadi dasar pemberian vaksin intranasal pada Mtb.¹²

Diketahui bahwa sIgA dapat berfungsi sebagai pembawa antigen; juga memiliki potensi dalam menghambat perlekatan bakteri, netralisasi racun dan virus, dan pencegahan pengambilan antigen oleh sel epitel, sebagian dengan cara mengikat dan menginterupsi invasi pathogen dan/atau menetralkan produk beracun mereka selama berada dalam cairan mukosa. Hal ini menunjukkan bahwa sIgA yang disekresi mukosa dapat berperan penting dalam pertahanan awal *host* terhadap invasi patogen pada saluran napas.^{3,5} Sayangnya, dibutuhkan waktu beberapa hari untuk mendapatkan respons sIgA spesifik yang dibutuhkan pada situs invasi dan replikasi suatu infeksi antigen. Pada masa tersebut, respons imun *innate*-lah, yang dapat merespons segera tetapi berfungsi tidak spesifik pada antigen tertentu, yang akan melawan patogen dengan memproduksi sitokin proinflamasi dan IFN- γ .¹³

Sel Efektor Imunitas Mukosa terhadap Infeksi Mtb

Jenis sel imun pada MALT meliputi berbagai sel T, sel B, dan sub populasi sel aksesoris yang dapat berbeda fenotip maupun fungsi, dimana MALT memainkan peran sentral dalam mengatur respons imun mukosa. Sudah jelas bahwa respons imun seluler merupakan pertahanan utama terhadap patogen intraseluler seperti Mtb, tentunya dengan berbagai macam sel yang menjadi 'efektor'. Pada infeksi Mtb, CD4+ dan CD8+ dari populasi sel T, serta makrofag alveolar dan sel dendrit, adalah jenis sel efektor imun utama. Dengan banyaknya penelitian yang membahas hal tersebut, kepustakaan ini akan difokuskan pada fungsi sel imun tersebut dalam lingkungan mikro mukosa.

CD4+, CD8+, dan Subset Sel T lainnya

Sebagai pathogen intraseluler, Mtb 'tinggal' di dalam vakuola makrofag dari *host*; sel T CD4+ dan sel T CD8+ adalah hal terpenting pada perlindungan *host* terhadap Mtb. Sel T CD4+ terlibat dalam perlawanan utama terhadap Mtb dengan memproduksi IFN- γ dan sitokin lain untuk mengaktifkan makrofag yang sangat penting dalam mengendalikan dan mengeliminasi Mtb. Hal ini dibuktikan dengan beberapa penelitian pada hewan coba yang menunjukkan aktivasi sel T CD4+ begitu terpajan bakteri Mtb. Yang menarik, beberapa penelitian menunjukkan adanya *delay* pada respons CD4+ begitu bakteri Mtb masuk ke dalam tubuh.³

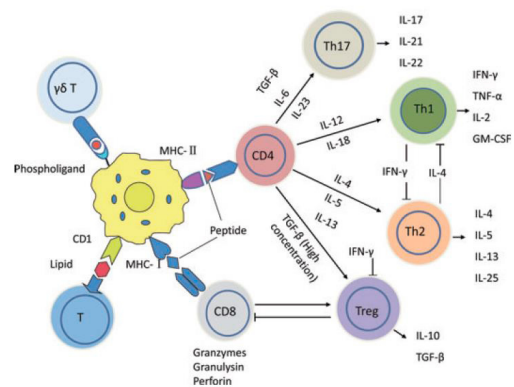
Onset dari sel imun adaptif pada TB diketahui memang lebih terlambat dibandingkan pada infeksi lainnya. Pada keadaan normal, sel T CD4+ akan aktif 3-5 hari setelah infeksi awal, puncak aktivitas adalah 7-8 jam pascainfeksi. Penelitian pada hewan coba menunjukkan respons sel T yang muncul justru 9-11 hari pascainfeksi. Penyebab pastinya masih belum diketahui, namun hal ini seakan-akan memberikan waktu bagi bakteri untuk memastikan proses infeksi terjadi. Pendapat awal yang menjelaskan adanya *delay* pada respons imun adaptif terhadap TB adalah penemuan bahwa setelah infeksi melalui udara, bakteri hidup harus diantarkan menuju *lung draining* (juga disebut 'mediastinal', 'pulmonal' dan 'torakal')

lymph node (LDLN) sebelum proses *priming* sel T dapat muncul, sehingga membutuhkan waktu lebih lama. Faktor *host* juga diyakini berpengaruh pada respons sel T tersebut. Selain itu, terdapat pula pendapat yang menyatakan bahwa Mtb ini bersembunyi di tempat yang bersifat aman atau *immunoprivileged* pada fase awal infeksi.¹⁴

