

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Mycobacterium Tuberculosis*

2.1.1 Karakteristik Bakteri

Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*) berbentuk batang lurus atau sedikit melengkung, tidak berspora dan tidak berkapsul. Bakteri ini berukuran lebar 0,3 – 0,6 mm dan panjang 1 – 4 mm. Genus *Mycobacterium* merupakan kelompok bakteri Gram positif. Dinding *M. tuberculosis* sangat kompleks, terdiri dari lapisan lemak cukup tinggi (60%). Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* ialah asam mikolat, lilin kompleks (complex-waxes), trehalosa dimikolat yang disebut *cord factor*, dan *mycobacterial sulfolipids* yang berperan dalam virulensi. Asam mikolat merupakan asam lemak berantai panjang (C60 – C90) yang dihubungkan dengan arabinogalaktan oleh ikatan glikolipid dan dengan peptidoglikan oleh jembatan fosfodiester. Asam mikolat tidak biasa dijumpai pada bakteri dan hanya dijumpai pada dinding sel *Mycobacterium* dan *Corynebacterium*. Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan bakteri *M. Tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu apabila sekali diwarnai akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam – alkohol. Bakteri ini pertama kali ditemukan oleh Robert Koch pada tanggal 24 Maret 1882, sehingga untuk mengenang jasanya bakteri tersebut diberi nama basil Koch. Bahkan, penyakit TBC pada paru-paru kadang disebut sebagai Koch Pulmonum (KP) (PDPI, 2006).

Komponen antigen ditemukan di dinding sel dan sitoplasma yaitu komponen lipid, polisakarida dan protein. Karakteristik antigen *M. tuberculosis* dapat diidentifikasi dengan menggunakan antibodi monoklonal . Saat ini telah dikenal *purified antigens* dengan berat molekul 14 kDa (kiloDalton), 19 kDa, 38 kDa, 65 kDa yang memberikan sensitiviti dan spesifisiti yang bervariasi dalam mendiagnosis Tuberkulosis. Bakteri/basil ini cenderung lebih resisten terhadap agen kimia daripada bakteri lainnya karena sifat hidrofobik permukaan selnya. Basil tuberkel resisten terhadap kekeringan dan bertahan hidup dalam waktu yang lama dalam sputum yang kering (Jawetz *et al.*, 2005).

Mycobacterium tuberculosis (MTB) dibedakan dari sebagian besar bakteri dan mikobakteri lainnya karena bersifat patogen, dan dapat berkembang biak dalam sel fagosit hewan dan manusia. Pertumbuhan *Mycobacterium tuberculosis* relatif lambat. *Mycobacterium tuberculosis* tidak menghasilkan endotoksin maupun eksotoksin. Dinding sel yang kaya lipid akan melindungi mikobakteri dari proses fagolisosom, hal ini dapat menerangkan mengapa *mycobacterium* dapat hidup pada makrofag normal yang tidak teraktivasi (Handayani, S., 2008).

Mycobacterium tuberculosis bersifat *obligat aerob*, sehingga hanya mampu hidup pada keadaan kandungan oksigen tinggi. Dalam keadaan suhu dingin, bakteri ini dapat bertahan selama bertahun-tahun, berada dalam keadaan *dormant* (tidak aktif). Pertumbuhannya dalam suatu medium pertumbuhan (juga dalam hewan) sangat lambat. Diperlukan waktu paling cepat dua belas jam bagi bakteri ini untuk menggandakan dirinya didalam medium kaya nutrisi. Konsentrasi lemak yang tinggi menyebabkan bakteri ini mempunyai sifat-sifat khusus, yaitu hidrofobik, tahan asam, impermeabel bila diwarnai, tahan serangan antibodi dan pertumbuhannya lambat (Pfyffer, G.B., 2006).

2.1.2. Cara Infeksi Bakteri

Penyakit TB (*Tuberculosis*) menular melalui udara yang tercemar dengan bakteri/basil *M. tuberculosis* yang dilepaskan pada saat penderita TB batuk. Infeksi pada anak-anak umumnya berasal dari penderita TB dewasa. Orang yang sudah terinfeksi TB bisa beresiko menularkan jika mereka memiliki tes BTA (bakteri tahan asam) yang positif ; itu artinya bakteri masih ada di dalam sputum yang dihasilkan ketika orang tersebut batuk. Selain itu kontak yang lama dan setiap hari dengan mereka juga bisa membuat kita tertular TBC, sehingga sering kali dipertimbangkan juga pemberian antibiotik untuk mencegah infeksi, dan melakukan *tuberculin skin test* (TST) jika belum memiliki kekebalan.

Bakteri ini sering masuk dan terkumpul di dalam paru-paru, akan berkembang biak menjadi banyak (terutama pada orang dengan daya tahan tubuh yang rendah), dan dapat menyebar melalui pembuluh darah atau kelenjar getah bening. Jadi, infeksi TB dapat menginfeksi hampir seluruh organ tubuh seperti: paru-paru, otak, ginjal, saluran pencernaan, tulang, kelenjar getah bening, dan lain-lain (Thwaites G., 2005)

Saat *Mycobacterium tuberculosis* berhasil menginfeksi paru-paru, maka akan terbentuknya koloni bakteri yang berbentuk *globular* (bulat). Biasanya melalui serangkaian reaksi imun, bakteri TB ini akan dihambat dengan cara pembentukan dinding di sekitar bakteri itu oleh sel-sel paru yang disebut *granuloma*. Mekanisme pembentukan dinding itu membuat jaringan disekitarnya menjadi jaringan parut, dan bakteri TB menjadi *dormant*. Pada orang dengan sistem imun yang baik, bentuk ini akan tetap *dormant* sepanjang hidupnya. Sedangkan pada orang-orang dengan sistem kekebalan tubuh yang kurang,

bakteri ini akan mengalami perkembangbiakan, sehingga tuberkel bertambah banyak. Tuberkel yang banyak membentuk ruang di dalam paru-paru. Ruang inilah yang nantinya menjadi sumber produksi *sputum* (dahak). Seseorang yang telah memproduksi *sputum* dapat diperkirakan sedang mengalami pertumbuhan tuberkel berlebih dan positif terinfeksi TB (Handayani S., 2008)

