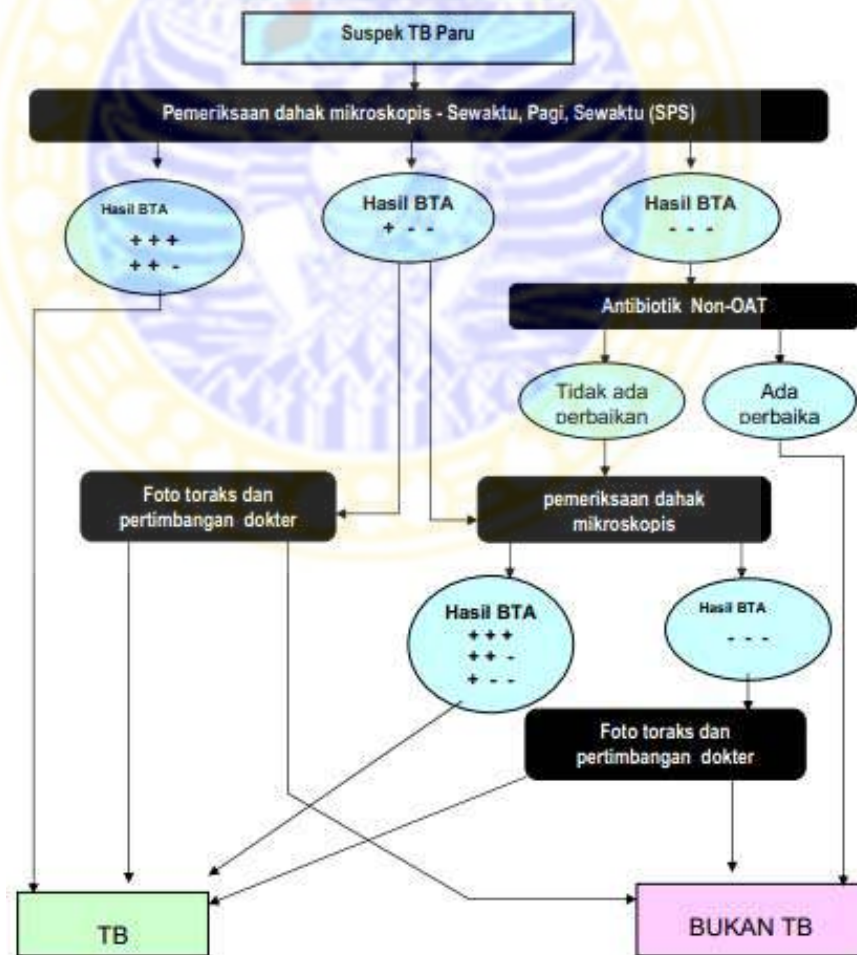


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri patogen *Mycobacterium tuberculosis* atau juga disebut bakteri *tubercle bacilli* umumnya menyerang organ paru tetapi bisa menyerang ekstra paru seperti kelenjar limpa, tulang, pleura, otak, selaput jantung, alat kelamin, kulit, usus, ginjal dan lain-lain (Anonim, 2006).



Gambar 2.1 Alur diagnosis TB paru (Anonim, 2006).

Pemeriksaan dahak untuk diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan tiga spesimen dahak yang dikumpulkan berurutan berupa Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS) yaitu S (sewaktu) adalah dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali, P (pagi) adalah dahak yang dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua, segera setelah bangun tidur dan S (sewaktu) adalah dahak dikumpulkan pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi. Diagnosis TB paru pada orang dewasa ditemukannya kuman TB (Anonim, 2007). Selain itu, pemeriksaan lain seperti foto toraks, pemeriksaan fisik, *tuberculin skin test*, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis (Crofton *et al.*, 1999).

Berdasarkan Anonim (2006) klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis pada TB paru meliputi:

1. Tuberkulosis paru batang tahan asam (BTA) positif

Sekurang-kurangnya dua dari tiga spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif. Satu spesimen dahak SPS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberkulosis. Selain itu, satu atau lebih spesimen dahak hasilnya positif setelah dari ketiga spesimen dahak SPS pada pemeriksaan sebelumnya hasilnya BTA negatif.

2. Tuberkulosis paru batang tahan asam (BTA) negatif

Kasus yang tidak memenuhi definisi pada TB paru BTA positif dengan kriteria diagnostik TB paru. BTA negatif harus meliputi paling tidak tiga spesimen dahak SPS hasilnya BTA negatif dan hasil foto toraks abnormal menunjukkan gambaran tuberkulosis.

Penyakit TBC beresiko tinggi menyerang kelompok pengidap HIV, pecandu alkohol, pasien-pasien yang mengkonsumsi kortikosteroid atau immunosupresan, pasien dengan kanker, diabetes melitus, penyakit ginjal lanjut, dan transplan atau malnutrisi (Icksan dan Renny, 2008).

Gejala utama pasien TB paru adalah batuk berdahak selama 2-3 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah yang diakibatkan pecahnya pembuluh darah, sesak nafas yang timbul akibat luasnya kerusakan paru, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, malaise, berkeringat di malam hari saat tidak ada kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan (Anonim, 2006).

2.1.1 Patogenesis tuberkulosis

Penyebaran penyakit TBC bersumber pada penderita TB BTA positif. Penularannya yaitu melalui batuk atau bersin pasien yang menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*). Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak yang berdiameter 1-5 mikron. Faktor-faktor yang mendukung terjadinya penyebaran *M. tuberculosis* antara lain kerentanan sistem imun seorang individu, konsentrasi bakteri dan banyaknya *droplet nuclei* yang dikeluarkan (Anonim^a, 2012).

