

# Respon Imunitas Seluler pada Infeksi Tuberkulosis Paru

Sarwo Handayani

*Pusat Penelitian Pemberantasan Penyakit, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan  
Departemen Kesehatan RI, Jakarta*

## ABSTRAK

Penyakit tuberkulosis menjadi masalah kesehatan di dunia dan di Indonesia. Penyakit menular ini disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* yang masuk tubuh melalui udara pernafasan dan banyak menyerang organ paru.

Tuberkulosis primer terjadi pada individu yang terpapar dengan kuman tuberkulosis untuk pertama kali, sedangkan tuberkulosis reaktivasi terjadi karena reaktivasi infeksi tuberkulosis yang terjadi beberapa tahun lalu. Reaksi imunologi yang berperan terhadap *M. tuberculosis* adalah reaksi hipersensitivitas dan respon seluler, karena respon humoral kurang berpengaruh.

Kuman *M. tuberculosis* bersifat patogen intraseluler maka diperlukan koordinasi yang baik antara sel fagosit mononuklear dan sel limfosit T terutama sel limfosit T CD4+ untuk memberikan perlindungan yang optimal terhadap infeksi tuberkulosis.

Kata kunci: tuberkulosis, respon imunitas seluler, reaksi hipersensitivitas.

## PENDAHULUAN

Penyakit tuberkulosis menjadi masalah kesehatan di dunia dan di Indonesia. WHO menyatakan bahwa tuberkulosis saat ini telah menjadi ancaman global, dan diperkirakan 1,9 milyar manusia atau sepertiga penduduk dunia terinfeksi tuberkulosis. Penderita tuberkulosis di Indonesia pada tahun 1995 berjumlah 460.190, angka ini relatif tinggi jika dibandingkan dengan negara lain<sup>(1)</sup> dan menduduki peringkat kedua penyebab kematian di Indonesia setelah kardiovaskuler<sup>(2)</sup>. Data terbaru yang dikeluarkan WHO di bulan Agustus 1999 menyebutkan bahwa prevalensi BTA (+) di Indonesia sebesar 715.000 dengan insiden 262.000 dan kematian akibat tuberkulosis 140.000 per tahun<sup>(3)</sup>.

Tuberkulosis adalah penyakit menular disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman tersebut masuk tubuh melalui udara pernafasan yang masuk ke dalam paru, kemudian kuman menyebar dari paru ke bagian tubuh lainnya melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe, melalui saluran nafas atau penyebaran langsung ke tubuh lainnya<sup>(4)</sup>.

Daya penularan seseorang penderita tuberkulosis ditentukan oleh beberapa faktor yaitu; banyaknya kuman yang terdapat dalam paru penderita, penyebaran kuman di udara serta kuman yang terdapat dalam dahak berupa *droplet*, yang berada di udara sekitar penderita tersebut<sup>(5)</sup>.

Sebagian besar orang yang terinfeksi *M tuberculosis* (80-90%), belum tentu menjadi sakit tuberkulosis. Untuk sementara waktu kuman yang berada dalam tubuh akan *dormant* (tidur) dan keberadaannya dapat diketahui dengan tes tuberkulin. Penderita tuberkulosis biasanya paling cepat terjadi 3-6 bulan setelah infeksi. Raksi imunologi tubuh akan terbentuk sekitar 4-6 minggu setelah infeksi primer yang berupa reaksi hipersensitivitas dan imunitas seluler<sup>(4)</sup>.

## KARAKTERISTIK MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Genus *Mycobacterium* merupakan kelompok bakteri gram positif, berbentuk batang, berukuran lebih kecil dibandingkan bakteri lainnya. Genus ini mempunyai karakteristik unik karena dinding selnya kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan

yang mengandung arabinogalaktan, lipoarabinomanan dan asam mikolat. Asam mikolat tidak biasa dijumpai pada bakteri dan hanya dijumpai pada dinding sel Mycobacterium dan Corynebacterium<sup>(5,6,7)</sup>. *Mycobacterium tuberculosis* dibedakan dari sebagian besar bakteri dan mikobakteri lainnya karena bersifat patogen dan dapat berkembang biak dalam sel fagosit hewan dan manusia. Pertumbuhan *M. tuberculosis* relatif lambat dibandingkan mycobakteri lainnya<sup>(8)</sup>.