2.2. Sistem Saraf Pusat/SSP (*Central Nervous System/CNS*)

2.2.1. Proses *Signaling* pada Sistem Saraf Pusat (CNS)

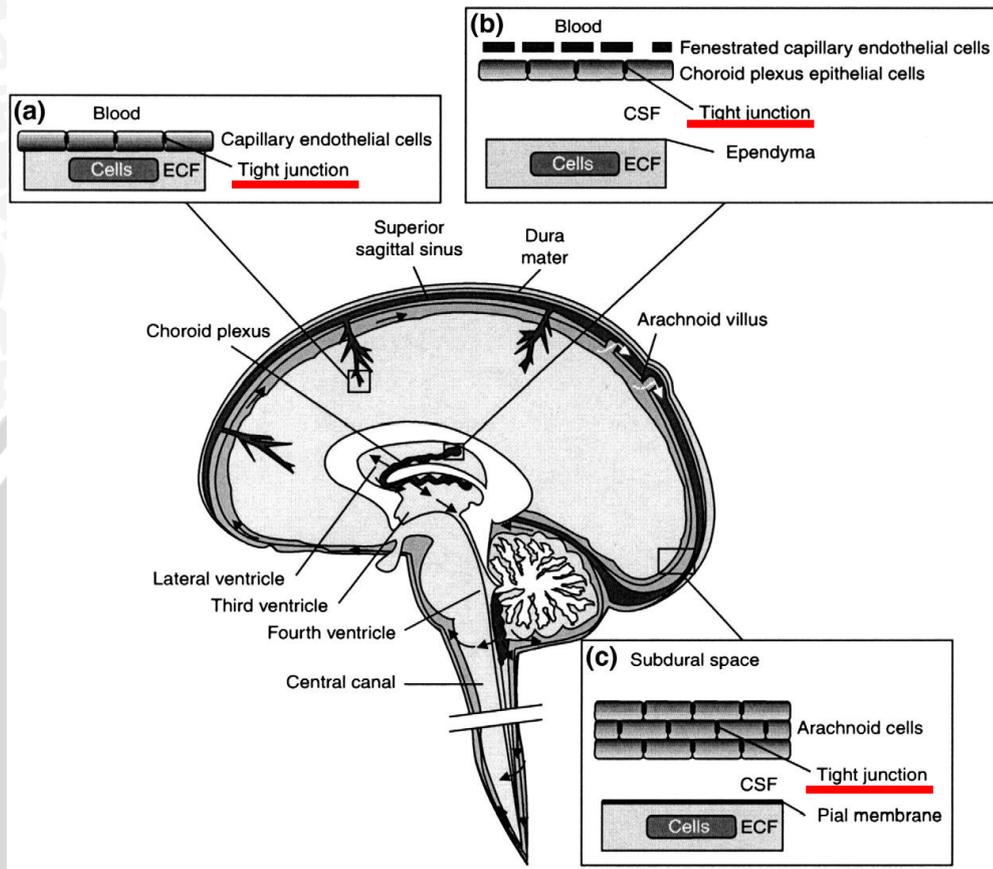
Neuron-neuron yang ada di dalam CNS berkomunikasi satu sama lain melalui sebuah kombinasi antara signal kimia dan listrik, serta suatu regulasi yang tepat dari *ionic microenvironment* lokal di sekeliling sinaps dan akson. Telah dibuktikan sebelumnya bahwa hal ini dapat menjadi suatu mekanisme untuk menjaga homeostasis dari CNS. Lapisan *barrier* yang terletak di antara darah dan jaringan neural memiliki peran penting dalam regulasi ini.

2.2.2. Sawar Darah Otak

Sawar Darah Otak (SDO) adalah struktur membran yang secara primer berfungsi untuk melindungi otak dari bahan-bahan kimia dalam darah, dimana fungsi metabolik masih dapat dilakukan. Semua organisme dengan CNS yang sudah berkembang dengan baik pasti memiliki *blood brain barrier* (BBB) atau sawar darah otak (SDO). Di dalam otak dan medula spinalis pada mamalia termasuk manusia, SDO disusun oleh sel-sel endothelial yang membentuk dinding kapiler. Penyusun lainnya adalah sel epitel yang berasal dari pleksus koroideus, yang menghalangi percampuran antara darah dengan cairan serebrospinal. CSF disekresikan oleh sel-sel epitel dari pleksus koroideus

menuju ke sistem ventricular otak. Epitel arachnoid yang avascular juga menjadi penyusun dari lapisan ini. Walaupun lapisan ini membentuk sistem *barrier* dari CNS, karakteristiknya yang avascular dan area permukaannya yang relative kecil membuat perannya dalam pertukaran darah dan CNS menjadi kurang signifikan. Kombinasi ketiga komponen tersebut akan menjadi SDO yang berfungsi sebagai proteksi, transport, dan metabolisme (transit dari molekul enzim-enzim metabolisme). Fungsi daripada lapisan ini tidak selalu tetap, namun dapat berubah jika mengalami modulasi dan regulasi, baik pada keadaan fisiologi maupun patologi (N. Weiss, 2008).

Neuron-neuron, sel-sel glia, cairan ekstraseluler otak dipisahkan dan darah oleh sawar darah otak. Sawar darah otak dicirikan sebagai lapisan seluler yang sempurna dan kontinu dan sel-sel endotel yang disegel oleh tight junction. Komunikasi sel-ke-sel normal antara astrosit, perisit, sel endotel dan neurofil yang mengelilingi penting bagi ekspresi fenomena sawar darah-otak dan mekanisme homeostatisnya. Transpor, fungsi yang dimediasi reseptor dan enzim, memainkan peran penting dalam regulasi komposisi cairan ekstraseluler. Molekul, di atas ukuran yang dibatasi, yang bersirkulasi dalam darah dapat memperoleh akses menuju ruang interstisial hanya jika terdapat sistem transport khusus untuk molekul tersebut yang terdapat dalam endotel kapiler otak. Sistem demikian untuk asam amino, transferin, insulin, Ig G, dan albumin terkonjugasi menjamin bahwa SSP secara tetap menerima senyawa yang dibutuhkan (N. Weiss, 2008).



Gambar 2.1. Sawar darah otak (Rooy, 2011)

2.2.3. Anatomi Sawar Darah Otak

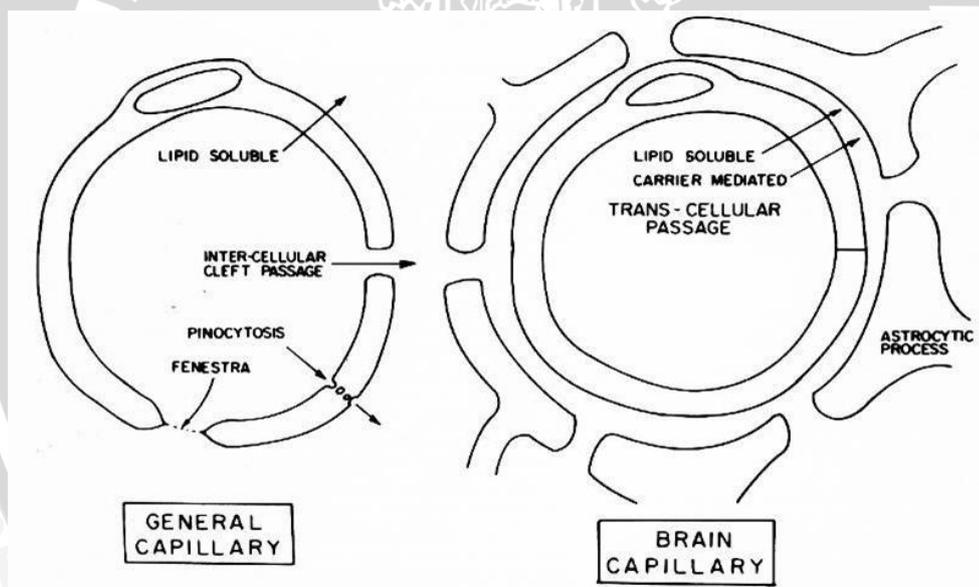
2.2.3.1. Unit Neurovascular (NVU)

Sel endotelial otak, perisit, sel glia (terutama astrosit), neuron, bersama dengan lamina basalis menyelubungi pembuluh darah otak dan terlibat dalam pembentukan dan perawatan SDO. Sel-sel ini dan lamina basalis secara kolektif membentuk 'unit neurovaskular', sebuah konsep yang baru-baru ini dilaporkan

untuk mengetahui interaksi fungsional yang mengontrol integritas SDO (N. Weiss, 2008).