Menurut Icksan dan Renny (2008) setelah terhirup di dalam tubuh, bakteri tumbuh lambat dan bertahan dalam lingkungan intraseluler dan dorman sebelum reaktivasi. Bakteri patogen ini berkumpul di bronkiolus distal atau alveolus yang letaknya sub pleural. Hal ini dikarenakan mikroorganisme ini dapat tumbuh

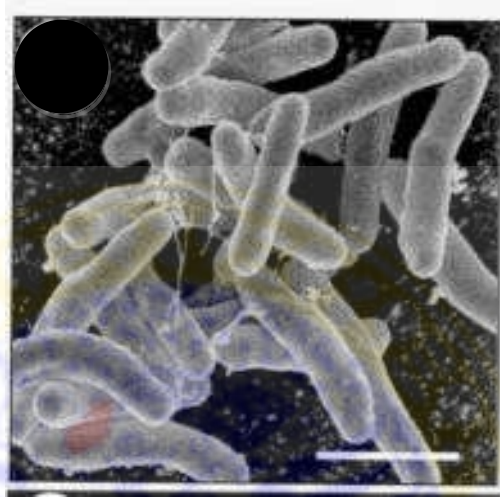
terutama di daerah tekanan O₂ tinggi. Kemudian makrofag alveolar akan bekerja memfagosit bakteri. Tetapi makrofag tidak mampu melisiskan bakteri sehingga bakteri berkembang dalam makrofag. Selanjutnya terjadi perpindahan makrofag yang berisi bakteri patogen *M. tuberculosis* menuju kelenjar getah bening regional (penyebaran limfogen) sedangkan penyebaran hematogen kuman *M. tuberculosis* akan masuk ke sirkulasi darah dan mampu menyebar ke seluruh jaringan tubuh.

Dijelaskan dalam Kresno (2000), bakteri *Mycobacterium tuberculosis* hidup di intraseluler yang mampu menghindarkan diri dari proses fagositosis dan respon imun dengan cara memproduksi molekul-molekul yang menghambat proses fusi lisosom dengan fagosom, atau substansi yang menghambat makrofag bereaksi dengan interferon atau bahkan membunuh fagosit. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* hidup dan berkembang biak dalam sitoplasma makrofag setelah difagositosis. Bakteri berupaya mencegah proses pembunuhan intraseluler dengan menghambat penggabungan lisosom dengan vakuola yang berisi mikroba, jenis bakteri ini menghambat terjadinya *respiratory burst*, atau mengelak dari perangkap fagosom sehingga ia tetap bebas dalam sitoplasma dan terhindar dari proses pembunuhan selanjutnya.

2.2 *Mycobacterium tuberculosis*

Menurut Perry *et al.* (2002), bakteri *Mycobacterium tuberculosis* tergolong bakteri patogen intraseluler berkapsul, non motil, bakteri tahan asam, berbentuk batang ramping lurus dengan ukuran 0,2-0,4 x 1-4 µm, merupakan

perpindahan antara bakteri uniseluler dan miselial. Tergolong bakteri bersifat aerob, memiliki waktu pertumbuhan yang lambat dengan waktu berkembang biak 12-18 jam (Icksan dan Renny, 2008).



Gambar 2.2 *Mycobacterium tuberculosis* pencitraan SEM (Dahl, 2005).

Penyelubung sel *Mycobacterium tuberculosis* secara garis besar dibedakan atas dua struktur besar yakni dinding sel dan kapsul (Crick *et al.*, 2003). Komponen sebagian kapsul dari *Mycobacterium tuberculosis* tersusun atas *phenolic glycolipids* (PGL). Sebagian besar polisakarida pada kapsul tersusun dari glukukan, arabinomannan (AM), oligo-polisakarida dan mannan. Glukan adalah komposisi terbanyak pada polisakarida kapsul *M. tuberculosis*, yang terhubung dengan *cytocolic* glikogen yang memiliki ukuran molekuler kecil (100 kDa) dan ikatan rantai yang pendek (Walker, 2001).

Dietrich dan Mark (2009) menjelaskan bahwa keefektifan dari bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dalam patogenesis terletak pada dinding selnya yang terdiri atas peptidoglikan, *arabino galactan* (AG), asam mikolik, glikolipid dan

polisakarida yang terdapat pada kapsul. Dinding sel mikroba ini mempunyai komposisi kaya akan lipid mencapai 60% dari berat keringnya. Komponen dinding sel terdiri atas lipoarabinomannan (LAM), AG, peptidoglikan dan *mycolate* sebagai faktor virulensi dan mengganggu respon sistem imun pada sel *host*. Torelles dan Larry (2010) juga menyatakan dinding sel *M. tuberculosis* terdiri atas biomolekul manosa termasuk manosa lipoarabinomannan (LAM), lipomannan (LM), fosfatidyl-myo-inositol mannosida (PIMs), arabinomannan, mannan dan manno-glikoprotein. Fosfatidyl-myo-inositol mannosida (PIMs), LM dan LAM yang menyatu menjadi plasma membran dan sebagai ligan untuk reseptor sel *host* dan berkontribusi terhadap patogenesis dari *M. tuberculosis*.

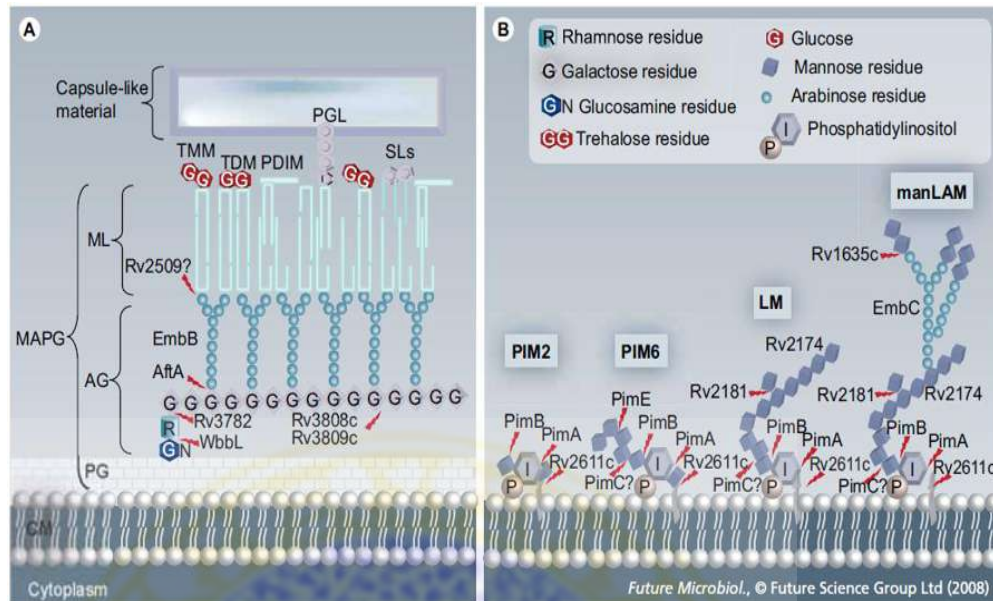
Komponen terbesar dinding sel dari Mycobacteria adalah *mycolyl*-AG-peptidoglikan yang menyusun beberapa komponen yang dihubungkan bersama. Posisi peptidoglikan berada diluar membran plasma secara kovalen terikat dengan AG yang diesterifikasi dengan asam *myolic*. Struktur inilah yang membangun barier permeabilitas hidrofobik yang mampu memberikan resistensi terhadap antibiotik (Dietrich dan Mark, 2009).

