

BAB I PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Salah satu penyakit infeksi yang sangat banyak kasusnya baik di dunia maupun di Indonesia dan salah satu penyebab utama kematian dari agen infeksius adalah Tuberkulosis. Tuberkulosis adalah suatu penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini ditularkan melalui dahak (*droplet*) saat penderita tuberkulosis batuk atau bersin. Sebagian besar bakteri TB menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan TB paru, namun bakteri ini juga memiliki kemampuan menginfeksi organ tubuh lainnya (TB ekstra paru) seperti kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya. Jika tidak ditangani secepatnya, penyakit TB dapat berakibat fatal dan kematian. (Kementerian Kesehatan, 2021)

Menurut data dari *Global TB Report 2024*, diperkirakan 10,8 juta orang yang terdiagnosa TB tahun 2023 secara global. Kasus ini mengalami peningkatan dari jumlah orang yang terdiagnosa TB pada tahun 2022. Jumlah kasus kematian akibat TB juga sangat banyak, dengan total 1,25 juta kasus secara global. (World Health Organization, 2024)

Pada tahun 2023, Indonesia menyumbang 10% dari kasus total TB di dunia, ini menjadikan Indonesia negara kedua dengan kasus TB terbanyak di dunia. Jumlah estimasi kasus TB di Indonesia pada tahun 2023 diperkirakan sebesar 1.060.000 kasus. Kematian karena TB di Indonesia diperkirakan sebesar 134.000. (Kementerian Kesehatan, 2022)

Secara imunologis, infeksi *Mycobacterium tuberculosis* memicu respons imun kompleks yang melibatkan aktivitas sel-sel fagosit seperti makrofag dan sel dendritik, serta respon imun adaptif melalui limfosit T. Setelah bakteri dihirup dan mencapai alveolus, makrofag alveolar akan menangkap basil TB dan memicu pelepasan sitokin proinflamasi, seperti IL-12 dan TNF- α . Sitokin ini akan merekrut sel limfosit T, terutama limfosit CD4⁺ yang memiliki peran penting dalam mengaktifkan makrofag untuk membunuh basil TB secara efektif melalui produksi interferon-gamma. (Luis et al., 2020)

Pemeriksaan hitung *total lymphocyte count* dapat digunakan untuk menunjang diagnosis infeksi TB, melihat respons imun tubuh penderita dan respons pengobatan, serta melihat progresivitas penyakit. (Frey et al., 2023)

Saat ini, foto x-ray toraks merupakan modalitas gambar pilihan untuk skrining, diagnosis dan evaluasi respons pengobatan TB karena murah, dapat diakses secara luas, dan hemat biaya. Luas lesi TB paru merupakan manifestasi

klinis dari beban penyakit dan refleksi dari efektivitas respon imun tubuh untuk melawan bakteri TB. (Frey et al., 2023)

Penelitian mengenai hubungan tingkat keparahan foto toraks pasien tuberkulosis paru dengan nilai rasio neutrofil limfosit telah dilakukan oleh Kurnia Fitrhrananda di Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek pada tahun 2024. Dari hasil penelitian tidak terdapat hubungan tingkat keparahan foto toraks pasien tuberkulosis paru dengan nilai rasio neutrofil limfosit. (Fitrhrananda, 2024)

Penelitian mengenai gambaran hubungan gejala klinis, luas lesi radiologi dan pemeriksaan sputum BTA dengan hasil CD4+ pada pasien koinfeksi TB-HIV telah dilakukan oleh Novita Andayani di RS Persahabatan Jakarta pada tahun 2012. Dari hasil penelitian tidak didapatkan hubungan antara luas lesi radiologis foto thoraks dengan nilai CD4+ pada pasien koinfeksi TB-HIV artinya nilai hitung CD4+ tidak dapat memprediksi kelainan lesi pada foto thoraks pasien TB-HIV. (Andayani, 2012)

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Hui-Ru An *et al* tentang hubungan *absolute lymphocyte count* dengan fitur klinis pada pasien TB paru didapatkan bahwa penurunan sel CD4, CD8 dan sel limfosit B akan meningkatkan jumlah lobus paru yang terkena lesi TB. (An *et al.*, 2022)