Pemeriksaan susunan saraf pusat dengan menggunakan mikroskop elektron memperlihatkan bahwa lumen kapiler darah dipisahkan dari ruang ekstra seluler oleh (Gambar 2.2) :

1. Sel endotelial di dinding kapiler
2. Membran basalis di luar sel endotel, dan
3. Kaki-kaki astrosit yang menempel pada lapisan luar dari dinding kapiler



Gambar 2.2. pembuluh darah kapiler susunan saraf pusat, area sawar darah otak (N. Weiss, 2008)

2.2.3.1.1. Sel Endotel

Sel endotel pada sistem saraf pusat berbeda dengan sel endotel di sistem lain. Perbedaannya terletak pada sel endotel di sistem saraf pusat tidak memiliki

hubungan fenestrasi dengan *tight junction* interseluler, jumlah pinositosis dan difusi paraseluler bahan-bahan hidrofilik yang sedikit, banyaknya jumlah mitokondria sehingga aktivitas metabolisme menjadi meningkat, dan ekspresi polar membrane reseptor dan transporter yang bertanggungjawab untuk transport aktif nutrisi otak ke otak atau efflux substansi yang kemungkinan toksik dari otak ke kompartemen vaskular.

2.2.3.1.2. Lamina Basalis

Lamina basalis yang terletak di endotelium sistem saraf pusat merupakan gabungan dari 3 lapisan, yang pertama diproduksi oleh sel endotelium dan terdiri dari laminin-4 dan -5, yang kedua merupakan derivat dari astrosit yang mengandung laminin-1 dan -2, dan kolagen tipe IV yang berada di tengah. Ketiga jenis lapisan itu juga tersusun atas kolagen, glikoprotein, dan proteoglikan. Walaupun kontribusinya dalam membentuk SDO diragukan, lamina basalis diyakini sebagai komponen utama pembentuk unit neurovaskular (NVU). Ekspresi laminin pada pembuluh darah saraf pusat diduga memiliki peranan penting dalam pembentukan sawar darah otak. Multipel protein lamina basalis, Matrix Metalloproteases (MMPs) dan inhibitorynya, Tissue Inhibitor of Metalloproteases (TIMPs), berkaitan dengan regulasi dinamik BBB secara fisiologis ataupun kondisi inflamasi (N. Weiss, 2008).

2.2.3.1.3 Sel Glia, Astrosit

Astrosit merupakan neuroglia terbesar dengan ciri histologis inti bulat, terletak di tengah, dan warnanya agak pucat, terdapat prosesus panjang dan banyak mempunyai pedikel yang melebar pada ujung-ujungnya, yang melekat

pada dinding pembuluh darah kapiler. Pedikel-pedikel ini disebut “kaki vaskuler” (*vaskular feet*) (Yuliana, 2013). Peran astrosit dalam induksi dan perawatan integritas SDO telah didokumentasikan selama lebih dari dua dekade, mekanisme molekular yang memediasi aksi mereka masih tetap tidak jelas. Namun, hasil pelepasan astrosit dan lebih umumnya faktor pelepasan glial telah berkontribusi untuk integritas SDO, termasuk glial-derived neurotrophic factor (GDNF), angiopoietin-1, dan yang lebih baru angiotensin-II (N. Weiss, 2008).

2.2.3.1.4 Perisit

Perisit adalah sel perivaskuler yang bersifat sel kontraktil mengelilingi kapiler otak dengan prosesus panjang mempunyai peran mengontrol pertumbuhan sel endotel, berpengaruh pada kesatuan kapiler dan melindungi sawar darah otak serta membatasi transport dengan kemampuan fagosit komponen sawar (Yuliana, 2013). Perisit selalu berada bersama dengan pembuluh darah mikro otak dan non-otak di dalam lamina basalis yang mengelilingi sel endothelial. Perisit secara aktif berkaitan dengan perawatan integritas pembuluh darah, vasoregulasi, dan penjagaan permeabilitas SDO (N. Weiss, 2008).

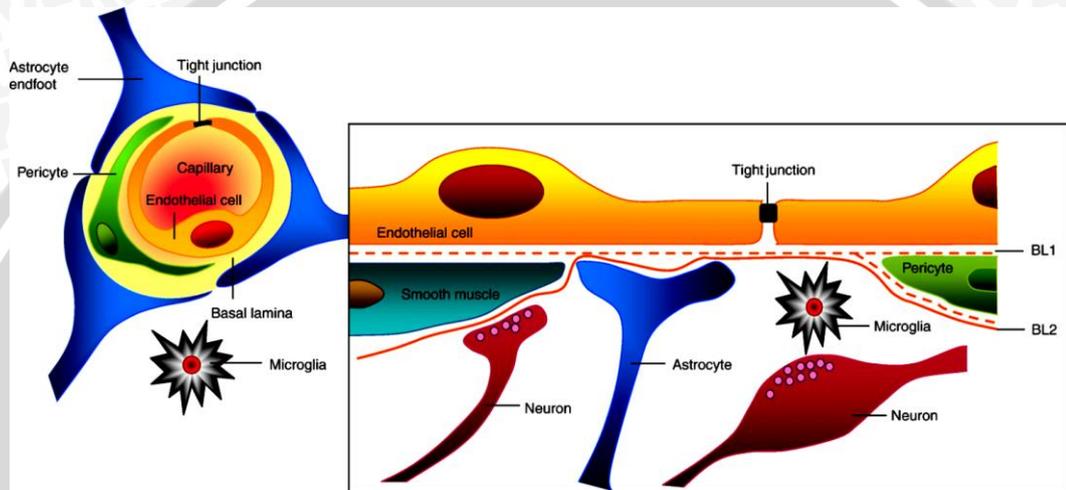
2.2.3.1.5. Neuron

Endotel otak, astrosit perivaskular, dan perisit berhubungan dekat dengan proyeksi neuronal dan membiarkan mediator neuronal memberi efek pada aliran darah dan dinamika pembuluh darah. Bagaimanapun juga, fisiologis atau patofisiologi pasti konsekuensi input neuronal SDO masih tetap tidak diketahui (N. Weiss, 2008).

2.2.3.2. Junction Interseluler

Tight junction diantara sel endothelial otak secara struktur agak mirip dengan tight junction epithelial. Tight junction tersusun dari tiga protein transmembran mayor (atau protein keluarga), occludin, claudins, dan Junction Associated Molecules (JAMs), dan beberapa protein sitoplasmik termasuk Zonula Occludens (ZO) -1, ZO-2, ZO-3 yang berinteraksi dengan protein transmembran ini dalam kompleks multiprotein yang berhubungan dengan aktin sitoskeleton. Namun, protein aksesoris spesifik sel endothelial teridentifikasi dalam endothelium tight junction (TJ) seperti cingulin, AF-6 dan 7H6, dimana beberapa protein epithelial TJ sejauh ini tidak terdeteksi pada BBB (seperti CRUMBS/PALS-1/PAT-J dan PAR-3/PAR-6/kompleks aPKC). Selebihnya, epitel tight junction termasuk sel epitel plexus choroideus, kebanyakan mengandung claudin-1,-2, dan -11, brain endothelial TJs mengekspresikan claudin-3 dan -5 dan kemungkinan claudin-12. Contohnya, claudin-5 secara aktif menunjukkan kontribusi pada integritas BBB, sebanyak claudin-5 menunjukkan disfungsi BBB berat dan peningkatan permeabilitas. Akumulasi bukti ke depannya mengindikasikan bahwa claudin-3 dan -5 berkaitan bersama dengan occludin dalam genesis BBB dan pengontrolan permeabilitas paraselular. Selain *tight junction* terdapat pula *adherence junction adherence junction* yang masuk saling menyilang dengan *tight junction*. *Adherence junction* ini mengandung stuktur disebut *VE Cadherin* yang terbentang masuk ke sitoplasma sel. Fungsinya adalah untuk menjaga interigiditas dari sturuktur sel endotel pada sawar darah otak yang penting untuk mengontrol permeabilitas leukosit ke sawar darah otak. Jika ekspresi protein ini berkurang pada pengecatan imunohistokimia, maka

dapat disimpulkan bahwa struktur sawar darah otak tersebut mengalami kerusakan. (N. Weiss, 2008 ; Vestweber D, et al. 2008 ; Turksen, 2004) (Gambar 2.3).



