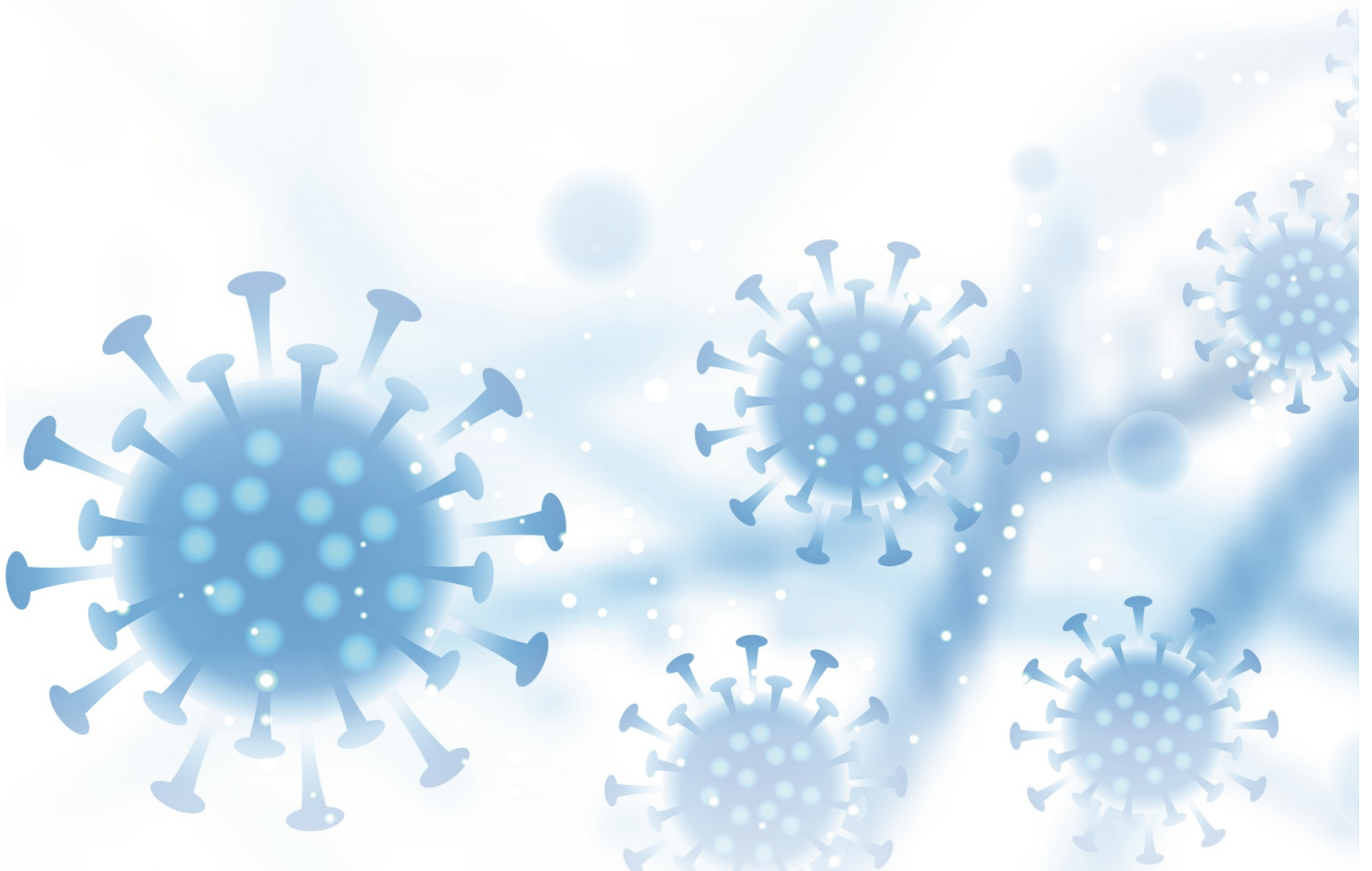


BUNGA RAMPAI

IMUNOLOGI DAN INFEKSI



Hadriani, SST., M.Keb | Drg.Vega Roosa Fione, M.Kes | Iyam Manueke, S.SiT.,
M.Kes | Nunung Sri Mulyani, S.Gz, M. Biomed | Dr. Juliet Tangka, S.Pd.,
M.Kes | Indra Elisabet Lalangpuling, M.Sc | Dra. Elisabeth Natalia Barung,
M.Kes., Apt | Ayu Putri Utami, S.Tr.Kes., M.Biomed | Dra. Dewi Sulistyawati,
M.Sc | Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS | apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si |
Soraya, S.Si., M.Sc., C.Ed | Ns. Wiwiek Delvira, S.Kep, M.Kep | Zahara Fadilla,
S.Si., M.Si | Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si. | Luh Ade Wilankrisna, S.Si.,
M.Ked., Ph.D | Aminahtun Latifah, S.Si, M.Si | Siti sakdiah, SKM., M.Biomed
| Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm

BUNGA RAMPAI

IMUNOLOGI DAN INFEKSI

Hadriani, SST., M.Keb
Drg. Vega Roosa Fione, M.Kes
Iyam Manueke, S.SiT., M.Kes
Nunung Sri Mulyani, S.Gz, M. Biomed
Dr. Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes
Indra Elisabet Lalangpuling, M.Sc
Dra. Elisabeth Natalia Barung, M.Kes., Apt
Ayu Putri Utami, S.Tr.Kes., M.Biomed
Dra. Dewi Sulistyawati, M.Sc
Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si
Soraya, S.Si., M.Sc., C.Ed
Ns. Wiwiek Delvira, S.Kep, M.Kep
Zahara Fadilla, S.Si., M.Si
Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si.
Luh Ade Wilankrisna, S.Si., M.Ked., Ph.D
Aminahatun Latifah, S.Si, M.Si
Siti sakdiah, SKM., M.Biomed
Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm

Editor :

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes



BUNGA RAMPAI

IMUNOLOGI DAN INFEKSI

Penulis:

Hadriani, SST., M.Keb
Drg. Vega Roosa Fione, M.Kes
Iyam Manueke, S.SiT., M.Kes
Nunung Sri Mulyani, S.Gz, M. Biomed
Dr. Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes
Indra Elisabet Lalangpuling, M.Sc
Dra. Elisabeth Natalia Barung, M.Kes., Apt
Ayu Putri Utami, S.Tr.Kes., M.Biomed
Dra. Dewi Sulistyawati, M.Sc
Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS
apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si
Soraya, S.Si., M.Sc., C.Ed
Ns. Wiwiek Delvira, S.Kep, M.Kep
Zahara Fadilla, S.Si., M.Si
Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si.
Luh Ade Wilankrisna, S.Si., M.Ked., Ph.D
Aminahatun Latifah, S.Si, M.Si
Siti sakdiah, SKM., M.Biomed
Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm

ISBN : 978-623-8669-59-2

Editor Buku:

La Ode Alifariki, S.Kep., Ns., M.Kes

Cetakan Pertama : 2024

Diterbitkan Oleh :

PT MEDIA PUSTAKA INDO

Jl. Merdeka RT4/RW2 Binangun, Kab. Cilacap, Jawa Tengah

Website: www.mediapustakaindo.com

E-mail: mediapustakaindo@gmail.com

Anggota IKAPI: 263/JTE/2023

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian karya tulis ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penulis.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Kami panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada saya sehingga buku Bunga Rampai ini dapat tersusun. Buku ini diperuntukkan bagi Dosen, Praktisi, dan Mahasiswa Kesehatan sebagai bahan bacaan dan tambahan referensi.

Buku Bunga Rampai ini berjudul Imunologi dan Infeksi mencoba menyuguhkan dan mengemas beberapa hal penting konsep Imunologi dan Infeksi. Buku ini berisi tentang segala hal yang berkaitan dengan konsep Imunologi dan Infeksi serta konsep lainnya yang disusun oleh beberapa Dosen dari berbagai Perguruan Tinggi.

Buku ini dikemas secara praktis, tidak berbelit-belit dan langsung tepat pada sasaran. Selamat membaca.

Kendari, 5 September 2024

Penulis

DAFTAR ISI

BAB 1_Konsep Dasar Sistem Imun.....	1
A. Pendahuluan.....	1
B. Konsep Sistem Imun.....	2
BAB 2_Jaringan Limfoid.....	10
A. Pendahuluan.....	10
B. Jaringan Limfoid	11
BAB 3 Resirkulasi Limfoid	20
A. Pendahuluan.....	20
B. Fungsi Limfa	20
C. Organ peredaran Limfa.....	21
BAB 4_Respon Imun Non Spesifik	29
A. Pendahuluan.....	29
B. Mekanisme Perlindungan Respon Imun Non Spesifik.....	30
BAB 5_Respon Imun Spesifik	36
A. Pendahuluan.....	36
B. Komponen Sistem Imun Spesifik.....	38
BAB 6 Respon Imun Pada Infeksi	46
A. Pendahuluan.....	46
B. Respon Imun Terhadap Agen Infeksius	46
BAB 7 Imunitas Humoral	59
A. Pendahuluan.....	59
B. Imunitas Humoral.....	59
BAB 8_Sistem Komplemen	71
A. Pendahuluan.....	71
B. Sistem Komplemen.....	72

BAB 9 Antigen dan Antibodi.....	78
A. Pendahuluan.....	78
B. Antigen dan Antibodi.....	78
BAB 10 Sitokin	90
A. Pendahuluan	90
B. Sitokin.....	90
BAB 11 Maturasi Sel Limfosit T dan B	102
A. Limfosit.....	102
B. Maturasi Sel Limfosit.....	106
BAB 12 Hipersensitivitas dan Autoimun.....	115
A. Pendahuluan.....	115
B. Dasar-Dasar Immunologi.....	116
C. Hipersensitivitas : Klasifikasi dan Mekanisme	117
D. Penyakit Autoimun : Konsep dan Klasifikasi	119
E. Kaitan antara Hipersensitivitas dan Autoimun	120
F. Diagnostik Hipersensitivitas dan Autoimun	122
G. Pengelolaan dan Pengobatan	123
BAB 13 Defisiensi Respon Imun.....	130
A. Pendahuluan.....	130
B. Pengertian Defisiensi Respon Imun	130
C. Tujuan Sistem Imun.....	131
D. Etiologi Defisiensi Respon Imun.....	131
E. Manifestasi Klinis Defisiensi Respon Imun.....	133
F. Pemeriksaan Penunjang Defisiensi Respon Imun	133
G. Klasifikasi Defisiensi Respon Imun	134
H. Terapi Immunodeficiency	138
I. Dampak <i>Immunodeficiency</i> Terhadap Tubuh	139

BAB 14 Mekanisme Patogen Menghindari Sistem Imun.....	143
A. Pendahuluan.....	143
B. Strategi Patogen Menghindari Sistem Imun	143
C. Mekanisme Patogen Menghindari Sistem Imun	145
BAB 15 Radikal Bebas.....	153
A. Pendahuluan.....	153
B. Mekanisme Kerja.....	153
BAB 16 Immunologi Tumor	163
A. Pendahuluan.....	163
B. Konsep Immunologi Tumor.....	163
BAB 17 Vaksin	175
A. Pendahuluan.....	175
B. Manfaat dan Fungsi Vaksin.....	176
C. Jenis-jenis Vaksin	179
D. Cara Kerja Vaksin	180
E. Cara Pembuatan Vaksin.....	181
BAB 18 Reaksi Penolakan Jaringan Transplantasi.....	187
A. Pendahuluan.....	187
B. Mekanisme Reaksi Penolakan Jaringan Transplantasi	188
BAB 19 Imunitas Seluler.....	195
A. Pendahuluan.....	195
B. Imunitas Seluler	196

BAB 1

Konsep Dasar Sistem Imun

Hadriani, SST., M.Keb

A. Pendahuluan

Sistem imun merupakan jaringan sistem biologis yang melindungi organisme dari penyakit. Sistem ini mendeteksi dan merespons berbagai macam patogen, mulai dari virus hingga cacing parasit, serta sel kanker dan benda seperti serpihan kayu, yang membedakannya dari jaringan sehat organisme itu sendiri. Banyak spesies memiliki dua subsistem utama sistem imun (Hidayat & Syahputra, 2020). Sistem imun bawaan memberikan respons yang telah dikonfigurasi sebelumnya terhadap berbagai situasi dan rangsangan. Sistem imun adaptif memberikan respons yang disesuaikan untuk setiap rangsangan dengan belajar mengenali molekul yang pernah ditemuinya sebelumnya. Keduanya menggunakan molekul dan sel untuk menjalankan fungsinya (Djusad, 2020).

Imunitas adalah kemampuan tubuh untuk mempertahankan diri terhadap organisme penyebab penyakit. Setiap hari tubuh kita bersentuhan dengan beberapa patogen, tetapi hanya sedikit yang menyebabkan penyakit. Alasannya, tubuh kita memiliki kemampuan untuk melepaskan antibodi terhadap patogen tersebut dan melindungi tubuh terhadap penyakit. Mekanisme pertahanan ini disebut imunitas. Dengan pemahaman yang mendalam tentang cara kerja sistem imun, ilmuwan dan praktisi medis dapat terus mengembangkan strategi yang lebih efektif untuk mencegah dan mengobati berbagai penyakit, meningkatkan kualitas hidup manusia secara keseluruhan. Pemahaman tentang konsep dasar sistem

imun menjadi kunci dalam pengembangan berbagai terapi medis, termasuk vaksin, imunoterapi, dan pengobatan penyakit autoimun (Hidayat & Syahputra, 2020).

B. Konsep Sistem Imun

1. Definisi Sistem Imun

Sistem imun adalah jaringan kompleks yang terdiri dari sel, jaringan, dan organ yang bekerja sama untuk melindungi tubuh dari serangan patogen seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur. Sistem ini berperan penting dalam menjaga kesehatan dengan mengenali dan menghancurkan agen-agen infeksi yang berpotensi membahayakan. Selain melawan patogen, sistem imun juga bertanggung jawab untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel tubuh yang rusak atau abnormal, seperti sel kanker (Togatorop et al., 2021).

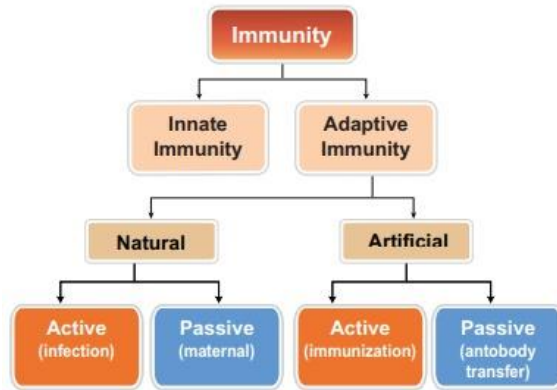
Hampir semua organisme memiliki semacam sistem imun. Bakteri memiliki sistem imun dasar dalam bentuk enzim yang melindungi terhadap infeksi virus. Mekanisme imun dasar lainnya berevolusi pada tumbuhan dan hewan purba dan tetap ada pada keturunan modern mereka. Mekanisme ini meliputi fagositosis, peptida antimikroba yang disebut defensin, dan sistem komplemen. Vertebrata berahang, termasuk manusia, memiliki mekanisme pertahanan yang lebih canggih, termasuk kemampuan beradaptasi untuk mengenali patogen dengan lebih efisien. Kekebalan adaptif (atau yang didapat) menciptakan memori imunologis yang mengarah pada respons yang lebih baik terhadap pertemuan berikutnya dengan patogen yang sama. Proses kekebalan yang didapat ini merupakan dasar dari vaksinasi (Arif, M. Syamsul, 2019).

2. Komponen Utama Sistem Imun

Sistem imun terdiri dari dua komponen utama, yaitu sistem imun bawaan (*innate immunity*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) (Hidayat & Syahputra, 2020) (Syarufuddin, 2019):

- a. Sistem Imun Bawaan (*Innate Immunity*)
 - 1) Merupakan garis pertahanan pertama tubuh terhadap infeksi.
 - 2) Bersifat non-spesifik, artinya merespons secara umum terhadap berbagai jenis patogen tanpa membedakan jenisnya.
 - 3) Komponen utama meliputi:
 - a) Barrier Fisik dan Kimia: Kulit dan selaput lendir bertindak sebagai barrier fisik. Asam lambung, enzim dalam air liur, dan cairan tubuh lainnya bertindak sebagai barrier kimia.
 - b) Sel Darah Putih: Sel-sel seperti fagosit (makrofag dan neutrofil) yang menelan dan menghancurkan patogen, serta sel pembunuh alami (*natural killer cells*) yang dapat membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel tumor.
 - c) Molekul Signaling: Sitokin, interleukin, dan interferon adalah molekul yang membantu mengoordinasikan respons imun dengan merekrut dan mengaktifkan sel-sel imun lainnya.
- b. Sistem Imun Adaptif (*Adaptive Immunity*)
 - 1) Merupakan sistem pertahanan yang lebih spesifik dan canggih.
 - 2) Dapat mengenali dan mengingat patogen tertentu, sehingga respons imun terhadap infeksi kedua akan lebih cepat dan lebih efektif.
 - 3) Komponen utama meliputi:
 - a) Limfosit B (Sel B): Bertanggung jawab untuk menghasilkan antibodi, protein yang dapat mengenali dan menetralkan patogen. Antibodi spesifik untuk setiap jenis patogen, sehingga memberikan respons yang terarah.
 - b) Limfosit T (Sel T):
 - (1) Sel T Pembantu (*Helper T cells*): Membantu mengaktifkan sel B dan sel T lainnya, serta mengoordinasikan respons imun.

- (2) Sel T Sitotoksik (*Cytotoxic T cells*): Menghancurkan sel yang terinfeksi virus dan sel kanker.
- (3) Sel T Regulator (*Regulatory T cells*): Mengatur dan menekan aktivitas sistem imun untuk mencegah kerusakan jaringan tubuh yang sehat.