Turunan manosa pada molekul permukaan mikroba patogen menghambat fagositosis oleh makrofag yang teraktivasi dan secara potensial memberikan kemudahan dalam menginfeksi. Lipoarabinomannan (LAM) adalah komponen terbesar dinding sel dari *M. tuberculosis* yang mampu berikatan dengan molekul *Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin* (DC-SIGN) yang diekspresikan pada permukaan sel dendritik. Keberadaan DC-SIGN memiliki peranan penting untuk maturasi sel dendritik dan LAM mampu

menghambat proses ini, menurunkan produksi IL-12 dan menginduksi sel dendritik untuk mensekresikan IL-10 yang menghambat presentasi antigen, ekspresi MHC dan ekspresi reseptor. Hal ini juga didukung oleh pernyataan Torettes dan Larry (2010), keberadaan LAM sebagai kunci molekul dalam imunopatogenesis dan virulensi dari bakteri yang terekspresi pada permukaan *M. tuberculosis* dan sebagai mediasi interaksi antara *M. tuberculosis* dan fagosit. Lipoarabinomannan (LAM) adalah lipoglikan yang heterogen dengan struktur karbohidrat (D-mannan dan D-arabinan), mannosil-phosphatidil-myo-inositol (MPI) dan variasi tudung manosa. Tudung manosa ini berikatan dengan MR makrofag dan memediasi fagosit dari bakteri pada makrofag manusia. Selain itu LAM juga mampu mengurangi aktivitas makrofag dengan memodulasi negatif produksi nitrit oksida, radikal oksigen, sitokin inflamasi dan menghambat *M. tuberculosis* untuk menginduksi apoptosis dengan mengubah sinyal Ca^{2+} dan LAM yang dapat ditemukan di MHC kelas II antigen dari makrofag untuk presentasi kepada sel T.

Dietrich dan Mark (2009), dinding sel *M. tuberculosis* juga tersusun dari banyak rantai panjang asam lemak yang secara kuat menstimulasi guna respon *inflammatory* sel *host*, memacu pembentukan granuloma, meningkatkan regulasi presentasi antigen dan respon sel *Natural Killer* (NK) dan sel T. Lipoprotein 19 kDa pada *Mycobacterium tuberculosis* berinteraksi dengan APC sel *host* melalui TLR 1 / 2 hal ini menyebabkan penghambatan produksi sitokin dan mengurangi ekspresi MHC II .

Komponen biomolekul penting lainnya dari manosa pada permukaan *Mycobacterium tuberculosis* adalah LM dan PIMs yang meregulasi sitokin, oksidan dan respon sel T. Lipomannan (LM) berasosiasi dengan DC-SIGN tetapi bukan dengan MR dan mampu menginduksi apoptosis dan respon proinflamatori TLR2. Phospatidyl-myo-inositol mannosida (PIMs) terbagi menjadi dua bergantung pada jumlah manosa yang menyusunnya, PIMs rendah memiliki ujung $\alpha(1-6)$ -manosa dan berpartisipasi dalam fagositosis reseptor (CR) 3 dan juga memfasilitasi fusi dengan endosomal (Torrelles dan Larry, 2010). Penyusun dinding sel lainnya seperti arabinomannan berfungsi sebagai komponen penekan imun yang dapat mempengaruhi antigen bergantung pada makrofag yang diinduksi oleh Th_1 untuk memproduksi sitokin dan limfosit (Driessen *et al.*, 2009). *M. tuberculosis* menggunakan biomolekuler termannosilasi untuk memasuki makrofag melalui jalan mediasi reseptor dan sinyal sel sehingga berpotensi masuk dan meregulasi sejumlah sistem imun (Torrelles dan Larry, 2010).



Gambar 2.3 Penyusun selubung sel *Mycobacterium tuberculosis*. Lipomannan (LM), Phosphatidyl-myo-inositol mannosida (PIMs), Lipoarabinomannan (LAM), Membran Sel (CM), Arabinog Alactan (AG), Phenolic Glycolipids (PGL), Trehalosa monomycolate (TMM), Tetrahalose dimycolate (TDM) (Goode dan Tanya, 2008).

Karakteristik dari lipid dan dinding sel *M. tuberculosis* telah diteliti menggunakan pewarnaan negatif, mikroskop elektron, *freeze fracture*, difraksi X-ray dan *electron spin resonance spectroscopy*. Metode *freeze fracture* menunjukkan terjadi dua fraksi yaitu fraksi dalam terjadi pada membran plasmamellar dan fraksi luar terjadi pada antara asam *myolic* dengan lapisan luarnya. Kedua fraksi ini menunjukkan bahan lipid dari *tubercle bacilli* ini tersusun atas asam *myolic* (Walker, 2001).

Asam *myolic* memiliki rantai yang sangat panjang, kompleks α -alkil- β -hidroksi asam lemak, melekat secara kovalen pada dinding sel dalam bentuk trehalosa monomycolate (TMM) atau tetrahalose dimycolate (TDM) (Goode dan Tanya, 2008). Trehalosa dimycolate (TDM) telah lama diketahui terlibat dalam

patogenesis tuberkulosis, sedangkan TM sebagai prekursor dari mycolate arabinan. Asam *myolic* secara alami mampu berlekatan dengan gula lain seperti glukosa dan sebagai komponen dari mycolymannosylphosphorylheptaprenol (Myc-PL) yang mampu meningkatkan reaksi transfer gula yang mengaktivasi residu gliserol untuk pertumbuhan dinding sel (Walker, 2001). Komponen kimia dari asam *myolic* meliputi olefin, kloropopana, keton, metal eter, dan ester. Variasi struktur pada asam *myolic* inilah yang membedakan karakteristik sel, seperti permeabilitas, integritas dan patogenesis (Barry *et al.*, 1998).