Gambar 2.3. Asosiasi sel pada sawar darah otak (Abbott *et al.*, 2006)

2.2.4. Fungsi Sawar Darah Otak

Ada tiga Fungsi peting sawar darah otak adalah: Fungsi anatomi , Fungsi biokimika, Fungsi regulasi. Berikut ini akan dijelaskan masing masing fungsi tersebut secara lebih mendalam (Elga, 2005 ; Inge, 2011):

2.2.4.1. Fungsi Anatomi

Fungsi ini dapat terjadi karena struktur SDO yang mempunyai *tight junction* antara sel endotel yang tidak permeabel terhadap molekul berukuran

besar. Jika integritas kapiler baik, perisit yang terletak pada dinding kapiler akan mengaktifkan fungsi sawar darah otak. Perisit adalah sel fagosit yang bertanggung jawab untuk mempertahankan homeostasis antara darah dan otak.

2.2.4.2. Fungsi biokimia

Fungsi biokimia untuk transport selektif dari zat-zat, tersusun oleh enzim-enzim sel endotel pembuluh darah kapiler otak. Plasma borne biogenic dapat dimetabolisme oleh monoamin oksidase sehingga dapat melindungi otak dari pemecahan epinefrin sistemik. Transport oleh asam amino secara signifikan dapat menyebabkan penetrasi prodrug levodopa pada sawar darah otak.

2.2.4.3. Fungsi regulasi

Agar dapat mencapai otak, cairan ekstraseluler dari darah harus melewati/menembus epitel koroid atau endotel kapiler. Zat dapat segera masuk apabila molekul dapat larut dalam air (plasma) dan membran lipid. Molekul yang lain memerlukan protein pembawa agar dapat menembus sawar darah otak

2.3 Tumor Necrosis Factor (TNF)

Tumor necrosis faktor (TNF) superfamili, terdiri dari 19 ligan dan 29 reseptor, memainkan peran yang sangat beragam dalam tubuh. Semua anggota Superfamili TNF, tanpa kecuali, menunjukkan aktifitas pro-inflamasi, sebagian melalui aktivasi faktor transkripsi NF- κ B. TNF terutama dihasilkan oleh sel makrofag dan sel-sel jenis lainnya dengan berbagai aktivitas biologi pada sel-sel sasaran yang termasuk sistem imun maupun tidak. Sejumlah jenis sel baru dapat

menghasilkan TNF setelah mendapatkan rangsangan yang cocok misalnya dari limfosit dan sel NK (Coppack, 2001; Skoog *et al.*, 2002; Sukhanov *et al.*, 2007).

TNF merupakan sitokin utama pada respons inflamasi akut. Infeksi yang berat dapat memicu produksi TNF dalam jumlah besar yang menimbulkan reaksi sistemik. TNF disebut TNF- α atas dasar historis dan untuk membedakannya dari TNF- β atau limfotoksin (Baratawidjaja, 2006). TNF- α dan - β secara struktur berhubungan, mengikat reseptor seluler yang sama, dan menghasilkan perubahan biologi yang mirip pada berbagai sel. TNF- α diproduksi oleh neutrofil, limfosit yang diaktifkan, makrofag sel NK, dan beberapa sel non limfoid seperti astrosit, sel endotel dan sel otot polos, sementara TNF- β nampaknya hanya diproduksi oleh sel T (Detrick *et al.*, 2008). Sangat menarik terungkapnya jejaring pengawasan induksi dan efek dari TNF. Misalnya IL-1 menginduksi produksi TNF dan sebaliknya TNF menginduksi produksi IL-1 oleh makrofag, produksi IFN- β 1 dan IFN- β 2 oleh fibroblast dan produksi GM-CSF oleh berbagai jenis sel. Beberapa anggota dari superfamili TNF menunjukkan aktivitas proliferaatif pada sel hematopoietik, dan sebagian lainnya melalui aktivasi berbagai mitogen-diaktifkan kinase, dan beberapa anggota dari keluarga berperan dalam apoptosis (Amiot F, 1997). (Gambar 2.4.)

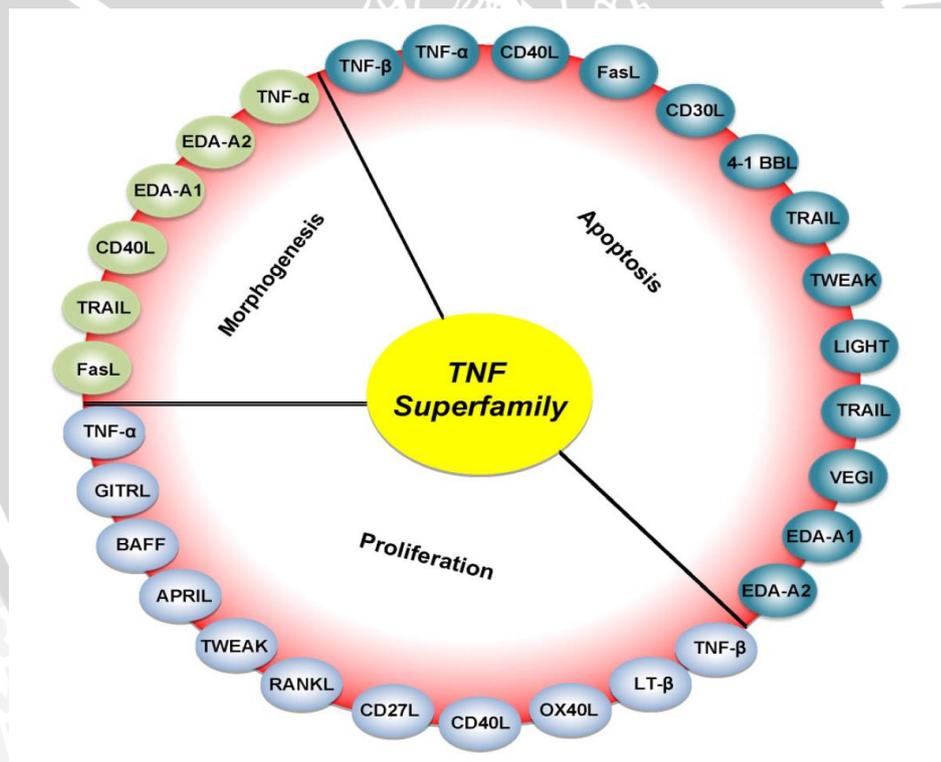
LPS merupakan rangsangan poten untuk mensekresi TNF. IFN- γ yang diproduksi oleh sel T dan sel NK juga merangsang makrofag antara lain meningkatkan sintesis TNF. Pada kadar rendah, TNF bekerja terhadap leukosit dan endotel, menginduksi inflamasi akut. Pada kadar sedang, TNF berperan dalam inflamasi sistemik. Pada kadar tinggi, TNF menimbulkan kelainan patologik syok septik.