Hasil diferensiasi Sel T CD4+ lainnya, seperti sel Th17, sel TEM CD4, dan sel T regulator (Treg), juga telah terbukti penting dalam respons imun mukosa terhadap Mtb. Sebagai contoh, sel Th 17, yang merupakan hasil diferensiasi jauh dari sel T CD4+, berperan penting dalam respons imun mukosa terhadap pathogen pernapasan secara umum, dan mereka mampu mengatur produksi protein anti mikroba pada epitel mukosa dan membersihkan berbagai patogen.³ Th17 memproduksi sitokin unik seperti IL-17, IL-17F, IL-21 dan IL-22, yang dapat memicu produksi defensin dan merekrut neutrofil dan monosit ke situs inflamasi. Selain itu, Th17 juga terlibat pada fase awal pertahanan tubuh *host* (Gambar 3). Th17 akan dibahas lebih lanjut di bab selanjutnya.^{15,16}

Sel Treg diketahui juga penting untuk mempertahankan toleransi perifer dan homeostasis pada permukaan mukosa. Namun, peningkatan proses proliferasi dan aktivitas berlebihan dari sel T regulator, yang cenderung melemahkan imunitas anti-infeksi terhadap organisme, merupakan salah satu mekanisme supresif respons imun yang bergantung pada Th1, sehingga akhirnya dapat mengeliminasi patogen dari dalam tubuh. Treg dapat menekan sel CD4+ dan CD8+ dari proliferasi hingga diferensiasi menjadi Thelper. Treg juga menginduksi apoptosis, menekan aktivasi sel B sehingga dapat menghambat respons imun humoral. Pada infeksi TB, peningkatan sel Treg menunjukkan adanya immunosupresi. Jumlah FoxP3 yang mengekspresi sel Treg meningkat dalam darah pasien TB dan menghambat memori sel T $\gamma\delta$ untuk memproduksi IFN- γ sebagai respons masuknya antigen Mtb. Sel Treg CD4(+)CD25(+) FoxP3(+) juga memproduksi TGF- β untuk menurunkan respons sel T CD4+, dan menekan respons imun efektor, serta menginduksi penyebaran bakteri dan manifestasi penyakit.^{15,17}

Sel TCD8 + adalah bagian lain dari sel T yang diperlukan untuk membersihkan pathogen intra seluler



Gambar 3. Respons Imun Adaptif pada Penyakit TB¹⁵

pada mukosa. Tampaknya ada tiga fungsi efektor utama untuk sel T CD8+ terhadap TB dibandingkan dengan sel T CD4+ termasuk lisis sel yang terinfeksi dipermukaan mukosa (misalnya, makrofag dan DC), eliminasi langsung dari bakteri intraseluler, dan produksi sitokin IFN- γ . Mirip dengan sel CD4+, sel CD8+ juga merupakan sumber penting dari IFN- γ terhadap infeksi Mtb, meskipun produksinya relative kurang jika disbanding kansel T CD4+. Pentingnya sel CD8+ juga dibuktikan dengan munculnya sel CD8+ spesifik antigen(Ag) Mtb dalam lumen saluran napas pada saat infeksi Mtb terjadi.³

Selain sel T CD4+ dan sel T CD8+, subset lain dari sel T seperti sel T $\alpha\beta$ dan sel T $\gamma\delta$ juga ditemukan berperan penting dalam imunitas mukosa terhadap Mtb. Misalnya, jumlah sel T $\gamma\delta$ ini berlimpah pada mukosa dan permukaan epitel; mereka mampu melisis makrofag terinfeksi dan menahan pertumbuhan Mtb.³

