

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *M.tuberculosis* dan merupakan salah satu penyakit tertua yang diketahui menyerang manusia. Penyakit ini mudah menular karena dapat ditularkan melalui udara dengan perantara dahak penderita yang mengandung basil tuberkulosis paru pada saat penderita bersin atau batuk. Pada waktu penderita batuk butir-butir air ludah beterbangan di udara dan terhisap oleh orang yang sehat dan masuk kedalam parunya yang dapat menyebabkan terjadinya tuberkulosis paru. Penyakit ini ditularkan dari orang ke orang dan paling sering menyerang paru, walaupun pada sepertiga kasus menyerang organ tubuh lain. Jika diterapi dengan benar tuberkulosis dapat disembuhkan, tetapi apabila tidak tidak diterapi, tuberkulosis akan mengakibatkan kematian dalam lima tahun pertama pada lebih dari setengah kasus (WHO, 2013).

Menurut Depkes (2010), TB merupakan salah satu masalah kesehatan penting di Indonesia. Jumlah penderita TB di Indonesia sekitar 5,8% dari total jumlah penderita TB di dunia dan menduduki peringkat ke- 3 terbanyak di dunia setelah India dan China. Di Indonesia, diperkirakan setiap tahun terdapat 528.000 kasus TB baru dengan kematian sekitar 91.000 orang. Angka prevalensi TB di Indonesia pada tahun 2009 adalah 100 per 100.000 penduduk yang lebih dari 70% nya terjadi pada usia produktif. Dalam keadaan itu kerugian ekonomi akibat TB cukup besar.

Untuk mencegah penyebaran TB, vaksin BCG telah diberikan sejak usia balita. Banyak negara menggunakan *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaksin sebagai bagian dari program pengendalian TB, terutama untuk bayi. Menurut WHO, vaksin yang dikembangkan oleh Institut Pasteur di perancis pada tahun 1905-1921, merupakan vaksin pertama dan paling sering digunakan di seluruh dunia, dengan cakupan 85% dari bayi di 172 negara yang diimunisasi pada tahun 1993 (Horwitz, 2008).

Vaksin BCG yang dikembangkan dari *M.bovis* memiliki tingkat homologi (kesamaan genom) dengan *M.tuberculosis* mencapai lebih dari 90 persen, namun pemberian vaksin BCG sudah tidak lagi efektif untuk mencegah penyakit TB. Vaksin BCG yang diperoleh pada masa anak-anak ternyata sama sekali tidak memberikan perlindungan terhadap TB pada usia dewasa. Studi komparatif yang membandingkan genom galur vaksin BCG dengan *M.tuberculosis* mendapatkan bahwa sejumlah lokus pada galur vaksin BCG ternyata telah mengalami delesi (hilang). Diduga, delesi inilah yang menjadi sebab penting kegagalan BCG selama ini (Horwitz *et al.*, 2006).

Sitokin berperan dalam pertahanan sistem imun jika ada antigen yang masuk dalam tubuh. Interleukin-4 adalah sitokin yang berperan dalam induksi aktivasi sel B, diferensiasi limfosit T CD4+ ke arah Th2, dan stimulasi produksi IgE pada sel B. Pada TB paru, selain sel Th2 beberapa sel seperti *Eosinophil*, *Basophil*, *Mast cell* dan *NK cell* juga dapat memproduksi IL-4. Suatu penelitian di Gambia, membuktikan bahwa pada pasien kronis dan pasien yang penyakitnya sedang berkembang terdapat peningkatan IL-4 secara signifikan, ekspresi IL-4 dapat di deteksi di beberapa lesi paru dengan metode *in situ hybridation* (Rook *et al.*, 2004).

Protein 38kDa *M.tuberculosis* yang hanya terdeteksi di sebagian besar *M.tuberculosis* adalah immunogen mikobakteria yang paling poten (Haslov *et al.*, 1990). Hasil dari proses kloning gen *pab* yang mengkode antigen 38 *M.tuberculosis* yang diekspresikan dengan teknik heterolog di *E.coli* menunjukkan bahwa protein 38 kDa *M.tuberculosis* merupakan protein yang memiliki spesifitas tinggi (95%) (Islam dkk., 2007).

Pada infeksi *M.tuberculosis*, sistem imun yang paling penting adalah sistem imun seluler, karena *M.tuberculosis* yang bisa hidup dalam fagosom makrofag tidak bisa dimusnahkan dengan antibodi yang merupakan sistem imun humoral. Ketika awal infeksi, antigen *M.tuberculosis* akan diekspresikan dengan MHC I dan MHC II. MHC I akan menginduksi aktifnya CD8+ dan akan melisis sel yang terinfeksi *M.tuberculosis*, sedangkan MHC II akan menginduksi aktifnya CD4+. Sel CD4+ akan berdiferensiasi menjadi sel Th1 dan Th2. Sel Th1 akan memproduksi sitokin-sitokin seperti IL-2, IFN γ dan lain-lain yang akan mengaktifkan sel-sel inflamasi seperti makrofag, *NK cell*. Sedangkan sel Th2 akan memproduksi sitokin-sitokin yang salah satu diantaranya adalah IL-4 yang mempunyai fungsi aktivasi sel B, sel B kemudian memproduksi antibodi yang berfungsi untuk memusnahkan *M.tuberculosis* yang beredar dalam darah. Selain aktivasi sel B, IL-4 juga merupakan salah satu agen anti-inflamasi yang dapat menghambat aktivasi makrofag dan *NK cell* (Baratawidjaja dan Rengganis, 2010).