Hubungan *total lymphocyte count* dengan luas lesi TB paru masih belum dipahami sepenuhnya dan penelitian tentang hal ini masih sangat sedikit. Oleh karena itu, peneliti ingin melihat bagaimana hubungan *total lymphocyte count* dan luas lesi tuberkulosis paru pada pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Tujuan dari analisis ini adalah untuk mengevaluasi apakah nilai *total lymphocyte count* dapat dijadikan sebagai indikator sederhana dalam menilai tingkat keparahan klinis tuberkulosis paru.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah ada hubungan antara *total lymphocyte count* dengan luas lesi tuberkulosis berdasarkan pemeriksaan X-Ray toraks pada pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Mengetahui hubungan *total lymphocyte count* dengan luas lesi tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

- Mengetahui karakteristik demografi, yaitu jenis kelamin dan umur pada pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- Mengetahui jumlah *total lymphocyte count* pada pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- Mengetahui luas lesi tuberkulosis berdasarkan pemeriksaan X-Ray *thorax* pada pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.
- Menganalisa hubungan *total lymphocyte count* dengan luas lesi tuberkulosis pada pasien tuberkulosis paru di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT KLINIS

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi informasi tambahan bagi praktisi kesehatan tentang hubungan *total lymphocyte count* dengan luas lesi tuberkulosis dan manfaatnya untuk melihat progresivitas penyakit tuberkulosis.

1.4.2 MANFAAT AKADEMIS

- Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan.
- Menjadi landasan untuk dilakukan penelitian lebih lanjut terkait hubungan antara *total lymphocyte count* dan luas lesi tuberkulosis.

1.5 LUARAN YANG DIHARAPKAN

Skripsi ini dapat bermanfaat bagi banyak orang dan peneliti-peneliti lainnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 TUBERKULOSIS PARU

2.1.1 DEFINISI TUBERKULOSIS

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri TB sebagian besar menginfeksi parenkim paru dan menyebabkan tuberkulosis paru, namun bakteri ini dapat menginfeksi organ tubuh lainnya seperti kelenjar limfe, tulang, dan organ ekstra paru lainnya yang akan menyebabkan penyakit tuberkulosis ekstra paru. (Kementerian Kesehatan, 2021)

2.1.2 MORFOLOGI DAN STRUKTUR BAKTERI TUBERKULOSIS

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* berbentuk batang lurus, sedikit melengkung, tidak memiliki kapsul dan tidak ada spora. Panjang bakteri ini adalah 1-4 um dan lebarnya 0,3 – 0,6 um. Dinding sel bakteri *Mycobacterium tuberculosis* memiliki penyusun utama yaitu asam mikolat, lilin kompleks (*complex-waves*), *mycobacterial sulfolipids* yang berperan dalam virulensi, dan trehalosa dimikolat yang juga biasa disebut *cord factor*. Asam mikolat adalah asam lemak rantai panjang (C60 – C90). Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri ini adalah arabinomanan dan arabinogalaktan. Struktur dinding sel bakteri ini sangat kompleks, hal ini yang membuat bakteri *Mycobacterium tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu jika sekali diwarnai dengan pewarna zat primer maka akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan alkohol asam. Ini yang membuat bakteri dari genus *Mycobacterium* sering disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA) atau *acid-fast bacilli* (AFB). (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021)

2.1.3 PATOGENESIS TUBERKULOSIS

Penyakit Tuberkulosis menular melalui partikel yang dapat terbawa melalui udara yaitu *droplet nuklei* yang berukuran 1 – 5 mikron. *Droplet nuklei* bertahan beberapa jam di udara tergantung dari kondisi lingkungannya. *Droplet nuklei* bersifat aerodinamis sehingga dapat masuk ke dalam saluran napas melalui inspirasi hingga mencapai bronkiolus respiratorik dan alveolus. Jika hanya sedikit jumlah *droplet nuklei* yang diinhalasi maka kuman TB yang masuk ke saluran napas akan segera difagosit dan dicerna oleh sistem imun nonspesifik yaitu

makrofag. Jika jumlah kuman TB yang masuk ke saluran napas banyak dan melebihi kemampuan makrofag untuk memfagosit, maka kuman TB akan bertahan dan berkembang biak secara intraseluler dalam makrofag hingga terjadi pneumonia tuberkulosis yang terlokalisasi. Lalu kuman TB akan keluar dari makrofag setelah makrofag mati. Sistem imun tubuh kita akan membentuk pembatas di area yang terinfeksi dan membentuk granuloma. Saat sistem imun melemah, maka granuloma dapat ditembus oleh kuman TB dan akan tersebar ke jaringan dan organ yang lebih jauh seperti ginjal dan tulang melalui sistem limfatik dan pembuluh darah. (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021)

