

Vol. 19, No. 1 November 2012

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF

Clinical Pathology and Medical Laboratory

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 1	Hal. 1-64	Surabaya November 2012	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-----------	---------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013

(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Prihatini

Wakil Ketua:

Maimun Z. Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosunhardjo, Rahayuningsih Dharma

Penyunting Pelaksana:

Yuli Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto, Jusak Nugraha, Endang Retnowati,
Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,- /tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,
Bank Mandiri KCP SBY PDAM
No AC: 142-00-1079020-1**

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Jl. Majend. Prof. Dr Moestopo 6-8 Surabaya.
Telp/Fax (031) 5042113, 085-790298772 Email: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Cryptosporidiosis Paru di HIV dan AIDS (<i>Pulmonary Cryptosporidiosis in HIV and AIDS</i>) JS. Hutagalung, R. Heru Prasetyo, Erwin Astha Triyono	1-4
Bakteri Aerob dan Uji Kepekaan Antimikroba (<i>Aerob Bacteria and Antimicrobial Susceptibility</i>) Erviani Zuhriah, Nurhayana Sennang, Darmawaty ER	5-8
Volume Plasma dan Faktor VIII dalam Kriopresipitat (<i>Plasma Volume and Factor VIII in Cryoprecipitated</i>) Dian Widyaningrum, Purwanto AP, Julia Setyati	9-13
Perbandingan Pemeriksaan Trigliserida Metode Glycerol Blanking dan Non Glycerol Blanking pada Sirosis Hepatis (<i>Comparison Measurement of Triglycerides Glycerol Blanking and Non Glycerol Blanking Method in Liver Cirrhosis</i>) Sri Widyaningsih, Leonita Anniwati, Juli Soemarsono	14-18
Residu Leukosit dalam Thrombocyte Concentrate (<i>The Residue of Leukocyte in Thrombocyte Concentrate</i>) Nurmalia PS, Purwanto AP, Julia S	19-23
Kepekaan Antimikroba Kultur Darah di Sepsis Neonatal (<i>Antimicrobial Sensitivity of Blood Culture in Neonatal Sepsis</i>) Tajuddin Noor, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	24-29
Angka Banding Netrofil/Limfosit Apendisitis Akut (<i>Neutrophils Lymphocyte Ratio in Acute Appendicitis</i>) Yanty Tandirogang, Uleng Bahrin, Mutmainnah	30-33
Kunyit Putih dan Buah Mengkudu sebagai Hepatoprotektor Terkait Karbontetraklorida (<i>Curcuma zedoaria and Morinda citrifolia as Hepatoprotector Against Carbontetrachloride</i>) Suprpto Ma'at	34-36
Mean Platelet Volume di Strok (<i>Mean Platelet Volume in Stroke</i>) Besse Rosmiati, Sulina Y Wibawa, Darmawaty ER	37-40
Distribusi Serotipe Dengue di Surabaya Tahun 2012 (<i>Dengue Serotype Distribution in Surabaya in ihe Year 2012</i>) Aryati, Puspa Wardhani, Benediktus Yohan, Eduardus Bimo Aksono H, R. Tedjo Sasmono	41-44

TELAAH PUSTAKA

<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Sistem Imun Alamiah Terkait Penerimaannya (<i>M. tuberculosis in Innate Immunity Associated with the Receptors</i>) Jusak Nugraha	45-50
--	-------

LAPORAN KASUS

Kanker Ovarium Disgerminoma
(Ovarian Dysgerminomas Cancer)

Hegaria Rahmawati, Darmawaty ER, Ruland DN Pakasi 51–55

MANAJEMEN LABORATORIUM

Sistem Informasi dalam Pelayanan Laboratorium
(*Information System in Laboratory Services*)

Benuriadi, Osman Sianipar, Guardian Yoki Sanjaya 56–62

INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU..... 63–64

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 1 November 2012

Jusak Nugraha, FM. Judajana, Juli Kumalawati, Endang Retnowati, Riadi Wirawan,
Osman Sianipar, AAG Sudewa Djelantik, Adi Koesoma Aman

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS SISTEM IMUN ALAMIAH TERKAIT PENERIMANYA

(M.tuberculosis in innate immunity associated with the receptors)