2.3 Tinjauan *Coriolus versicolor*

2.3.1 Klasifikasi *Coriolus versicolor*

Klasifikasi jamur *Coriolus versicolor* menurut Arjun dan Ramesh (1982) adalah sebagai berikut:

Kingdom : Fungi
Phyllum : Basidiomycota
Clasis : Basidiomycetes
Subclasis : Homobasidiomycetes
Ordo : Polyporales
Familia : Polyporaceae
Genus : *Coriolus*
Spesies : *Coriolus versicolor* L.



Gambar 2.4 *Coriolus versicolor*

2.3.2 Deskripsi *Coriolus versicolor*

Jamur ini tumbuh dengan tumpang tindih dalam lapisan untuk membentuk massa jauh lebih besar, berbuah majemuk dengan ketebalan 1-3 mm dan tidak berbau khas atau rasa (Anonim^b, 2012). Tubuh buah berukuran 3-5 cm, tipis dan bertekstur keras. Memiliki spora berwarna putih dengan ukuran (4-6 x 2-2,5 μm). *Coriolus versicolor* merupakan jamur yang memiliki tepi bergelombang dan zona warna yang konsentris meliputi warna coklat, kuning, abu-abu, kehijauan atau hitam. *Coriolus versicolor* bersifat aerob obligat banyak ditemukan di batang kayu mati dan cabang pohon yang rapuh. Jamur ini mempunyai banyak nama lain yang digunakan dalam literatur antara lain *Yin-Zhi* (Cina) dan *Kawaratake* (Jepang) (Cui dan Chisti, 2003).

2.3.3 Kandungan dan manfaat *Coriolus versicolor*

Polisakarida krestin adalah campuran polisakarida dimana protein-protein penyusunnya berikatan secara kovalen (Cui dan Chisti, 2003). Polikasarida ekstrak jamur *Coriolus versicolor* dengan pelarut akuades diperkirakan

mengandung 62% polisakarida dan 38% protein. Penyusun PSK terdiri dari ikatan α -1,4 dan β -1,3 glikosidik pada rantai polisakaridanya dan mempunyai berat molekul 100 kDa. Rantai samping β (1-6) terikat dengan polipeptida melalui ikatan O- atau N-glikosidik (Hendritomo, 2010).

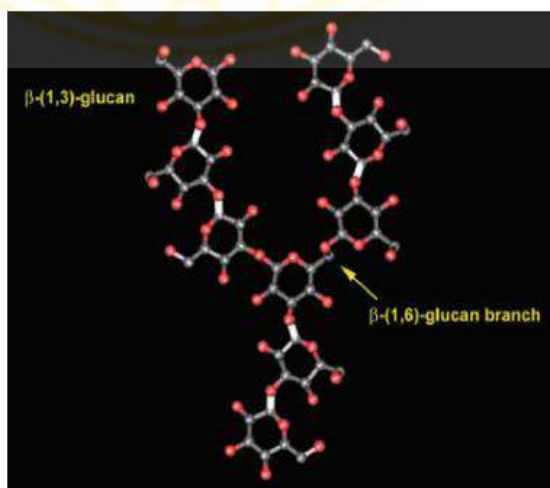
Polisakarida krestin merupakan serbuk berwarna coklat larut dan stabil dalam air panas tetapi tidak dapat larut pada metanol, piridin, kloroform, benzen dan hexan. Komposisi polisakarida krestin *Coriolus versicolor* yang telah dilaporkan Cui dan Chisti (2003) terdiri atas oksigen 47,5 %, karbon 40,5 %, hidrogen 6,2 % dan nitrogen 5,2 %. Serbuk ekstrak *Coriolus versicolor* terdiri atas 34-35 % karbohidrat terlarut (91-93 % β -glukan), 28-35 % protein, gula dan asam amino yang terbanyak adalah asam aspartat dan asam glutamat. Sedangkan D-glukosa adalah monosakarida yang terbanyak. Polisakarida krestin tersusun atas fukosa, galaktosa, manosa dan xilosa. Polisakarida krestin dari *C. versicolor* juga telah terkenal resisten terhadap reaksi enzimatik proteolisis. Ooi dan Fang (2000) juga menambahkan bahwa polisakarida krestin ekstrak *Coriolus versicolor* mengandung asam amino netral seperti valin dan leusin, tetapi asam amino lisin dan arginin yang hanya terpresentasikan dalam jumlah yang sedikit.

Dilaporkan oleh Medina *et al.*, (2008), PSK telah digunakan sebagai agen penyembuhan kanker di Asia selama 30 tahun. Polisakarida krestin juga berfungsi untuk meningkatkan aktivasi leukosit dan respon melalui regulasi sitokin, *Natural Killer* (NK) dan aktivasi *Lymphocyte Killer* (LK). Hal ini juga didukung dengan pernyataan Cui dan Chisti (2003) bahwa aktivitas fisiologis dari PSK *Coriolus versicolor* antara lain mampu menginduksi produksi IL-6, IFN, Ig-G, makrofag

dan limfosit T serta sebagai penekan imun dari kemoterapi, radioterapi, dan transfusi darah serta inhibisi proliferasi dari berbagai jenis tumor dengan menginduksi produksi dari *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase*, menambah nafsu makan dan memperbaiki fungsi hati.

Penelitian yang dilakukan Lue *et al.* (2011) dalam Guggenheim *et al.* (2014) juga melaporkan bahwa pemberian polisakarida krestin dengan dosis 1-100 mg/mL mampu memodulasi peningkatan Th₁ meliputi sitokin IL-12, TNF- α , IFN- γ , dan IL-12p40 baik dalam model *in vivo* maupun *in vitro* sehingga mampu mengaktivasi sel NK dan fagositosis.

Senyawa aktif yang terkandung polisakarida jamur *Coriolus versicolor* adalah β -glukan (1-3) D (1-6) yang telah terbukti dapat membantu sistem imun dalam melindungi tubuh dari serangan penyakit, menurunkan kolesterol darah, dan membantu dalam penyembuhan luka. Polisakarida dengan ikatan β (betha) dapat meningkatkan jumlah dan fungsi makrofag, sel NK dan sel T pada modulasi imunitas (Hendritomo, 2010).