Sel Dendrit Mukosa

Dendritic cells (DCs) atau sel dendrite merupakan salah satu sel kunci yang menjembatani respons imun bawaan dan adaptif melalui peran nyata mereka dalam menangkap, memproses, dan mempresentasi antigen. Hasil akhir dari interaksi antara Mtb dan DC sayangnya belum diketahui secara jelas, dan beberapa penelitian yang ada saat ini menunjukkan hasil yang bertolak belakang, di mana beberapa menyatakan bahwa DC memperkuat respons imun seluler terhadap infeksi Mtb, sedangkan yang lain menyatakan bahwa Mtb merusak fungsi DC, dan bahwa DC yang terinfeksi merupakan stimulator yang buruk bagi sel T spesifik antigen Mtb.¹⁸

Terdapat duajenis dendrite atau *dendritic cell* (DC), yaitu DC jaringan (DC yang berada di jaringan perifer seperti mukosa, kulit, dan organ internal) dan DC darah. DC mukosa, terutama DC mukosa saluran napas, merupakan efektor utama dalam respons terhadap infeksi Mtb. Pada tuberkulosis, DC terlibat dalam induksi respons imun sel T anti mikobakterium; DC yang terinfeksi Mtb memiliki kemampuan untuk menghasilkan interferon dan memfagosit Mtb pada hewan coba tikus. Pada mukosa saluran napas, DC terdapat pada epitel dan lamina propria di bawahnya, serta pada parenkim paru dan ruang alveolar dari saluran napas bagian bawah. Merekalah yang pertama kali merespons infeksi pada permukaan epitel mukosa, di mana DC didistribusikan di seluruh bagian intra dan subepitel. DC mukosa mampu mengenali pathogen melalui keterlibatan *pattern recognition receptors* (PRRs). Dengan stimulasi yang tepat, DC mengalami maturasi lebih lanjut dan bermigrasi ke jaringan limfoid sekunder dimana mereka mempresentasikan antigen ke sel T. Sel T efektor yang diaktifkan kemudian bermigrasi kembali ke situs infeksi untuk menghasilkan sitokin, mengaktifkan makrofag, dan melisis sel target untuk menghilangkan patogen. Dengan demikian, DC adalah *antigen-presenting cell* (APC) unik dengan kemampuan untuk menstimulasi sel T *naive*. Invasi Mtb dapat merangsang DC untuk memulai respons

imun, tetapi seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, mereka juga dapat mengganggu fungsi DC untuk memberikan respons imun yang cukup untuk menghindari dari Mtb.³

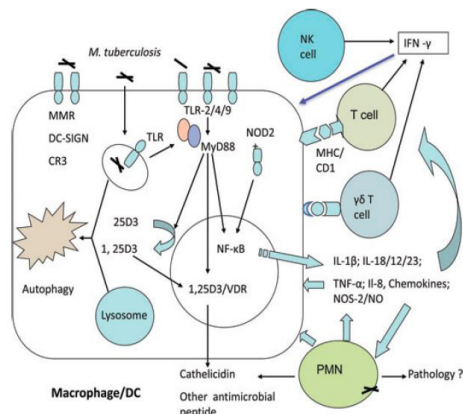
Makrofag Alveolar

Makrofag, terutama makrofag alveolar, merupakan sel imun yang penting untuk melawan infeksi Mtb. Sudah diketahui secara umum bahwa makrofag alveolar adalah salah satu jenis sel yang pertama kali menghadang Mtb diparu dan mewakili sistem imun bawaan untuk berada di garis depan melawan invasi bakteri. Mereka adalah sel *host* primer tempat Mtb 'tinggal' dan pertahanan lini pertama paru dalam menghadapi infeksi bakteri ini. Efikasi makrofag untuk membendung dan mengeliminasi Mtb intraseluler menentukan apakah pasien terinfeksi atau tidak. Mtb dapat bertahan dan tumbuh di dalam makrofag teraktifasi, atau dibunuh oleh sel *host* melalui mekanisme produksi *reactive nitrogen intermediate*. Mtb yang virulen mampu melarikan diri dari sistem imun *host* dan hidup dan bereplikasi dalam *resting* makrofag, sebagian dengan cara mengacaukan perbaikan membrane plasma makrofag.^{3,19}