Jusak Nugraha

ABSTRACT

Various attempt to investigate immune response towards tuberculosis has been done in order to eradicate or to make vaccination against tuberculosis (TB) effectively. Recently it is known that innate immunity has an important role in immunity to TB despite adaptive immune response, because it was proved that adaptive immune response alone was not sufficient to eradicate this microorganism thoroughly and completely in patient's body. After Toll-Like Receptor (TLR) was found in the end of the 20th century, many progresses has been obtained in understanding about the activation of this innate immune response. But it is still needed to understand more deeply in the immune response to *M. tuberculosis* to lead the development of therapy or vaccination that bring into more precise target. The activation through TLR by parts of *Mycobacterium* induce cytoplasm protein adaptor MyD88 (Myeloid Differentiation factor 88). MyD88 has the function to activate NF- κ B and secrete pro-inflammatory cytokine such as TNF- α , IL-6, IL-12. Involvement of MyD88 is not solely dependent of TLR2 receptor and there are another pathways to induce protective function of immunocompetent cells in TB.

Key words: Innate immunity, *mycobacterium tuberculosis*, TLR

ABSTRAK

Berbagai upaya untuk mempelajari respons imun terhadap tuberkulosis telah dilakukan dalam rangka memusnahkan penyakit maupun pembuatan vaksin tuberkulosis (TB) yang tepatguna. Kedua sistem imun, baik alami maupun adaptif berperan untuk melawan kuman TB masuk. Sistem imun yang adaptif telah banyak dipelajari pada perjalanan penyakit TB yang terutama diperankan terkait sel. Namun, akhir-akhir ini diketahui bahwa respons imun alami juga memegang peranan penting untuk imunitas terhadap TB, selain respons imun yang adaptif tersebut. Hal tersebut terbukti dalam respons imun yang adaptif saja tidaklah cukup untuk memusnahkan kuman secara menyeluruh dan lengkap di dalam tubuh pasien. Setelah ditemukan *Toll-Like Receptor* (TLR) pada akhir abad 20, banyak kemajuan yang didapat pada pemahaman aktivasi imunitas alami ini. Namun, masih perlu ada pemahaman yang lebih mendalam terhadap respons imun *M.tuberculosis* untuk mengarahkan perkembangan ke arah pengobatan maupun vaksinasi agar mendapatkan sasaran yang tepat. Aktivasi melalui TLR oleh bagian mikobakteri mengimbas protein adaptor sitoplasmik MyD88 (*Myeloid differentiation factor 88*). Fungsi MyD-88 akan mengaktifasi NF- κ B dan mensekresi sitokin pro inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-12. Pembentukan MyD88 tidak banyak bergantung kepada reseptor TLR2 dan bahkan ada jalur lain yang dapat mengimbas fungsi perlindungan sel yang imunokompeten di TB.

Kata kunci: Imunitas alami, *mycobacterium tuberculosis*, TLR

PENDAHULUAN

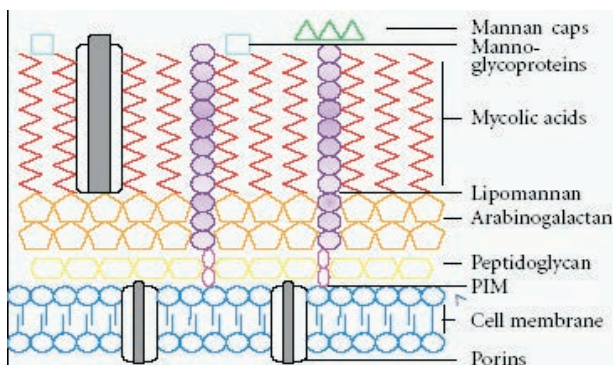
Kepentingan peran respons imun alami sebagai hal yang memulai *M.tuberculosis* masuk ke dalam tubuh, yaitu berupa pengenalan PAMP (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*) oleh reseptor di permukaan makrofag. Pola tersebut terdapat banyak di dinding *M.tuberculosis*. Hasil akhir respons imun yang tepat guna berhubungan dengan jalur awal peran respons imun yang alami. Hal tersebut dimulai dari reseptor

yang mengenali *M.tuberculosis*, jalur aktivasi antar dan dalam sel, dan penyajian antigen oleh APC yang professional.¹ Semua faktor tersebut di atas berperan dan timbul untuk respons imun yang adaptif dan melindungi.² Pembahasan berbagai macam reseptor yang berperan respons alami penting untuk TB ini, sehingga dapat mengupayakan hal yang dilakukan lebih fokus secara khusus dan mengarahkan respons imun agar dapat bersifat lebih berdayaguna dan tepatguna.