Kuman TB akan bersarang di jaringan paru dan akan membentuk fokus primer. Fokus primer dapat timbul di bagian mana saja dalam paru. Lalu akan terjadi peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Fokus primer dan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer akan mengalami salah satu kejadian berikut:

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (*restitutio ad integrum*).
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (seperti sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus).
3. Menyebar dengan cara:
 - a. Perikontinuitatum, menyebar ke sekitarnya.
 - b. Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya.
 - c. Penyebaran secara limfogen ke kelenjar limfe sekitar dan dapat menyebabkan limfadenitis TB.
 - d. Penyebaran secara hematogen.

Komplikasi penyakit TB dapat berakhir dengan:

- Sembuh dengan meninggalkan sekele.
- Meninggal

(Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021)

2.1.4 LUAS LESI TUBERKULOSIS

Menurut *American Thoracic Society* dan *National Tuberculosis Association*, klasifikasi luas lesi tuberkulosis dalam pembacaan foto radiologi toraks:

- Minimal (minimal), yaitu lesi TB paru mengenai sebagian kecil dari satu atau dua paru dengan luas tidak lebih dengan volume paru yang terletak diatas *chondrosternal junction* dari iga kedua dan

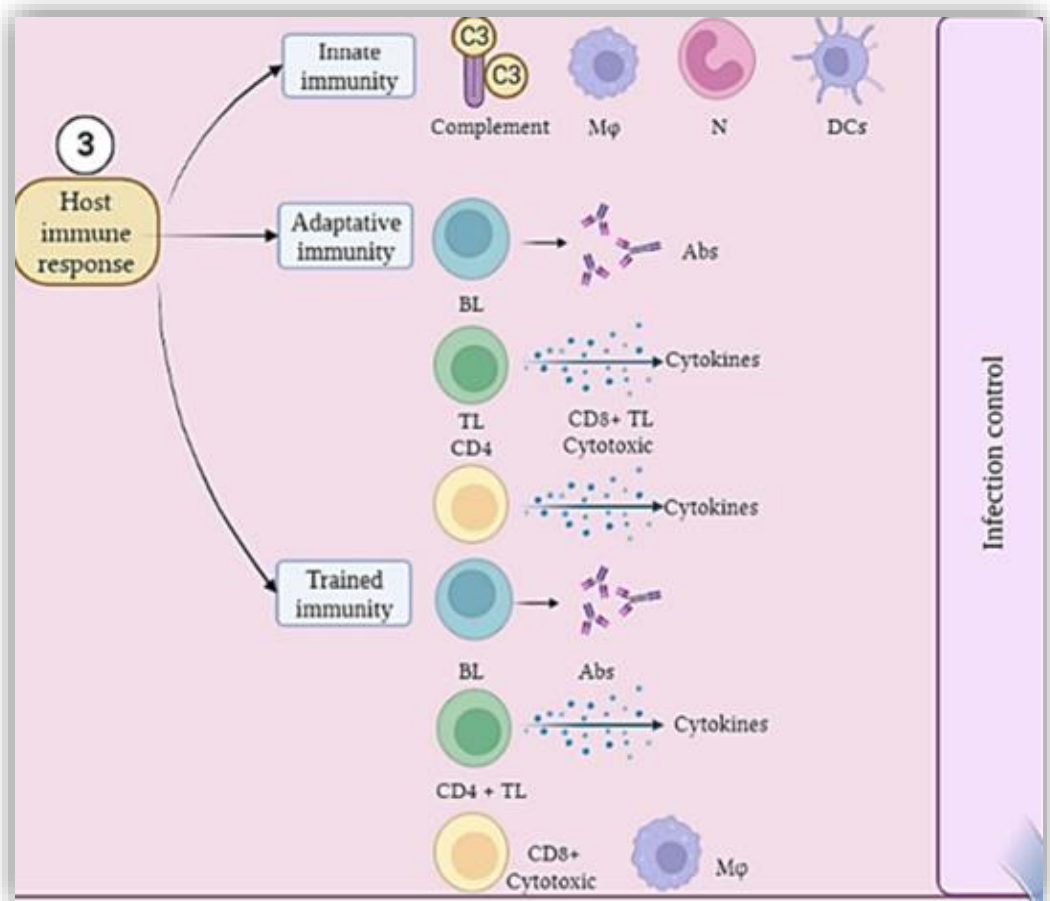
prosesus spinosus dari vertebra torakalis IV atau korpus vertebra torakalis V dan tidak dijumpai kavitas. (Rajaram *et al.*,2020)