*Mycobacterium tuberculosis* tidak menghasilkan endotoksin maupun eksotoksin<sup>(5)</sup>. Bagian selubung *M. tuberculosis* mempunyai sifat pertahanan khusus terhadap proses mikobakterisidal sel hospes. Dinding sel yang kaya lipid akan melindungi mikobakteri dari proses fagolisosom, hal ini dapat menerangkan mengapa mikobakteri dapat hidup pada makrofag normal yang tidak teraktivasi<sup>(8)</sup>.

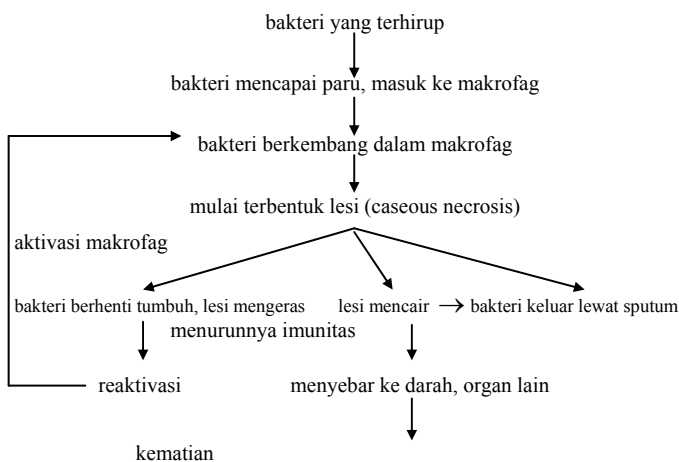
Selain bersifat patogen *M. tuberculosis* dapat berfungsi sebagai ajuvan yaitu komponen bakteri yang dapat meningkatkan respon imun sel T dan sel B apabila dicampur dengan antigen terlarut. Ajuvan yang banyak digunakan dalam laboratorium adalah *Freund's ajuvan* yang terdiri dari *M. tuberculosis* yang telah dimatikan dan disuspensikan dalam minyak kemudian diemulsikan dengan antigen terlarut<sup>(7)</sup>.

### PATOGENESIS TUBERKULOSIS PARU

Tuberkulosis primer terjadi pada individu yang terpapar pertama kali dengan kuman tuberkulosis, sedangkan tuberkulosis paru kronik (reaktivasi atau pasca primer) adalah hasil reaktivasi infeksi tuberkulosis pada suatu fokus dorman yang terjadi beberapa tahun lalu. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap reaktivasi belum dipahami secara keseluruhan<sup>(1)</sup>.

Organ tubuh yang paling banyak diserang tuberkulosis adalah paru. Beberapa penelitian menunjukkan adanya kenaikan limfosit alveolar, netrofil pada sel bronkoalveolar dan HLA-DR pada pasien tuberkulosis paru<sup>(9)</sup>.

Patogenesis tuberkulosis dimulai dari masuknya kuman sampai timbulnya berbagai gejala klinis yang digambarkan sebagai berikut<sup>(6)</sup>:



### RESPON IMUNITAS TERHADAP TUBERKULOSIS

Akibat klinis infeksi *M. tuberculosis* lebih dipengaruhi oleh sistem imunitas seluler daripada imunitas humoral<sup>(7,11)</sup>. Orang yang menderita kerusakan imunitas seluler seperti ter-

infeksi HIV dan gagal ginjal kronik mempunyai resiko tuberkulosis yang lebih tinggi. Sebaliknya orang yang menderita kerusakan imunitas humoral seperti penyakit *sickle cell* dan mieloma multipel tidak menunjukkan peningkatan predisposisi terhadap tuberkulosis<sup>(11)</sup>.