PEMBAHASAN

Mekanisme pengenalan mikobakteria oleh sel inang (host)

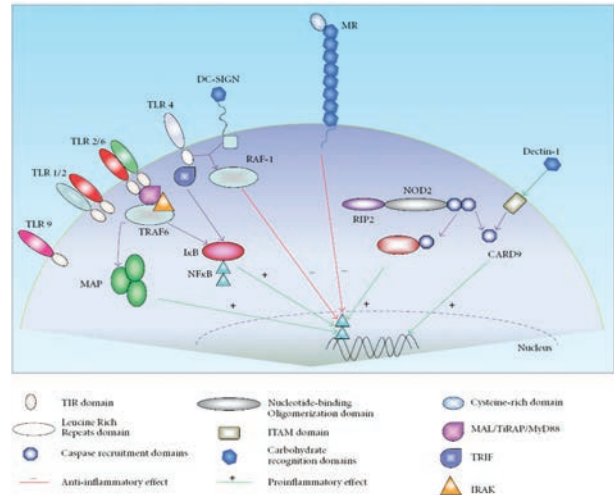
Sistem imun alami dimulai dari peran pengenalan oleh TLR dan reseptor yang lain terhadap molekul ligan yang terdapat di *M.tuberculosis*, dilanjutkan oleh jalur pengisyratan dan tindakan yang lain untuk penyajian antigen TB di makrofag dan sel dendritik. *M.tuberculosis* merupakan penyakit di dalam sel yang tumbuh lambat dan bertahan hidup dalam makrofag inang. Di dalam makrofag alveoli, *M.tb* terutama dikenali oleh TLR2.³ Dinding bakteri ini mengandung asam mikolik hidrofobik dan merangsang hasil Interleukin -10 dan menghambat hasil TNF- α dan IL-12 oleh sel dendritik atau monosit.^{4,5} Lapisan luar juga mengandung *glycolipids like (mannose-capped) lipomannan, mannoglycoproteins*. Lihat gambar 1.⁶ Tahap pengenalan *Mycobacterium tuberculosis* dapat dibagi menjadi dua, yaitu: 1. fokus ke PRRs (*Pattern recognition receptor*) dalam pengenalan PAMPs (*Pathogen-Associated Molecular Pattern*) yang khas dari Mikobakterium, mengimbas isyarat dalam sel untuk menghasilkan sitokin dan mengawali respons imun adaptif. 2. Reseptor makrofag untuk fagositosis *M. tuberculosis* yang terdiri dari reseptor komplemen (CR1, CR3, CR4), reseptor manosa, dan *scavenger receptors*.⁷ Pola reseptor pengenalan mikobakterium dan *downstream signaling pathway* digambarkan secara skematis di gambar 2. Mikobakterium dapat dikenali melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) yang berbeda-beda di inang. reseptor dalam sel maupun luar sel keduanya ikut terlibat dalam pengerjaan ini.



Gambar 1. Susunan dinding *M.tuberculosis*. Skematik komponen utama dinding sel dan sebaran setiap komponen. (dikutip dari Kleinnijenhuis)⁶

Setelah mengenali mikobakterium, kaskade isyarat dalam sel diaktivasi dengan penunjukkan aktivasi NF- κ B. Sesudah pensyalinan, terjadi imbasan hasil kemokin dan sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Jenis kaskade isyarat yang terimbas bergantung dengan jenis PRR yang mengenali komponen *M.tb*.^{5,6}

Ada dua kelompok reseptor membran TLR yang berbagi dalam: Kelompok TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10, TLR11, TLR12 dan TLR13 yang merupakan khas TLR di permukaan sel; Kelompok TLR3, TLR7 dan TLR9 yang dijumpai terutama di membran endosome. Aktivasi TLR tersebut memicu penunjukkan berbagai sitokin seperti: IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-16 dan TNF- α .



Gambar 2. Berbagai reseptor (PRR) pada pengenalan *M.tb* dan jalur isyaratnya (dikutip dari Kleinnijenhuis)⁶

Secara umum kaskade aktivasi TLR akan menggiatkan efektor sitokin sebagai berikut: IL-12; yang menggiatkan Th1, mengarah ke *cell-mediated immunity*, berfungsi untuk menyerang penyakit dalam sel; IL-23; yang menggiatkan Th17, mengarah ke sitokin pro-inflamasi; berfungsi untuk menyerang bakteri luar sel; IL-4; yang menggiatkan Th2, membantu menghasilkan antibodi sel B.