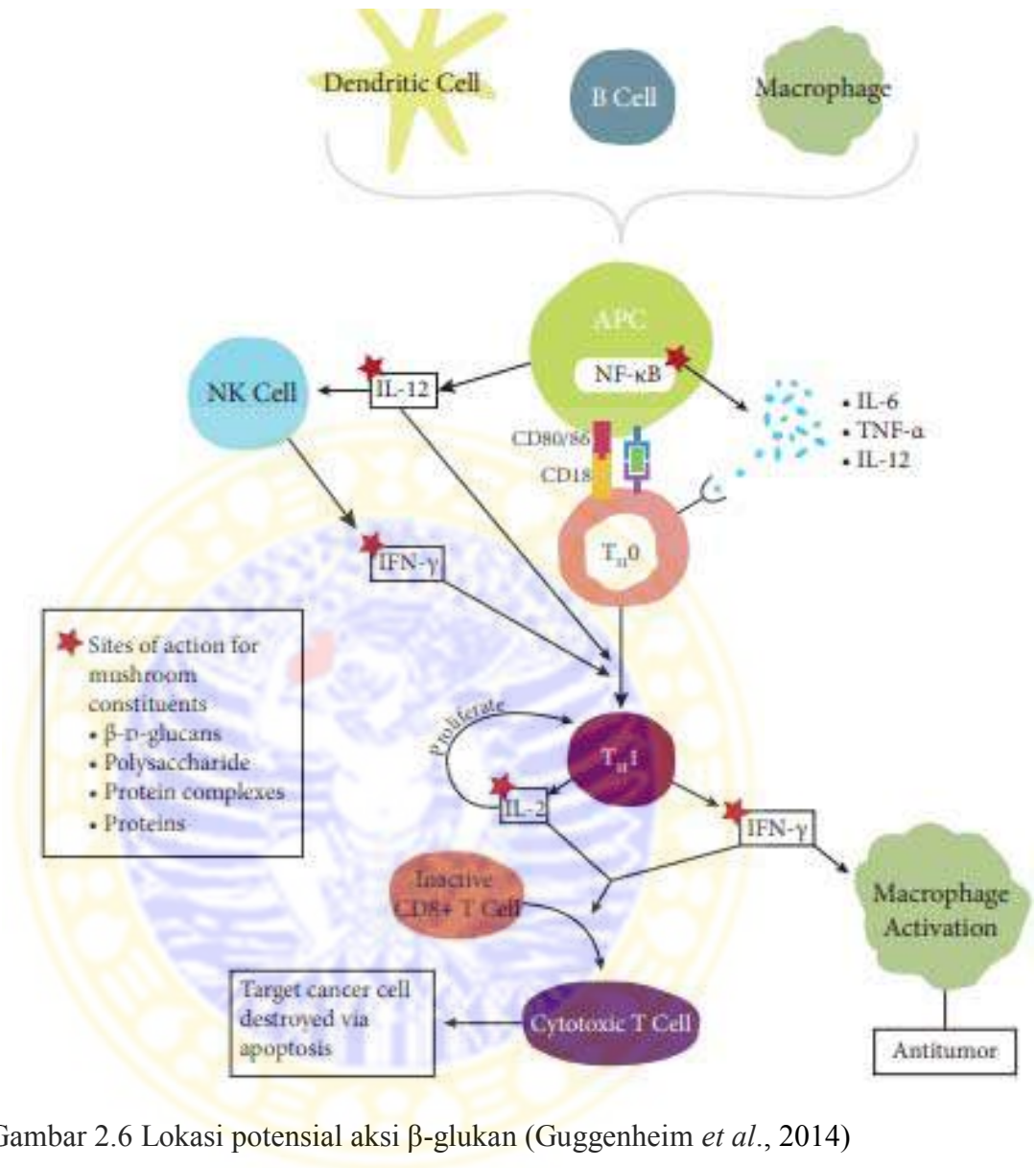


Gambar 2.5 Struktur β -glukan (Goodridge *et al.*, 2009)

Pertama kalinya β -glukan diketahui mampu menginduksi hemopoiesis dan meningkatkan imunitas melalui resistensinya terhadap infeksi. Beta glukan bagian dari polisakarida dengan glukosa sebagai komponen strukturalnya yang diikat oleh β -glikosidik. Sumber dari β -glukan dapat dijumpai pada variasi spesies jamur dan rumput laut. Glukan adalah kelompok polimer glukosa heterogenus yang terdiri dari rantai $\beta(1,3)$ β -D-*glucopyranosyl* dengan rantai samping $\beta(1,6)$ yang distribusi dan panjangnya bervariasi. Beta glukan yang diperoleh dari sumber berbeda juga memiliki struktur yang berbeda (Meena *et al.*, 2013).

Guo *et al.* (2012) menyatakan bahwa β -glukan dapat dikenali oleh banyak sel efektor, meliputi monosit, makrofag, sel dendritik, sel *Natural Killer* dan neutrofil. Peran imunomodulator pada β -glukan melibatkan respon imun bawaan dan adaptif, serta meningkatkan opsonin dan non-opsonin fagositosis dan membangkitkan *cascade* dari pelepasan sitokin. Mekanisme aksi dari β -1,3/1,6-glukan menurut Meena *et al.* (2013) menyatakan bahwa ketika reseptor β -glukan berikatan dengan β -1,3/1,6 glukan semua fungsi imun akan teraktivasi, meliputi fagositosis dan pelepasan beberapa sitokin. Dalam sistem imun bahan aktif ini berhubungan dengan reseptor utama antara lain (1) *3 Component Receptor* (3CR) yang tergolong keluarga β_2 -integrin yang tersusun atas CD11 dan asosiasi non kovalen CD18 yang mampu mengekspresikan tinggi neutrofil, monosit, dan sel *Natural Killer* (NK). Selain itu CR3 juga berikatan dengan komponen iC3b dan sebagai reseptor utama yang bertanggung jawab untuk fagositosis dari komponen partikel opsonin (Goodridge *et al.*, 2009) (2) *lactosylceramide* yang mampu menginduksi makrofag anti-inflammatory protein (MIP)-2 dan aktivasi NF κ B

yang meningkatkan *antimicrobial*, (3) Dectin-1 berasosiasi dengan TLR2 mengaktifasi respon makrofag *proinflammatory* untuk infeksi yang disebabkan oleh mikroba. Hal ini juga didukung oleh pernyataan Goodridge *et al.* (2009), bahwa Dectin-1 berkontribusi dalam respon neutrofil, dendritik sel, produksi sitokin dan mengkoordinasi aktivasi sel imun lainnya (4) *Toll Like Receptor* (TLR) yang memiliki kemampuan mendeteksi adanya bakteri pada permukaan sel atau pada endosom dan respon peptidoglikan untuk LPS, (5) *Scavenger Receptor* (SR) meliputi SR-A, SR-B dan SR-C sebagai reseptor non-opsonin yang menunjukkan mampu berikatan dengan anionik dari β -glukan. Guo *et al.* (2012) juga menambahkan *Scavenger Receptor A* (SR-A) berfungsi untuk adesi sel, internalisasi ligan, fagositosis bakteri dan apoptosis sel serta endositosis dari LDL modifikasi.