Bukti secara eksperimental menunjukkan bahwa pertahanan anti mikobakteri adalah makrofag dan limfosit T. Sel fagosit mononuklear atau makrofag berperan sebagai efektor utama sedangkan limfosit T sebagai pendukung proteksi atau kekebalan<sup>(11,12)</sup>. Koordinasi antara fagosit mononuklear dan limfosit T sangat diperlukan untuk perlindungan yang optimal. Aktivasi anti mikrobial dikontrol oleh limfosit T melalui mediator terlarut yang dikenal sebagai sitokin<sup>(10,12)</sup>. Sel lain seperti netrofil dan sel NK dapat menunjukkan efek mikobakterisidal secara in vitro, sedangkan sel eosinofil dapat memakan mikobakteri akan tetapi perannya sebagai pertahanan imunitas secara in vivo belum diketahui<sup>(11)</sup>.

*M. tuberculosis* yang terhirup dan masuk ke paru akan ditelan oleh makrofag alveolar, selanjutnya makrofag akan melakukan 3 fungsi penting, yaitu; 1) menghasilkan enzim proteolitik dan metabolit lain yang mempunyai efek mikobakterisidal; 2) menghasilkan mediator terlarut (sitokin) sebagai respon terhadap *M. tuberculosis* berupa IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alfa*), TGF  $\beta$  (*Transforming Growth Factor beta*) dan 3) memproses dan mempresentasikan antigen mikobakteri pada limfosit T<sup>(11)</sup>.

Sitokin yang dihasilkan makrofag mempunyai potensi untuk menekan efek imunoregulator dan menyebabkan manifestasi klinis terhadap tuberkulosis. IL-1 merupakan pirogen endogen menyebabkan demam sebagai karakteristik tuberkulosis. IL-6 akan meningkatkan produksi imunoglobulin oleh sel B yang teraktivasi, menyebabkan hiperglobulinemia yang banyak dijumpai pada pasien tuberkulosis. TGF  $\beta$  berfungsi sama dengan IFN  $\gamma$  untuk meningkatkan produksi metabolit nitrit oksida dan membunuh bakteri serta diperlukan untuk pembentukan granuloma untuk mengatasi infeksi mikobakteri. Selain itu TNF dapat menyebabkan efek patogenesis seperti demam, menurunnya berat badan dan nekrosis jaringan yang merupakan ciri khas tuberkulosis<sup>(5,11)</sup>. Pada pasien tuberkulosis TNF  $\alpha$  juga berperan untuk meningkatkan kerentanan sel T melakukan apoptosis baik secara spontan maupun oleh stimulasi *M. tuberculosis* secara in vitro. IL-10 menghambat produksi sitokin oleh monosit dan limfosit sedangkan TGF  $\beta$  menekan proliferasi sel T dan menghambat fungsi efektor makrofag<sup>(11)</sup>.

Karbohidrat dan komponen glikolipid pada dinding sel mikobakteri sama fungsinya dengan protein yang disekresikan yaitu akan meningkatkan efek immunosupresi makrofag pada pasien tuberkulosis. Lipoarabinomanan, suatu kompleks heteropolisakarida yang terletak di dalam membran sel mikobakteri akan menekan respon proliferasi terhadap *M. tuberculosis* melalui rangsangan terhadap makrofag untuk melepaskan sitokin immunosupresif seperti IL-10. *Lipoarabinomanan* akan menghambat aktivasi makrofag oleh IFN  $\gamma$  dan akan mengambil radikal bebas oksigen serta menghambat kerusakan oleh patogen intraseluler. Dengan menghindari aktivasi makrofag, lipoarabinomanan yang berasal dari strain *M. tuber-*

*culosis* virulen berperan sebagai faktor virulen yang menyebabkan organisme lolos dari mekanisme eliminasi sitokin<sup>(6,11)</sup>.