Ada empat (4) macam anggota *family* PRR: TLR (*Toll-like receptor*); NOD-like receptor (NLR); RIG-like receptor (RLR); *C-type lectin receptors*.

Tempat TLR dan *C-type lectin* berada di membran sel (plasma), endosom atau fagosom. Tempat NLR dan RLR berada di dalam sel.⁶

Pengenalan komponen mikobakteri oleh *Toll-like Receptors* (TLRs)

TLR yang terlibat dalam pengenalan *M. tb* yaitu TLR2, TLR4, TLR9. TLR2 membentuk heterodimer dengan TLR1 atau TLR6. Heterodimer tersebut berperan dalam pengenalan glikolipid dinding sel mikobakterium seperti LAM, LM, glikoprotein 38-kDa, dan glikoprotein 19-kDa. Pengenalan *phosphatidylinositol mannoside* dilakukan oleh PIM, pengenalan *tricacyl lipoprotein* diperankan oleh heterodimer TLR2/TLR1 dan pengenalan *diacylated*

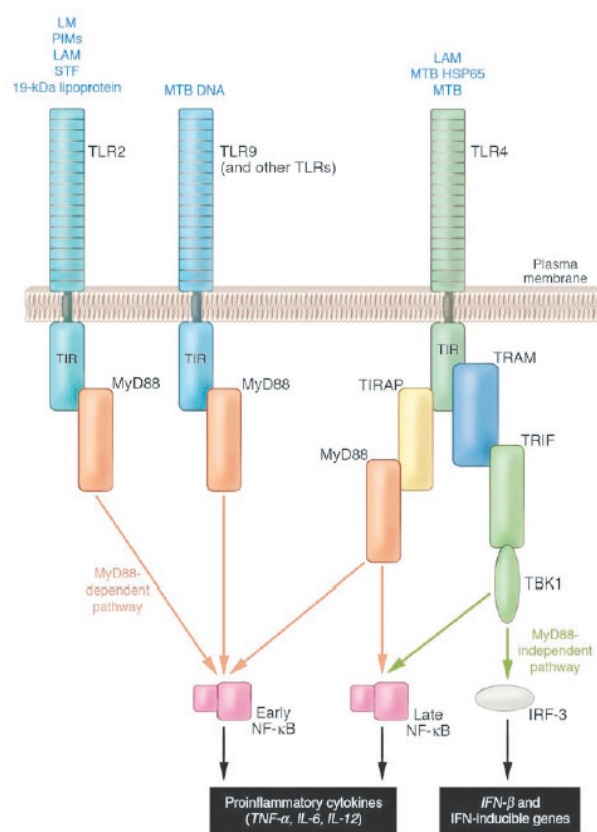
lipoprotein dilakukan oleh heterodimer TLR2/TLR6. TLR juga berfungsi penting untuk sekresi IL-12 dalam makrofag, tetapi tidak di dalam sel dendritik.⁷

Beberapa PAMPs lain yang dikenali oleh TLR: DNA Genomic dari galur *Mycobacterium bovis*, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), berkemampuan meningkatkan aktivitas sel NK dan mengimbas IFN tipe I; Motif CpG yang berulang diketahui mengaktifasi TLR9; Lipoarabinomannan (LAM), lipomannan (LM) dan Fosfatidil-myoinositol mannoside (PIM) dikenali oleh TLR2;⁸ Lipoprotein 19 kDa dari Mtb juga mengaktifasi makrofag lewat TLR2; TLR4 diaktivasi oleh *heat shock protein* 60/65 kD.