Gambar 1. Immune System

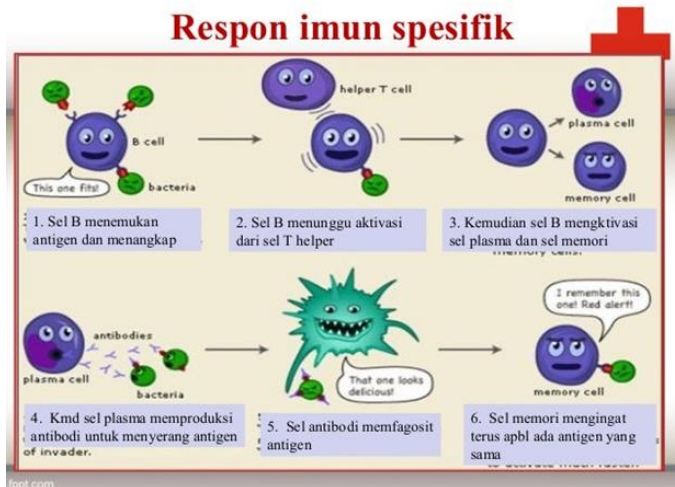
3. Fungsi dan Mekanisme Kerja Sistem Imun

Sistem imun bekerja melalui serangkaian proses yang kompleks, mulai dari pengenalan patogen, aktivasi respons imun, hingga eliminasi patogen. Sistem imun bekerja melalui serangkaian langkah-langkah yang terkoordinasi (Orakpoghenor et al., 2019) (Andy Brunning, 2020):

- a. **Pengenalan Patogen:** Sel-sel imun menggunakan reseptor yang dapat mengenali pola molekuler yang umum pada patogen (*Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs*) atau molekul yang dilepaskan oleh sel yang rusak (*Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs*).
- b. **Aktivasi Respons Imun:** Setelah pengenalan, sel-sel imun seperti fagosit menelan patogen dan melepaskan

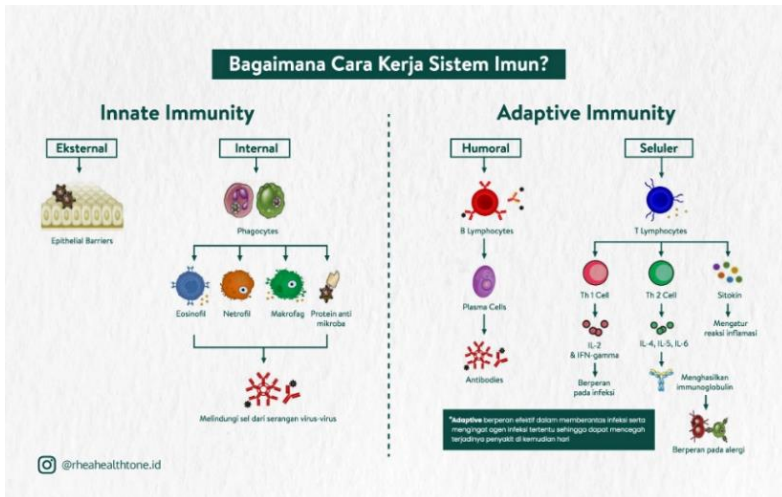
sitokin yang menarik sel-sel imun lainnya ke lokasi infeksi. Ini memicu respons inflamasi, yang membantu mengisolasi dan menghancurkan patogen.

- 1) Respon Awal: Sel-sel imun bawaan segera merespons patogen dengan proses fagositosis dan pelepasan sitokin untuk merekrut lebih banyak sel imun ke lokasi infeksi.
- 2) Respon Spesifik: Aktivasi sel B dan sel T dalam sistem imun adaptif untuk menyerang patogen dengan cara yang lebih terarah dan efisien, termasuk produksi antibodi oleh sel B.



- 3) Eliminasi Patogen: Sel-sel imun bekerja sama untuk menghancurkan patogen. Antibodi yang dihasilkan oleh sel B dapat menempel pada patogen dan menandainya untuk dihancurkan oleh sel-sel lain. Sel T sitotoksik secara langsung membunuh sel yang terinfeksi.
- 4) Memori Imunologis: Setelah infeksi diatasi, sebagian sel B dan sel T menjadi sel memori yang siap

merespons dengan cepat jika patogen yang sama menyerang lagi.



Cara Kerja Sistem Imun

4. Keseimbangan dan Regulasi

Keseimbangan dalam sistem imun sangat penting. Sistem imun yang terlalu lemah dapat menyebabkan tubuh rentan terhadap infeksi dan penyakit, sedangkan sistem imun yang terlalu aktif atau tidak terkendali dapat menyebabkan gangguan autoimun, di mana sistem imun menyerang jaringan sehat tubuh sendiri. Keseimbangan dalam sistem imun sangat penting untuk menjaga kesehatan (Stefanache et al., 2023):

- Sistem Imun yang Lemah:** Membuat tubuh rentan terhadap infeksi dan penyakit. Misalnya, orang dengan HIV/AIDS memiliki kerusakan pada sel T pembantu, yang menyebabkan penurunan kemampuan tubuh untuk melawan infeksi.
- Sistem Imun yang Berlebihan:** Dapat menyebabkan gangguan autoimun, di mana sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri. Contoh gangguan autoimun termasuk lupus, rheumatoid arthritis, dan multiple sclerosis.

5. Aplikasi dalam Medis

Pemahaman tentang sistem imun menjadi dasar penting dalam pengembangan berbagai terapi medis (Bhise et al., 2021) (Lawrenti, 2018):

- a. Vaksin: Vaksin merangsang sistem imun untuk menghasilkan antibodi terhadap patogen tertentu tanpa menyebabkan penyakit, sehingga tubuh siap melawan infeksi jika terpapar di masa depan.
- b. Imunoterapi: Terapi ini bertujuan untuk meningkatkan atau mengubah respons imun untuk melawan penyakit, seperti kanker dan gangguan autoimun.
- c. Pengobatan Penyakit Autoimun: Terapi ini berfokus pada menekan aktivitas sistem imun yang berlebihan untuk mencegah kerusakan jaringan tubuh yang sehat.

Disfungsi sistem imun dapat menyebabkan penyakit autoimun, penyakit inflamasi, dan kanker. Defisiensi imun terjadi ketika sistem imun kurang aktif dari biasanya, yang mengakibatkan infeksi berulang dan mengancam jiwa. Pada manusia, defisiensi imun dapat disebabkan oleh penyakit genetik seperti defisiensi imun gabungan yang parah, kondisi yang didapat seperti HIV/AIDS, atau penggunaan obat imunosupresif. Autoimunitas terjadi akibat sistem imun yang terlalu aktif menyerang jaringan normal seolah-olah jaringan tersebut adalah organisme asing. Penyakit autoimun yang umum meliputi tiroiditis Hashimoto, artritis reumatoid, diabetes melitus tipe 1, dan lupus eritematosus sistemik. Immunologi mencakup studi tentang semua aspek sistem imun (Koh et al., 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Andy Brunning. (2020). Periodic Graphics: How does immunity work? *C&EN Global Enterprise*, 98(16).
<https://doi.org/10.1021/cen-09816-feature5>
- Arif, M. Syamsul, T. A. (2019). *Immunologi* (I). Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan, Kemenkes RI.
- Bhise, K., Sau, S., Alzhrani, R., Rauf, M. A., Tatiparti, K., & Iyer, A. K. (2021). Imaging the cellular components of the immune system for advancing diagnosis and immunotherapy of cancers. In *Materials Today Advances* (Vol. 10).
<https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2021.100138>
- Djusad, S. (2020). Anatomi Dan Fisiologi Sistem Imun Pada Manusia. In *eJournal Kedokteran Indonesia* (Vol. 8, Issue 1).
- Hidayat, S., & Syahputra, A. A. (2020). Sistem Imun Tubuh Pada Manusia. *Visual Heritage: Jurnal Kreasi Seni Dan Budaya*, 2(03).
- Koh, C. H., Kim, B. S., Kang, C. Y., Chung, Y., & Seo, H. (2024). IL-17 and IL-21: Their Immunobiology and Therapeutic Potentials. In *Immune Network* (Vol. 24, Issue 1).
<https://doi.org/10.4110/in.2024.24.e2>
- Lawrenti, H. (2018). Perkembangan Imunoterapi untuk Kanker. *Cermin Dunia Kedokteran*, 45(8).
- Orakpoghenor, O., Avazi, D. O., Markus, T. P., & Olaolu, O. S. (2019). Lymphocytes: A Brief Review. *Scientific Journal of Immunology & Immunotherapy*, 3(1).
- Stefanache, A., Lungu, I. I., Butnariu, I. A., Calin, G., Gutu, C., Marcu, C., Grierosu, C., Bogdan Goroftei, E. R., Duceac, L. D., Dabija, M. G., Popa, F., & Damir, D. (2023). Understanding How Minerals Contribute to Optimal Immune Function. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2023).
<https://doi.org/10.1155/2023/3355733>
- Syaruifuddin. (2019). *Imunologi DasarPrinsip Dasar Sistem Kekebalan Tubuh*. Cendekia Publisher.
- Togatorop, L. B., Mawarti, H., & Saputra, B. A. (2021). Keperawatan Sistem Imun dan Hematologi. In *Yayasan Kita Menulis*.

BIODATA PENULIS



Hadriani, SST., M.Keb lahir di Pare-pare, pada 27 Juli 1976. Menyelesaikan pendidikan DIV Bidan Pendidik di Poltekkes Kemenkes Makassar dan S2 Kebidanan Universitas Padjadjaran Bandung. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Prodi Sarjana Terapan Kebidanan Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Palu.

BAB 2

Jaringan Limfoid

Drg.Vega Roosa Fione, M.Kes

A. Pendahuluan

Tubuh manusia diperlengkapi dengan berbagai sistem yang bertujuan untuk menunjang aktivitasnya, salah satunya adalah sistem imunitas. Imunitas merupakan kekebalan tubuh dalam melawan organisme asing yang bersifat toksik atau yang bersifat merusak baik jaringan ataupun organ tubuh. Sistem imunitas merupakan kerja sama terpadu antara sistem peredaran darah, sistem limfatik, berbagai organ dan jaringan limfoid, serta sel-sel yang terspesialisasi di dalamnya. Sistem imun merupakan kumpulan mekanisme dalam suatu makhluk hidup yang melindungi tubuh dari infeksi dengan mengidentifikasi dan membunuh substansi patogen dan zat asing lainnya. Sistem imun terdiri dari sel-sel imun, jaringan limfoid, organ limfoid, dan sirkulasi limfatik.

Jaringan limfoid, sel, dan organ yang membentuk sistem limfatik. Ini termasuk sel darah putih (leukosit), sumsum tulang, timus, limpa, kelenjar getah bening. Jaringan limfoid memiliki beberapa organisasi struktural berbeda yang berkaitan dengan fungsi spesifiknya dalam respon imun tubuh. Jaringan limfoid yang paling terorganisir dengan baik terdapat pada timus dan kelenjar getah bening, yang merupakan organ yang dibungkus dengan baik dengan arsitektur yang mudah dikenali. Pada limpa (organ lembut berwarna keunguan yang terletak di perut), jaringan limfoid adalah silinder sel yang terorganisir secara longgar yang mengelilingi arteri kecil. Di dalam sumsum tulang, jaringan ini bercampur dengan sel-sel

pembentuk darah, dan tidak ada organisasi yang jelas (Simatupang et al., 2022).

B. Jaringan Limfoid

Jaringan limfoid dapat dibagi menjadi organ limfoid primer dan sekunder. **Jaringan limfoid primer** adalah tempat di mana limfosit berkembang dari sel progenitor menjadi limfosit yang fungsional dan matang. Jaringan limfoid primer utama adalah sumsum, tempat di mana semua sel progenitor limfosit berada dan pada awalnya berdiferensiasi. Jaringan limfoid primer lainnya adalah timus, tempat di mana sel progenitor yang berasal dari sumsum berdiferensiasi menjadi sel yang berasal dari timus yang sudah matang.

Jaringan limfoid sekunder adalah tempat di mana limfosit mengalami pematangan tambahan dan berinteraksi satu sama lain dan dengan sel non-limfoid untuk menghasilkan respons imun terhadap antigen. Jaringan ini meliputi limpa, kelenjar getah bening, dan jaringan limfoid yang berhubungan dengan mukosa seperti tonsil (Scoville S, & Caligiuri M.A. 2021).

1. Organ Limfoid Primer

Organ limfatik primer adalah tempat limfosit terbentuk dan matang. Organ ini menyediakan lingkungan bagi sel punca untuk membelah dan matang menjadi sel B dan sel T. Ada dua organ limfatik utama: sumsum tulang merah dan kelenjar timus. Perkembangan sel darah putih (hemopoiesis) telah dibahas secara singkat di bagian darah. Baik sel T maupun sel B 'dilahirkan' di sumsum tulang. Namun, sel B juga matang di sumsum tulang, sedangkan sel T harus bermigrasi ke timus, dan di situlah sel T matang di timus.

a. Timus (Thymus)

Timus adalah tempat pengembangan limfosit yang berasal dari timus, atau sel T. Dalam organ ini, sel T yang sedang berkembang, yang disebut timosit, berdiferensiasi dari sel punca limfoid yang berasal dari sumsum menjadi sel T yang fungsional dan matang. Di

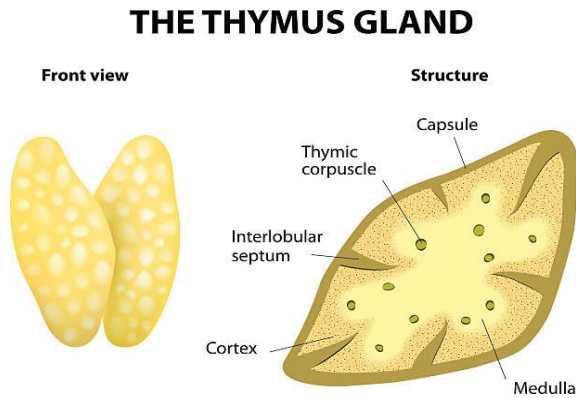
sinilah sel T mendapatkan repertoar reseptor antigen spesifik untuk mengatasi tantangan antigenik yang diterima selama masa hidup seseorang. Setelah sel T menyelesaikan pematangannya, sel T meninggalkan timus dan beredar di dalam darah dan melalui jaringan limfoid sekunder.

Timus adalah organ limfoepitel dengan berat hingga 30 g. Timus terdiri dari :

- 1) Noduli thymici accessorii / nodul timus aksesori : bagian dari jaringan timus yang telah terlepas dari tangkainya dan tertinggal dalam migrasi ekor kelenjar dalam perkembangan embrio.
- 2) Tractus centralis thymi / saluran tengah timus : inti meduler timus; bundel berserat tidak teratur yang membawa pembuluh darah dan memberikan keterikatan pada lobulus kelenjar.

Timus terletak di mediastinum superior, di atas, secara berurutan, vena brakiosefalika kiri (atau innominate), arteri innominate, arteri karotis komunis kiri, dan trakea. Pembuluh darah ini tumpang tindih dengan batas atas kantung perikardial di bawahnya dan meluas ke leher di bawah tulang rusuk anterior atas. Ia menerima suplai darah dari arteri torakalis internal. Darah vena dari timus mengalir ke vena toraks brakiosefalika dan toraks internal, yang berkomunikasi di atas dengan vena tiroid inferior. Timbul dari kantong brakialis ketiga dan keempat sebagai organ epitel yang dihuni oleh sel limfoid dan sel epitel timus yang berasal dari endoderm, timus berkembang sekitar minggu kedelapan kehamilan. Timus bertambah besar selama masa janin dan pascakelahiran dan tetap besar hingga masa pubertas, ketika beratnya sekitar 40 g. Setelah itu, ukurannya semakin berkurang seiring dengan penuaan sebagai konsekuensi dari involusi timus. Penyebab involusi timus kemungkinan besar disebabkan oleh

pengaruh hormon steroid. (Scoville S, & Caligiuri M.A. 2021)

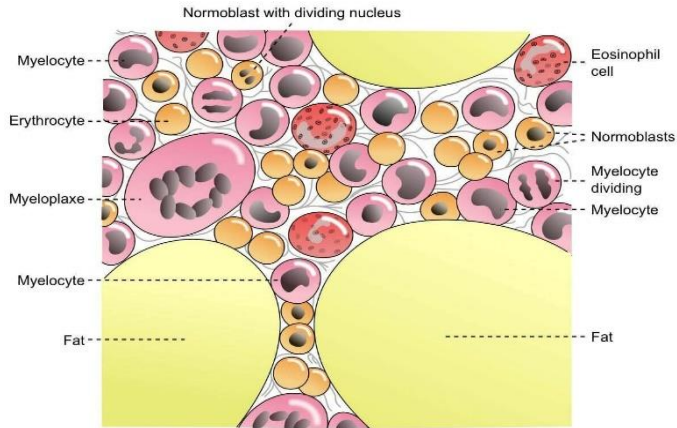


Gambar 1. Kelenjar Timus (Thymus Gland)

b. Sumsum Tulang

Sumsum tulang merupakan salah satu organ terbesar pada tubuh dengan berat sekitar 3.000 gr pada orang dewasa. Berdasarkan pandangan visual, sumsum tulang terbagi menjadi 2 yaitu merah dan kuning. Sumsum merah berisikan sel-sel penyokong yang meliputi agregasi sel hematopoiesis dan bersebelahan dengan kapiler sinusoid.