Kriteria vaksin TB yang baik adalah vaksin yang dapat meningkatkan produksi IL-2 dan menekan produksi IL-4 (Mehra *et al.*, 1996). Interleukin-4 dapat mengganggu perkembangan sel Th1, menurunkan respon iNOS, Toll-like receptor 2, dan menghambat aktivasi makrofag, sehingga bila suatu kandidat

vaksin tidak dapat menurunkan produksi IL-4, kandidat vaksin tersebut tidak memenuhi kriteria untuk dijadikan vaksin. Suatu studi mengatakan, pada suatu evidensi IL-4 menyebabkan keadaan yang lebih parah pada Tb paru daripada fungsi penyembuhannya (Rook *et al.*, 2004). Pada setiap penelitian untuk membuat vaksin baru, PPD yang merupakan campuran dari beberapa antigen mikobakteria digunakan sebagai pembanding dalam hal respon imun yang dihasilkan. Penggunaan PPD sebagai pembanding merupakan standar umum yang digunakan di dunia saat ini.

Individu sehat, kontak TB dan pasien TB mempunyai sistem imun yang berbeda. Pada individu sehat belum terpapar antigen TB apapun, pada individu kontak sudah pernah terpapar dengan antigen TB tapi tidak menimbulkan gejala TB. Pada individu sehat dan kontak respon imun tubuh masih baik, berbeda dengan pasien, pada pasien sistem imun tubuh sudah tidak rusak, sistem imun seluler sudah tidak berjalan lagi dengan normal. Menggunakan individu-individu yang berbeda sistem imunnya bertujuan untuk mengetahui protein 38 kDa *M.tuberculosis* cocok untuk digunakan sebagai vaksin pada individu yang belum pernah terpapar atau sudah terpapar antigen TB atau bahkan bisa digunakan sebagai terapi untuk penderita TB. Pada penelitian ini akan dibuktikan bahwa protein 38 kDa *M.tuberculosis* memiliki kriteria yang sesuai untuk menjadi kandidat vaksin TB dengan melihat pengaruhnya dalam menurunkan ekspresi IL-4 pada kultur Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC).

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah induksi protein 38 kDa *M.tuberculosis* dapat menurunkan ekspresi IL-4 pada kultur Peripheral Blood Mononuclear Cell (PBMC)?

- 2) Apakah dengan induksi protein 38 kDa *M.tuberculosis* terdapat perbedaan ekspresi IL-4 pada individu sehat, kontak dan penderita?
- 3) Apakah antara induksi protein 38 kDa *M.tuberculosis* dengan induksi PPD dan tanpa induksi Protein 38 kDa *M.tuberculosis* dan PPD terdapat perbedaan ekspresi IL-4?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk membuktikan bahwa protein 38 kDa *M.tuberculosis* dapat menurunkan ekspresi IL-4 pada kultur PBMC.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengukur ekspresi IL-4 pada individu sehat, kontak dan pasien.

1.3.2.2 Menganalisis perbedaan ekspresi IL-4 pada individu sehat dengan kontak dan pasien setelah diinduksi protein 38 kDa *M.tuberculosis*.

1.3.2.3 Menganalisis perbedaan ekspresi IL-4 antara induksi protein 38 kDa *M.tuberculosis* dengan induksi PPD pada individu sehat, kontak dan pasien.

1.3.2.4 Menganalisis perbedaan ekspresi IL-4 antara induksi protein 38 kDa *M.tuberculosis* dengan tanpa induksi protein 38 kDa *M.tuberculosis* dan PPD pada individu sehat, kontak dan pasien.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademik

- 1) Menambah wawasan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran tentang potensial protein 38 kDa *M.tuberculosis* sebagai kandidat vaksin TB.

- 2) Dapat menambah sumbangan ilmu yang dapat digunakan untuk pengembangan penelitian tentang vaksin baru pengganti BCG.
- 3) Dapat dijadikan bahan rujukan untuk meneliti uji respon imun protein 38 kDa *M.tuberculosis*.

1.4.2 Manfaat Praktis

- 1) Memberikan pengetahuan kepada masyarakat, akademisi dan praktisi tentang potensial protein kDa 38 *M. tuberculosis* sebagai kandidat vaksin TB.
- 2) Merupakan tahap awal untuk didapatkannya vaksin baru dalam pengendalian dan penanggulangan penyakit TB.