TNF memiliki efek biologik antara lain :

- Pengerahan neutrofil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk menyingkirkan mikroba.
- Memacu ekspresi molekul adhesi sel endotel vaskular terhadap leukosit.
- Merangsang makrofag mensekresi kemokin dan menginduksi kemotaksis dan pengerahan leukosit.
- Merangsang fagosit mononuklear untuk mensekresi IL-1 dengan efek seperti TNF.
- Merangsang hipotalamus yang menginduksi panas dan oleh karena itu disebut pirogen endogen. Panas ditimbulkan atas pengaruh prostaglandin yang diproduksi sel hipotalamus yang dirangsang TNF dan IL-1. Inhibitor sintesis prostaglandin seperti aspirin, menurunkan panas. TNF seperti halnya dengan IL-1 dan IL-6 meningkatkan sintesis protein serum tertentu oleh hepatosit (Baratawidjaja, 2006).

Efek TNF pada radang yaitu pada saat ini TNF dianggap sebagai mediator utama dalam radang dalam respon imun lokal inflamasi dan beberapa kasus patologis. Beberapa misalnya kasus cedera, gagal napas pada pasien dewasa, Sclerosis, Diabetes, Rheumatoid arthritis, Trauma, Malaria, dan meningitis TB. TNF- α merupakan protein fase akut yang memulai kaskade sitokin dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, sehingga merekrut makrofag dan neutrofil ke tempat infeksi. TNF- α yang disekresi oleh makrofag menyebabkan pembekuan darah yang berfungsi untuk menghentikan proses infeksi (Baeyens *et al.*, 1998). Pada penelitian dekade terakhir ini menunjukkan TNF diperoleh dalam bentuk murni secara biokimiawi ternyata bertanggung jawab kepada aktifitas "cahectin" yang umumnya bekerja pada penderita yang

mengalami infeksi parasit, bakteri, jamur tertentu, virus, serta perannya dalam nekrosis tumor tertentu. Mekanisme pada beberapa kejadian radang setempat diramalkan berdasarkan pengamatan dalam percobaan *in vitro*. Misalnya sel neutrofil yang bereaksi dengan TNF meningkatkan pengikatannya dengan sel endotel dan mempercepat degranulasinya. Pola kerusakan jaringan radang mirip dengan kerusakan IL-1, sehingga TNF dianggap penting dalam penyembuhan luka (Abbas *et al.*, 2000).

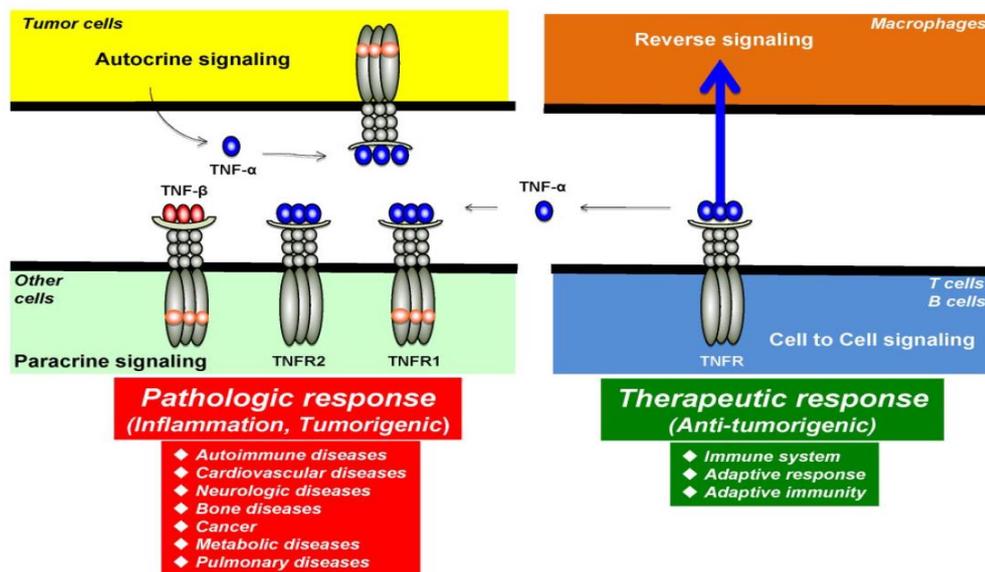


Gambar 2.4. Beberapa anggota keluarga TNF yang berperan dalam inflamasi, proliferasi, apoptosis dan morfogenesis. Semua anggota keluarga TNF merangsang aktivasi inflamasi, melalui aktivasi dari faktor transkripsi NF- κ B, dan

proliferasi melalui aktivasi mitogen activated kinase (MAPK) (Aggarwal, B., *et.al.*, 2012)

TNF- α adalah protein trimerik dikodekan dalam kompleks histokompatibilitas utama. Dirangsang makrofag menghasilkan 27kd TNF-A, yang dapat mengikat langsung ke TNFR-55 dan TNFR-75 reseptor melalui kontak sel-ke-sel atau mengalami pembelahan dan mengikat dalam bentuk yang mudah larut. Reseptor ini diekspresikan pada semua sel somatik

Beberapa anggota superfamili TNF juga telah dilaporkan untuk memainkan peran dalam perubahan morfogenetik dan diferensiasi. Aktifitas TNF tersebut dapat sebagai dikatakan sebagai karakteristik, dimana ikatan antara ligan dan reseptor pada famili TNF disebut sebagai "*reverse signaling*", yaitu adanya transmisi sinyal dari ligand ke reseptor dan hal itu ditransmisikan dari reseptor ke sel yang menghasilkan formula ligan dalam transmembran. Akibatnya, sebagian besar anggota Superfamili TNF tersebut menimbulkan efek menguntungkan dan berpotensi berbahaya pada tubuh (Peptech Limited, 2000). (gambar 2.5).



Gambar 2.5. Mekanisme “reverse signaling”, yaitu adanya transmisi sinyal dari ligand ke reseptor dan hal itu ditransmisikan dari reseptor ke sel yang menghasilkan formula ligan dalam transmembran (Aggarwal, B., et.al., 2012).

2.4. Patogenesis Tuberkulosis

Perkembangan penyakit ini dibagi menjadi 2 proses, yang pertama ketika *M. Tuberculosis* masuk lewat inhalasi dan ditangkap oleh makrofag alveolar, lalu menimbulkan reaksi lokal di paru-paru termasuk terbentuknya fokus Rich, sementara yang kedua terjadi ketika fokus Rich pecah dan terjadi penyebaran secara hematolimfogen ke beberapa organ penting termasuk sistem saraf pusat yang masuk ke subaraknoid. Sekitar 10% dari semua kasus TB pada anak, kompleks primer (fokus Rich di paru-paru) tidak mengalami perbaikan tetapi berkembang menjadi bakteriaemia tuberkulus, lalu terjadi TB miliar. Sedangkan 75% anak dengan TB paru akan mengalami penurunan menjadi

Meningitis TB/TB di sistem saraf pusat dalam waktu kurang dari 12 bulan (Bryan R., *et al.*, 2004).