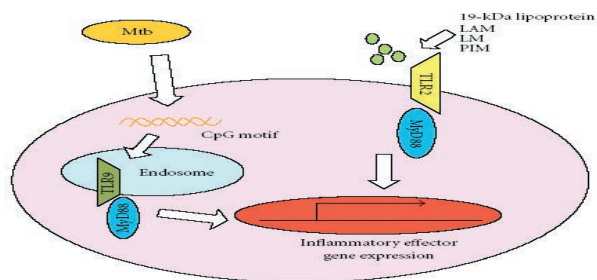
Di samping TLR2, TLR8 juga berperan penting pada pengenalan M. tb, karena terbukti bahwa TLR8 dapat ditingkatkan penunjukannya dalam makrofag bila terinfeksi M. BCG.⁹

Aktivasi melalui TLR oleh bagian mikobakteria mengimbas protein adaptor sitoplasmik MyD88 (*Myeloid differentiation factor 88*). Fungsi MyD-88 akan mengaktifasi NF- κ B dan mensekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-12. TRAM dan TRIF mengaktifasi IRF-3 (*Interferon regulated factor*) dan IRF-7, yang akan mengimbas pelepasan interferon untuk fungsi perlindungan. Kebanyakan TLR memerlukan jalur isyarat melalui MyD88 untuk aktivasinya, kecuali TLR4 dan TLR3 yang dapat berikatan dengan protein adapter yang lain untuk memulai kaskade isyaratnya.⁷

Peran MyD88 sangat penting untuk isyarat TLR. Pada percobaan dengan mencit yang kekurangan MyD, sangat rentan terhadap infeksi Mtb melalui udara. Sebaliknya di mencit yang kekurangan TLR2, kerentanan terhadap Mtb tidak sebesar yang kekurangan MyD dan kerentanan ini beragam/berbeda-beda di berbagai kajian.^{11,12} Mencit yang kekurangan TLR4 tidak menunjukkan kerentanan yang tinggi terhadap infeksi Mtb, sedangkan mencit yang kekurangan TLR9 peka terhadap infeksi Mtb. Mencit yang kekurangan kedua TLR2 dan TLR9 lebih rentan terhadap infeksi Mtb. Maka dapat disimpulkan, bahwa pada percobaan dengan mencit ini ada beberapa TLR secara berganda terkait pada pengenalan mikobakteri. Mencit yang defisien TLR2/TLR4/TLR9 menunjukkan bahwa mencit dengan *triple KO* ini menunjukkan fenotipe yang lebih ringan daripada mencit yang kekurangan MyD88. Hal ini menimbulkan dugaan ada molekul lain di samping TLR yang mampu mengaktifasi mediasi MyD88 respons imun alami terhadap infeksi mikobakteri. Kenyataan lain menunjukkan bahwa respons imun yang adaptif serupa Th-1 dapat ditimbulkan, walaupun mencit kekurangan MyD88. Hal ini menimbulkan dugaan bahwa ada PRR lain yang dapat menimbulkan respons imun tanpa bergantung jalur TLR dan MyD88.



Gambar 3. Isyarat yang bergantung dan tidak bergantung MyD88 (dikutip dari Doherty).¹⁰

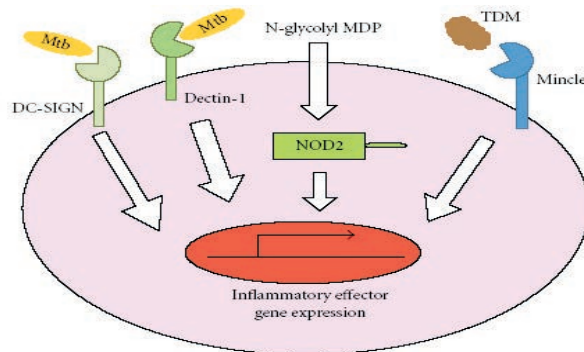


Gambar 4. Pengenalan mikobakteri oleh Toll-like receptors (dikutip dari Saiga)¹³

TLR2 mengenali berbagai macam komponen yang berasal dari mikobakteri, sedangkan TLR9 mengenali DNA mikobakteria termasuk motif CpG di dalam bagian ruangan endosom. Pengenalan mikobakteri yang bergantung TLR mengimbas aktivasi isyarat melalui molekul adapter MyD88, yang mengaktifasi penunjukan gen untuk sitokin inflamasi. IL-1 receptor-associated kinases (IRAK), TNF receptor-associated factor (TRAF) 6, TGF β -activated protein kinase 1 (TAK1) dan mitogen-activated protein (MAP) kinase dibentuk dalam kaskade isyarat dengan menunjukkan aktivasi dan memindahkan tempat inti dari faktor penyalinan seperti *nuclear transcription factor* (NF)- κ B.¹³

Pengenalan oleh reseptor selain TLR

Di samping TLR penerima lain ialah *NOD2-like receptor* (NLR), *C-type Lectins*, *Dectin* dan *DC-SIGN*.