- Sedang (*moderate*), yaitu luas lesi melebihi lesi minimal dan dapat menyebar, tetapi luas proses tidak boleh melebihi satu paru, atau jumlah dari proses yang paling banyak seluas satu paru atau bila proses tadi mempunyai densitas lebih padat, lebih tebal maka proses tersebut tidak boleh lebih dari sepertiga pada satu paru dan proses ini dapat/tidak disertai kavitas. Bila disertai kavitas maka luas (diameter) semua kavitas tidak boleh lebih dari 4 cm. (Rajaram *et al.*,2020)
- Luas (*far advanced*), yaitu luas lesi lebih dari kriteria sedang. (Rajaram *et al.*,2020)

Gambaran pada foto radiologi toraks yang dicurigai sebagai lesi TB aktif yaitu:

- Bayangan berawan atau nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah.
 - Kavitas, lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular.
 - Bayangan bercak milier.
 - Efusi pleura unilateral atau bilateral.
- (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2021)

2.1.5 RESPON IMUN TUBUH TERHADAP TUBERKULOSIS



Gambar 2.1 Respon Imun Terhadap Tuberkulosis
(Carabalí-Isajar et al., 2023)

Mycobacterium tuberculosis memasuki tubuh manusia saat manusia menghirup *droplet nuklei* dari pasien TB aktif saat berada di sekitar pasien TB aktif yang sedang batuk atau bersin. Bakteri *Mtb* akan sampai ke bronkus dimana bakteri *Mtb* akan berkontak dengan *respiratory mucosa* yang dilapisi oleh *airway surface liquid* (ASL) yang berisi peptida antimikrobakteri, immunoglobulin, sitokin, dan kemokin. Sebagian kecil bakteri terjebak di sana dan sebagian besar bakteri akan keluar dari *respiratory mucosa*. Setelah keluar dari *respiratory mucosa*, bakteri akan menemui lamina propria yang berisi makrofag and *mucosal-associated*

invariant T-cells (MAIT) yang memproduksi IFN- γ , TNF- α dan granzyme yang digunakan untuk menangkal bakteri *Mtb*. (Carabalí-Isajar *et al.*, 2023)

Bakteri *Mtb* akan keluar dan akan sampai ke alveoli yang terdiri dari *type II epithelial cells* yang memproduksi zat antimikroba surfaktan seperti *hydrolase* yang mempengaruhi dinding sel bakteri *Mtb*. Terjadi ekstrasvasi Sel NK (*Natural Killer*) yang berfungsi untuk memediasi *cell cytotoxicity* dengan IL-2 yang menginduksi degranulasi dan pelepasan sitokin sel NK seperti IFN- γ (yang diinduksi oleh IL-12). Sel NK yang diinduksi oleh IL-12 dapat menghambat pertumbuhan bakteri tuberkulosis. Sel NK melisis makrofag alveolar yang terinfeksi *Mtb* dan memproduksi IL-22 yang menghambat pertumbuhan intraseluler *Mycobacteria*. (Carabalí-Isajar *et al.*, 2023)