## RESPON SEL LIMFOSIT T

Limfosit T merupakan mediator obligat kekebalan, mereka tidak bekerja sendiri tetapi harus berinteraksi dengan sel-sel imun respon lainnya untuk mencapai resistensi yang optimal. Semua populasi sel T (CD4  $\alpha/\beta$ , CD8  $\alpha/\beta$  dan sel  $\gamma/\delta$ ) berperan dalam proteksi. Sel T yang mengekspresikan reseptor  $\alpha/\beta$ , 95% lebih terdiri dari sel T post timus terdapat pada organ perifer dan darah. Sebaliknya sel T  $\gamma/\delta$  hanya sedikit terdapat pada daerah tersebut, tetapi lebih banyak terdapat pada jaringan mukosa seperti paru-paru. Bukti bahwa sel T  $\alpha/\beta$  sangat diperlukan untuk resistensi tuberkulosis berdasarkan percobaan bahwa tikus mutan yang dihilangkan sel T  $\alpha/\beta$  dengan cara delesi gen yang mengkode sel T  $\alpha/\beta$ , relatif resisten terhadap infeksi BCG subletal selama 4 minggu infeksi, kemudian pertumbuhan BCG meningkat dan akhirnya tikus tersebut akan mati karena infeksi BCG<sup>(12)</sup>.

### 1) SEL LIMFOSIT T CD4+

Sel limfosit T  $\alpha/\beta$  dapat dibagi menjadi sel T CD4+ yang mengenal peptida antigenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas II dan sel T CD8+ yang mengenal peptida antigenik yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I<sup>(14)</sup>. Sel T CD4+ berperan penting pada sistem pertahanan terhadap tuberkulosis. Tikus yang mengalami deplesi sel T CD4+ yang sebelumnya terinfeksi *M. bovis*, terbukti tidak dapat mengontrol pertumbuhan mikobakteri, sedangkan tikus yang deplesi sel T CD8+ menunjukkan efek yang berbeda. Selain itu transfer adoptif sel T CD4+ pada binatang yang telah disensitisasi akan memberi perlindungan terhadap tuberkulosis. Deplesi sel T CD4+ karena infeksi HIV ditandai dengan meningkatnya kerentanan terhadap tuberkulosis primer dan reaktivasi<sup>(11)</sup>.

Berdasarkan studi eksperimental dan studi tuberkulosis pada manusia menunjukkan bahwa deplesi sel T CD4+ akan memperburuk infeksi oleh *M. tuberculosis* dan BCG. Konsisten dengan penemuan tersebut menunjukkan bahwa tikus mutan dengan defisiensi gen MHC kelas II, sehingga fungsi aktif sel T CD4+ tidak ada, maka tikus tersebut akan mati karena infeksi BCG dan *M. tuberculosis*. Deplesi sel T CD4+ pada infeksi virus HIV juga dapat mengakibatkan tuberkulosis pada pasien AIDS<sup>(14)</sup>.

Berdasarkan fungsinya Sel T CD4+ dibedakan menjadi 2 sub populasi yaitu sel Th1 dan Th2. Sel Th1 menghasilkan IFN  $\gamma$ , IL-2 dan limfotoksin yang berfungsi meningkatkan aktivitas mikrobisidal makrofag serta menimbulkan hipersensitifitas tipe lambat. Sedangkan sel Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-10 yang berfungsi merangsang diferensiasi dan pertumbuhan sel B. Sel Th1 dan sel Th2 menghasilkan IL-3, GM-CSF (*Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*) dan TNF. Baik Th1 dan Th2 berpengaruh terhadap manifestasi infeksi oleh patogen intra seluler. Sel Th1 memberikan resistensi imunologi terhadap infeksi melalui produksi interferon gamma, sedangkan sel Th2 akan memperburuk penyakit melalui IL-4<sup>(9)</sup>.