Fungsi sumsum tulang adalah sebagai pemeliharaan sel induk pluripotent yang nantinya akan menjadi sel darah, merupakan tempat untuk deferensiasi dan maturasi sel darah, tempat penyimpanan netrofil dan eritrosit, sebagai transformasi limfosit yang belum terdeferensiasi menjadi sel B matur, dan tempat produksi antibody pada respon imun sekunder terhadap antigen tergantung pada timus yang masuk melalui intravena (Hijiriana, 2024).



Gambar 2. Sumsum Tulang (Bone Narrow)

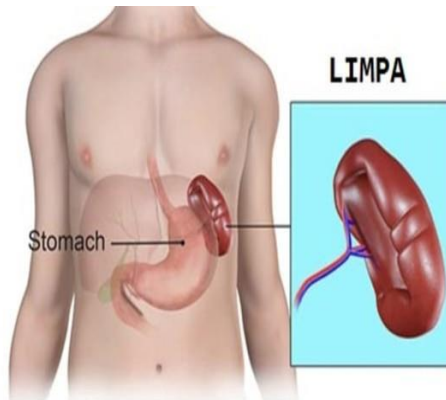
2. Organ Limfoid Sekunder

a. Limfa

Limfa adalah organ penting dalam sistem hematologi dan retikuloendotelial. Limfa adalah organ intraperitoneal yang terletak di kuadran kiri atas perut bagian belakang dan lateral lambung. Limfa secara anatomis terletak di belakang tulang rusuk 9 dan 11 di sisi kiri tubuh. Limfa terdiri dari dua unit utama: pulpa putih dan pulpa merah. Pulpa putih terdiri dari jaringan limfatik yang mengelilingi arteriol pusat dan mengandung sebagian besar sel darah putih yang terlibat dalam inisiasi respons imun adaptif.

Area terdalam dari pulpa putih, pusat germinal, mengandung sel B sementara zona marginal di sekitarnya mengandung sel T. Zona marginal dikelilingi oleh selubung limfoid periarteriolar (PALS), yang juga mengandung sel-T. Pulpa putih di seluruh limpa dikelilingi oleh pulpa merah. Pulpa merah terdiri dari tali limfa (Tali Billroth) dan sejumlah besar sinus vena, yang memberikan struktur penampilan merah yang khas di bawah mikroskopis.

Fungsi Limfa yaitu di dalam uterus, limfa bertanggung jawab sebagian untuk sintesis hemoglobin dari minggu ke-10 hingga minggu ke-25 kehamilan. Setelah lahir, fungsi utama limpa bergeser ke peran utama berikut ini: Filtrasi, Metabolisme zat besi, Pencegahan infeksi, Penyimpanan sel darah merah dan trombosit



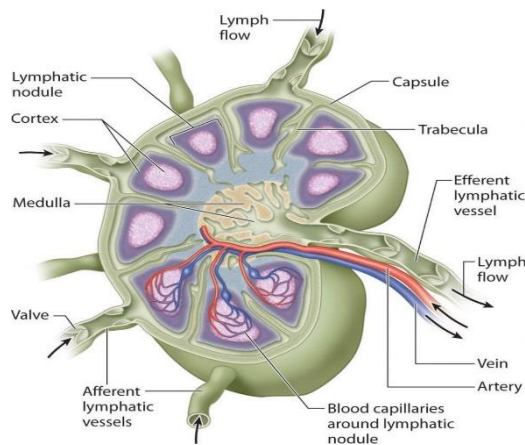
Gambar 3. Limfa

b. Nodus limfe/Kelenjar Getah Bening

Kelenjar getah bening tersebar diseluruh tubuh disepanjang pembuluh getah bening mengandung bercak padat limfosit dan makrofag. Nodus limfe terbuat dari jaringan sel, dan limfe ini mengandung antigen yang berasal dari jaringan yang terinfeksi dan sel pembawa antigen yang melewati jaringan ini. Didalam kelenjar limfe, limfosit dan fagosit ditemukan dalam jumlah yang besar sehingga mereka dapat merusak mikroorganisme penginfeksi yang terperangkap didalam nodus limfe. (Migliozzi, 2013)

Nodus ditutupi oleh kapsul jaringan ikat padat, dan memiliki ekstensi kapsuler, jaringan ikat, yang disebut trabekula, yang memberikan dukungan untuk pembuluh darah yang masuk ke dalam nodus. Nodus

Limfe banyak ditemukan pada daerah toraks dan abdomen. Nodus limfe yang berada dekat permukaan tubuh disebut nodus superfisial. Nodus limfe yang berada disepanjang leher disebut nodus servikal. Nodus limfe yang berada diketiak disebut nodus aksilaris dan nodus yang berada dilipatan paha disebut nodus inguinal. Nodus-nodus tersebut akan dapat diraba bila terjadi pembengkakan dan kondisi tersebut dapat dipakai sebagai tanda diagnostik (Hijiriana, 2024).



Gambar 4. Nodus Limfe

c. Tonsil

Tonsil merupakan sekelompok jaringan limfoid yang terletak di orofaring dan merupakan bagian integral cincin Waldeyer, yang mencakup tonsila palatina (tonsil facial), adenoid (tonsil orofaring), tonsil lingual dan tonsil tuba. Tonsil berperan sebagai garda terdepan dalam system pertahanan tubuh. Antigen dari udara yang dihirup atau makanan yang dikonsumsi dapat mudah masuk kedalam tonsil, memicu respon tubuh dan menyebabkan peradangan akibat

petumbuhan virus di membrane mukosa (Zega & Situmorang, 2023).

Sistem imunologi tonsil dimulai dengan kript tonsil melakukan fungsinya menangkap berbagai macam antigen dan mempresentasikannya ke limfosit. Sel dendrit, sel mukosa (sel M), dan follicular dendritic cell (FDC) adalah sel-sel yang berperan dalam proses imunologi tonsil. (Kristianti & Nurrokhmawati, 2022)

DAFTAR PUSTAKA

- Scoville S, & Caligiuri M.A. (2021). The organization and structure of lymphoid tissues. Kaushansky K, & Prchal J.T., & Burns L.J., & Lichtman M.A., & Levi M, & Linch D.C.(Eds.), *Williams Hematology, 10e*. McGraw-Hill Education. <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2962§ionid=252523494>
- Migliozzi J.G (2013). Dasar-Dasar Patofisiologi Terapan : Panduan Penting Untuk Mahasiswa Keperawatan dan Kesehatan. 2Ed John Wiley and son,Ltd
- Hijriana I (2024) Bunga Rampai Anatomi Fisiologi Tubuh Manusia. PT Media Pustaka Indo,Jakarta.
- Kapila V, Wehrle CJ, Tuma F. Physiology, Spleen. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537307/>
- Zega, C. B., & Situmorang, N. (2023). Tonsilitis. *Medical Methodist Journal (MediMeth)*, 1(2), 6-10.
- Kristianti, A., & Nurrokhmawati, Y. (2022). Gambaran Fungsi Tuba Eustasius Paska Adenoidektomi Pada Pasien Tonsiloadenoiditis Kronis Di Poli Tht Rs Dustira-Cimahi (Periode Maret 2020-Januari 2021). *Medika Kartika : Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 5(2), 138-148.
- Simatupang, E., Purba, P., Juliana, S., Ayustin, Y., & Irawati, W. (2022). Terapi Sel Punca sebagai Inovasi dalam Pengobatan Penyakit Autoimun untuk Mempertahankan Sistem Imunitas Tubuh Manusia. *Jurnal Biologi Papua*, 14(1), 78-86. <https://doi.org/10.31957/jbp.1513>

BIODATA PENULIS



Drg. Vega Roosa Fione, M.Kes lahir di Jakarta, 01 Februari 1971.

Menyelesaikan pendidikan S1/dokter gigi di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Trisakti Jakarta dan S2 di Program Magister Ilmu Kedokteran Gigi Komunitas Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Kesehatan Gigi Poltekkes Kemenkes Manado

BAB 3

Resirkulasi Limfoid

Iyam Manueke, S.SiT., M.Kes.

A. Pendahuluan

Sistem limfatik adalah suatu system sirkulasi sekunder yang berfungsi mengalirkan limfa atau getah bening di dalam tubuh, terutama antarkelenjar limfa. Limfa berasal dari plasma darah yang keluar dari sistem kardiovaskular ke dalam jaringan sekitarnya. Limfa atau getah bening adalah cairan jernih kekuning-kuningan yang berisi sel-sel darah putih, keping darah, dan fibrinogen. Kandungan fibrinogen pada limfa menyebabkan limfa mampu membeku. Cairan getah bening tidak selalu berada di dalam pembuluh limfa, oleh karena itu disebut sebagai peredaran terbuka. Cairan ini kemudian dikumpulkan oleh sistem limfa melalui proses difusi ke dalam kelenjar limfa dan dikembalikan ke dalam sistem sirkulasi. Aliran cairan limfa tidak dipompa oleh jantung seperti pada peredaran darah, tetapi mengalir karena desakan otot-otot rangka di sekitar pembuluh limfa.

B. Fungsi Limfa

Sistem limfatik pada manusia memiliki fungsi sebagai berikut:

1. Mengembalikan kelebihan cairan interstitial & protein plasma dari jaringan ke dalam sirkulasi darah;
2. Mengendalikan kualitas aliran cairan jaringan dengan cara menyaringnya melalui kelenjar-kelenjar limfa sebelum dikembalikan ke sistem sirkulasi;
3. Mengangkut limfosit dari kelenjar limfa ke sirkulasi darah;

4. Membawa lemak yang sudah terbentuk emulsi dan vitamin yang larut dalam lipid dari usus ke sistem peredaran darah;
5. Menyaring dan menghancurkan mikroorganisme untuk menghindari penyebaran organisme itu dari tempat masuknya ke dalam jaringan, ke bagian lain tubuh;
6. Menghasilkan zat antibodi untuk melindungi tubuh terhadap infeksi;
7. Mengeluarkan zat-zat toksin dan debris sel (sel rusak) dari jaringan setelah terjadi infeksi atau kerusakan jaringan.

C. Organ peredaran Limfa

1. Kapiler limfatik

Kapiler limfatik adalah suatu saluran dengan ujung tertutup yang terletak pada ruang antar sel. Kapiler limfatik terdapat di seluruh tubuh, kecuali di jaringan yang tidak berpembuluh, seperti tulang dan kornea mata, sistem saraf pusat, sebagian limpa, dan sumsum tulang merah. Kapiler limfatik memiliki struktur unik yang menyebabkan cairan interstitial dapat masuk ke dalam pembuluh tersebut namun tidak dapat keluar. Lakteal adalah kapiler limfatik yang mengalami spesialisasi dan terdapat pada usus halus. Lakteal berperan membawa lemak beserta cairan limfa menuju pembuluh limfa dan pada akhirnya masuk ke dalam darah. Cairan limfa yang mengandung lemak disebut kil.

2. Kapiler-kapiler limfatik akan bertemu dan membentuk pembuluh limfa. Pembuluh limfa memiliki struktur yang hampir sama dengan vena, tetapi memiliki katup yang lebih banyak dan memiliki dinding yang lebih tipis. Melalui pembuluh limfa, cairan limfa akan mengalir menuju dua saluran utama, yaitu pembuluh limfa kiri dan pembuluh limfa kanan. Pembuluh limfa kiri menerima cairan limfa dari kepala bagian kiri, leher, dada, lengan kiri bagian atas, dan seluruh bagian tubuh yang terletak di bawah tulang rusuk. Pembuluh limfa tersebut kemudian mengalirkan cairan limfa menuju pembuluh darah vena. Pembuluh limfa kanan (duktus limfatikus dekster) menerima cairan limfa

dari kepala bagian kanan, leher bagian kanan, lengan kanan, dada, jantung serta paru-paru, dan mengalirkannya menuju pembuluh darah vena di daerah percabangan antara vena subklavia kanan dan vena jugularis kanan di bawah tulang klavikula. Sementara itu, semua pembuluh limfa yang berasal dari kaki dan semua pembuluh limfa dari anggota badan lain yang tidak bermuara pada duktus limfatikus dekster akan bermuara pada pembuluh limfa dada (duktus torakikus). Cairan limfa masuk ke dalam kelenjar limfa melalui berapa pembuluh aferen (pembuluh yang menuju kelenjar). Kemudian keluar dari kelenjar melalui pembuluh eferen (pembuluh yang keluar dari kelenjar).

3. Organ Pengumpul Limfa

a. Organ primer

Sumsum tulang merah terdapat di dalam tulang pipih dan epifise tulang pipa pada orang dewasa. Sumsum tulang merah merupakan tempat pembentukan limfosit.

Kelenjar timus terdiri dari dua lobus dan terletak di bagian atas tulang dada. Tiap lobus terdiri atas bagian korteks dan medula. Korteks tersusun atas sel-sel limfosit dan sel-sel epitel. Medula tersusun atas sel-sel epitel. Kelenjar timus memproduksi hormon yang berperan dalam pematangan sel limfosit T.

b. Organ sekunder

1) Kelenjar limfa

Kelenjar limfa adalah organ berbentuk seperti kacang yang terletak di sepanjang pembuluh limfa dan berjumlah sekitar 600 organ. Kelenjar limfa mengandung sel limfosit B dan sel limfosit T. Kelenjar limfa juga berfungsi menyaring cairan limfa yang mengalir dalam pembuluh limfa saat cairan limfa melewati kelenjar limfa. Kelenjar limfa juga berperan sebagai tempat aktivasi limfosit T dan B.

2) Limpa atau Lien

Limpa merupakan jaringan limfatik terbesar di dalam tubuh, berbentuk oval dengan panjang sekitar 12 cm. Limpa terletak di antara perut dan diafragma. Limpa terdiri dari bagian pulpa putih dan pulpa merah. Pulpa putih mengandung limfosit dan makrofag. Pulpa merah mengandung pembuluh darah. Darah yang mengalir ke dalam limpa akan bertemu dengan sel-sel limfosit dan makrofag di bagian pulpa putih. Sel-sel limfosit dan makrofag akan menjalankan fungsi imun terhadap patogen-patogen yang terdapat di dalam darah. Limpa berperan dalam fungsi imunologis, filtrasi dan menyingkirkan eritrosit tua dan hematopoiesis pada janin.

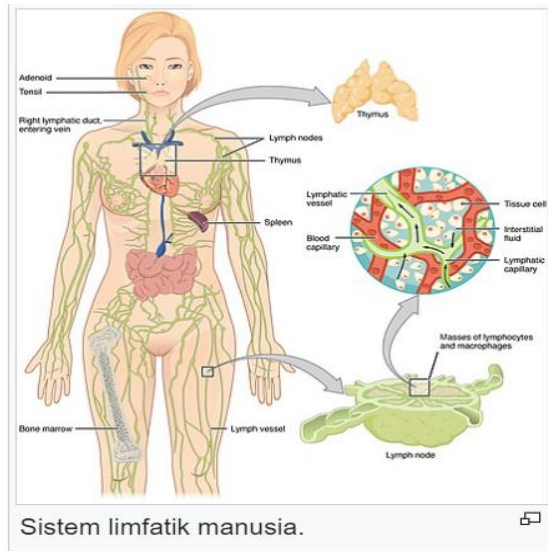
3) Amandel

Amandel merupakan organ limfatik yang terlihat dalam rongga mulut yang mirip seperti buah badam.

4) Kelenjar Limfa

Kelenjar limfa atau nodus limfa, atau disebut juga kelenjar getah bening atau nodus getah bening, adalah salah satu komponen dari sistem limfatik yang merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh pada tubuh manusia. Kelenjar limfa berfungsi sebagai filter untuk cairan limfa mengumpulkan dan menghancurkan antigen (protein asing). Kelenjar limfa dapat ditemukan pada bagian tubuh tertentu, terutama di bagian lipatan-lipatan tubuh dan di dekat organ-organ yang berbatasan dengan luar tubuh.

Kelenjar limfa dilewati oleh pembuluh-pembuluh limfa sehingga kelenjar limfa saling berhubungan satu sama lain. Pembuluh-pembuluh tersebut membawa cairan limfa, yang umumnya berupa sel darah putih terutama limfosit T dan B.



a) Struktur Limfa

Tubuh manusia memiliki kurang lebih sekitar 600 kelenjar limfa dan umumnya berada di daerah submandibular (bagian bawah pada rahang bawah), ketiak (*noduli limfatis subklavialis*), lipatan paha, amandel, serta dinding tekak. Kelenjar limfa tersebar di sepanjang jaringan ikat yang terdapat pada membran mukus yang membatasi dinding saluran pencernaan, saluran reproduksi, saluran kemih, dan saluran pernapasan. Letak kelenjar tersebut sangat strategis untuk berperan dalam respon imun melawan zat asing yang masuk dalam tubuh melalui pencernaan atau pernapasan.