Makrofag teraktifasi membunuh bakteri yang telah ditelan melalui beberapa mekanisme yang berbeda, termasuk di antaranya *phagolysosome fusion*, pembentukan *reactive nitrogen intermediates*, terutama *nitric oxide*, dan pembentukan *reactive oxygen species*. Pada makrofag teraktifasi, fagosom yang telah menelan patogen, bergabung dengan lisosom yang selanjutnya membentuk fagosom matur dan membunuh pathogen tersebut dengan zat *intralysosomal acidic hydrolases*. *Phagolysosome fusion* ini merupakan mekanisme antimikroba yang penting untuk melawan patogen intraseluler, termasuk Mtb. Namun, Mtb dapat berevolusi dengan menciptakan mekanisme untuk menghambat pematangan fagosom, mencegahnya bergabung dengan lisosom, mengasamkan, dan mengekspos bakteri pada lisosom hidrolase. Oleh karena itu, penghambatan pembentukan autofagosom dapat menjadi salah satu mekanisme paling penting bagi Mtb untuk melarikan diri dari sistem imun *host*.^{3,14,19}

Sitokin pada Imunitas Mukosa terhadap Mtb

Sitokin telah diketahui memiliki peran penting dalam menentukan hasil akhir dari suatu proses infeksi, termasuk pada Mtb. Pada respons imun adaptif, sitokin berperan sebagai efektor utama dalam pertahanan *host* sekaligus regulator terhadap infeksi mikobakterium. Respons imun *host* terhadap Mtb dimediasi oleh sistem imun bawaan, dengan sitokin dan Th1 berperan penting di dalamnya.²⁰ Sitokin ini berperan baik di fase awal infeksi untuk memulai respons imun; maupun pada fase akhir untuk menahan dan mengatur respons imun tersebut. Dengan memahami mekanisme kerja sitokin ini, diharapkan kita dapat memahami lebih jauh bagaimana patogen, dalam hal ini Mtb, menghindari atau memanipulasi respons alami sitokin tersebut.²¹



Gambar 4. Respons Imun Alamiyah pada Penyakit TB¹⁵

Infeksi Mtb umumnya menyebabkan induksi sejumlah besar sitokin. Sitokin efektor, di antaranya IFN- γ , TNF- α , IL-12, IL-17, IL-23 dan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) memiliki peran penting dalam respons imun mukosa terhadap Mtb. Hal penting yang harus dipahami tentang produksi sitokin pada infeksi MTB adalah aktivasi makrofag sebagai respons stimulasi IFN- γ dan TNF- α . Makrofag yang tidak teraktivasi adalah habitat umum kuman Mtb, berada dalam lingkungan intraseluler, yang berarti mencegah terjadinya fusi fagosom dan lisosom, mencegah terpajannya Mtb pada pH rendah dan RNI yang seharusnya penting untuk eliminasi Mtb.^{3,20}

IFN- γ merupakan sitokin utama yang terlibat dalam respons imun terhadap Mtb, dan fungsi utamanya adalah mengaktivasi makrofag untuk memerankan fungsi anti-mikrobialnya.²⁰ IFN- γ dan jalur sinyal TLR menginduksi aktivasi autofagi di dalam sel makrofag, yang kemudian produksi ubiquitin untuk berkonjugasi dengan lisosom dan terjadilah *phagolysosome fusion* yang berfungsi sebagai anti mikroba. Respons imun alamiyah dapat dilihat pada Gambar 4.¹⁵ Selain sel T CD4+, Sel T CD8+, dan sel *natural killer* (NK), sel epitel mukosa paru adalah sumber lain dari IFN- γ sebagai respons terhadap infeksi Mtb. Terlepas dari fungsinya dalam mengaktifkan makrofag untuk menghambat pertumbuhan Mtb intraseluler, IFN- γ juga merupakan regulator penting bagi APC dengan meningkatkan MHC dan *costimulatory molecular expression*.³