Data yang telah dipublikasi menunjukkan bahwa jenis sitokin yang diproduksi sebagai respon terhadap *M. tuberculosis* masih diperdebatkan. Beberapa studi menunjukkan bahwa klon sel T CD4+ yang reaktif terhadap *M. tuberculosis* adalah Th1 yang menghasilkan IFN  $\gamma$  dalam konsentrasi tinggi dan IL-4 dan IL-5 dalam konsentrasi rendah. Penelitian lain menunjukkan bahwa klon sel T yang reaktif terhadap *M. tuberculosis* akan menghasilkan IFN  $\gamma$  dan IL-4 atau IFN  $\gamma$ , IL-2, IL-5 dan IL-10. Studi terakhir melaporkan beberapa klon akan mengekspresikan mRNA terhadap IL-4 meskipun IL-4 tidak terdeteksi pada supernatan kultur sel<sup>(11)</sup>.

Meskipun beberapa penelitian menitikberatkan pada fungsi sel T CD4+ yang berperan sebagai antimikobakteri melalui produksi sitokin dan aktivasi makrofag, mekanisme lain dari sel T pada sistem pertahanan tubuh adalah melalui sitolisis langsung oleh makrofag dan sel fagosit yang terinfeksi *M. tuberculosis*. Kultur sel T sitolitik yang spesifik terhadap *M. tuberculosis* secara in vitro adalah sel T CD4+ dan aktivitas sel tersebut pada lokasi penyakit meningkat dibandingkan pada sel darah tepi. Kaufmann (1988) menyatakan bahwa beberapa makrofag yang terinfeksi *M. tuberculosis* mempunyai potensi antimikobakteri yang rendah sehingga basil terhindar dari sistem imun hospes. Sel T sitolitik yang mengenal antigen mikobakteri dapat melisis makrofag tersebut sehingga basil yang dilepaskan akan dimakan dan dibunuh oleh makrofag dengan aktivitas mikobakteri yang lebih tinggi. Selain itu sel T sitolitik dapat berperan sebagai *scavenger* dengan melisis makrofag yang mati sehingga dapat dikatabolis oleh sel mononuklear di sekitarnya<sup>(11)</sup>.

### 2) SEL LIMFOSIT T CD8+

Sel T CD8+ merupakan populasi sel T sitolitik yang mempunyai fungsi pertahanan terhadap patogen intraseluler pada binatang percobaan. Tidak seperti sel CD4+, sel T CD8+ tidak menghasilkan IL-2 tetapi lebih tergantung pada sumber eksogen<sup>(12)</sup>. Peran sel T CD8+ dapat dibuktikan dengan percobaan bahwa deplesi sel T CD8+ akan memperburuk infeksi *M. tuberculosis* dan BCG pada tikus, dan transfer sel CD8+ yang selektif akan melindungi terhadap tuberkulosis. Penelitian lain menggunakan tikus mutan dengan delesi gen  $\beta 2$ -mikroglobulin, yaitu gen yang dibutuhkan untuk ekspresi MHC kelas I sehingga sel T CD8+ tidak berfungsi secara aktif, maka tikus akan mati dengan cepat karena infeksi *M. tuberculosis* tetapi tidak dengan infeksi BCG<sup>(14)</sup>. Namun sel T CD8+ jarang diidentifikasi pada tuberkulosis manusia<sup>(11,14)</sup>. Sel T CD8+ tidak terkonsentrasi secara selektif pada lokasi penyakit (*site of disease*) pada pasien tuberkulosis dan parahnya tuberkulosis pada pasien HIV tidak dipengaruhi oleh jumlah sel T CD8+. Sebaliknya tidak adanya korelasi antara tes tuberkulin kulit positif dan proteksi terhadap tuberkulosis dapat disebabkan oleh karena tes tuberkulin tidak dapat digunakan untuk mengetahui aktivitas sel T CD8 sitotoksik<sup>(11)</sup>.

Berbagai studi in vitro menunjukkan bahwa sel T CD4+ yang reaktif terhadap mikobakterium sangat potensial menghasilkan IFN  $\gamma$ . Namun IFN  $\gamma$  juga dihasilkan oleh sel T CD8+ yang spesifik terhadap mikobakterium. Sitokin merupakan mediator utama resistensi tuberkulosis. Sel T CD4+ dan sel T

CD8+ yang reaktif mikobakterium juga mengekspresikan aktifitas sitolitik yang spesifik yaitu; dapat melisis makrofag yang telah disensitisasi antigen mikobakterial atau terinfeksi BCG atau *M. tuberculosis*. Kedua fungsi tersebut dapat ditunjukkan secara in vitro tetapi juga proteksi secara in vivo<sup>(14)</sup>.