Kelenjar limfa juga memiliki jaringan folikel yang tersusun oleh limfosit B, sel dendritik folikuler, makrofag, dan sedikit limfosit T. Jaringan folikel kelenjar limfa dibagi menjadi dua, yaitu folikel limfoid primer yang berupa agregat kecil sel-sel, dan ketika ada

stimulasi antigen berubah menjadi folikel limfoid sekunder yang berupa agregat besar sel-sel teraktivasi. Folikel limfoid sekunder akan hilang secara bertahap setelah 2-3 minggu. Pada folikel limfoid sekunder terdapat bagian tengah disebut pusat benih (*germinal center*) yang berisi proliferasi limfosit B, sel dendritik folikuler, makrofag, dan limfosit T. *helper* tipe-2 (CD4). Sedangkan pada bagian luar pusat benih (*corona*) terdapat limfosit B naif. Jaringan folikel tersebut berfungsi menampung limfosit B imunokompeten yang bergantung aktivasi antigen. Folikel-folikel limfatikus dapat ditemukan di permukaan dinding usus halus, tepatnya di lapisan *lamina propia*. Bagian tersebut dinamakan *Peyer's patch*.

b) Infeksi

Ketika tubuh sedang melawan infeksi, limfosit pada kelenjar limfa bertambah dengan cepat. Oleh karena dilewati oleh aliran pembuluh getah bening yang dapat membawa antigen dan memiliki sel pertahanan tubuh maka apabila ada antigen yang menginfeksi maka kelenjar limfa dapat menghasilkan sel-sel pertahanan tubuh yang lebih banyak untuk mengatasi antigen tersebut sehingga kelenjar limfa membesar. Pembesaran kelenjar limfa dapat berasal dari penambahan sel-sel pertahanan tubuh yang berasal dari kelenjar limfa itu sendiri seperti limfosit, sel plasma, monosit dan histiosit, atau karena datangnya sel-sel peradangan (neutrofil) untuk mengatasi infeksi di kelenjar limfa (limfadenitis), infiltrasi (masuknya) sel-sel ganas atau timbunan dari penyakit metabolit makrofaga (*gaucher*

disease). Dengan mengetahui lokasi pembesaran kelenjar limfa maka kita dapat mengarahkan kepada lokasi kemungkinan terjadinya infeksi atau penyebab pembesaran kelenjar limfa.

DAFTAR PUSTAKA

- Rehfeld, Anders; Nylander, Malin; Karnov, Kirstine (2017). *Compendium of Histology: A Theoretical and Practical Guide* (dalam bahasa Inggris). Switzerland: Springer. hlm. 388, 389, 396, 400. ISBN 978-3-319-41873-5.
- Flora Ramona Sigit Prakoeswa, 2020. *Peranan Sel Limfosit Dalam Imunologi: Artikel Review*, Jurnal Sains dan Kesehatan, Indonesia
- Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. 2012. *The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo*. Blood 2012;119:1182-9
- Yelvi Levani, 2018. *Perkembangan Sel Limfosit B Dan Penandanya Untuk Flowcytometry*, jurnal Unimus, Vol. 1 No.5 Agustus 2018. Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya.

BIODATA PENULIS



Iyam Manueke, S.SiT., M.Kes. lahir di Gorontalo, pada 06 Juli 1974. Ia tercatat sebagai lulusan Magister Kesehatan Minat Kesehatan Ibu dan Anak – Kesehatan Reproduksi Universitas Gadjah Mada Jogjakarta tahun 2006. Wanita yang kerap disapa **Ekke** ini adalah anak dari pasangan Yoppy Manueke (ayah) dan Hadjarah Datau (ibu). **Iyam Manueke** bukanlah orang baru di dunia pendidikan Tanah Air. sejak tahun 2002 diangkat menjadi tenaga Fungsional dosen di Poltekkes Kemenkes Manado Jurusan Kebidanan.

BAB 4

Respon Imun Non Spesifik

Nunung Sri Mulyani, S.Gz, M. Biomed

A. Pendahuluan

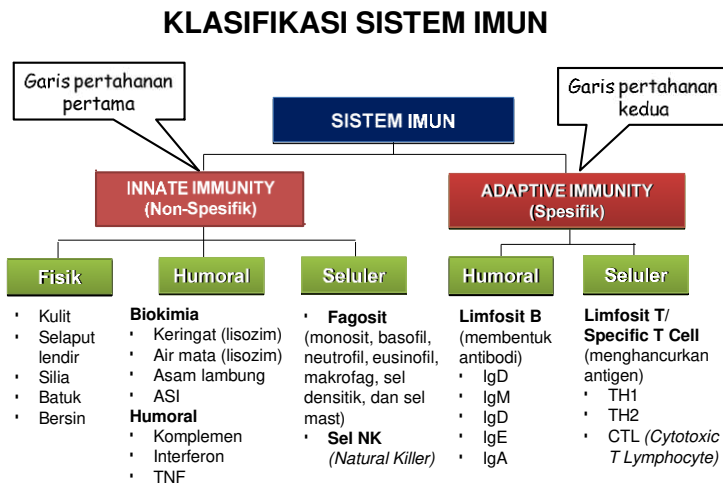
Sistem imun non spesifik menghilangkan semua mikroorganisme secara merata, mencegah masuknya organisme baru dan menghalangi mereka untuk berkembang biak di dalam tubuh. Sistem ini juga menghilangkan sel-sel tubuh yang tidak normal, yang dapat mengarah pada perkembangan kanker. Semua jenis patogen akan ditargetkan oleh sistem kekebalan nonspesifik. Patogen dalam sistem imun non spesifik adalah virus, bakteri, jamur, protozoa, dan cacing yang menyerang semua sistem kekebalan tubuh(M. Syamsul Arif, 2019).

Sistem imun non-spesifik yaitu sistem imun yang akan berfungsi saat benda asing atau virus apapun yang masuk ke dalam tubuh tanpa harus mengenali suatu bibit penyakit tertentu karena sistem imun ini tidak memiliki ingatan atau memori (Hidayat & Syahputra, 2020).

Respon imun non spesifik memiliki beberapa sifat antara lain : siap sedia sebelum terjadinya infeksi, bereaksi pada semua pathogen (tidak spesifik pada pathogen tertentu), reaksinya tidak bertahan lama dan hanya beberapa jam serta dapat membedakan antara antigen dengan protein normal tubuh (Saraswati, 2021a)(Meilani et al., 2023).

Tujuan utama sistem kekebalan non spesifik adalah sebagai berikut: (1) mencegah patogen masuk ke dalam tubuh melalui pengaruh fisik dan kimia; (2) mencegah penyebaran infeksi melalui sistem komplemen dan faktor imunitas lainnya;

(3) menghilangkan patogen melalui proses fagositosis dan sitotoksik; dan (4) mengaktifkan sistem kekebalan adaptif melalui pembentukan sitokin dan pengarahannya ke sel T dan sel B (Prima Nanda Fauziah, Meilisa Carlen Mainassy, Inem Ode, 2023).



Gambar 1. Klasifikasi Sistem Imun (Karnen Garna Baratawidjaja, 2012)

B. Mekanisme Perlindungan Respon Imun Non Spesifik

1. Pertahanan fisik/mekanik.

Sistem pertahanan terdepan terhadap infeksi terdiri dari kulit, selaput lendir, silia saluran napas, batuk, dan bersin. Kebanyakan mikroba tidak dapat menembus keratinosit, lapisan epidermis kulit, dan epitel mukosa yang utuh. Asap rokok meningkatkan risiko infeksi pada selaput lendir saluran napas dan kulit yang rusak akibat luka bakar. Paru bagian atas memiliki tekanan oksigen yang tinggi, yang mendukung penyebaran kuman aerob seperti tuberculosis (Karnen Garna Baratawidjaja, 2012).

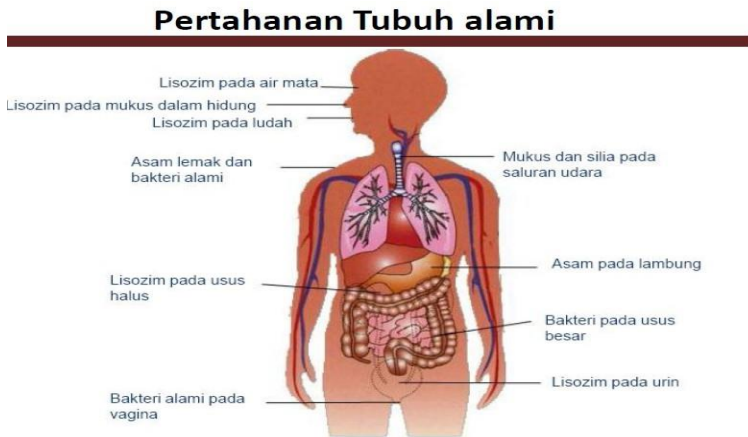
2. Pertahanan humoral.

Komplemen, interferon, protein fase akut, dan kolektin adalah contoh pertahanan humoral non-spesifik.

Komplemen terdiri dari sejumlah besar protein yang apabila diaktifkan dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi dan berperan dalam respon inflamasi. Selain berfungsi sebagai komplemen, kolektin adalah protein yang berfungsi sebagai opsonin yang meningkatkan fagositosis, yang dapat menyebabkan lisis bakteri dan parasit. Kolektin juga dapat mengikat hidrat arang pada permukaan kuman (Saraswati, 2021b).

3. Pertahanan Biokimia.

Dalam sistem imunitas non spesifik pertahanan biokimia menggunakan zat kimia untuk mengeliminasi mikroorganisme yang tidak terdeteksi oleh pertahanan fisik atau mekanik. pH asam lambung, kelenjar keringat, ASI dan saliva adalah beberapa bentuk pertahanan ini. ASI mengandung antibodi yang dapat melindungi bayi dari infeksi (Faizal Agus, 2022).



Gambar 2. Pertahanan Alami Tubuh (Karnen Garna Baratawidjaja, 2012)

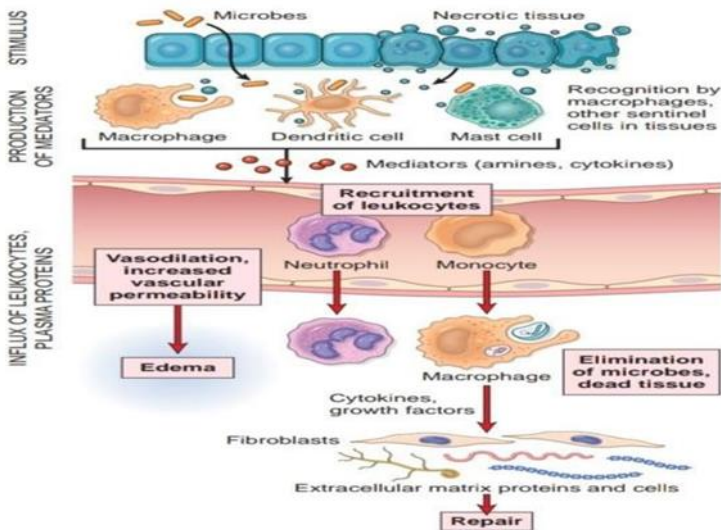
4. Pertahanan Seluler.

Dalam pertahanan seluler, sel-sel sistem kekebalan banyak digunakan untuk melawan mikroorganisme. Jenis sel ini banyak ditemukan baik dalam sirkulasi darah

maupun dalam jaringan. Contoh sel dalam sirkulasi darah adalah neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, sel T, sel B, sel NK, sel darah merah, dan trombosit. Contoh sel dalam jaringan adalah eosinofil, sel mast, makrofag, sel T, sel plasma, dan sel NK, yang juga dikenal sebagai sel pembunuh alami (Faizal Agus, 2022).

5. Reaksi Inflamasi.

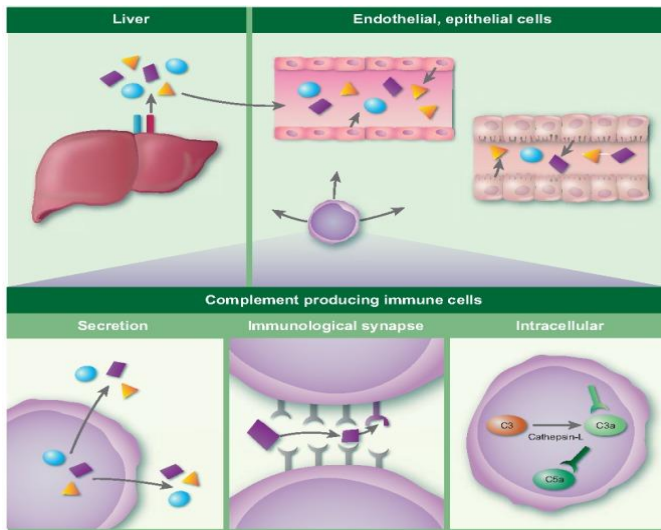
Tubuh melakukan inflamasi untuk melindungi dirinya dari penyebab kerusakan sel seperti toksin atau mikroba dan dampak kerusakan sel seperti nekrosis sel atau jaringan. Respon Inflamasi terjadi pada jaringan ikat yang memiliki pembuluh darah, dan mencakup plasma, dan sel pembuluh darah. Selain itu respons inflamasi melibatkan matriks ekstra seluler tambahan di jaringan, seperti protein serat seperti kolagen dan elastin, glikoprotein adhesif seperti tenaskin, fibronektin, laminin, kolagen nonfibril, dll serta proteoglikan (Darwin et al., 2021).



Gambar 3. Mekanisme Inflamasi (Darwin et al., 2021)

6. Protein Komplemen

Sistem komplemen merupakan bagian penting dari pertahanan imun non spesifik. Sistem ini tidak hanya berkontribusi pada peradangan lokal, pembuangan dan pembunuhan patogen, tetapi juga membantu dalam pembentukan respons imun adaptif. Selain berperan dalam peradangan, komplemen juga terlibat dalam proses fisiologis seperti pembuangan limbah dan program perkembangan. Sistem komplemen terdiri dari beberapa protein yang larut dan terikat membran. Sebagian besar protein yang larut diproduksi terutama oleh hati. Sementara beberapa protein komplemen diproduksi oleh berbagai jenis sel, protein komplemen lainnya hanya diproduksi oleh beberapa jenis sel terkait (Lubbers et al., 2017).



Gambar 4. Produksi protein komplemen di jaringan yang berbeda seperti hepatosit di hati, sel endotel dan epitel (Lubbers et al., 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Darwin, E., Elvira, D., & Elfi, E. F. (2021). *Imunologi dan Infeksi*. In *andalas University Press* (Vol. 5, Issue 3).
- Faizal Agus, I. (2022). *Buku Ajar Imunologi Dasar*.
- Hidayat, S., & Syahputra, A. A. (2020). Perancangan Multimedia Interaktif Sistem Imun Tubuh Pada Manusia. *Visual Heritage: Jurnal Kreasi Seni Dan Budaya*, 2(03), 144-149. <https://doi.org/10.30998/vh.v2i03.898>
- Karnen Garna Baratawidjaja, I. R. (2012). *Imunologi Dasar*. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran UI.
- Lubbers, R., van Essen, M. F., van Kooten, C., & Trouw, L. A. (2017). Production of complement components by cells of the immune system. *Clinical and Experimental Immunology*, 188(2), 183-194. <https://doi.org/10.1111/cei.12952>
- M. Syamsul Arif, T. A. (2019). *Immunologi*.
- Meilani, D., Prabandari, A. S., Mahmud, A., Maghfiroh, K., Abdullah, A. D., Ramdhini, R. N., Marbun, R. A. T., Lubis, N. A., Umizah, L. P., & Mutia, L. (2023). *Imunologi Dasar* (Vol. 01).
- Prima Nanda Fauziah, Meilisa Carlen Mainassy, Inem Ode, R. I. A. (2023). *Imunologi*.
- Saraswati, H. (2021a). *Modul Imunologi*. Ibl 341, 1-16. <http://esaunggul.ac.id/16>
- Saraswati, H. (2021b). *Modul Imunologi*. Universitas Esa Unggul.

BIODATA PENULIS



Nunung Sri Mulyani, S.Gz, M.Biomed lahir di Banda Aceh, pada 14 Oktober 1976. Menyelesaikan pendidikan S1 Gizi di Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada dan S2 Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Penulis aktif mengajar mata kuliah Ilmu Kimia Pangan, Biokimia Gizi, Ilmu Gizi Dasar, Gizi Dalam Daur Kehidupan, Imunologi Dasar dan Imunologi Gizi di Jurusan Gizi Politeknik Kesehatan Kemenkes Aceh. Selain itu penulis banyak melakukan penelitian dan publikasi di bidang Gizi. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Aceh.

BAB 5

Respon Imun Spesifik

Dr. Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes

A. Pendahuluan

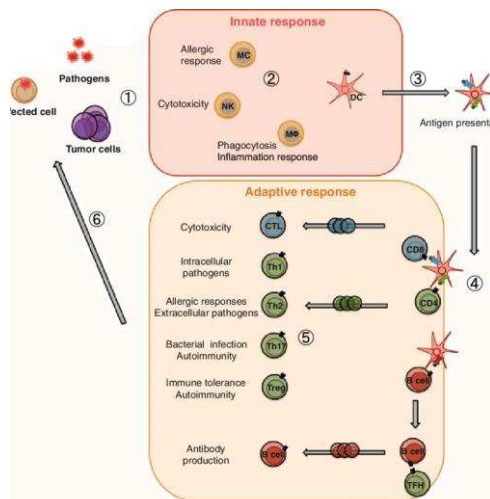
Respon imun merupakan suatu tanggapan atau respons tubuh berupa kejadian kompleks terhadap benda asing. Respons tubuh mencakup berbagai sel dan protein, yaitu makrofag, sel limfosit, komplemen dan sitokin. Beberapa tahap respon sistem imun ialah: a) deteksi dan pengenalan benda asing, b) komunikasi antar sel, c) rekrutmen dan koordinasi respon, dan e) destruksi atau supresi penginvasi (Prima NF, dkk, 2023).

Sistem imun spesifik dikenal juga dengan sistem imun adaptif adalah sistem pertahanan tubuh yang sangat spesifik dan fleksibel dalam melawan serangan patogen seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Berbeda dengan sistem imun bawaan yang bersifat umum, sistem imun spesifik memiliki kemampuan untuk mengenali dan mengingat setiap patogen yang pernah menginfeksi tubuh. Sel-sel utama dalam sistem imun spesifik adalah limfosit T dan B. Limfosit T berperan dalam mengatur respons imun dan menghancurkan sel-sel yang terinfeksi, sedangkan limfosit B menghasilkan antibodi yang spesifik untuk menempel pada antigen patogen. Antigen adalah molekul asing yang dapat memicu respons imun. Keunikan sistem imun adaptif terletak pada kemampuannya untuk membentuk memori imunologis. Setelah berhasil melawan suatu infeksi, tubuh akan menyimpan sel-sel memori yang dapat mengenali patogen yang sama dengan cepat jika terjadi infeksi ulang.