TNF- α adalah mediator yang penting bagi respons imun yang disekresi oleh makrofag teraktivasi dan sel epitel paru, yang mampu memicu reaksi fase akut pada respons terhadap infeksi Mtb. Sitokin ini bersinergi dengan IFN- γ , menstimulasi produksi RNI, lalu memediasi fungsi makrofag terhadap Mtb, dan juga memicu migrasi sel imun ke situs infeksi dan berperan pada pembentukan granuloma yang mengontrol progresivitas penyakit. TNF- α mampu berperan banyak dalam respons imun *host*, tetapi beberapa bukti menunjukkan bahwa sitokin ini berhubungan dengan respons imunopatogenesis tuberkulosis, bahkan

sebagai sitokin utama yang dapat menyebabkan destruksi jaringan paru.²⁰ Dengan meningkatkan produksi TNF- α , Mtb dapat memiliki kemampuan untuk menembus epitel alveolar setelah infeksi. Seperti IFN- γ , TNF- α merupakan komponen yang penting untuk aktivasi makrofag, serta induksi apoptosis dan nekrosis makrofag yang terinfeksi. Meskipun berperan penting dalam imunitas *host* terhadap infeksi Mtb, kelebihan produksi TNF- α pada TB paru dapat menyebabkan demam, kelemahan, keringat malam, nekrosis, dan penurunan berat badan secara progresif.³

Selain IFN- γ dan TNF- α , beberapa sitokin seperti IL-12, IL-17 dan IL-23 berkontribusi dalam respons *host* terhadap Mtb dengan memicu peran sel Th1. IL-12 adalah sitokin lain dengan fungsi immuno regulator yang menjembatani respons imun bawaan dan adaptif. IL-12 terutama diproduksi oleh makrofag, yang penting untuk respons imun terhadap infeksi Mtb. Diperkirakan bahwa pemberian eksogen IL-12 pada tikus mampu meningkatkan resistensi terhadap infeksi dan pembentukan granuloma, sementara deplesi IL-12 dengan antibodi spesifik ternyata menghambat pembentukan granuloma. Studi-studi ini menunjukkan peran penting IL-12 pada pembentukan protektif granuloma. Namun, IL-12 tidak dapat menginduksi proteksi terhadap Mtb tanpa adanya IFN- γ . Fungsi biologis lain dari IL-12 adalah termasuk kemampuannya untuk meningkatkan produksi IFN- γ dan mengaktivasi NK dan sel T *naïve*.³

GM-CSF merupakan sitokin penting lain yang berkontribusi dalam mengendalikan infeksi Mtb dan membendung pertumbuhan Mtb, yang diproduksi oleh banyak jenis sel termasuk sel epitel saluran napas, makrofag, dan sel epitel alveolar tipe II. Produksi GM-CSF diinduksi oleh BCG untuk meningkatkan respons antimikobakterium sel T dan dapat meningkatkan perlindungan sistem imun. GM-CSF juga diduga berperan dalam pembentukan granuloma.³

Saat ini ditemukan populasi sel terbaru yang dinamakan Th17, muncul karena adanya IL-23, dan memproduksi IL-17, IL21, IL-22 sebagai sitokin khasnya. Sel Th17 diketahui juga berperan dalam respons inflamasi pada fase awal infeksi Mtb dan menggiatkan respons memori. Selain itu, sel Th-17 juga merekrut netrofil, monosit, sel CD4+ T yang memproduksi IFN- γ dan menstimulasi kemokin. Namun, produksi IL-17 di paru umumnya bersifat immunosupresif bagi IFN- γ .^{15,20}

Berbeda dengan IFN- γ dan TNF- α , terdapat juga IL-10 dan *transforming growth factor- β* (TGF- β) yang ditengarai sebagai sitokin penghambat utama, penting dalam menjaga keseimbangan antara respons inflamasi dan imunopatologi. Adanya kedua sitokin ini dapat menekan efek mekanisme anti mikobakterium dan peningkatan IL-10 diduga dapat meningkatkan daya tahan Mtb dalam tubuh *host*.^{15,20}

Adjuvan Mukosa dan Kandidat Vaksin terhadap Mtb

Imunitas mukosa telah terbukti memiliki peran penting pada infeksi Mtb. Saat ini, vaksin Mtb konvensional

yang paling populer diberikan melalui jalur sistemik, dengan efek yang besar pada imunitas sistemik tetapi hanya menginduksi sedikit respons imun pada mukosa tempat patogen masuk. Oleh karena itu, semakin banyak studi yang membuktikan bahwa mukosa saluran napas merupakan target yang sangat tepat untuk imunisasi terhadap patogen yang khususnya masuk melalui mukosa saluran napas, termasuk Mtb.³