2.4.1. Tuberkulosis Primer

Bakteri tuberkulosis yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru sehingga akan terbentuk suatu sarang pneumoni, yang disebut fokus primer (fokus *Rich*). Fokus primer ini timbul di bagian mana saja dalam paru. Dari fokus primer akan terjadi peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Fokus primer bersama-sama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Dari kompleks primer inilah akan terbentuk imunitas seluler pada tubuh inang. Berdasarkan PDPI (2006) kompleks primer akan mengalami salah satu nasib sebagai berikut :

1. sembuh dengan tidak meninggalkan cacat (*restitution ad integrum*)
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus)
3. Menyebar dengan cara :
 - a. Perkontinuitatum, yakni menyebar ke sekitarnya
 - b. Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya atau tertelan
 - c. Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Penyebaran ini berkaitan dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi kuman. Sarang yang ditimbulkan dapat sembuh secara spontan, akan tetapi bila tidak terdapat imunitas yang adekuat, penyebaran ini akan menimbulkan keadaan cukup gawat seperti tuberkulosis

milier, meningitis tuberkulosis, *typhobacillosis Landouzy*. Penyebaran ini juga dapat menimbulkan tuberkulosis pada alat tubuh lainnya, misalnya tulang, ginjal, anak ginjal, genitalia dan sebagainya. Komplikasi dan penyebaran ini mungkin berakhir dengan:

- i. Sembuh dengan meninggalkan gejala sisa
- ii. Meninggal.

2.4.2. Tuberkulosis pada Sistem Saraf Pusat (SSP)

Mycobacterium tuberculosis jenis H37RV dan CDC 1551 memiliki kemampuan invasi serta merubah struktur dari kompleks sel endotel di otak manusia. Kemampuan invasi pada kompleks sel endotel otak manusia ditengarai karena adanya tonjolan-tonjolan mikrovili pada pintu masuk, yang mendorong keterlibatan sel aktin pada sitoskeleton inang untuk melakukan penyusunan ulang. Kondensasi F-aktin juga terjadi selama serangan *mycobacterium* dan invasi *M. tuberculosis* pada kompleks sel endothelial di otak yang dihambat oleh *cytochalasin D*. Selain itu, gen *Rv0986* dan *Rv0987* yang dimiliki oleh *Mycobacterium tuberculosis* memiliki potensi untuk meningkatkan virulensi dan adesi tuberkulosis pada sel inang (Bryan R., et al., 2009)

Patofisiologi seluler pembentukan granuloma sangat kompleks, makrofag yang berperan sebagai sistem kekebalan inang menjadi target utama dari MTB. Setelah terjadi infeksi awal, makrofag memproduksi signal-signal inflamasi yang menghasilkan lebih banyak lagi monosit di perifer dan makrofag yang teraktivasi lalu kemudian menyebar ke kelenjar limfe regional dan seluruh tubuh. Makrofag memiliki enzim lisosom dan ROS yang berperan sebagai *anti-mycobacteria*

kemudian mempresentasikan antigen mereka melalui *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II ke CD4+ T cells sehingga menghasilkan *interferon-gamma* (IFN- γ), yang menginduksi aktivasi makrofag dan mencetuskan penghancuran *mycobacteria* (Campbrell, 2005).

Sistem kekebalan tubuh inang akan memperlambat pertumbuhan *mycobacteria* dengan pembentukan granuloma di sekitar makrofag yang teraktivasi, terinfeksi, dan nekrosis, walaupun bakteri ini dapat bertahan 10 tahun dalam granuloma. Meningitis TB dapat terdeteksi dalam sistem imun dalam kondisi reaktivasi selama sistem imun inangnya mengalami penurunan (gambar 2.6).

Inflamasi menjadi proses yang menguntungkan dan merugikan secara bersamaan dalam satu waktu, sejak respon granulomatous dibentuk sebagai respon pertahanan tubuh yang melokalisir MTB, bakteri bisa masuk ke saluran pernapasan inang dan mengakibatkan penyebaran lewat udara. Selanjutnya asam mikolat yang ada pada dinding *mycobacterium tuberculosis* dapat mengganggu sistem kekebalan dan pembentukan anti-*mycobacterium* oleh tubuh inang. Selain itu MTB juga dapat menyebabkan *upregulation* pembentukan jaringan *fibrotic* yang meningkat secara bertahap dan puncaknya pada fase kronis (Thwaites G, 2009 ; Rich AR, 1993).

Pecahnya fokus primer (fokus Rich) yang melepaskan basil/bakteri ke ruang subaraknoid akan mendorong produksi limfosit T CD4⁺ lokal secara fungsional berpolarisasi menjadi sel Th1 dan Th2. Sel *T-helper1* memproduksi sitokin tipe *T-helper1* antara lain IL-12 dan IFN- γ , sedangkan sel *T-helper2* memproduksi sitokin tipe *T-helper2* antara lain IL-4 dan IL-5. Pada awalnya, *T-helper 1* memberikan respon imunoproteksi melawan MTB. Sementara *T-*

helper 2 dianggap telah menghasilkan sitokin yang berfungsi sebagai neuroprotektor dengan menekan aktivitas *T-helper 1* yang berlebihan dan memodulasi inflamasi dan akhirnya menjadi kondisi yang disebut dengan immunopatologi. Walaupun peran *T-helper 2* sangat kontroversial, peningkatan kemokin (C-C motif) ligan 2 (CCL2) dipercaya menjadi faktor resiko terbentuknya infeksi TB. Pengamatan pada penderita yang tidak mampu mengekspresikan reseptor untuk IFN- γ menunjukkan adanya infeksi TB rekuren dan bahkan berakibat fatal. Sebaliknya penderita yang menunjukkan respon imun Th1 yang kuat mengalami penyakit yang secara klinis ringan, tanpa pembentukan kavitas, dan jumlah kuman yang rendah (Idris, 2007).

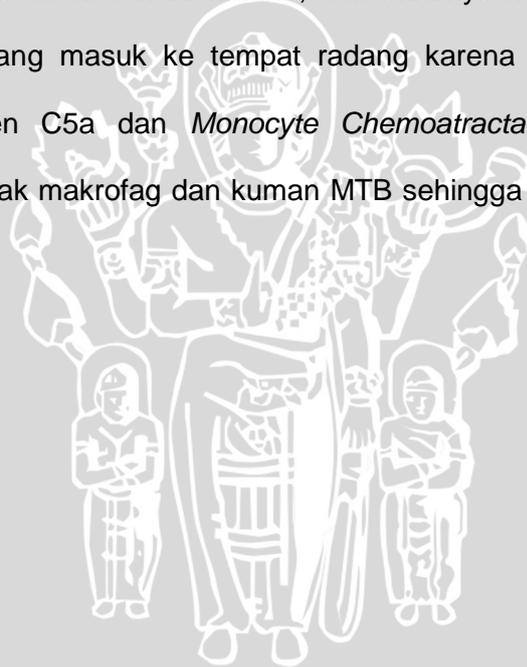
Polimorfisme nukleotida tunggal dalam reseptor *toll-interleukin 1* mengandung adaptor protein dan reseptor *toll-interleukin 2* diduga terlibat dalam proses kerentanan terhadap meningitis TB pada inang dan variabilitas gen glycolipid fenolik terlibat dalam penyebaran ekstapulmonari meningitis TB. Protein glycolipid fenolik ini menekan *T-helper 1*, sehingga menyebabkan penyebaran MTB menjadi lebih cepat pada CNS. Setelah terjadi ikatan dengan TLR, akan diaktifkan jalur signal yang melibatkan IRAK (*IL-1 R-associated kinase*) dan MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*), mengaktifkan faktor transkripsi NF- κ B dan memicu produksi sitokin proinflamasi, antara lain IL-12 dan TNF- α . TNF- α mengerahkan sel-sel radang yang lain menuju lokasi infeksi. IL-12 bersama beberapa sitokin lainnya berperan merangsang produksi IFN- γ oleh sel NK, makrofag, dan limfosit T $\gamma\delta$ (Takeda, 2004).