### 3) SEL LIMFOSIT T $\gamma/\delta$

Beberapa bukti menunjukkan bahwa sel T  $\gamma/\delta$  berperan pada respon imunitas awal terhadap infeksi *M. tuberculosis*. Selain sel T  $\alpha/\beta$ , sel lain juga menghasilkan IFN  $\gamma$  dan mengekspresikan aktivitas sitolitik yang berperan pada resistensi. Sel NK maupun sel T  $\gamma/\delta$  menghasilkan IFN  $\gamma$  dan melisis sel target yang tersensitisasi mikobakterium. *M. tuberculosis* relatif resisten terhadap makrofag. Keberadaan *M. tuberculosis* pada individu sehat selama beberapa tahun tanpa menyebabkan penyakit menunjukkan bahwa sistem imun gagal menghilangkan patogen tersebut dan harus mengandalkan efek mikobakterisidal dan menghambatan pertumbuhan mikobakteri<sup>(14)</sup>.

Sel limfosit T  $\gamma/\delta$  pada orang dengan tes tuberkulin negatif dan pada bayi baru lahir akan berproliferasi sebagai respon terhadap *M. tuberculosis*. Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa frekuensi sel T  $\gamma/\delta$  yang reaktif terhadap *M. tuberculosis* berkisar antara 5-40%. Hal ini menunjukkan bahwa sel T  $\gamma/\delta$  pada manusia mempunyai kapasitas untuk mengenal antigen mikobakteri. *Rechallenge* atau infeksi ulang dengan *M. tuberculosis* tidak meningkatkan jumlah sel T  $\gamma/\delta$ , hal ini menunjukkan bahwa sel tersebut tidak berperan pada respon anamnese. Persentase sel T  $\gamma/\delta$  tidak mengalami peningkatan dalam darah orang sehat maupun pasien tuberkulosis. Sel T  $\gamma/\delta$  berperan pada respon imunitas awal yaitu pada paru-paru dan limfo nodi pasien yang baru terinfeksi *M. tuberculosis*, sebelum terbentuk respon sel T  $\alpha/\beta$ . Sel T  $\gamma/\delta$  yang reaktif terhadap *M. tuberculosis* akan menghasilkan IFN  $\gamma$ , TNF, IL-2, IL-4, IL-5 dan IL-10 sama dengan sitokin yang dihasilkan oleh sel T  $\alpha/\beta$ . Selain itu supernatan dari sel T  $\gamma/\delta$  yang dirangsang oleh *M. tuberculosis* akan meningkatkan agregasi makrofag dan selanjutnya berperan pada pembentukan granuloma<sup>(13)</sup>.

### REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE LAMBAT

Reaksi hipersensitivitas tipe lambat (*delayed type hypersensitivity*) adalah reaksi yang tidak melibatkan antibodi tetapi melibatkan sel-sel limfosit. Pemindehan hipersensitivitas ini dapat dilakukan dengan memindahkan limfosit T. Reaksi tipe IV juga disebut reaksi tipe lambat karena timbul lebih dari 12 jam setelah pemaparan antigen<sup>(15)</sup>.

Respon hipersensitivitas tipe lambat terhadap *M. tuberculosis* dapat dilakukan dengan tes kulit tuberkulin yaitu suntikan intradermal dengan PPD (*Purified Protein Derivatif*). Reaksi tuberkulin mencapai puncaknya 48-72 jam setelah pemaparan. Reaksi ini dapat diikuti dengan reaksi yang lebih lambat yang ditandai dengan agregasi dan proliferasi makrofag membentuk granuloma yang menetap selama beberapa minggu<sup>(15)</sup>.