Gambar 2.6 Lokasi potensial aksi β -glukan (Guggenheim *et al.*, 2014)

2.4 Sistem Imun

Definisi imunitas mencakup semua mekanisme fisiologi yang membantu mengenal benda-benda asing yang masuk dalam tubuh, untuk menetralkan, menyisihkan atau memetabolisasi benda asing tersebut dengan atau tanpa kerusakan pada jaringan tubuh (Bellanti, 1993).

Pertahanan sistem imun memiliki kemampuan dalam membedakan bahan asing untuk melindungi *host* dari invasi dan infeksi. Sistem imun terdiri atas sistem imun bawaan (*innate*) dan adaptif. Sistem imun bawaan merupakan pertahanan pertama pada *host* relatif bekerja cepat, non spesifik, dan tidak memiliki substansi *memory* untuk benda asing. Sistem imun adaptif lebih kompleks dari sistem imun bawaan. Sistem imun adaptif memiliki kemampuan memerangi antigen secara kuat, dapat mengingat antigen, memiliki kemampuan secara cepat dan efisien ketika antigen yang sama menginvasi sel *host* kembali. Kerja dari sistem bawaan dan adaptif ini tidak terpisah (Guo *et al.*, 2012).

Baratawidjaja (2004) menjelaskan sistem imun non-spesifik meliputi pertahanan fisik atau mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral (komplemen, interferon, *C-reactive protein* (CRP) dan kolektin), dan pertahanan seluler (fagosit, makrofag, sel NK dan sel mast). Sedangkan sistem imun spesifik menyangkut sistem imun spesifik humoral dan seluler, dengan molekul penting antibodi, sitokin, mediator dan molekul adesi.

Imunitas terhadap bakteri intraseluler baik dalam monosit ataupun makrofag, tubuh akan mengaktifkan imun non-spesifik yakni fagosit dan sel NK. Sedangkan imunitas spesifik berupa imunitas seluler yaitu aktivasi makrofag oleh $CD4^+$ Th_1 yang memproduksi $IFN-\gamma$ mampu memacu pembunuhan mikroba dan lisis sel terinfeksi oleh $CD8^+$ (Baratawidjaja, 2004).

2.5 Sitokin

Pada reaksi imunologik atau reaksi inflamasi banyak substansi yang serupa hormon yang dilepaskan oleh limfosit B dan T maupun oleh sel-sel lain yang berfungsi sebagai sinyal intraseluler yang mengatur respons inflamasi lokal maupun sistemik terhadap rangsangan dari luar. Substansi tersebut secara umum disebut dengan sitokin (Kresno, 2000).

Menurut Baratawidjaja (2004), sitokin memiliki ciri-ciri yaitu sekresinya terjadi secara cepat dan singkat, tidak disimpan sebagai molekul *performed*. Hal ini dikarenakan sekresi sitokin diatur ketat oleh adanya bahan asing. Kedua, sitokin sering berpengaruh terhadap sintesis dan efek sitokin yang lain. Ketiga, efek sitokin terjadi melalui ikatan dengan reseptornya pada sel sasaran. Ciri keempat yaitu respon seluler terhadap kebanyakan sitokin terdiri dari perubahan ekspresi gen terhadap sel sasaran yang menimbulkan ekspresi fungsi baru dan terkadang proliferasi sel sasaran.

Protein kecil pembawa pesan kimiawi ini memiliki kerja layaknya hormon berperan baik pada imunitas spesifik dan imunitas non-spesifik. Secara umum sitokin memberikan efek langsung yaitu mempunyai lebih dari satu efek terhadap berbagai jenis sel (pleotropi), autoregulasi, dan fungsi parakrin. Sedangkan efek tidak langsung yaitu mencangkup sistem kerja antagonis dan sinergis. Sitokin aktif dengan kadar yang sangat rendah (10^{-10} - 10^{-15} mol/L). Fungsi sitokin antara lain pada hematopoesis yaitu berperan dalam *Granulocyte-Monocyte CSF* (GM-CSF), *Granulocyte CSF* (G-CSF) dan *Monocyte CSF* (M-

CSF), sitokin pada imunitas non-spesifik meliputi TNF, IL-1, kemokin, IL-12, IFN- α , IFN- β , IL-10, IL-6, IL-15, dan IL-18. Sedangkan fungsi sitokin pada imunitas spesifik meliputi IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TGF- β , Limfotoksin, dan IL-13 (Bratawidjaja, 2004).

2.6 Interleukin-10

Interleukin-10 memiliki peran penting dalam mengaktifasi regulasi sel limfoid dan mieloid. Interleukin-10 merupakan sitokin multifungsional yang mampu menghambat aktivasi dan fungsi dari sel T, monosit, sel dendritik dan makrofag untuk mensekresikan sitokin dan menstimulasi sel *Natural Killer* (NK). IL-10 menginduksi respons inflamasi dan meregulasi diferensiasi dari sel B, sel mast, granulosit, sel endotelial dan T *helper*. Interleukin-10 memegang peranan penting dalam diferensiasi dan fungsi regulasi sel T yang mana sebagai pengontrol terhadap respons imun dan toleran *in vivo* (Julius dan Robert, 2004).

Remick dan Jon (1997), menjelaskan IL-10 tersusun atas dua ikatan disulfida *intrachain* yang memiliki sistein ke lima yang tetap berpasangan. Reduksi dari ikatan disulfida ini mampu meniadakan aktivitas sitokin. Gen IL-10 terdapat pada kromosom 1, berukuran 18 kDa polipeptida yang tidak terglykosilasi. Sumber dari IL-10 antara lain diekspresikan oleh CD4⁺ Th₂, keratinosit, dan monosit. Aktivitas biologi dari IL-10 pada makrofag yaitu mampu menghambat sintesis banyak sitokin dan kemokin yang secara normal diinduksi di manusia dan makrofag oleh stimulasi lipopolisakarida (LPS).