Terdapat tiga hal penting yang menentukan sukses tidaknya strategi vaksinasi mukosa, yaitu penyampaian antigen ke situs induksi respons imun mukosa yang efektif, adanya imunomodulator (*adjuvan*) yang dapat meningkatkan imunogenisitas vaksin, dan rute pemberian vaksinasi. Tentunya, sebuah vaksin yang mampu menginduksi respons mukosa secara efisien dapat menjadi solusi proteksi yang diinginkan terhadap Mtb. Banyak penelitian yang telah dilakukan untuk mengembangkan vaksin Mtb, di antaranya vaksin *auxotrophic*, rBCG, vaksin DNA dan subunit. Beberapa antigen subunit Mtb yang diuji sebagai kandidat vaksin antimikobakterium, yaitu *6-kDa early secretory antigenic target* (ESAT-6), *10-kDa culture filtrate protein* (CFP-10), famili 30-32 kDa dari tiga protein (Ag85A, Ag85B, and Ag85C), MPT64, MPT83, Hsp65, serta KATG dari bakteri.³ Antigen sub unit ini digunakan baik secara tunggal maupun kombinasi. Pada sejumlah penelitian menggunakan hewan coba, vaksinasi dengan kombinasi subunit Ag85B dan ESAT-6 (Ag85B-ESAT-6) diketahui memicu respons imun yang sangat kuat dan bersifat protektif terhadap Mtb.²²

Vaksinasi mukosa terhadap tuberkulosis ini masih menghadapi beberapa kendala, salah satunya dalam menemukan *adjuvan* yang cocok. Pemilihan *adjuvan* yang tepat dapat meningkatkan imunogenisitas dari suatu vaksin, khususnya vaksinasi mukosa yang menggunakan protein atau peptide yang mudah larut. Untuk vaksinasi yang menggunakan protein jenis ini, ketiadaan *adjuvan* dapat memicu suatu toleransi imun terhadap antigen spesifik. Contoh *adjuvan* yang sering digunakan untuk vaksin adalah *cholera enterotoxin* (CT), *Escherichia coli heat-labile enterotoxin* (LT), emulsi dan partikel (*immunostimulating complexes* (ISCOMs), Eurocine L3 dan saponin.³ Penelitian oleh Jes Dietrich, dkk menunjukkan penggunaan *adjuvan* mukosal LTK63 pada vaksin Mtb intranasal membantu meningkatkan respons Th1 yang dimediasi oleh sekresi IFN- γ oleh sel CD4, memberikan proteksi jangka panjang terhadap TB, sebanding dengan proteksi yang diberikan oleh vaksin BCG. Pemberian vaksin *booster* BCG yang mengandung LTK63 dapat memicu respons imun spesifik mikrobial yang mencegah patogen pada *port of entry*, serta respons sistemik dengan meningkatkan efek vaksin BCG sebelumnya yang mulai menurun.²²

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa pemberian vaksinasi melalui jalur mukosa (misalnya, intranasal) menghasilkan efek proteksi yang lebih baik daripada pemberian secara intramuskular konvensional maupun injeksi subkutan untuk menghadapi penyakit infeksi mukosa. Selain itu, pemberian vaksin secara

intranasal dirasa lebih mudah dan fleksibel, dan yang lebih penting, dapat memicu respons imun mukosa maupun sistemik. Vaksinasi Mtb melalui mukosa terbukti dapat menginduksi respons imun mukosa melalui peningkatan jumlah sIgA, yang dianggap berperan penting dalam pertahanan *host* melawan patogen mukosa, termasuk Mtb. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menciptakan vaksin yang benar-benar efisien dalam melawan Mtb.^{3,23}

KESIMPULAN

Saluran napas digambarkan sebagai 'pintu masuk' utama untuk patogen, alergen, dan berbagai partikel dari lingkungan eksternal, termasuk Mtb. Mtb adalah pathogen yang ditularkan melalui udara, dan respons imun, terutama pada mukosa, memainkan peran yang sangat mendasar bagi *host* untuk mempertahankan imunitasnya dan menahan infeksi Mtb tersebut. Baik sel epitel dan hasil sekresinya, sel efektor maupun sitokin yang terbentuk, masing-masing berperan besar pada imunitas mukosa terhadap Mtb.