Respon sensitivitas tipe lambat tidak identik dengan imunitas protektif. Tes kulit tuberkulin negatif pada orang sehat menunjukkan tidak adanya infeksi *M. tuberculosis* sebelumnya dan tidak adanya populasi sel T *memory* yang reaktif terhadap *M. tuberculosis*. Pada pasien dengan infeksi tuberkulosis atau sakit tuberkulosis, tes kulit tuberkulin negatif merupakan hasil dari proses yang berhubungan dengan respon hipersensitivitas tipe lambat, seperti infeksi HIV dan tuberkulosis itu sendiri<sup>(14)</sup>.

### PENUTUP

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Organisme ini bersifat intraseluler dan banyak menyerang organ paru. Respon imunitas seluler memegang peranan penting, karena respon imunitas humoral kurang berperan, sehingga memerlukan koordinasi yang baik antara sel fagosit mononuklear dan sel limfosit T untuk mendapatkan perlindungan yang optimal.

Dengan meningkatnya infeksi HIV/AIDS maka resiko terkena tuberkulosis menjadi semakin tinggi, sehingga diperlukan respon imun yang protektif dan vaksin yang benar-benar efektif untuk mengatasi infeksi tuberkulosis.

### KEPUSTAKAAN

1. Ratnawati P. Tuberkulosis Paru pada Orang Tua. *J Respirologi Kedokt.* 2000; 20 (1): 38-43.
2. Aditama Y, Priyanti. Tuberkulosis; diagnosis, terapi dan masalahnya. Lab Mikrobiologi RSUP Jakarta. 2000.
3. Aditama TY. Sepuluh Masalah Tuberkulosis dan Penanggulangannya. *J Respirologi Kedokt.* 2000; 20 (9): 8-12.
4. P2M PLP. Pedoman Penyakit Tuberkulosis dan Penanggulangannya. DepKes RI. 1997.
5. Abbas AK, Lichtman A, and Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Second ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1994; p: 327.
6. Slayer AA, Whitt DD. Bacterial Pathogenesis: a Molecular Approach. Washington DC: ASM Press. 1994; pp: 307-19.
7. Ryan JL. Bacterial Diseases, dalam: Sities DP, Terr AI and Parsow TG. *Penyunting Medical Immunology.* 9<sup>th</sup> ed. London: Prentice Hall Inc. 1997; pp: 691-92.
8. Brennan PJ and Draper P. Ultrastructure of *Mycobacterium tuberculosis*. Dalam: Bloom BR. *Penyunting Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control.* Washington DC: ASM Press. 1994; pp: 271-80.
9. Schwander SK et al. T Lymphocytic and Immature Macrophage Alveolitic in Active Pulmonary Tuberculosis. *J of Infect Dis.* 1996; 173: 1267-72.
10. Dannenberg AM. Pathogenesis of Pulmonary Tuberculosis: an Interplay of Tissue-damaging and Macrophage-Activating Immune Response-Dual mechanism That Control Bacillary Multiplication. Dalam Bloom BR. *Penyunting Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control.* Washington DC: ASM Press. 1994; pp: 437-50.
11. Barness PF, Modlin RL and Ellnerr JJ. T-Cell Response and Cytokines. Dalam Bloom BR. *Penyunting Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control.* Washington DC: ASM Press. 1994. pp: 417-36.
12. Orme I, Cooper A. Cytokine/Chemokine Cascades in Immunity to Tuberculosis. *J Immunol Today.* 1999; 179: 945-53.
13. Hirsh CS et al. Apoptosis and T Cell Hyporesponsiveness in Pulmonary Tuberculosis. *J of Infect Dis.* 1996; 173: 1267-72.
14. Chan J, Kauffmann HE. Immune Mechanisms of Protection. Dalam Bloom BR. *Penyunting Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control.* Washington DC: ASM Press. 1994; pp: 389-416.
15. Kresno, SB. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium.* Edisi ketiga. Fak Kedokteran UI. 199; pp: 89-92.