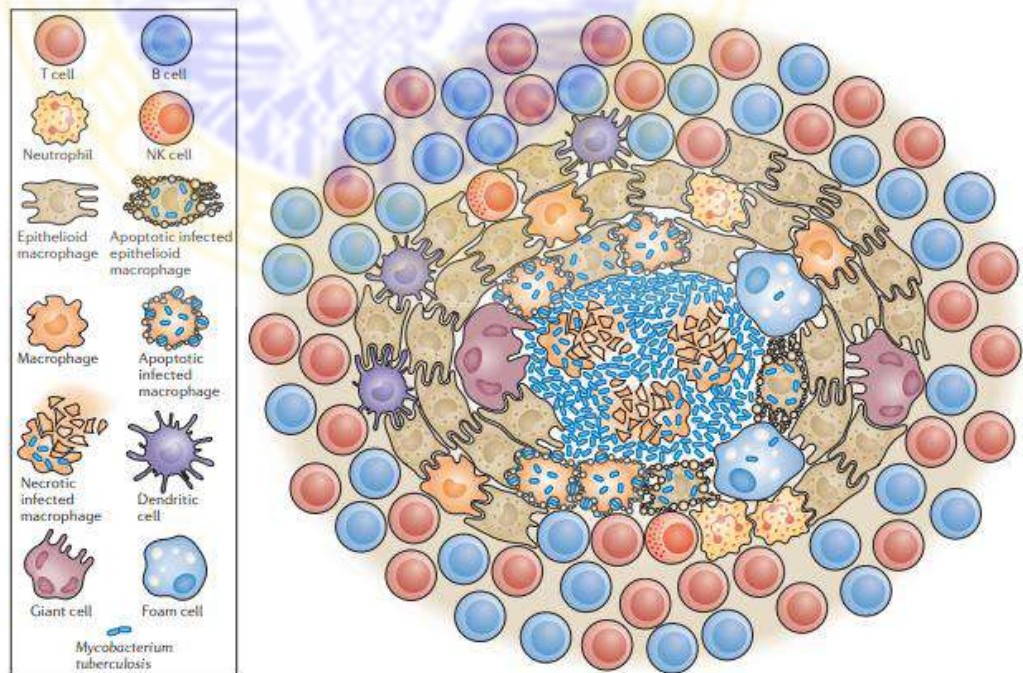
Interleukin-10 juga menghambat aktivitas *microbicidal* makrofag dengan jalan menghambat interferon- γ (IFN- γ) diinduksi *nitric oxide synthase* yang memproduksi reaktif nitrogen (NO) dan reaktif oksigen (H_2O_2) intermediet, yang terlibat dalam mekanisme kemampuan makrofag untuk membunuh. Ini adalah efek secara tidak langsung, ketika IL-10 menghambat produksi NO dikarenakan sebagian pemblokiran produksi endogen TNF- α yang diperlukan sebagai kofaktor untuk produksi NO. Interleukin-10 juga berpengaruh pada hematopoiesis yang memiliki kontribusi kemampuan untuk merangsang perkembangan dari banyak tipe sel progenitor, meliputi stem sel, megakariosit, *precursor* sel mast, dan *precursor* fetal *bone marrow* sel B. Selain itu pengaruh IL-10 pada sel B yaitu sebagai kofaktor untuk pertumbuhan dan proliferasi dari sel B. Interleukin-10 merangsang peningkatan proliferasi dan sekresi IgM, Ig A, IgI dan IgG3. Meskipun IL-10 dikenal sebagai inhibitor, namun IL-10 mampu menstimulasi kinerja Th₂ yang meliputi limfosit B, IL-2, IL-4. Pengaruh IL-10 secara biologi dimediasi oleh interaksi dengan reseptor permukaan sel. (Remick dan Jon, 1997).

2.7 Patologi Organ Paru Akibat Paparan *Mycobacterium tuberculosis*

Strategi mikroba intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis* mengembangkan berbagai strategi untuk menghindari eliminasi oleh fagosit yakni mencegah pembentukan fagosom. Mikroorganisme yang resisten terhadap fagosit ditelan oleh makrofag dengan terbentuknya granuloma melalui bantuan Th₁. Sel Th₁ berhubungan dengan tuberkulosis dikarenakan sitokin Th₁ mengaktifkan

makrofag, menimbulkan terbentuknya granuloma yang banyak ditemukan kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Sel Th₁ spesifik diaktifkan oleh kompleks peptida MHC dan melepas sitokin yang bersifat kemotatik untuk berbagai sel. Keberadaan IFN- γ mengaktifkan makrofag di jaringan. Dalam bentuk hipersensivitas lambat, terjadi susunan sel terorganisir yang spesifik dengan sel T di perifer dan mengaktifkan makrofag yang ada di dalam granuloma dan menimbulkan kerusakan jaringan (Baratawidjaja, 2004).

Granuloma sebagian besar tersusun atas makrofag, sel epiteloid (diferensiasi makrofag) dan sel raksasa multi nukleus (sel raksasa Langhans) dan dikelilingi oleh limfosit T. Struktur granuloma dibentuk oleh epiteloid makrofag yang melingkupi daerah sel nekrosis dengan lingkaran limfosit tipe sel T dan B (Miranda *et al.*, 2012), lihat Gambar 2.7.

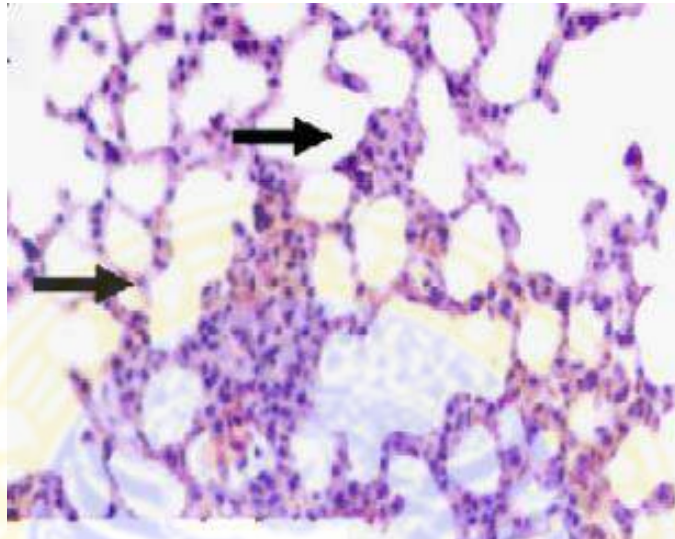


Gambar 2.7 Struktur dan unsur pokok dari granuloma tuberkulosis (Ramakrishnan, 2012)