Tabel 1. Karakteristik respon imun non spesifik dan spesifik

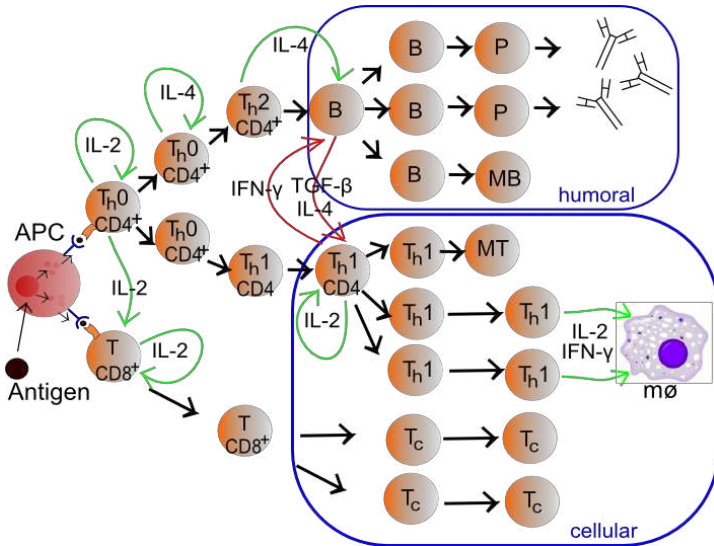
Karakteristik	Respon imun non spesifik	Respon imun spesifik
Ketersediaan	Tersedia sebelum infeksi	Tersedia setelah infeksi
Durasi waktu kerja	Pendek	Panjang (bertahun-tahun)
Spesifitas	Bekerja pada semua patogen	Bekerja pada pathogen tertentu (spesifik)
Mekanisme memori	Tidak memiliki	Memiliki

Jika sistem imun spesifik tidak berfungsi dengan baik, tubuh akan lebih rentan terhadap infeksi. Kondisi ini dapat menyebabkan berbagai macam penyakit autoimun, alergi, atau bahkan kegagalan organ. Oleh karena itu, pemahaman yang mendalam tentang mekanisme kerja sistem imun spesifik sangat penting untuk pengembangan terapi imunologi yang lebih efektif dalam pengobatan berbagai penyakit (Rahmadika, 2024).

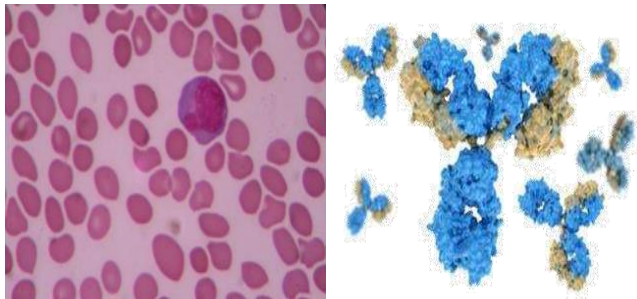


Gambar 1. Respon imun adaptif atau spesifik (Nobis *et al.*, 2017)

B. Komponen Sistem Imun Spesifik



Gambar 2. Respon imun Seluler dan Humoral



Gambar 3. Komponen-komponen penyusun respon imun spesifik, yaitu sel-sel limfosit T (gambar kiri) dan antibodi (gambar kanan) (Saraswati, 2021)

1. Respon Imun Seluler

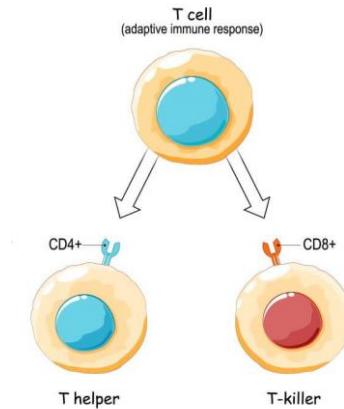
Respon imun seluler melibatkan sel-sel limfosit T yang diproduksi di sumsum tulang, seperti pada tulang paha. Di dalam sumsum tulang ini, sel-sel punca berdiferensiasi menjadi beberapa jenis sel darah seperti limfosit, platelet, dan eritrosit. Setelah diproduksi, limfosit mengalami pematangan atau proses maturase di organ timus, yang memungkinkan limfosit membedakan antara protein patogen dan non-patogen. Organ timus, yang terletak di rongga dada bagian depan, memiliki bagian-bagian penting untuk maturasi sel-sel limfosit (Saraswati, 2021). Sel limfosit T dibedakan menjadi dua (Sauls *et al.*, 2023) yaitu :

- a. Sel limfosit T Helper (disebut juga sel T CD4+).

Sel limfosit T helper, atau sel T CD4+, memiliki penanda berupa protein di permukaan sel yang disebut CD4 (Cluster of Differentiation 4), sehingga dinamakan sel T CD4. Tanda positif pada penamaan ini menunjukkan bahwa sel tersebut memiliki molekul CD4, yang berperan penting dalam proses pengenalan antigen oleh limfosit T. Sel T CD4 berfungsi sebagai "pengatur" dalam respon imun spesifik terhadap patogen dengan menghasilkan sitokin yang mengaktifkan sel limfosit B untuk produksi antibodi, mengaktifkan makrofag, memicu proses peradangan, serta membantu produksi sel T sitotoksik. Molekul CD4 pada permukaan sel limfosit T memungkinkan pengenalan antigen yang dikenalkan oleh sel dendritik sebagai Antigen-Presenting Cell (APC), karena sel limfosit T tidak dapat mengenali antigen tanpa bantuan sel lain. Pada sel dendritik, antigen ini berikatan dengan Class II Histocompatibility Molecule, dan kompleks ikatan ini kemudian dikenali oleh CD4 sehingga antigen dapat dikenali oleh limfosit, yang selanjutnya menstimulasi limfosit T helper untuk menghasilkan sitokin yang penting dalam aktivitas respon imun.

- b. Sel limfosit T sitotoksik (disebut juga sel T CD8+).

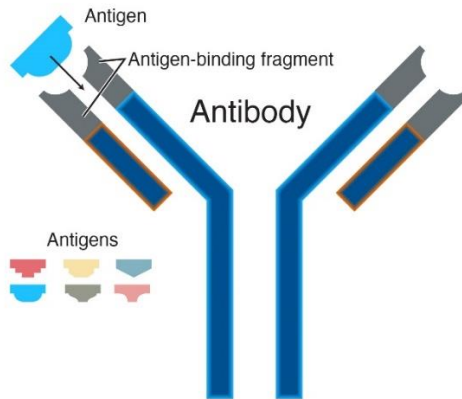
Sel T sitotoksik adalah salah satu jenis limfosit T yang memiliki molekul CD8 pada permukaan selnya, yang berfungsi dalam pengenalan patogen, mirip dengan fungsi protein CD4 pada sel limfosit T helper. Sesuai namanya, sel T sitotoksik bersifat "racun" bagi sel yang terinfeksi patogen, yang berarti sel ini dapat membunuh sel yang terinfeksi. Sel T sitotoksik membunuh sel terinfeksi dengan menghasilkan enzim-enzim yang merusak sel, seperti perforin, granzyme, dan granulyisin. Enzim perforin membuat lubang (pori) pada sel, memungkinkan granzyme masuk ke dalam sel, di mana granzyme menginduksi apoptosis (kematian sel). Granulyisin berperan mirip dengan perforin, tetapi dampaknya lebih mematikan bagi sel yang terinfeksi.



Gambar 4. Sel T CD4+ dan Sel T CD 8+
(Latham, 2021)

2. Respon Imun Humoral (Antibodi)

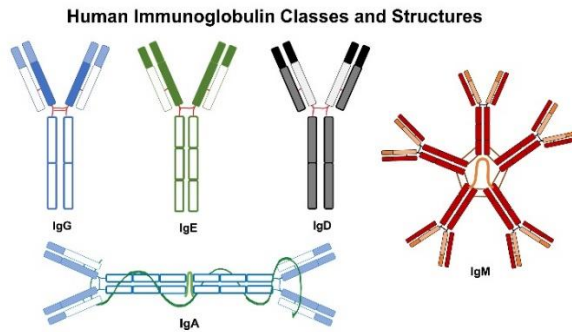
Antibodi adalah suatu protein yang dihasilkan oleh sel plasma (sel limfosit B yang sudah matur) yang memiliki kemampuan untuk melawan patogen. Antibodi ini memiliki struktur yang khas. Penggambaran struktur antibodi itu seperti huruf "Y" (Yohana & Najmi, 2022).



Gambar 5. Struktur Antibodi
(National Human Genome Research Institute, 2024)

Antibodi, yang juga dikenal sebagai Imunoglobulin (Ig), terdiri dari lima kelas: IgM, IgG, IgA, IgE, dan IgD, masing-masing dengan struktur dan fungsi yang berbeda. Imunoglobulin M (IgM) adalah antibodi berstruktur pentamerik yang banyak terdapat dalam darah dan merupakan yang pertama kali diproduksi saat terjadi infeksi. Imunoglobulin G (IgG) juga berlimpah dalam darah, memiliki struktur monomerik, dan berperan penting dalam proses opsonisasi dan aktivasi komplemen. Imunoglobulin A (IgA) terdapat di lapisan epitel, seperti di saluran pencernaan, pernapasan, dan reproduksi, dan memiliki struktur dimerik yang sangat efektif untuk netralisasi antigen, terutama saat patogen menginfeksi daerah epitel. Imunoglobulin E (IgE) berbentuk monomerik dan meski jumlahnya kecil dalam darah, sangat berperan dalam menstimulasi sel mast untuk melepaskan mediator kimiawi yang memicu batuk, bersin, dan muntah. Imunoglobulin D (IgD) berbeda dari yang lain karena tidak dilepaskan ke luar sel, melainkan terdapat di permukaan sel limfosit B, dan meskipun perannya belum sepenuhnya dipahami, beberapa

penelitian menunjukkan keterlibatannya dalam proses inflamasi (Justiz, Vaillant, Sabir, S. and Jan, 2023).



Gambar 6. Immunoglobulin
(Rodgers, 2018)

Antibodi melawan patogen melalui tiga mekanisme utama: netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen. Netralisasi adalah proses di mana antibodi melingkupi antigen atau patogen, mencegahnya berikatan dengan reseptor sel, sehingga patogen tidak dapat masuk dan berkembang biak di dalam sel, menghindarkan penyakit. Opsonisasi adalah proses di mana antibodi membantu sel-sel fagositik seperti makrofag dalam fagositosis antigen atau patogen. Aktivasi komplemen adalah proses di mana antibodi bekerja sama dengan protein komplemen untuk meningkatkan fagositosis dan kerusakan pathogen(Siagian, 2018). Antibodi dalam tubuh menunjukkan dinamika respon yang terlihat saat terjadi infeksi. Pada infeksi primer, antibodi pertama yang terbentuk adalah IgM, diikuti oleh IgG dan IgA, dengan kadar titer IgM yang tinggi saat infeksi. Produksi antibodi memerlukan waktu beberapa hari hingga beberapa minggu, terkait dengan proses pengenalan antigen atau patogen. Pada infeksi sekunder, respon antibodi lebih cepat dan titer lebih tinggi dibandingkan infeksi primer, karena adanya respon memori, di mana sel-sel imun spesifik menghasilkan sel-sel memori yang "mengingat" jenis

patogen yang pernah menginfeksi. Respon memori ini terdapat pada respon imun spesifik dan merupakan dasar prinsip vaksinasi. Sel memori B memiliki penanda CD27, yang membedakannya dari sel B lainnya, dengan jumlah dan afinitas yang lebih tinggi, sehingga siap menghasilkan antibodi spesifik dalam jumlah banyak. Sel-sel memori ini banyak terdapat di limpa dan kelenjar getah bening. Pada sel T, sel memori memiliki penanda CD44, CD45RA, dan CD45RO, yang dapat bertahan lama dalam tubuh (Angel et al., 2023). Baik sel memori B maupun T berperan penting dalam respon infeksi sekunder, memungkinkan eliminasi patogen lebih cepat dan mempercepat proses penyembuhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Angel, Vaillant, J., & Curie., A. (2023). *Immunodeficiency*. National Library Of Medicine.
- Justiz, Vaillant, Sabir, S. and Jan, A. (2023). *Physiology, Immune Response*. StatPearls Publishing.
- Latham, K. (2021). Helper T Cell. In *Biologydictionary.net*. Biology Dictionary.
- National Human Genome Research Institute. (2024). *Antibody*. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Antibody>
- Nobis, Chloe, Cermakian, Nicolas, Kiessling, & Silke. (2017). *Circadian Clocks and Immune Functions*. Research Gate.
- Prima Nanda Fauziah, Meillisa Carlen Mainassy, Inem Ode, R. I. A., Fibe Yulinda Cesa, Faiqah Umar, Kadeq Novita Prajawanti, M. K. R., Ami Febriza Achmad, Abdul Rahim, B. D. H. S., & Godeliva Adriani Hendra, L. S. (2023). *Imunologi*. Widina Bhakti Persada.
- Rahmadika, N. (2024). Mekanisme Sistem Imun Spesifik. In *Imunologi Terapan* (pp. 14–27). Eureka Media Aksara.
- Rodgers, M. (2018). *The diversity of immunoglobulins*. <https://immunobites.com/2018/06/24/the-diversity-of-immunoglobulins/>
- Saraswati, H. (2021). *Respon Imun Spesifik*. Ibl 341, 1–16.
- Sauls, R. S., McCausland, C., & Taylor, B. N. (2023). *Histology, T-Cell Lymphocyte*. National Library Of Medicine.
- Siagian, E. (2018). *Imunologi*. Gramedia.
- Yohana, W., & Najmi, N. (2022). *Reaksi Antigen dan Antibodi*. Widina Bhakti Persada.

BIODATA PENULIS



Dr Juliet Tangka, S.Pd., M.Kes lahir di Wasian, pada 16 Juli 1972.

Menyelesaikan pendidikan Sekolah Menengah Farmasi di Manado, Diploma 3 Pendidikan Kimia Keahlian Khusus Farmasi di IKIP Bandung, S1 Pendidikan Kimia di Universitas Terbuka Jakarta, S2 Ilmu Kedokteran Dasar Minat Biokimia di Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya dan S3 Ilmu Kedokteran di Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Manado.

BAB 6

Respon Imun Pada Infeksi

Indra Elisabet Lalangpuling,M.Sc

A. Pendahuluan

Proses infeksi adalah interaksi antara makroorganisme dengan mikroorganisme yang bersifat patogen. Mikroorganisme patogen yang menginfeksi seperti bakteri, virus, jamur atau parasit. Interaksi ini dapat menimbulkan gejala klinis atau tidak menimbulkan gejala (asimtomatik). Gejala klinis yang timbul dimulai dari reaksi peradangan yang diikuti oleh respon humoral atau seluler (Joegijantoro, 2019).

Respon imun terhadap infeksi melibatkan imunitas nonspesifik dan imunitas spesifik (Baratadjaja & Rengganis, 2014).

B. Respon Imun Terhadap Agen Infeksius

1. Respon Imun Terhadap Infeksi Bakteri

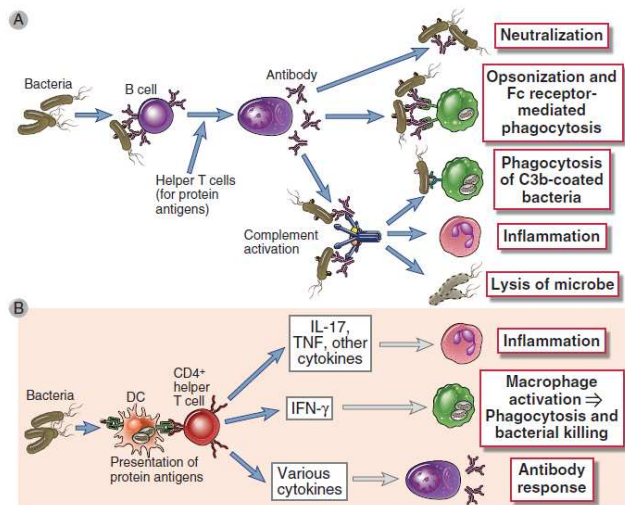
Bakteri yang menginfeksi manusia dapat merupakan bakteri intraselular dan bakteri ekstraselular. Bakteri yang menginfeksi digolongkan dalam negative-Gram, positif-Gram, mikobakterium dan *spirochaet*. Protein dan polisakarida yang terkandung dalam struktur bakteri dapat merangsang respon imun humoral untuk membentuk antibodi.

a. Bakteri Ekstraselular

Bakteri ekstraselular dapat hidup dan berkembang biak di luar sel pajamu seperti dalam sirkulasi, jaringan ikat dan rongga-rongga jaringan seperti lumen saluran napas dan saluran cerna. Penyakit yang ditimbulkan akibat infeksi bakteri

ekstraselular yaitu inflamasi yang dapat menimbulkan destruksi jaringan (Baratadjaja & Rengganis, 2014).

Komponen yang berperan dalam imunitas nonspesifik bakteri ekstraselular adalah komplemen, fagositosis dan respons inflamasi. Bakteri yang mengekspresikan manosa pada permukaannya, dapat diikat lektin sehingga akan mengaktifkan komplemen untuk meningkatkan opsonisasi dan fagositosis. Respon yang lain dikerjakan oleh MAC dengan menghancurkan membran bakteri. Produk sampingan yang dihasilkan oleh aktivasi komplemen berperan dalam mengarahkan dan mengaktifkan leukosit. Bakteri diikat oleh fagosit melalui berbagai reseptor permukaan seperti *Toll-like receptor* yang dapat meningkatkan aktivasi leukosit dan fagositosis. Fagosit yang dihasilkan melepaskan sitokin yang menginduksi infiltrasi leukosit ke tempat infeksi. Sitosin yang dihasilkan dapat menginduksi panas dan sintesis APP (Baratadjaja & Rengganis, 2014).