Gambar 5. Berbagai PRR selain TLR yang berfungsi pada pengenalan komponen mikobakteri (dikutip dari Saiga).¹³

NOD like receptors (NLRs)

NLR merupakan keluarga protein yang sangat mirip *protein plant R* (*resistance*), yang berperan penting dalam pertahanan terhadap penyakit di tumbuhan. Keluarga NLR di manusia terdiri dari 20 anggota dengan susunan yang sederhana. Inti molekul tersebut dibentuk oleh *nucleotide-binding domain*, yang diberi nama NACHT (NAIP, CIITA, HET-E, dan TP-1) atau NOD (*Nucleotide oligomerization domain*). Bagian *C-terminal* mengandung ulangan seri kaya leucine, yang lebih dahulu mengenali PAMPs dari penyakit dan mengawali aktivasi molekul. Bagian *N-terminal* mengandung bagian efektor dari CARD (*caspase activation and recruitment domain*), PYRIN atau BIR (*Baculovirus inhibitor of apoptosis repeat domain*). NLR yang mengandung CARD seperti misalnya NOD1 dan NOD2 terlebih dahulu membentuk oligomer dan kemudian membentuk *receptor-interacting protein 2* (RIP2) (atau *CARD-containing kinase*-RICK), melalui interaksi CARD-CARD, sehingga menunjukkan penggerakan NF- κ B.¹³

NOD2 memediasi rangsangan untuk hasil sitokin proinflamasi infeksi Mtb, dan NOD2 ini merupakan reseptor untuk peptidoglikan bakteri yaitu *muramyl dipeptide* (MDP). Mencit dengan kekurangan NOD2 menunjukkan gangguan hasil sitokin proinflamasi dan *nitric oxide*, ketika diinfeksi dengan Mtb. Kerentanan mencit dengan kekurangan NOD2 terhadap infeksi *M.tuberculosis* masih beragam.¹⁴ Mikobakteri hidup yang terdapat di dalam fagosom makrofag, merangsang jalur NOD2 sitosol dengan mengimbas kerusakan membran fagosom. N-glycolyl MDP dikatakan merupakan *activator* yang lebih kuat daripada N-acetyl MDP untuk jalur NOD2. Maka

NOD2 punya sumbangan penting pada pengenalan mikobakteri.⁷

NLRP1, NLRP3 dan IPAF berfungsi sebagai pengimbas penggabungan inflammasom, yang menuju sekresi IL-18 dan IL-1 β lewat *caspase-1*. Namun kajian terbaru menunjukkan bahwa mikobakteri dapat menghambat pembentukan inflammasom dan aktivasi *caspase-1*, sehingga hasil IL-1 β terganggu. Penghambatan aktivasi *caspase-1* ini dilakukan oleh gen Mtb, *zmp1*, yang menyandi Zn²⁺-metalloprotease. Jadi M.tb strategi untuk menghindari respons imun yang dimediasi oleh inflammasom.²

C-Type lectins

C-type lectin merupakan keluarga PRR yang terlibat dalam penggalan susunan polisakarida dari penyakit. Reseptor *mannose* (MR, CD206) terdiri dari delapan (8) rantai bagian pengenalan karbohidrat dan satu bagian yang kaya *cysteine*. MR banyak ditunjukkan di makrofag alveol. Rangsangan mikobakterium melalui MR menyebabkan hasil sitokin anti-inflamasi seperti IL-4 dan IL-13, menghambat hasil IL-12, dan kegagalan mengaktivasi respons oksidatif.¹³

Man-LAM dan komponen utama lain dari dinding sel *M.tuberculosis*, seperti PIMs (*phosphatidylinositol mannosides*) merupakan ligan alami mikobakterium untuk MR (*mannose receptor*), yang asalnya diketahui berfungsi memediasi fagositosis dari mikobakteri. Ikatan *M.tuberculosis* dengan MR dapat mengimbas fagositosis, tetapi penyatuan fagosom dengan lisosom terbatas.⁶

DC-SIGN

Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin (DC-SIGN, CD209) berperan penting dalam interaksi antara sel dendritik dengan *M.tuberculosis*. Reseptor ini terutama ditunjukkan di sel dendritik dalam bentuk PRR dan reseptor adhesi, berperan dalam perpindahan sel dendritik dan interaksi antara sel dendritik-sel T. DC-SIGN mengenali Man-LAM, lipomannans dan α -glucan. DC-SIGN memacu respons imun anti-inflamasi dengan cara mematangkan sel dendritik yang terinfeksi dan mengimbas hasil IL-10.