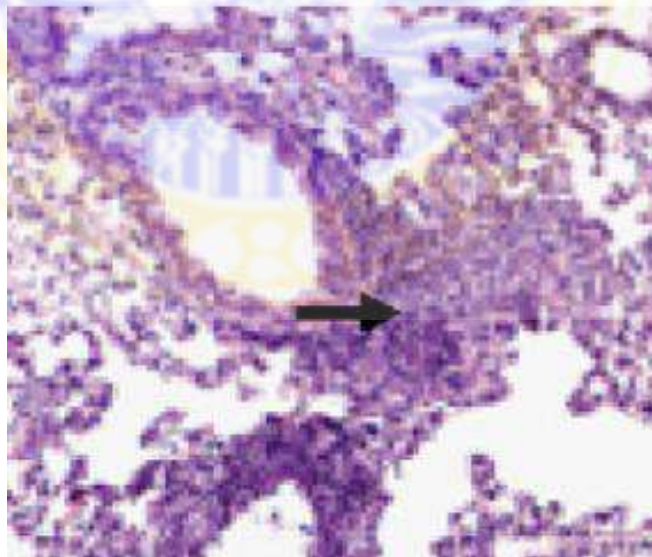
Epiteloid makrofag memiliki reseptor imun bawaan yang bervariasi pada membrannya (reseptor opsonisasi, *Scavenger Receptor*, Dectin-1, DC-SIGN, TLR dan NODs), memfagositosis bakteri dengan mensekresikan berbagai macam sitokin. Keberadaan sel raksasa Langhans merupakan karakteristik tuberkulosis. Pada granuloma kehadiran sel T 60-70% adalah CD4⁺, 15-30% adalah CD8⁺ α/β sel T, dan hanya 2% adalah keberadaan dari γ/δ sel T. Sedangkan keberadaan limfosit B pada granuloma hanya sekitar 1-10% (Miranda *et al.*, 2012).

Gambaran secara histologis pada organ paru yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis*, pada umumnya menunjukkan keberadaan granuloma dan sel raksasa Langhans sebagai batas patogenesis. Selain itu, Kauffman dan Anca (2013) menambahkan bahwa akibat paparan mikrobial seperti *Mycobacterium tuberculosis* mampu meregulasi terjadinya proses inflamasi. Bakteri patogen ini mampu membuat sel-sel imun berkumpul pada paru yang terpapar dan memproduksi berbagai macam sitokin proinflamasi. Hal ini diperkuat oleh pertanyaan Szeliga *et al.* (2008) peradangan yang terjadi pada menciit yang terpapar *Mycobacterium tuberculosis* yaitu terinfiltrasinya sel-sel radang pada daerah bronkiolus (peribronkiolitis), pembuluh darah (perivaskulitis) dan dinding alveolus (alveolitis). Sel-sel yang berpartisipasi dalam reaksi inflamasi dinamakan sel inflamasi atau komponen seluler inflamasi. Beberapa diantaranya berupa residen di dalam jaringan normal seperti sel mast dan makrofag. Sedangkan yang lain berada dalam sirkulasi dan baru akan memasuki jaringan apabila terdapat respons inflamasi contohnya limfosit, neutrofil, eosinofil dan basofil (Ma'at, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Szeliga dan kolegan

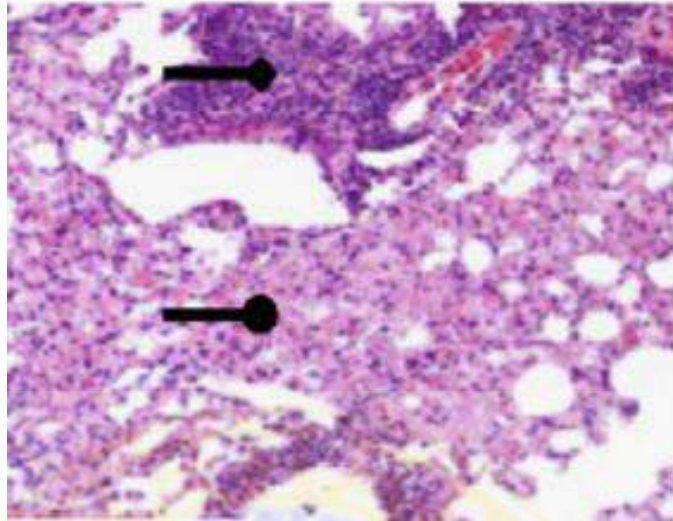
(2008) diperoleh gambaran histologis kerusakan paru berupa terbentuknya granuloma, peribronkiolitis, perivaskulitis dan alveolitis dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* pada gambar di bawah ini:



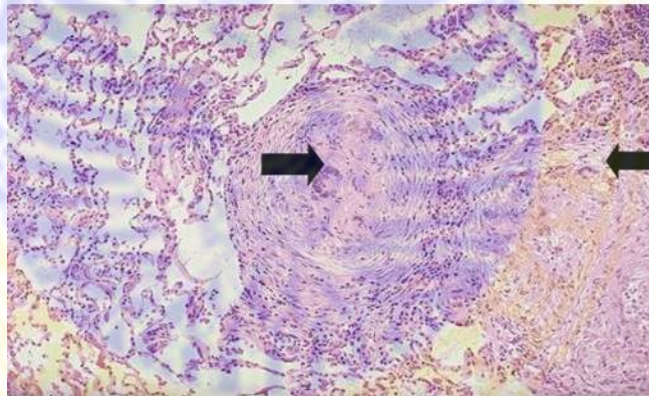
Gambar 2.8 Alveolitis, ditunjuk anak panah berwarna hitam (Szeliga *et al.*, 2008).



Gambar 2.9 Peribronkiolitis, ditunjuk anak panah berwarna hitam (Szeliga *et al.*, 2008).



Gambar 2.10 Perivaskulitis, ditunjuk anak panah berbentuk belah ketupat berwarna hitam (Szeliga *et al.*, 2008).



Gambar 2.11 Granuloma, ditunjuk anak panah berbentuk berwarna hitam (Szeliga *et al.*, 2008).