Gambar 1. Respon Imun nonspesifik bakteri ekstraselular,
A. Aktivasi CD4⁺ Sel Th2 B. Netralisasi antibodi dan
eliminasi bakteri dan toksin (Abbas et al., 2012)

Respon imun spesifik untuk bakteri ekstraseluler melibatkan respon imun humoral dan respon imun yang terjadi karena sitokin yang dihasilkan. Antibodi merupakan produk respon imun humoral yang merupakan komponen imun protektif utama yang berfungsi menyingkirkan bakteri dan menetralkan toksinnya. Th2 memproduksi sitokin yang merangsang respons sel B, aktivasi makrofag dan inflamasi.

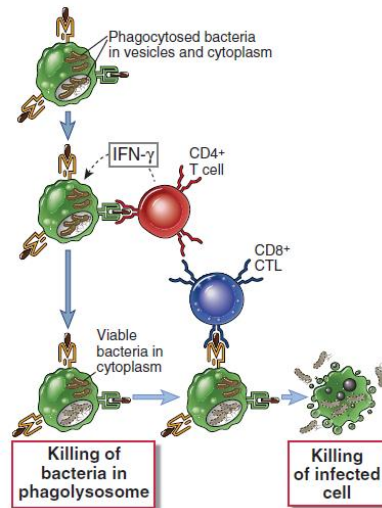
Pengaktifan sitokin yang dihasilkan oleh makrofag akan menimbulkan inflamasi dan syok septik. Toksin akan mengaktifkan banyak sel T sehingga mengakibatkan produksi sitokin dalam jumlah besar dan kelainan klinikopatologi seperti yang terjadi pada syok septik (Baratadaja & Rengganis, 2014).

b. Bakteri Intraselular

Bakteri intraselular memiliki kemampuan untuk hidup dan berkembang biak dalam fagosit. Bakteri ini tidak dapat ditemukan oleh antibody dalam sirkulasi sehingga untuk eliminasinya membutuhkan mekanisme imun selular. Fagosit dan Sel NK berperan dalam respon imun nonspesifik bakteri intraselular. Fagosit dapat menelan dan mendegradasi mikroba tersebut, namun mikroba dapat resisten terhadap efek degradasi fagosit. Sel NK dapat diaktifkan secara direk atau melalui aktivasi makrofag yang akan memproduksi IL-12, sitokin poten yang mengaktifkan sel NK. Sel Nk akan memproduksi IFN- γ yang akan kembali mengaktifkan makrofag dan meningkatkan daya membunuh serta memakan bakteri.

Imunitas selular merupakan proteksi utama respon imun spesifik terhadap bakteri intraselular. Respon ini melibatkan CD4⁺ dan CD8⁺ yang saling bekerjasama dalam pertahanan terhadap bakteri. Bakteri intraselular dimakan makrofag dan dapat hidup dalam fagosom dan masuk dalam sitoplasma.

CD4⁺ memberikan respon terhadap peptida antigen-MHC-II asal bakteri intravesikular, memproduksi IFN- γ yang mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan bakteri dalam fagosom. Sel CD4⁺ naif dapat berdiferensiasi menjadi sel Th1 yang mengaktifkan fagosit untuk membunuh mikroba yang dimakan dan sel Th2 yang mencegah aktivasi makrofag. CD8⁺ memberikan respon terhadap MHC-I yang mengikat antigen sitosol dan membunuh sel terinfeksi. Berbagai bakteri memiliki mekanisme perlindungan diri terhadap respon imun yang terjadi, sehingga hasil akhir dari respon imun ini dapat berupa perbaikan atau penyebaran infeksi (Baratadaja & Rengganis, 2014).



Gambar 2. Kerasama CD4⁺ dan CD8⁺ untuk menyingkirkan bakteri intraselular ((Abbas et al., 2012))

2. Respon Imun Terhadap Infeksi Virus

Virus terdiri atas kapsid yang melindungi bahan genetik terhadap nuklease dari penjamu. Bahan genetik dan kapsid disebut nukleokapsel. Virus mempunyai kemampuan menginfeksi (proses endositosis) dan membelah diri dalam sel yang diinfeksi (Dosen Teknologi Laboratorium Indonesia, 2020). Sebaran infeksi dan kerusakan yang diakibatkan tergantung dari jumlah virus

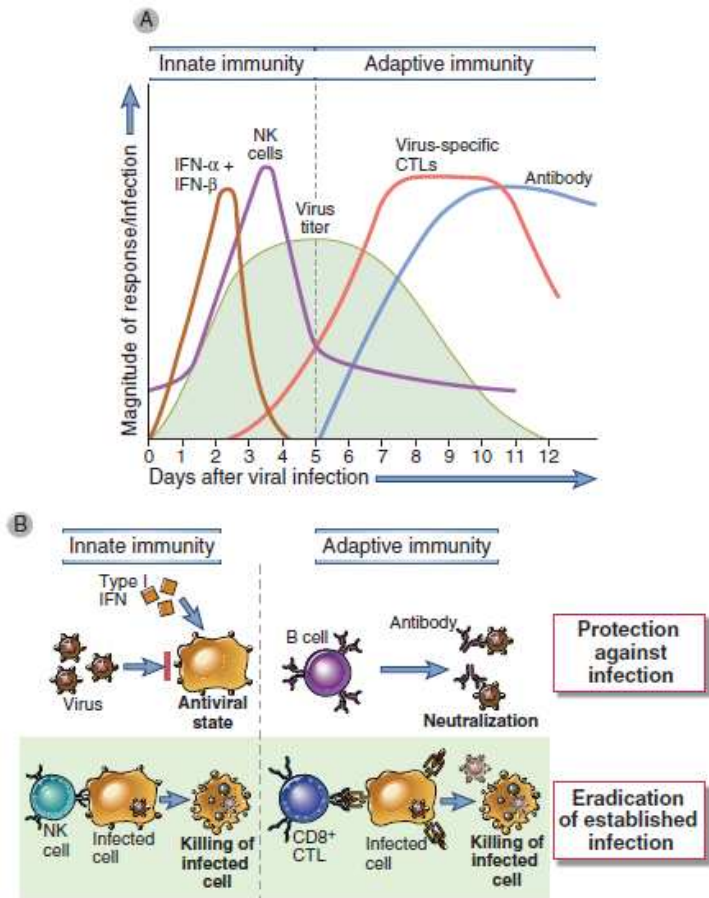
yang menginfeksi. Kapsid terdiri dari subunit protein berbentuk heliks, isometrik, kerucut atau bentuk lain yang lebih kompleks. Pada beberapa virus memiliki envelop yaitu lapisan ganda fosfolipid yang menyelubungi kapsid membentuk *budding*. Envelope melindungi virus dari protease. Antigen envelope virus dapat dijadikan sasaran antibody penjamu dengan bantuan komplemen. Respon imun terhadap virus melibatkan sel T dan sel B.

a. Respon imun nonspesifik

Tujuan dari respon imun nonspesifik terhadap virus adalah untuk mencegah infeksi. Efektor yang berperan adalah IFN tipe I dan sel NK yang membunuh sel yang terinfeksi. IFN tipe I disekresikan oleh sel yang terinfeksi melalui ikatan dengan TLR. IFN tipe I berfungsi mencegah replikasi virus dalam sel terinfeksi dan sel sekitarnya yang menginduksi lingkungan anti-viral. Sel NK membunuh sel yang terinfeksi virus, terutama untuk sel yang tidak mengekspresikan MHC-I.

b. Respon imun spesifik

Respon imun spesifik untuk infeksi virus melibatkan respon imun humoral dan selular. Respon ini bergantung dari lokasi virus dalam penjamu. Antibodi merupakan efektor dalam imunitas spesifik humoral terhadap infeksi virus dalam fase ekstraselular. Virus yang ditemukan ekstraselular bersumber dari virus yang belum masuk ke dalam sel atau virus yang dilepaskan oleh sel terinfeksi yang dihancurkan. Antibodi dapat menetralkan virus, mencegah virus menempel pada sel dan masuk ke dalam sel penjamu. Antibodi juga berperan sebagai opsonin yang meningkatkan eliminasi partikel virus oleh fagosit. Peningkatan fagositosis dan penghancuran virus didukung juga oleh aktivitas komplemen. IgA yang disekresikan di mukosa berperan dalam eliminasi virus yang masuk ke dalam tubuh melalui mukosa saluran pernapas dan saluran pencernaan.



Gambar 3. Respon Imun Nonspesifik dan Spesifik terhadap Virus; A. Kinetik respon imun nonspesifik dan spesifik terhadap infeksi virus, B. Mekanisme pencegahan dan penyingkiran virus oleh imun nonspesifik dan spesifik (Abbas et al., 2012).

Antibodi tidak berefek lagi kepada virus yang telah masuk ke dalam sel. Respon imun terhadap virus intraselular diperankan oleh sel CD8⁺/CTL untuk membunuh sel yang terinfeksi. Bila sel yang terinfeksi adalah sel jaringan yang bukan APC, maka sel tersebut akan dimakan oleh APC professional seperti sel dendritic yang kemudian memproses antigen virus tersebut dan mempresentasikannya Bersama molekul

MHC-I ke sel CD8⁺ naif ke KGB. Sel CD8⁺ naif yang diaktifkan berdiferensiasi menjadi sel CTL efektor yang dapat membunuh setiap sel bernukleus yang terinfeksi. Virus dapat menghindari pengawasan sistem imun melalui mekanisme :

- 1) Mutasi atau virus mengubah antigen sehingga virus menjadi resisten terhadap respon imun yang ditimbulkan oleh infeksi terdahulu
- 2) Menghambat presentasi antigen protein sitosolik yang berhubungan dengan molekul MHC-I
- 3) Menghasilkan molekul yang dapat mencegah imunitas monspesifik dan spesifik
- 4) Virus menginfeksi, membunuh atau mengaktifkan sel imunokompeten
- 5) Virus menginfeksi dan mengeliminasi sel kunci regulator respon imun (Sel T CD4+).

3. Respon Imun Terhadap Infeksi Parasit

Parasit merupakan organisme yang hidup dalam organisme (penjamu) dan mendapat keuntungan dari organisme tersebut. Yang termasuk dalam golongan parasit adalah protozoa (malaria, tripanosoma, toksoplasma, leishmania dan amuba), cacing (*helminths*), ektoparasit (kutu, tungau) yang masih banyak diderita oleh masyarakat di negara berkembang.

a. Imunitas nonspesifik

Infeksi parasit biasanya dapat tetap hidup dan berkembang biak dalam tubuh penjamu karena dapat beradaptasi dan menjadi resisten terhadap sistem imun nonspesifik. Respon imun nonspesifik terhadap protozoa adalah fagositosis tetapi banyak yang resisten terhadap efek bakterisidal makrofag, bahkan ada yang dapat hidup di dalamnya. Fagosit melepaskan bahan mikrosidal untuk menyerang cacing, tetapi beberapa cacing mengaktifkan komplemen melalui jalur alternatif

dan memiliki permukaan yang tebal sehingga resisten terhadap mekanisme sitosidal neutrophil dan makrofag.

b. Imunitas spesifik

Respon imun spesifik terhadap infeksi protozoa dan cacing berbeda karena perbedaan ukuran, struktur, sifat biokimiawi, siklus hidup dan patogenitasnya. Respon imun terhadap infeksi cacing lebih kompleks karena parasit cacing tidak dapat ditelan oleh fagosit dan respon ini diperankan oleh Th2. Cacing merangsang subset Th2 dan CD4⁺ yang akan menghasilkan IL-4 dan IL-5. IL-4 merangsang produksi IgE dan IL-5 merangsang perkembangan dan aktivasi eosinofil. IgE yang berikatan dengan permukaan cacing diikat oleh eosinofil yang kemudian diaktifkan dan mensekresi granul enzim yang akan menghancurkan parasite.

Eosinofil mengandung granul yang lebih toksik dibandingkan enzim proteolitik dan ROI yang diproduksi neutrofil dan makrofag. Cacing dan ekstraknya dapat merangsang produksi IgE yang nonspesifik. Reaksi inflamasi yang dihasilkan diperkirakan mencegah menempelnya cacing pada mukosa saluran cerna. Cacing dalam saluran cerna dirusak oleh IgG, IgE dan dibantu ADCC. Sitokin yang dilepas sel T merangsang proliferasi sel goblet dan sekresi bahan mukus yang menyelubungi parasite cacing; hal ini memungkinkan cacing dapat dikeluarkan dari tubuh melalui Gerakan peristaltik usus yang diinduksi mediator sel mast seperti LTD4 dan diare akibat pencegahan absorbs natrium yang tergantung glukosa oleh histamin dan prostaglandin asal sel mast. Spasme usus dapat terjadi karena histamin yang dihasilkan oleh degranulasi sel mast/basophil yang tergantung IgE. Eosinofil menempel pada cacing melalui IgG/IgA dan melepaskan protein kationik, MBP dan neurotoksin. Cacing dapat dibunuh melalui PMN dan

makrofag yang menempel melalui IgA/IgGd an melepas superoksida, oksida dan enzim.

Infeksi filariasis dapat menimbulkan CMI kronis, fibrosis dan akhirnya limfedema berat. Peningkatan mikrofilaria di dalam darah memacu peningkatan Th2.

Malaria disebabkan oleh infeksi *plasmodium sp* yang ditularkan melalui gigitan nyamuk *Anopheles sp* betina. Lima spesies plasmodium yang menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* dan *Plasmodium knowlesi*. Respon imun terhadap malaria falsifarum berlangsung sangat lambat dengan peranan Th1 dan Th2. Antibodi berperan untuk mencegah infeksi hapatosit. Sel CD8⁺ dapat menghancurkan parasite yang sudah ada dalam sel hati (hepatosit). Sel CD8⁺ memproduksi IFN- γ yang berfungsi mengontrol replikasi parasit. IFN- γ dihasilkan juga oleh Th1CD4⁺ yang berperan mengontrol fase hati. Sel Th1 memproduksi sitokin proinflamasi yang memacu aktivasi makrofag dan destruksi sel darah merah terinfeksi. Sel Th2 memacu produksi antibody spesifik yang menghambat reinvasi sel darah merah lebih banyak. Antibodi berperan dalam destruksi sel darah merah terinfeksi melalui aktivasi komplemen dan memacu makrofag untuk memakannya melalui Fc-R. Malaria serebral dapat terjadi karena penghancuran parasite dalam otak menimbulkan sitokin proinflamasi TNF- α yang mengakibatkan kerusakan otak.

Parasit memiliki mekanisme menghindarkan diri dari respon imun dengan berbagai mekanisme diantaranya :

- 1) Lokasi infeksi parasite secara anatomis tidak terpajan sistem imun
- 2) Parasit mengubah antigen permukaannya (variasi antigenik)

- 3) Penekanan sistem imun penjamu oleh antigen yang dilepaskan parasite
 - 4) Parasit menjadi resisten terhadap tarpon imun penjamu selama menginfestasi
 - 5) Parasit menghindari sistem imun penjamu dengan berubah bentuk (menjadi bentuk kista).
4. Respon Imun Terhadap Infeksi Jamur

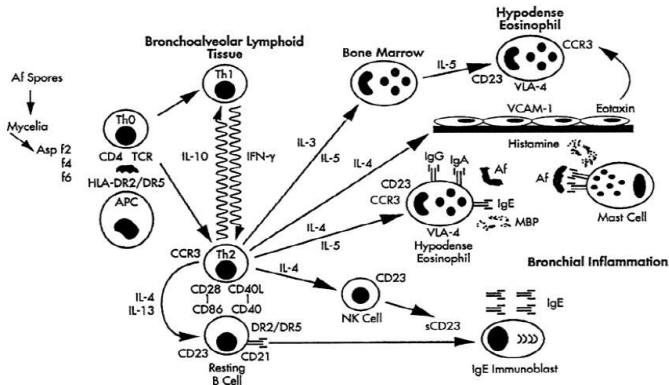
Jamur adalah organisme eukariotok yang tidak mengandung klorofil. Infeksi jamur dapat merupakan infeksi superfisial sampai penyakit sistemik yang berbahaya terutama pada pejamu imunodefisiensi. Spesies jamur yang menyebabkan infeksi umumnya bersifat dimorfik secara termal dalam bentuk kapang di lingkungan, menghasilkan spora yang dapat diinhalasi dan menjadi bentuk ragi setelah berada dalam tubuh (Rittenhouse-Olson & Nardin, 2016).

Respon imun terhadap jamur banyak diperankan oleh Neutrofil. Jamur merangsang produksi sitokin seperti IL-1 dan TNF- α yang meningkatkan ekspresi molekul adhesi endotel yang terinfeksi yang meningkatkan infiltrasi neutrofil. Neutrofil dapat membunuh jamur yang tergantung oksigen (oksigen dependen) dan tidak tergantung oksigen (oksigen independent) yang toksik. Makrofag alveolar berperan sebagai pertahanan pertama terhadap spora jamur yang terhirup. Makrofag mengaktivasi sel Th 1 untuk membentuk granuloma. NK melepaskan granula yang mengandung sitolisin untuk melawan infeksi jamur; sel NK dapat diaktifkan oleh sitokin (TNF dan IFN- γ) yang dihasilkan oleh makrofag akibat rangsangan bahan asal jamur.

a. Imunitas nonspesifik

Imunitas nonspesifik pada infeksi jamur diperankan oleh sawar fisik kulit, membrane mukosa, faktor kimiawi dalam serum dan sekresi kulit. Neutrofil dan makrofag merupakan efektor utama imunitas nonspesifik terhadap jamur. Neutrofil melepaskan

bahan fungisidal ROI dan enzim lisosom) serta memakan jamur.