DECTIN-1

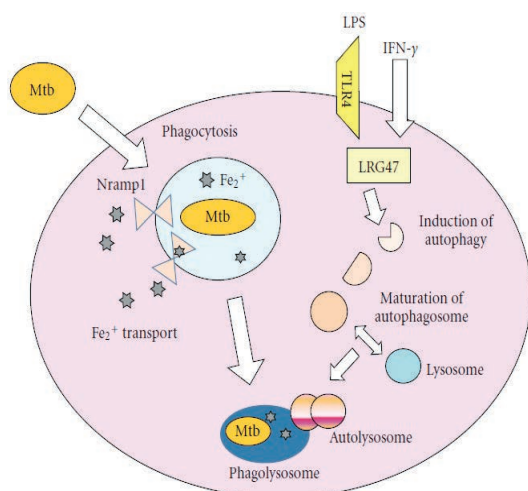
Dectin-1 merupakan reseptor yang terdiri dari bagian pengenalan karbohidrat luar sel dan bagian ITAM dalam sel. Reseptor ini terutama ditunjukkan di makrofag, sel dendritik, neutrofil, dan subset sel T. *Dectin-1* berperan penting pada pengenalan *M.tuberculosis* dalam imunitas alamiah dan mengimbas respons Th1 dan Th17.¹⁵ Baik DC-SIGN maupun

DECTIN-1 merupakan anggota *C-type lectin receptors*, yang berperan pada pengenalan mikobakterium. Di samping itu, *Mincle* menunjukkan pengenalan terhadap TDM merupakan glikolipid tertentu dari dinding sel mikobakterium.¹³

Mekanisme respons imun alami bergantung-TLR

Perangsangan TLR2 mengimbas Cyp21 dan penerima vitamin D/vitamin D *receptor* (VDR). Keduanya ini terkait peranan dalam mengimbas *cathelicidin* yang membunuh langsung mikobakteri. Pengimbasan SLPI (*secretory leukocyte protease inhibitor*) oleh TLR memediasi kerusakan dinding sel mikobakteri.¹⁶

Lcn2, yang diimbas terutama oleh perangsangan TLR4, mengalami pendalaman ke dalam sel epitel, mengalveol epitelan dan menghambat pertumbuhan mikobakteri dengan cara menghambat penerimaan besi bakteri.



Gambar 6. Efektor yang memediasi pemusnahan mikobakteri¹³

Makrofag memusnahkan mikobakteri yang masuk dengan mengaktifkan beberapa fungsi efektor, seperti fagosom dan autofagi. Nrp1 ditunjukkan di membran fagosom dan mungkin memediasi pemusnahan mikobakteri dengan cara menghalangi penangkapan besi oleh bakteri. IFN- γ dan *ligand* TLR4 mengimbas ekspresi dari LRG47. Dan kemudian digilir merangsang autofagi dalam makrofag. Autofagi bertanggung jawab pada pemusnahan mikobakteri dengan memacu penyatuan fagosom yang mengandung mikobakteri ke lisosom.