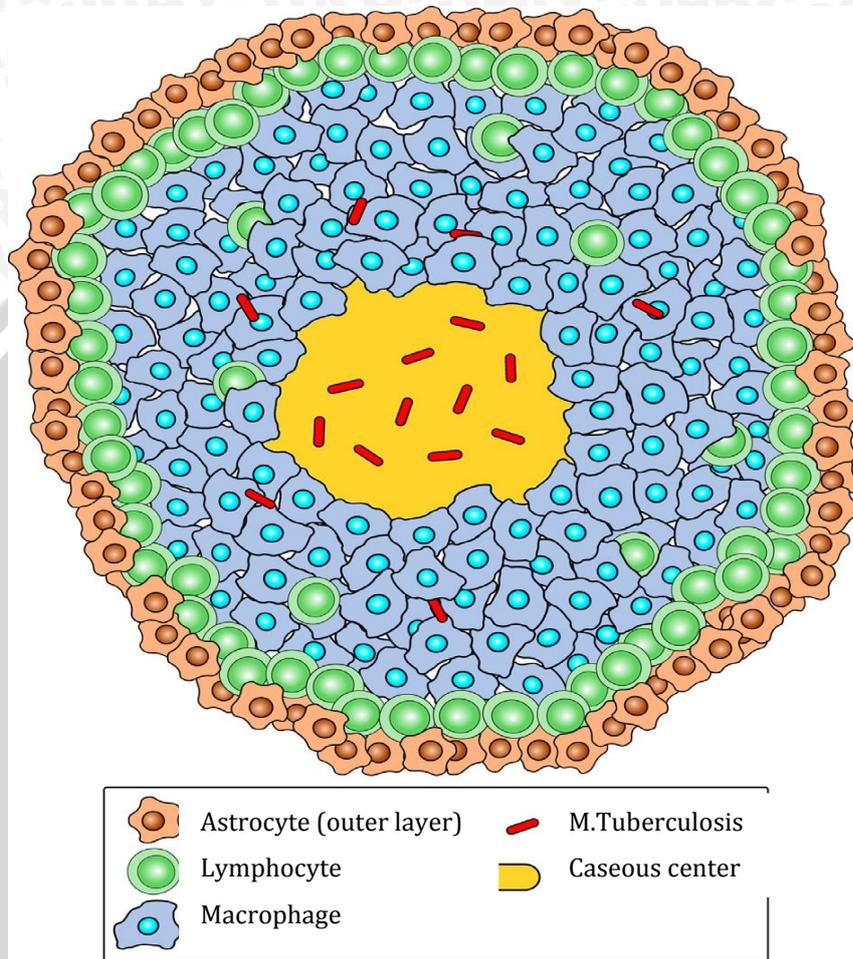
Secara imunologi, infeksi MTB *post primer* akan muncul beberapa bulan atau tahun setelah terjadinya infeksi primer. Patogenesis dan manifestasi patologi tuberkulosis paru merupakan hasil respon imun seluler dan reaksi

hipersensitivitas tipe lambat terhadap antigen kuman tuberkulosis. Perjalanan infeksi tuberkulosis menjadi 5 tahap (Sheffield EA, 1994):

Tahap 1 : Dimulai dari masuknya MTB ke paru-paru lalu ditangkap oleh makrofag alveolar, kuman secara normal akan difagositosis. Bila daya bunuh makrofag lemah, atau sistem proteksi dari MTB melalui dindingnya cukup kuat maka makrofag akan dibuat menjadi inaktif sehingga tidak mampu memfagositosis, sehingga akan dijadikan medium untuk berkembangbiak sampai lisis.

Tahap 2 : Tahap simbiosis, kuman tumbuh secara logaritmik dalam makrofag yang tidak aktif sampai makrofak ini hancur, dan akhirnya kuman difagositosis oleh makrofag lain yang masuk ke tempat radang karena faktor kemotaksis komponen komplemen C5a dan *Monocyte Chemoattractant Protein*. Lama kelamaan makin banyak makrofag dan kuman MTB sehingga berkumpul di satu tempat lesi.





Gambar 2.6. Ilustrasi tuberculoma dengan pusat pengkejuan di CNS. (www.sciencedirect.com)

Tahap 3 : terjadi nekrosis kaseosa, jumlah kuman tuberkulosis cenderung menetap karena pertumbuhannya dihambat oleh respon imun tubuh. Respon ini terbentuk 4-8 minggu dari saat infeksi. Respon hipersensitivitas tipe lambat ini akan menyebabkan perluasan pusat nekrotik dan progresitas penyakit juga

meningkat. Pusat nekrotik ini berasal dari sel T sitotoksik yang melibatkan *clotting factor*, sitokin TNF- α , antigen reaktif, nitrogen intermediate, kompleks antigen-antibodi, komplemen, dan beberapa produk yang dikeluarkan oleh MTB yang sudah mati.

Tahap 4 : Aktifnya *Cell Mediated Immunity* yang mengaktifkan makrofag sehingga mampu memfagositosis dan menghancurkan kuman. Makrofag ini juga mengelilingi pusat nekrotik sehingga MTB tidak lepas. Namun pada tahap ini, tubuh rentan terhadap infeksi tumpangan yang menyebabkan imunitas seluler menjadi turun dan kemampuan makrofag juga. Sehingga kuman mampu berkembang biak lagi sampai muncul tipe hipersensitivitas, menyebabkan pusat nekrotik semakin meluas. MTB akan terlepas dan masuk ke saluran limfe dan pembuluh darah lalu menyebar ke organ lain, termasuk otak.

Tahap 5 : Pusat nekrotik mencair dan terjadilah multiplikasi MTB ekstraseluler. Imunitas seluler tidak lagi mampu mengendalikannya.

Mikroglia, yakni jenis makrofag yang ada di CNS, akan dengan cepat teraktivasi karena adanya bakteri tuberculosis yang masuk ke CNS melalui hematolifogen. Mikroglia yang teraktivasi ini akan menghasilkan sejumlah sitokin *pro-inflammatory* / kemokin yang berperan penting dalam melawan dan neuropatogenesis infeksi di CNS (tabel 2.1). Kuman TB mampu meloloskan diri dari respon imun makrofag melalui beberapa cara, antara lain: menghambat maturasi dan asidifikasi fagosome, serta menghambat fusi *fagosome* dan *lysosome*. Aktivasi mikroglia membutuhkan dukungan sitokin tertentu, terutama IFN- γ . Sebelum imunitas adaptif diaktifkan, IFN- γ diproduksi oleh sel NK, makrofag, limfosit T $\gamma\delta$, dan limfosit T *CD1-restricted*. Setelah imunitas adaptif diaktifkan, sumber utama IFN- γ adalah limfosit Th1. Selama teraktivasi, mikroglia akan memproduksi dan mensekresikan sitokin *pro-inflammatory* salah satu diantaranya adalah tumor necrosis factor (TNF- α). Tumor necrosis factor (TNF- α) akan meningkat jika dilakukan pemeriksaan terhadap cairan serebrospinal pasien TB-CNS. Setelah infeksi *mycobacterium tuberculosis* ini, *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs), *Reactive Oxygen Species* (ROS), dan *Nuclear Factor Kappa B* (NF- κ B) memainkan perannya sebagai anti-mycobacterial infection serta meningkatkan produksi molekul efektor sistem imun tubuh, termasuk di dalamnya adalah TNF- α .