Terjadi ekstrasvasi neutrofil yang akan memproduksi IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , IFN- γ dan IL-22 yang terlibat dalam pengendalian infeksi *Mtb*. Alveoli juga mengandung sel dendritik dan makrofag alveolar yang mengontrol bakteri *Mtb* yang tersisa. Makrofag alveolar mengenali bakteri *Mtb* dan akan membuat sel-sel monosit migrasi ke tempat infeksi berdiferensiasi menjadi makrofag. Bakteri yang difagositosis makrofag dapat mati di phagolysosome. Bakteri *Mtb* dapat keluar dari makrofag yang terinfeksi dan akan difagositosis lagi oleh makrofag yang baru. Bakteri *Mtb* difagositosis oleh sel dendritik lalu dapat dipresentasikan ke CD8 + T_H melalui HLA-I. Di waktu yang sama saat bakteri *Mtb* difagositosis oleh makrofag, terdapat interaksi HLA-II-peptide-TCR dan molekul *co-stimulatory* dan sinyal lainnya yang membuat perkembangan CD4+ T_H yang memproduksi TNF- α , IL-12 and IFN- γ yang krusial untuk respon imun terhadap *Mtb* yang menstimulasi sel fagositik untuk membunuh patogen intraseluler. Terdapat sel Th1 yang menstimulasi pembunuhan mikroba yang ditelan oleh fagosit. Sitokin khas sel Th-1 adalah IFN- γ , sitokin pengaktif makrofag yang paling dikenal. (Carabalí-Isajar *et al.*, 2023)

Sel Th2 memproduksi IL-4, IL-5, dan IL-6 mengaktifkan makrofag dan menghambat autofagi. *Antimicrobial peptide* menginduksi sitokin seperti IL-22, IL-26 dan *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF) yang menstimulasi granulopoiesis dan *granulocyte recruitment* dan juga mengaktifkan neutrofil untuk membunuh *Mtb*. Sel Th17 memproduksi IL-17 (untuk mengaktifkan sel yang mempunyai profil Th1, merangsang

perekutan neutrofil dan monosit dan merangsang produksi zat antimikroba) dan sel T regulator (Treg) untuk menghambat kontrol infeksi *Mtb*, mengurangi produksi IFN- γ pada pasien TB aktif. (Carabali-Isajar *et al.*, 2023)

Sel limfosit B membentuk antibodi. Antibodi khusus *Mtb* membantu kontrol infeksi *Mtb* dan mempresentasikan antigen sehingga menginduksi produksi sitokin dan kemokin. Antibodi juga dapat netralisasi dan aktivitas mikrobisidal. Antibodi juga memperkuat fagositosis untuk membunuh patogen dan meningkatkan fusi phagolysosome dan menghambat pertumbuhan *Mtb* dan meningkatkan aktivasi inflammasome di makrofag untuk membunuh bakteri *Mtb*. Sistem *complement* juga berfungsi dalam respon imun terhadap bakteri *Mtb* dan dapat diaktivasi dari *classical pathway* yang menginduksi lisis bakteri *Mtb*. (Carabali-Isajar *et al.*, 2023)

2.2 TOTAL LYMPHOCYTE COUNT

2.2.1 DEFINISI

Total lymphocyte count (TLC) adalah perkalian dari persentase limfosit dengan leukosit total. TLC adalah pemeriksaan yang lebih mudah dan lebih murah dibandingkan pemeriksaan jumlah CD4. TLC didapatkan dari pemeriksaan hitung jenis leukosit dan leukosit total pada pemeriksaan darah rutin. (Hamad *et al.*, 2019)

2.2.2 JENIS SEL LIMFOSIT

Limfosit memiliki peran penting dalam sistem kekebalan adaptif. Sistem kekebalan adaptif memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi patogen. Pada paparan pertama, patogen akan dikenali dan disensitisasi sel imun yang berperan dalam imunitas adaptif. Setelah proses sensitisasi, patogen yang terpapar kembali akan dikenali dan dihancurkan dengan lebih cepat. Sistem kekebalan adaptif terbagi menjadi dua jenis, yaitu

1. Limfosit T adalah sel-sel yang terlibat dalam imunitas seluler, yang merupakan bagian dari sistem kekebalan adaptif yang melawan mikroba intraseluler, yaitu mikroba yang diambil oleh fagosit dan hidup di dalam sel-sel tersebut, atau mikroba yang menginfeksi sel non fagositik. Limfosit T juga memperantarai pertahanan terhadap beberapa mikroba ekstraseluler dan merangsang limfosit B untuk memproduksi antibodi. Sel T helper CD4 + menarik dan mengaktifkan fagosit untuk membunuh mikroba yang ditelan dan beberapa mikroba ekstraseluler.