Gambar 4. Respon imun humoral pada infeksi jamur ((Nur Ahsani, 2014)

b. Imunitas spesifik

Respon imun spesifik untuk jamur diperankan oleh CMI. $CD4^+$ dan $CD8^+$ bekerjasama dalam respon imun spesifik terhadap jamur. Respon Th1 bersifat protektif dan respon Th2 dapat merusak pejamu.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, I. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2012). *Cellular and Molecular Immunology SEVENTH EDITION* (seven). Elsevier Saunders.
<http://repositorio.unan.edu.ni/2986/1/5624.pdf>
- Baratadjaja, K. G., & Rengganis, I. (2014). *Imunologi Dasar Edisi Ke-11*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Dosen Teknologi Laboratorium Indonesia. (2020). *IMUNOSEROLOGI Teknologi Laboratorium Medik* (A. S. Krisnasari (ed.)). Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Joegijantoro, R. (2019). *Penyakit Infeksi*. Intimedia.
- Nur Ahsani, D. (2014). Respon Imun Pada Infeksi Jamur. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*, 6(2), 55–65.
<https://doi.org/10.20885/jkki.vol6.iss2.art2>
- Rittenhouse-Olson, K., & Nardin, E. De. (2016). *IMUNOLOGI DAN SEROLOGI KLINIS MODERN Untuk Kedokteran & Analisis Kesehatan (MLT/CLT)* (H. O. Ong & E. A. Mardella (eds.)). Penerbit Buku Kedokteran EGC.

BIODATA PENULIS



Indra Elisabet Lalangpuling, M.Sc lahir di Kalabahi, pada 25 November 1987. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi, Konsentrasi Teknologi Laboratorium Kesehatan Universitas Hasanuddin dan S2 di Fakultas Kedokteran, Progran Studi Ilmu Kedokteran Dasar dan Biomedis, Universitas Gadjah Mada. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Manado.

BAB 7

Imunitas Humoral

* Dra. Elisabeth Natalia Barung, M.Kes., Apt.*

A. Pendahuluan

Banyak bakteri pathogen hidup dan berkembang pada ruang ekstraseluler tubuh, dan sebagian besar pathogen intraseluler menyebar dan berpindah dari satu sel ke sel yang lain melalui cairan ekstraseluler. Ruang ekstraseluler ini dijaga oleh imunitas humoral melalui antibodi yang dihasilkan oleh sel B. Respon imunitas ini menyebabkan destruksi mikroorganisme ekstraseluler dan mencegah penyebaran infeksi intraseluler (Janeway Jr et al., 2001; Sebina & Pepper, 2018).

Respon imunitas humoral diperantarai oleh antibodi dan merupakan bagian dari system imun adaptif. Imunitas humoral merupakan pertahanan pertama terhadap mikroba berkapsul yang kaya lipid dan polisakarida. Antibodi diproduksi oleh sel limfosit B dan sel progenitornya. Sel limfosit B naif dapat mengenali antigen tetapi tidak mensekresi antibodi, akan tetapi aktivasi sel-sel ini merangsang diferensiasinya menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi (Abbas et al., 2020).

B. Imunitas Humoral

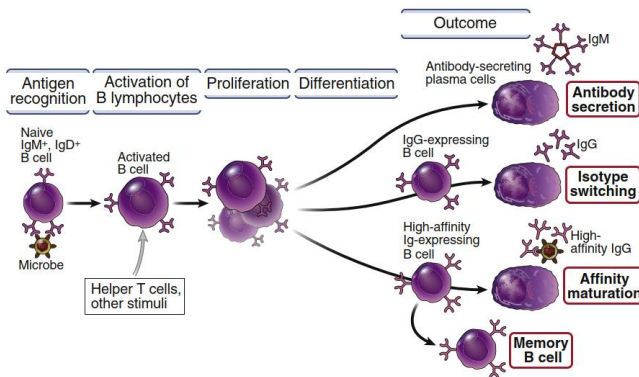
1. Tipe Respon Imunitas Humoral

a. Aktivasi sel limfosit B oleh antigen

Sel limfosit B naif mengekspresikan dua kelas antibodi yang terikat pada membran sel yaitu immunoglobulin M (IgM) dan immunoglobulin D (IgD), yang berperan sebagai reseptor antigen. Ikatan antibodi-antigen mengaktivasi diferensiasi dan

proliferasi limfosit B. Antibodi yang dihasilkan sebagai respon terhadap antigen memiliki spesifitas yang sama dengan antibody permukaan sel limfosit B naif. Satu sel limfosit B yang teraktivasi dapat menghasilkan ribuan sel plasma, yang masing-masing menghasilkan antibody dalam jumlah yang besar. Dengan demikian antibody yang terbentuk dapat mengimbangi mikroba yang berkembang biak dengan cepat (Abbas et al., 2020, 2022).

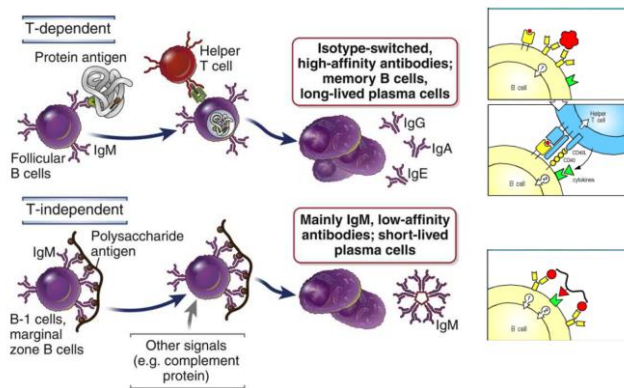
Beberapa sel limfosit B dalam diferensiasinya dapat menghasilkan isotype antibody yang berbeda, yang memediasi fungsi efektor dan spesialisasi yang berbeda untuk menghancurkan berbagai jenis mikroba. Proses ini disebut *heavy-chain isotype (or class) switching*. Selama respon sel limfosit B terhadap infeksi, anfinitas antibody spesifik untuk protein mikroba meningkat seiring bertambahnya waktu paparan, proses ini disebut *affinity maturation*. Proses ini mengarah pada produksi antibody dengan kapasitas yang lebih baik untuk mengikat mikroba dan toksinya (Abbas et al., 2020). Proses aktivasi sel limfosit B naif dapat di lihat pada gambar 1.



Gambar 1. Aktivasi sel limfosit B naif oleh antigen (Abbas et al., 2020)

- b. Tipe respon antibody dari sel limfosit B terhadap berbagai antigen

Sel limfosit B dapat mengenali dan diaktifkan oleh berbagai macam tipe antigen seperti protein, polisakarida, lipid, asam nukleat, dan zat-zat kimia kecil. Pada pengenalan antigen berupa protein, sel limfosit T (sel *T helper* atau sel T_h) berperan penting dalam aktivasi sel limfosit B. Tipe respon antibody dari sel limfosit B terhadap berbagai antigen dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Tipe respon antibody dari sel limfosit B: *T-dependent* dan *T-independent* (diadaptasi dari Abbas et al., 2020; Janeway Jr et al., 2001)

Sel *T helper* membantu proses pengenalan antigen berupa peptide dari protein yang dipresentasikan melalui kompleks antara *peptide-major histocompatibility complex* (MHC). Sebagian besar antigen protein menimbulkan respon antibody yang lemah atau tidak sama sekali pada sel limfosit B, tanpa bantuan sel *T helper*. Respon antibody sel limfosit B dengan bantuan sel *T helper* dikenal dengan istilah *T-dependent* antibody. Polisakarida, asam nukleat, lipid, dan antigen multivalent lainnya dapat merangsang antibody dari sel limfosit B tanpa melibatkan sel *T helper*, oleh karena

itu respon ini disebut *T-independent* antibody (Gambar 2.)

Antibody yang dihasilkan sebagai respon terhadap antigen protein atau yang dihasilkan dengan bantuan sel *T helper* (*T-dependent*) menunjukkan lebih banyak proses perubahan isotype antibodi (*heavy-chain isotype (or class) switching*) dan *affinity maturation* dibandingkan antibody yang dihasilkan tanpa bantuan sel *T helper*. Sel limfosit B yang menghasilkan antibody dengan bantuan sel *T helper* (*T-dependent*) merangsang pembentukan sel plasma yang berumur panjang dan sel B memori, dengan demikian merangsang antibody yang lebih terspesialisasi dan berumur panjang.

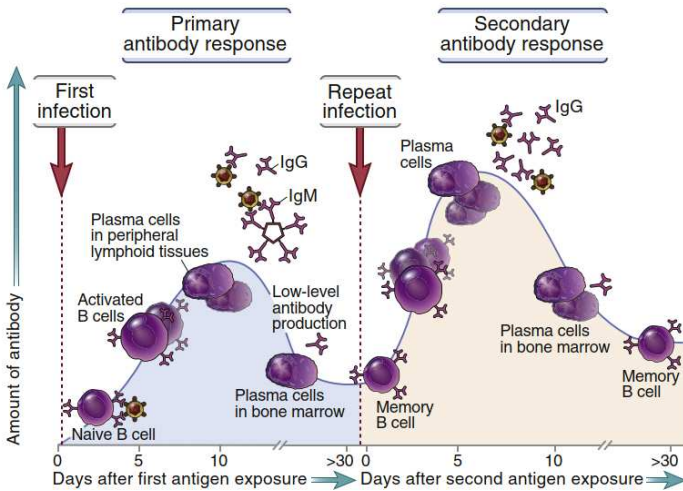
Sebagian besar sel B disebut sel B folikular (*follicular B cells*) karena berada dan bersirkulasi dalam folikel limfoid. Sel B folikular ini menghasilkan antibody yang bergantung pada sel *T helper*, perubahan isotype antibody, respon antibody dengan afinitas tinggi terhadap protein, dan sel plasma yang berumur panjang.

Sel B zona marginal (*marginal-zone B cells*) berlokasi pada daerah perifer limpa dan tepi luar folikel kelenjar getah bening. Sel ini merespon antigen polisakarida dan lipid. Sel B-1 berlokasi pada jaringan mukosa dan peritoneum dapat mengenali antigen multivalen. Sel B zona marginal dan sel B-1 mengekspressikan reseptor antigen dengan keragaman terbatas dan menghasilkan IgM yang tidak bergantung pada sel *T helper*. IgM dapat diproduksi secara spontan, dan dikenal sebagai antibody alami. IgM dapat membantu membersihkan sel yang mati akibat apoptosis dan memberikan perlindungan terhadap beberapa bakteri pathogen.

2. Fase Respon Imunitas Humoral (Abbas et al., 2020, 2022; Janeway Jr et al., 2001)

Respon primer terhadap antigen dihasilkan oleh sel B naif yang sebelumnya belum terstimulasi, sedangkan respon sekunder dihasilkan oleh sel B memori. Jumlah antibody yang diproduksi dalam respon imun primer lebih sedikit dibandingkan respon imun sekunder.

Dalam respon sekunder terjadi peningkatan perubahan isotype antigen dan *affinity maturation* akibat pemaparan berulang antigen. IgG dan antibody isotype lain lebih banyak dihasilkan dibandingkan IgM pada respon imun sekunder. Fase respon imunitas humoral dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Fase respon imunitas humoral (Abbas et al., 2020)

Perbedaan antara respon imunitas humoral primer dan sekunder dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbedaan antara respon imunitas humoral primer dan sekunder (diadaptasi dari Abbas et al., 2020, 2022)

Kriteria	Respon Primer	Respon Sekunder
Waktu tunda setelah pemaparan	Umumnya 5-10 hari	Umumnya 1-3 hari
Puncak respon	Kecil	Luas
Isotipe antibodi	Umumnya IgM > IgG	Peningkatan relatif IgG dan pada beberapa kondisi tertentu IgA dan IgE
Afinitas antibodi	Afinitas rata-rata lebih rendah, lebih bervariasi	Afinitas rata-rata lebih tinggi

3. Mekanisme efektor imunitas humoral

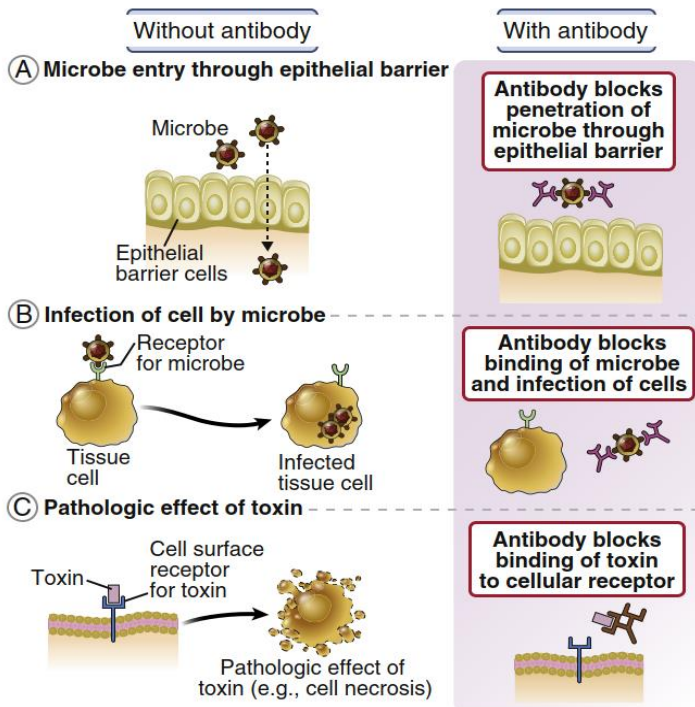
Antibody mencegah infeksi dengan menghalangi mikroba mengikat dan memasuki sel host. Antibody juga mengikat toksin mikroba dan mencegahnya merusak sel host. Selain itu antibody berfungsi untuk menghilangkan mikroba, toksin dan sel yang terinfeksi. Meskipun antibody merupakan mekanisme utama imunitas adatif terhadap mikroba ekstraseluler, antibody tidak dapat mencapai mikroba yang hidup di dalam sel. Akan tetapi, imunitas humoral sangat penting dalam pertahanan terhadap mikroba termasuk virus, karena antibodi dapat mengikat mikroba sebelum memasuki sel inang, atau selama proses penyebaran dari sel yang terinfeksi ke sel yang sehat, sehingga mencegah penyebaran infeksi (Abbas et al., 2020, 2022).

Mekanisme efektor imunitas humoral adalah sebagai berikut:

a. Netralisasi mikroba dan toksin mikroba.

Antibody menghambat, mengikat atau menetralkan infeksi mikroba dan interaksi toksin

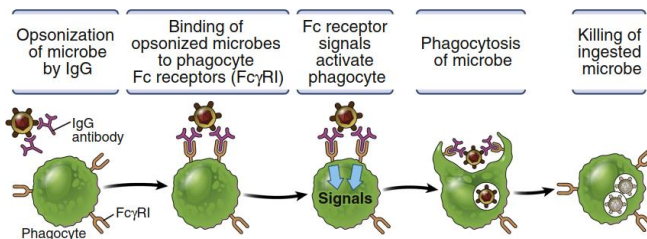
mikroba dengan sel host. Banyak mikroba memasuki sel host melalui ikatan molekul permukaan mikroba tertentu ke protein membran atau lipid pada permukaan sel host. Antibody mengikat struktur mikroba sehingga mengganggu kemampuan mikroba untuk berinteraksi dengan sel inang dan dengan demikian mencegah terjadinya infeksi. Antibody mencegah kerusakan sel host dengan menghambat interaksi racun dengan sel host. Proses netralisasi juga terjadi dalam beberapa cara, seperti IgA menyebabkan agregasi atau aglutinasi mikroorganisme pada lumen usus. Antibody dapat juga mengikat mikroba dan menyebabkan perubahan konformasi molekul permukaan mikroba yang mencegahnya berinteraksi dengan sel host (Gambar 4).



Gambar 4. Netralisasi mikroba dan toksin mikroba (Abbas et al., 2020)

b. Opososinasi dan Fagositosis

Antibody melapisi (opsonisasi) dan meningkatkan fagositosisnya oleh sel fagosit. Sel fagosit mononuclear dan neutrophil memfagositosis mikroba dan mendegradasinya. Sel fagosit ini mengekspresi berbagai reseptor permukaan yang secara langsung mengikat mikroba dan mefagositosisnya, meskipun tanpa antibody. Proses fagositosis ini semakin efisien, apabila sel fagosit mengikat partikel dengan afinitas tinggi. Sel fagosit mononuclear mengekspresikan reseptor yang dapat berikatan dengan bagian Fc dari antibody IgG, sehingga meningkatkan fagositosis oleh sel fagosit (Gambar 5). Proses pelapisan partikel untuk fagositosis disebut opsonisasi, sedangkan molekul yang melapisi mikroba dan meningkatkan fagositosisnya disebut opsonin.