Tabel 2.1. Reseptor sel mikrogial

Scavenger receptors
Cell adhesion molecules
Immunoglobulin (Ig) superfamily
Ig Fc receptors (FcγRI, RII, RIII)
MHC class I glycoproteins
MHC class II glycoproteins
CD4 receptors
Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)
Integrins
Leukocyte function-associated antigen 1 (LFA-1; CD11a/CD18;CR1)
Mac-1 (CD11b/CD18; CR3)
p150, p95 (CD11c/CD18; CR4)
Complement receptors: C1q, C5a
Cytokine/chemokine receptors
IFN- α, IFN-β, IFN-γ
IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-16
TNF- α
M-CSF, GM-CSF
CCR, CXCR, CX3CR
Toll-like receptors
CD14 receptors
Mannose receptors
Purinogenic receptors
Opioid receptors (μ , κ)
Cannabinoid receptors
Benzodiazepine receptors (mitochondrial membrane)

Aktivasi jalur NADPH menginisiasi jalur signaling ROS intaseluler yang akan meningkatkan produksi TNF-α. Intraseluler ROS memediasi *β-amyloid peptide* sehingga terjadi aktivasi mikroglia lebih banyak lagi. Mikroglia yang teraktivasi mengekspresikan *Toll-like receptors* (TLRs) dan CD14. TLRs memiliki peran penting dalam aktivasi sel kekebalan oleh patogen seperti *mycobacterium tuberculosis*. TLR 2 dan TLR 4 secara aktif mampu mengenali antigen mt38 yang dimiliki MTB. Aktifnya TLR akan menyebabkan fosforilasi dan konjugasi IRAK 1 dan IRAK 4 serta beberapa protein di sel otak yang nantinya secara biokimia akan menyebabkan transkripsi NF-κB dan menghasilkan ekspresi TNF-α.

TNF-α memiliki peran yang penting dalam neuropatogenesis MTB. Walaupun TNF-α memiliki peran utama dalam pembentukan granuloma dan

penahanan/penghentian aktivitas infeksi *mycobacterium*, produksi lokal TNF- α di CNS pada kasus meningitis TB, menyebabkan perubahan permeabilitas sawar otak (*Blood brain barrier*) dan peningkatan jumlah leukosit pada CSF (Rich AR, 1993).

2.5. Gejala Klinik

Respon imun tipe Th2 ternyata berkorelasi dengan manifestasi klinis infeksi TB yang parah, dan berperan pada pembentukan imunoglobulin (IgE dan IgG) spesifik terhadap antigen mikobakteria. Dewasa dengan Meningitis TB/TB pada sistem saraf pusat biasanya akan menunjukkan tanda klasik dari meningitis seperti demam, sakit kepala, dan meningismus (kaku leher) terkadang juga disertai dengan defisit neurologis fokal, perubahan sikap, dan penurunan kesadaran. Kadang-kadang, seseorang dengan riwayat tes kulit tuberkulin positif, atau riwayat paparan tuberkulosis, atau identifikasi faktor resiko tertentu yang mengarah ke TBM, hanya terjadi pada 10% pasien. Pasien yang terinfeksi HIV tidak menunjukkan gejala-gejala TB Meningitis di atas.

Anak-anak yang dengan penyakit TBM biasanya mengeluh demam, kaku leher, kejang, dan keluhan di daerah abdominal seperti mual dan muntah. Sakit kepala lebih jarang terjadi dibandingkan dengan pasien dewasa. Berdasarkan tahap klinisnya, gejala neurologi muncul dari rasa lemas dan agitasi sampai menjadi koma atau hilang kesadaran. Wallgren *et al.* menentukan bahwa TBM pada anak lebih sering dalam waktu 3 bulan saat infeksi primer tuberkulosis. Riwayat keluarga dengan penyakit tuberkulosis dapat diidentifikasi pada sekitar 50-60% anak-anak dan hasil tes tuberkulin positif ditemukan pada sekitar 30-50% kasus (Farinha, 2000). Pada anak-anak, kemungkinan terjadinya

penyebaran tuberkulosis miliar sangat besar, terjadi melalui penyebaran hematogen yang dapat meningkatkan kecenderungan terbentuknya fokus Rich yang pada akhirnya pecah (Rock, 2004). Gejala yang muncul pada pasien anak relatif cepat dan bertahan beberapa jam sampai minggu. Beberapa dokter spesialis anak berpendapat bahwa untuk anak dibawah usia 12 bulan harus dilakukan lumbar pungsi selama ditemukan riwayat bahwa anak tersebut berada pada daerah dengan angka penyakit tuberculosis dan MTB yang tinggi. Walaupun beberapa mengatakan bahwa tindakan ini beresiko tinggi, pada umumnya gejala dari sistem saraf pusat yang muncul dapat menuntun dokter untuk menggunakan lumbar pungsi atau tidak dalam penegakan diagnosis.

Pada pemeriksaan mata selain ditemukan papilledema, selain itu juga dapat ditemukan retinal tuberculoma atau nodul koroidal kecil berwarnaputih keabu-abuan. Jika pada pasien memang ditemukan lesi ini, maka kecurigaan TB pada pasien tersebut sangatlah tinggi. Biasanya lesi muncul lebih sering pada pasien TB milliard daripada bentuk TB yang lain. Pada pemeriksaan funduskopi anak-anak akan nampak diskus yang *pallor* (pucat). Selain itu juga terdapat kelainan nervus kranial nomor VI. Nervus cranial nomor III, IV, dan VII juga bisa terganggu. Defisit neurologis fokal seperti monoplegia, hemiplegia, aphasia, dan tetraparesis juga dapat ditemukan pada pasien dengan meningitis TB/TB di sistem saraf pusat. Tremor adalah gangguan pada motorik yang paling sering terjadi pada pasien meningitis TB. Sementara hanya 10% pasien saja yang mengalami gangguan seperti koreoatetosis dan hemibalismus. Adanya lesi vaskular yang berat pada sebagian besar pasien menyebabkan gangguan-gangguan motoric tersebut (Rock, 2004).

Gejala klinis pada pasien dengan TBM dapat dengan mudah ditentukan derajat keparahannya berdasarkan sistem *staging* yang dimodifikasi British Medical Research Council (Medical Research Council, 1948).

Tabel 2.2 Kriteria klinis derajat keparahan TBM British Medical Research Council

Stage/grade	Kriteria klasik	Kriteria kontemporer
I	Kesadaran penuh dan tidak ada defisit fokal.	Waspada dan terorientasi tanpa defisit neurologis fokal.
II	Kesadaran dengan tidak fokus, kebingungan, lelah, dan tanda defisit neurologis fokal.	Glasgow Coma Score 14-11 atau 15 dengan defisit neurologis fokal.
III	Stupor atau koma, multipel cranial palsy, atau hemiparesis komplit atau paralisis.	Glasgow Coma Score 10 atau kurang, dengan atau tanpa defisit neurologisfokal.

Manifestasi klinis tuberculoma atau abses otak karena tuberkulosis tergantung sekali pada lokasinya dan kadang pasien juga mengeluh sakit kepala, kejang, papil edema, atau tanda peningkatan tekanan intrakranial. Kecepatan perkembangan simptom biasanya diukur dalam hitungan minggu sampai bulan dengan tuberculoma. Persentasi abses otak lebih akut (1 minggu sampai 3 bulan) dibandingkan tuberculoma namun lebih lambat dalam onset dibanding abses otak piogenik dan terasosiasi dengan demam, sakit kepala, dan defisit neurologis fokal (Rock, 2004).