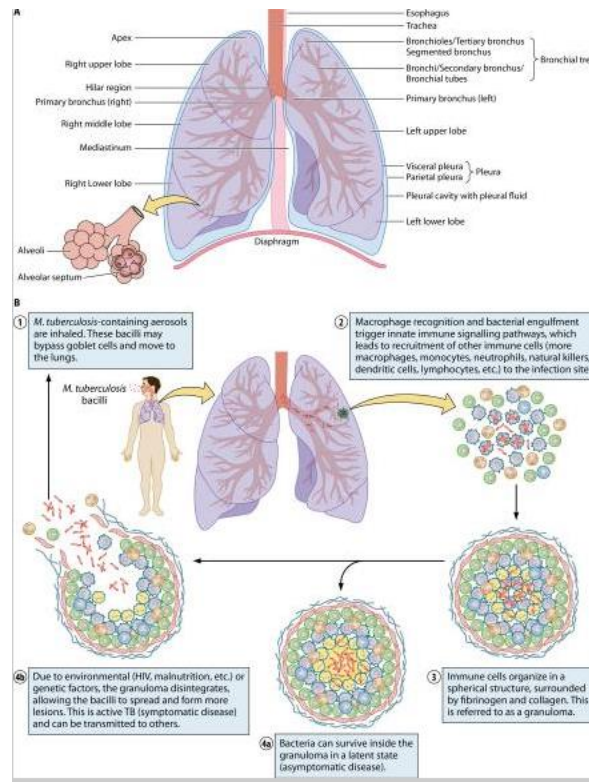
Limfosit T sitotoksik CD8+ (CTL) mengeliminasi reservoir infeksi dengan membunuh sel yang mengandung mikroba di sitosol.

- A. Sel Th1 mengenali antigen mikroba yang telah ditelan oleh makrofag. Sel T ini mensekresikan IFN- γ dan mengekspresikan ligan CD40, yang bekerja sama untuk mengaktifkan makrofag.
 - B. Sel Th2 merangsang inflamasi eosinofilik dan memicu jalur aktivasi makrofag alternatif, dan sel Tfh yang bersama-sama terangsang mencetuskan produksi IgE. IgE dan eosinofil penting dalam pertahanan inang melawan parasit cacing.
 - C. Sel Th17 meningkatkan pengerahan neutrofil dan monosit dan inflamasi akut, yang penting untuk melawan bakteri ekstraseluler tertentu dan jamur.
2. Limfosit B yang berperan dalam imunitas humoral. Imunitas humoral adalah jenis imunitas adaptif yang diperantarai oleh antibodi. Antibodi mencegah infeksi dengan menghalangi kemampuan mikroba untuk menginvasi sel inang dan mereka mengeliminasi mikroba dengan mengaktifasi beberapa mekanisme efektor. (Abbas, Lichtman and Pillai, 2016)

2.2.3 NILAI NORMAL LIMFOSIT

Range normal untuk limfosit dalam darah memiliki persentase 20-40% dari total sel darah putih. *Range* normal untuk limfosit dalam darah adalah 1000-4000/mm³. (Fischbach *et al.*, 2015)

2.3 HUBUNGAN LUAS LESI TUBERKULOSIS DAN TOTAL LYMPHOCYTE COUNT



Gambar 2.2 Hubungan Luas Lesi Tuberkulosis dan *Total Lymphocyte Count* (Luies and du Preez, 2020)