RINGKASAN

Setelah ditemukan TLR pada akhir abad 20, maka didapat kemajuan yang pesat pada pengertian mekanisme pengenalan aktivasi respons imun alamiah. Peran TLR respons imun alami terhadap TB juga sudah banyak diungkap, walaupun peran reseptor non-TLR juga tidak dapat diabaikan. Interaksi antara inang dengan Mtb dapat menghasilkan pola respons imun yang berbeda, bergantung di jalur mana yang bekerja paling berdaya guna untuk individu tersebut. Peran TLR2 yang dimediasi MyD88 memegang peranan penting untuk penyalinan *factor* NF- κ B, sehingga memberi isyarat hasil sitokin pro-inflamasi. Penemuan obat atau vaksin yang dapat bekerja melawan peran kelangsungan hidup *M.tb* melalui TLR2 untuk mencegah pematangan fago-lisosom yang dipercaya akan bekerja secara tepatguna. Sasaran ke arah pengertian fungsi *autophagy* pada modifikasi inflamasi dan NOD2 yang lebih tepat membantu memperkuat respons imun alamiah terhadap Mtb. Walaupun demikian masih banyak hal yang belum diketahui dalam sistem imun alamiah terhadap *M.tb* ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. van Crevel R, Ottenhoff THM, Meer JWM. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. *CMR* 2002; 15(2): 294–304
2. Juarez E, Nuñez C, Sada E, Ellner J J, Schwander SK, Torres M. Differential expression of Toll-like receptors on human alveolar macrophages and autologous peripheral monocytes. *Respiratory Research* 2010; 11(2): 1–13.
3. Yoshida A, Inagawa H, Kohchi C, Nishizawa T, Soma GI. The role of Toll-Receptor 2 in Survival Strategies of Mycobacterium tuberculosis in macrophage phagosome. *Anticancer Research* 2009; 29: 907–10.
4. Quesniaux VJ, Nicolle DM, Torres D, Kremer L, Guerardel Y, Nigou J et al. Toll-like receptor 2 (TLR2)-dependent-positive and TLR2-independent-negative regulation of proinflammatory cytokines by mycobacterial lipomannans. *J. Immunol.* 2004; 172(7): 4425–34.
5. Bowdish DME, Sakamoto K, Kim M-J, Kroos M, Mukhopadhyay S, et al. MARCO, TLR2, and CD14 Are Required for Macrophage Cytokine Responses to Mycobacterial Trehalose Dimycolate and Mycobacterium tuberculosis. *PLoS Pathog* 2009; 5(6): e1000474. doi:10.1371/journal.ppat.1000474
6. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Leo AB, Josten, Netea MG, van Crevel R. Innate Immune recognition of Mycobacterium tuberculosis. *Clinical and Developmental Immunology Vol* 2011. Article ID 405310, 12 pages. doi:10.1155/2011/405310.
7. Gerard J. Nau, Joan F. L. Richmond, Ann Schlesinger, Ezra G. Jennings, Eric S. Lander, Richard A. Young. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *PNAS* 2002; 99(3): 1503–08.
8. Krishna S, Ray A, Dubey SK, Larrouy GM, Chalut C, Sudrey N et al. Lipoglycans contribute to innate immune detection of Mycobacteria. *Plos One* 2011; 6(12): e28476 2216497.

9. Davila S, Hibbert ML, Hari Dais R, Wong HE, Sahiratmadja E, Bonnard C et al. Genetic association and expression studies indicates a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis. *Plos Genet* 2008; Oct 4(10): e 100218. E pub 2008, Oct 10.
10. Doherty TM, Arditi M. TB or not-TB: that is the question — does TLR signaling hold the answer? *J. Clin Invest.* 2004; 114(12): 1699–703.
11. Geiger-Maor A, Levi I, Even-Ram S, Smith Y, Bowdish DM, Nussbaum G, Rachmilewitz J. Cells exposed to sublethal oxidative stress selectively attract monocytes/macrophages via scavenger receptors and MyD88-mediated signaling. *J. Immunol* 2012; 188(3): 1234–44.
12. Burns K, Janssens S, Brissoni B, Olivos N, Beyaert R, Tshopp J. Inhibition of Interleukin 1 Receptor/Toll-like Receptor Signaling through the Alternatively Spliced, Short Form of MyD88 Is Due to Its Failure to Recruit IRAK-4. *JEM* 2003; 197(2): 263–8.
13. Saiga H, Shimada Y, Takeda K. Innate Immune Effectors in Mycobacterial Infection. *Clinical and Developmental Immunology*. Volume 2011; Article ID 347594, 8 pages doi:10.1155/2011/347594
14. Coulombe F, Divangahi M, Veyrier F, de Leseleuc L, Gleason JL, Yang Y et al. Increased NOD2-mediated recognition of *N*-glycolyl muramyl dipeptide. *JEM* 2009; 206(8): 1709–16
15. van de Veerdonk F, Marijnissen RJ, Kullberg BJ, Koenen HJPM, Cheng SC, Joosten I et al. The Macrophage Mannose Receptor Induces IL-17 in Response to *Candida albicans*. *Cell Host & Microbe* 2009; 5(4): 329–40.
16. Greene CM, McElvaney NG, O'Neill SJ, Taggart CC. Secretory Leucoprotease Inhibitor Impairs Toll-Like Receptor 2- and 4-Mediated Responses in Monocytic Cells. *Infect. Immun.* 2004; 72(6): 3684–7.