Terdapat tiga hal penting yang menentukan sukses tidaknya strategi vaksinasi mukosa, yaitu penyampaian antigen ke situs induksi respons imun mukosa yang efektif, adanya imunomodulator (*adjuvan*) yang dapat meningkatkan imunogenisitas vaksin, dan rute pemberian vaksinasi. Pemahaman yang lebih baik mengenai imunitas mukosa dapat membantu menciptakan vaksin yang lebih efisien terhadap Mtb.

DAFTAR PUSTAKA

1. Global Tuberculosis Report 2014. World Health Organization, 2014.
2. Williams A, Hussell T, Lloyd C. Immunology: mucosal and body surface defences. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2012. xvii, 380 p. p.
3. Li W, Deng G, Li M, Liu X, Wang Y. Roles of Mucosal Immunity against Mycobacterium tuberculosis Infection. Tuberculosis research and treatment. 2012;2012:791728.
4. Tjärnlund A. Does IgA play a role in protection against pulmonary tuberculosis? Sweden: Stockholm University; 2005.
5. Abebe F, Bjune G. The protective role of antibody responses during Mycobacterium tuberculosis infection. Clinical and experimental immunology. 2009;157(2):235–43.
6. Mayer AK, Dalpke AH. Regulation of local immunity by airway epithelial cells. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. 2007;55(6):353–62.
7. Linden SK, Sutton P, Karlsson NG, Korolik V, McGuckin MA. Mucins in the mucosal barrier to infection. Mucosal immunology. 2008;1(3):183–97.
8. Lillehoj ER, Kim KC. Airway mucus: its components and function. Archives of pharmaceutical research. 2002;25(6):770–80.
9. Schutte BC, McCray PB, Jr. [beta]-defensins in lung host defense. Annual review of physiology. 2002;64:709–48.
10. Flynn JL. Immunology of tuberculosis and implications in vaccine development. Tuberculosis. 2004;84(1-2):93–101.
11. Li Y, Wang Y, Liu X. The role of airway epithelial cells in response to mycobacteria infection. Clinical & developmental immunology. 2012;2012:791392.
12. de Larrea CF, de Waard JH, Giampietro F, Araujo Z. The secretory immunoglobulin A response to Mycobacterium tuberculosis in a

- childhood population. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39(5):456–61.
13. Sato S, Kiyono H. The mucosal immune system of the respiratory tract. *Current opinion in virology*. 2012;2(3):225–32.
 14. Urdahl KB, Shafiani S, Ernst JD. Initiation and regulation of T-cell responses in tuberculosis. *Mucosal immunology*. 2011;4(3):288–93.
 15. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, van Zyl-Smit RN, Zhang Y. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology*. 2010;15(3):433–50.
 16. Kolls JK, Khader SA. The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity. *Cytokine & growth factor reviews*. 2010;21(6):443–8.
 17. Chen X, Zhou B, Li M, Deng Q, Wu X, Le X, et al. CD4(+)CD25(+) FoxP3(+) regulatory T cells suppress *Mycobacterium tuberculosis* immunity in patients with active disease. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2007;123(1):50–9.
 18. Mihret A. The role of dendritic cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Virulence*. 2012;3(7):654–9.
 19. Weiss G, Schaible UE. Macrophage defense mechanisms against intracellular bacteria. *Immunological reviews*. 2015;264:182–203.
 20. Cavalcanti YV, Brelaz MC, Neves JK, Ferraz JC, Pereira VR. Role of TNF-Alpha, IFN-Gamma, and IL-10 in the Development of Pulmonary Tuberculosis. *Pulmonary medicine*. 2012;2012:745483.
 21. Cooper AM, Mayer-Barber KD, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal immunology*. 2011;4(3):252–60.
 22. Dietrich J, Andersen C, Rappuoli R, Doherty TM, Jensen CG, Andersen P. Mucosal administration of Ag85B-ESAT-6 protects against infection with *Mycobacterium tuberculosis* and boosts prior bacillus Calmette-Guerin immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md: 1950)*. 2006;177(9):6353–60.
 23. Reljic R, Sibley L, Huang JM, Pepponi I, Hoppe A, Hong HA, et al. Mucosal vaccination against tuberculosis using inert bioparticles. *Infect Immune*. 2013;81(11):4071–80.