Mycobacterium tuberculosis memasuki tubuh manusia saat manusia menghirup droplet nuklei dari pasien TB aktif saat berada di sekitar pasien TB aktif yang sedang batuk, bersin atau berbicara dan bernyanyi. Droplet nuklei akan berjalan melalui traktus respiratorius, sebagian bakteri Mtb akan terperangkap sel goblet yang menghasilkan mukus yang bertugas memblokir masuknya bakteri. Di beberapa kasus, droplet ini dapat menembus *mucociliary defense system*, sehingga mereka dapat masuk ke paru-paru. Makrofag alveolar akan memfagosit bakteri dan akan berusaha untuk membunuh bakteri dengan menggunakan enzim-enzim proteolitik dan sitokin, seperti tumor necrosis factor alpha (TNF- α) dan interferon gamma (IFN- γ). Reaksi ini membuat sinyal agar limfosit T pergi ke tempat infeksi, menginisiasi *cell mediated immunity*, yang akan mengeliminasi bakteri atau akan membentuk granuloma. Granuloma sangat sering terdapat di kasus *pulmonary TB* dan dapat didefinisikan sebagai kumpulan sel-sel imun (makrofag, monosit, neutrofil, sel

NK, dll) untuk menghentikan penyebaran bakteri. Di fase awal, granuloma sangat banyak vaskularisasinya (via *vascular endothelial growth factor*). Saat granuloma berkembang, makrofag akan berdiferensiasi menjadi bermacam-macam *morphotypes* (seperti sel epitheloid, *multinucleated giant cells*, dan *foamy macrophages*), yang menghasilkan struktur bertingkat dengan limfosit berkumpul di luar *fibrous cuff* yang mengelilingi lapisan kaya akan makrofag. Ini menandakan granuloma yang stabil yang walaupun tidak dapat membunuh patogen tetapi dapat menahan bakteri untuk berprogresi menjadi penyakit yang aktif. Beberapa granuloma menunjukkan akumulasi caseum di tengahnya, kemudian kehilangan integritas yang kuat dan pecah via *liquefactive necrosis*, bukan hanya melepaskan bakteri tetapi juga akan membentuk kavitas. Tingkat keparahan dan progresi penyakit TB aktif sangat dipengaruhi oleh efektivitas sel imun inang untuk mencegah replikasi bakteri. (Luies and du Preez, 2020)

Di waktu yang sama saat bakteri Mtb difagositosis oleh makrofag, terdapat interaksi HLA-II-peptide-TCR dan molekul *co-stimulatory* dan signal lainnya yang membuat perkembangan CD4+ TL yang memproduksi TNF- α , IL-12 and IFN- γ yang krusial untuk respon imun terhadap Mtb yang menstimulasi sel fagositik untuk membunuh patogen intraseluler. Terdapat sel Th1 yang menstimulasi pembunuhan mikroba yang ditelan oleh fagosit. Sitokin khas sel Th-1 adalah IFN- γ , sitokin pengaktifan makrofag yang paling dikenal. Sel Th2 memproduksi IL-4, IL-5, dan IL-6 mengaktifasi makrofag dan menghambat autofagi. Sel Th17 memproduksi IL-17 (untuk mengaktifasi sel yang mempunyai profil Th1, merangsang perekrutan neutrofil dan monosit dan merangsang produksi zat antimikroba). Sel limfosit B membentuk antibodi. Antibodi khusus Mtb membantu kontrol infeksi Mtb dan mempresentasikan antigen sehingga menginduksi produksi sitokin dan kemokin. Antibodi juga dapat netralisasi dan aktivitas mikrobisidal. Antibodi juga memperkuat fagositosis untuk membunuh patogen dan meningkatkan fusi *phagolysosome* dan menghambat pertumbuhan Mtb dan meningkatkan aktivasi inflammasome di makrofag untuk membunuh bakteri Mtb. (Carabali-Isajar *et al.*, 2023)

Jika ada masalah pada limfosit, granuloma juga akan hancur membuat bakteri Mtb untuk menyebar dan membentuk lesi yang lebih luas dan lebih banyak dan akan menyebabkan penyakit TB yang aktif dan dapat ditularkan kepada orang lain. Contohnya jika terjadi *lymphopenia* maka akan terjadi *bacterial persistence*, replikasi bakteri dan kerusakan jaringan. (Li *et al.*, 2023)

Oleh karena itu, luas lesi tuberkulosis dipengaruhi oleh sistem imun dan banyaknya sel limfosit yang berguna untuk mencegah replikasi bakteri.