Gambar 5. Antibodi memediasi opsonisasi dan fagositosis ((Abbas et al., 2020)

c. Aktivasi system komplemen

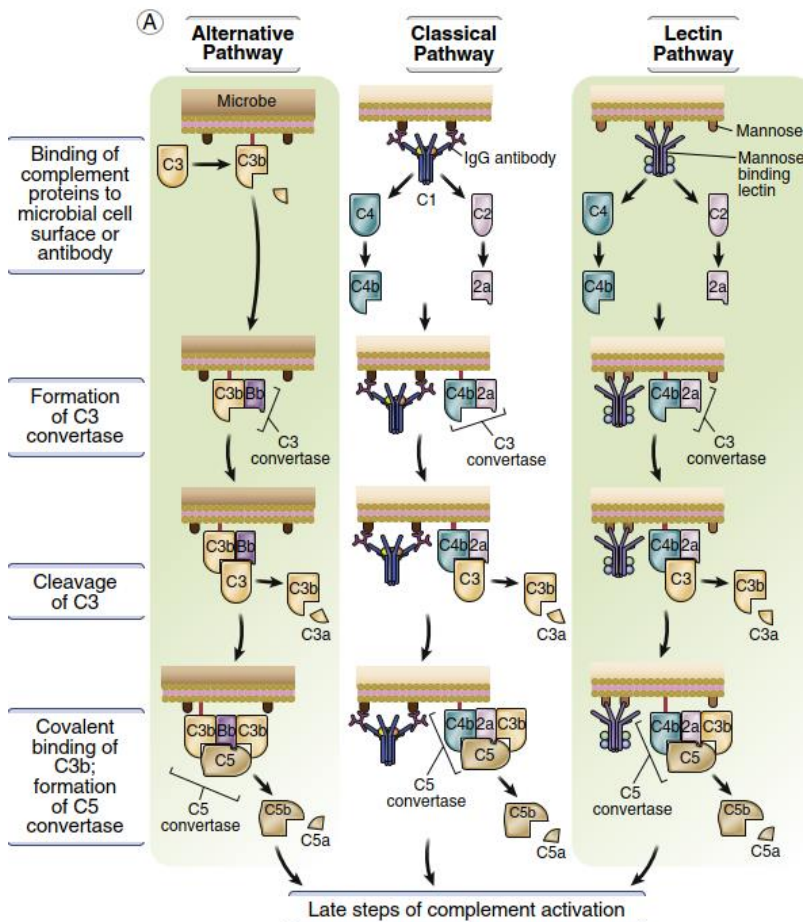
Sistem komplemen merupakan kumpulan protein yang bersirkulasi dan protein membrane sel yang memainkan peran penting dalam pertahanan tubuh terhadap mikroba atau adanya kerusakan jaringan. Istilah komplemen mengacu pada kemampuan protein tersebut untuk membantu, atau melengkapi aktivitas antibody dalam menghancurkan sel, termasuk mikroba.

Protein komplemen adalah protein plasma yang biasanya tidak aktif. Protein ini diaktifkan hanya dalam kondisi tertentu untuk menghasilkan produk yang memediasi berbagai fungsi efektor. Beberapa faktor penting dalam komplemen yaitu

- 1) Sistem komplemen diaktifkan oleh mikroba, dan antibody serta lektin yang terikat pada mikroba dan antigen lainnya.
- 2) Aktivitas komplemen melibatkan proteolysis protein secara berurutan untuk menghasilkan kompleks enzim dengan aktivitas enzimatik proteolitik. Proses aktivasi ini melibatkan protease lain yang disebut zymogen.
- 3) Aktivasi komplemen akibat terikat pada mikroba, antibody atau sel yang rusak.
- 4) Aktivasi komplemen dihambat oleh protein regulator yang terdapat pada sel host normal dan tidak terdapat pada mikroba.

Terdapat tiga jalur aktivasi komplemen (Gambar 6), yaitu:

- 1) Jalur klasik, yang diaktifkan oleh antibody IgM dan IgG yang terikat pada antigen
- 2) Jalur alternative, yang diaktifkan pada permukaan sel mikroba tanpa adanya antibody
- 3) Jalur lektin, yang diaktifkan oleh lektin plasma yang mengikat karbohidrat permukaan pada mikroba.



Gambar 6. Jalur aktivasi sistem komplemen (Abbas et al., 2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2020). *Basic Immunology: Function and Disorders of the Immune System* (6th ed.). Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Janeway Jr, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiologi The Immune System in Health and Disease* (5th ed.). Garland Publishing.
- Luthfianto, D., Indriputri, C., Purwoto, A., Padoli, Ambarwati, R., Faizal, I. A., Taufiqurrahman, M., Husen, F., Witriyani, Supriatin, T., & Rahmi, A. (2023). *Buku Ajar Immunologi*. Science Techno Direct.
- Sebina, I., & Pepper, M. (2018). Humoral Immune Responses to Infection: Common Mechanisms and Unique Strategies to Combat Pathogen Immune Evasion Tactics. *Current Opinion in Immunology*, 51, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.02.001>

BIODATA PENULIS



Dra. Elisabeth Natalia Barung, M.Kes., Apt lahir di Tana Toraja. 25 Desember 1967. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi (Dra) dan Apoteker pada Jurusan Farmasi-FMIPA Universitas Hasanuddin serta Program Magister Ilmu Kedokteran Dasar peminatan Farmakologi (M.Kes) di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis aktif mengajar pada Politeknik Kesehatan Kemenkes Manado. Mata kuliah yang diampu yaitu Farmakologi Dasar, Farmakologi I dan Farmakologi II pada Prodi DIII Farmasi.

BAB 8

Sistem Komplemen

Ayu Putri Utami, S.Tr.Kes., M.Biomed

A. Pendahuluan

Komplemen ditemukan bertahun-tahun lalu sebagai komponen plasma normal yang tidak tahan panas yang dapat meningkatkan opsonisasi bakteri diperantarai oleh antibodi dan menyebabkan antibodi dapat membunuh beberapa bakteri. Meskipun pertama kali ditemukan sebagai bagian efektor dari respons antibodi, komplemen juga dapat diaktifkan pada tahap awal infeksi tanpa adanya antibodi. Sekarang tampak jelas bahwa komplemen pertama kali berevolusi sebagai bagian dari sistem imun bawaan, yang masih memegang peranan penting (Janeway CA JR, 2001).

Istilah komplemen adalah sekumpulan protein serum yang bekerja sama dengan sistem imun bawaan dan adaptif untuk menghilangkan patogen darah dan jaringan. Protein komplemen berinteraksi satu sama lain dalam kaskade katalitik. Berbagai komponen komplemen akan mengikat dan mengopsonisasi bakteri, sehingga menyebabkan makrofag berperan sebagai fagositosis yang dimediasi reseptor akan mengekspresikan protein komplemen. Sejumlah protein komplemen adalah protease yang diaktifkan oleh pembelahan proteolitik. Protein komplemen lainnya menimbulkan respons inflamasi, berinteraksi dengan komponen sistem imun adaptif, membersihkan kompleks imun dari serum, dan/atau menghilangkan sel apoptosis. Hasil akhir sistem komplemen ini adalah membentuk *Membrane Attack Complex* (MAC) dari

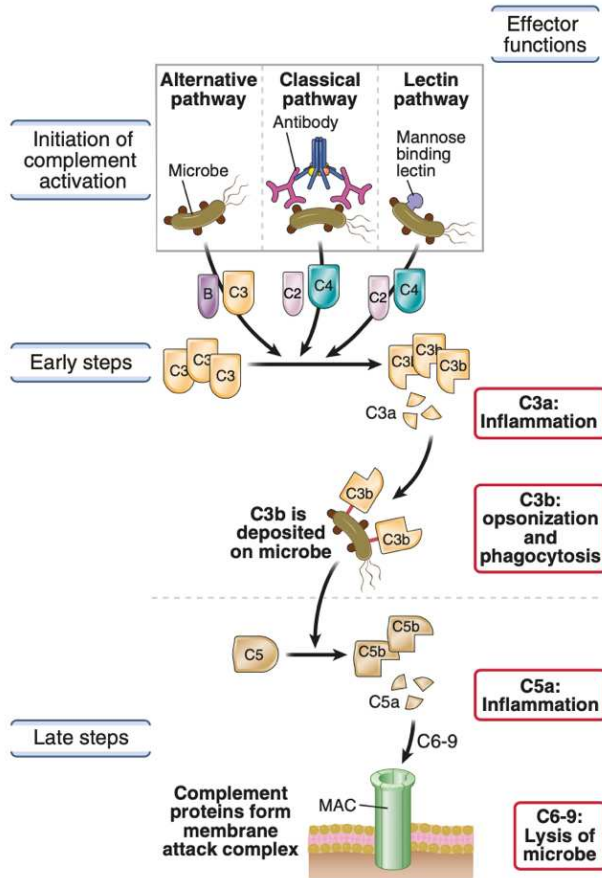
pembentukan protein komplemen. MAC berfungsi membunuh beberapa patogen secara langsung dengan membuat pori-pori pada membran mikroba (Kuby Immunology 7th Edition 2013, n.d.)

B. Sistem Komplemen

Ada tiga jalur berbeda yang dapat digunakan untuk mengaktifkan komplemen pada permukaan patogen. Jalur-jalur ini bergantung pada molekul yang berbeda untuk inisiasinya, tetapi semuanya bertemu untuk menghasilkan kumpulan molekul efektor yang sama (Gambar. 1). Terdapat tiga jalur aktivasi komplemen: jalur klasik, jalur *Mannan Binding Lectin* (MBL), dan jalur alternatif. Jalur klasik dipicu oleh antibodi atau oleh pengikatan langsung komponen komplemen C1q ke permukaan patogen. Jalur MB-lektin, dipicu oleh lektin pengikat manan, konstituen serum normal yang mengikat beberapa bakteri yang dienkapsulasi; dan jalur alternatif, yang dipicu langsung pada permukaan patogen. Semua jalur ini menghasilkan aktivitas enzimatik penting menghasilkan molekul efektor komplemen (Abbas et al., 2016).

Ada tiga cara sistem komplemen melindungi dari infeksi yaitu; opsonisasi patogen, perekrutan sel inflamasi, dan pembunuhan langsung patogen. Pertama, sistem ini menghasilkan sejumlah besar protein komplemen aktif yang mengikat patogen secara kovalen, mengopsonisasinya untuk ditelan oleh fagosit yang mengandung reseptor untuk komplemen. Kedua, fragmen kecil beberapa protein komplemen bertindak sebagai kemotaktan untuk merekrut lebih banyak fagosit ke tempat aktivasi komplemen, dan juga untuk mengaktifkan fagosit. Ketiga, komponen komplemen merusak bakteri tertentu dengan membuat pori-pori di membran bakteri (Abbas et al., 2016).

Langkah pertama dalam pengaktifan sistem komplemen adalah pengenalan molekul pada permukaan mikroba bukan pada sel inang, dan ini terjadi dalam tiga cara, yang masing-masing disebut sebagai jalur pengaktifan komplemen yang berbeda (gambar 1) (Abbas et al., 2016).



Gambar 1. Jalur aktivasi komplemen (Abbas et al., 2016)

1. Jalur klasik

Jalur yang ditemukan pertama kali, menggunakan protein plasma yang disebut C1q untuk mendeteksi antibodi yang terikat pada permukaan mikroba atau struktur lain. Setelah C1q mengikat bagian Fc dari antibodi, dua protease serin yang disebut C1r dan C1s, menjadi aktif dan memulai kaskade proteolitik yang melibatkan protein komplemen lainnya. Jalur klasik adalah salah satu mekanisme efektor utama dari lengan humoral respons imun adaptif. Protein terlarut sistem imun bawaan yang

disebut pentraksin, yang dibahas kemudian, juga dapat mengikat C1q dan memulai jalur klasik.

2. Jalur Alternatif

Jalur alternatif, yang ditemukan kemudian tetapi secara filogenetik lebih tua daripada jalur klasik, dipicu ketika protein komplemen yang disebut C3 secara langsung mengenali struktur permukaan mikroba tertentu, seperti LPS bakteri. C3 juga diaktifkan secara konstitutif dalam larutan pada tingkat rendah dan mengikat permukaan sel, tetapi kemudian dihambat oleh molekul pengatur yang ada pada sel mamalia. Karena mikroba tidak memiliki protein pengatur ini, aktivasi spontan dapat diperkuat pada permukaan mikroba. Dengan demikian, jalur ini dapat membedakan diri normal dari mikroba asing berdasarkan ada atau tidaknya protein pengatur.

3. Jalur lektin

Jalur lektin dipicu oleh protein plasma yang disebut *mannose-binding lectin* (MBL), yang mengenali residu mannose terminal pada glikoprotein dan glikolipid mikroba, mirip dengan reseptor mannose pada membran fagosit yang dijelaskan sebelumnya. MBL adalah anggota keluarga kolektin dengan struktur heksamerik yang mirip dengan komponen C1q dari sistem komplemen. Setelah MBL mengikat mikroba, dua zimogen yang disebut MASP1 (mannose-associated serine protease 1, atau mannan-binding lectin-associated serine protease) dan MASP2, dengan fungsi yang mirip dengan C1r dan C1s, berasosiasi dengan MBL dan memulai langkah proteolitik hilir yang identik dengan jalur klasik (Abbas et al., 2016).

Sistem komplemen memberikan tiga fungsi dalam pertahanan inang (gambar 1):

1. Oponisasi dan Fagositosis

C3b menyelubungi mikroba dan meningkatkan ikatan mikroba ini pada fagosit, dengan bantuan reseptor untuk C3b yang diekspresikan di fagosit. Oleh karena itu, mikroba yang diopsonisasi dengan protein komplemen

ditelan cepat dan dihancurkan oleh fagosit. Proses penyelubungan suatu mikroba dengan molekul yang dikenali oleh reseptor pada fagosit ini disebut sebagai **opsonisasi**.

2. Inflamasi

Beberapa fragmen proteolitik protein komplemen, khususnya C5a dan C3a, merupakan chemoattractants untuk leukosit (terutama neutrophil dan monosit), dan aktivator sel endotel dan sel mast. Sehingga dengan demikian, juga ikut mengerahkan leukosit dan protein plasma ke jaringan (inflamasi) pada Lokasi aktivasi komplemen.

3. Lisis sel

Aktivasi komplemen memuncak pada pembentukan kompleks protein polimerik yang masuk kedalam membrane sel mikroba, mengganggu permeabilitas dan menyebabkan lisis osmotik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2016). Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System FIFTH EDITION. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39082-8.01001-2>
- Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. The complement system and innate immunity. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/>
- Kuby Immunology 7th Edition 2013 (PDFDrive). (n.d.).

BIODATA PENULIS



Ayu Putri Utami, S.Tr.Kes., M.Biomed lahir di Bandung, 8 September 1997. Menyelesaikan pendidikan DIV Teknologi Laboratorium Medis di Poltekkes Kemenkes Bandung dan S2 di Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Indonesia. Sampai saat ini penulis sebagai dosen di jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Jakarta III

BAB 9

Antigen dan Antibodi

Dra. Dewi Sulistyawati, M.Sc.

A. Pendahuluan

Antigen dan antibodi berperan penting dalam imunitas tubuh dan melindungi dari infeksi. Antigen bertindak sebagai pemicu respon imun, sementara antibodi berfungsi untuk mengenali, menetralkan, dan membantu menghilangkan patogen. Tanpa antigen dan antibodi, tubuh tidak akan mampu mengenali atau melawan ancaman infeksi dengan efektif (Baratawidjaja, 2004; Aliviameita, 2020).

B. Antigen dan Antibodi

1. Antigen

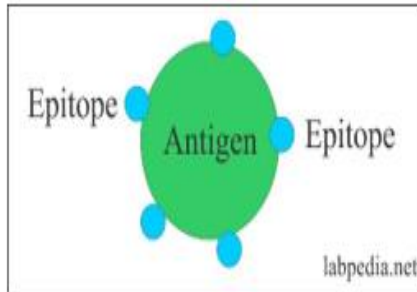
Antigen adalah zat asing apa pun yang dapat memicu respon imun tubuh (misalnya, produksi antibodi) dan diikat oleh antibodi spesifik yang dihasilkan oleh sistem kekebalan terhadapnya.

Antigen umumnya memiliki berat molekul tinggi dan biasanya berupa protein atau polisakarida. Polipeptida, lipid, asam nukleat, dan banyak bahan lainnya juga dapat berfungsi sebagai antigen. Secara fungsional antigen dibagi menjadi imunogen dan haptén. Imunogen merupakan molekul yang dapat mengaktifkan respon imun sedangkan haptén merupakan molekul yang berukuran kecil dan membutuhkan protein pembawa seperti albumin, globulin, dan polipeptida sintetis untuk menjadi imunogenik (Helbert, 2007).

Antigen ada yang lengkap dan tidak lengkap/inkomplit. Antigen lengkap adalah antigen yang

menginduksi baik respon imun atau bereaksi dengan produknya. Antigen inkomplit (hapten) tidak dapat menginduksi respon imun sendiri. Hapten dapat menjadi imunogen apabila berikatan dengan molekul besar yang disebut molekul atau protein pembawa (Baratawidjaja, 2004).

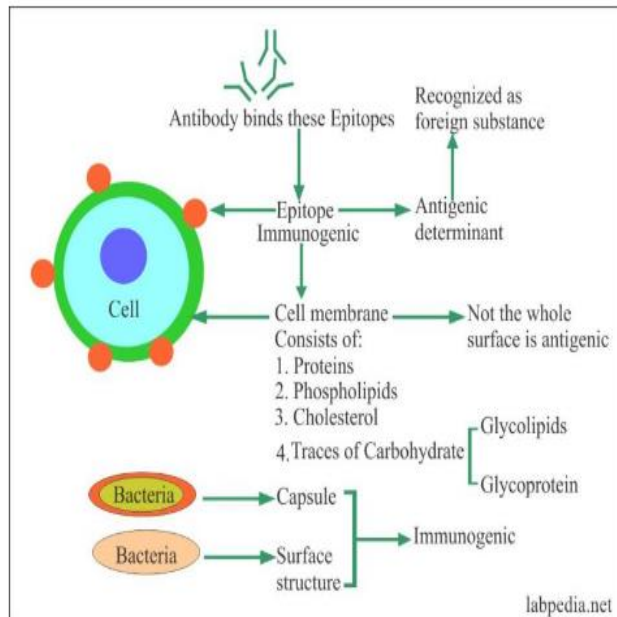
Epitop atau determinan antigen adalah bagian dari antigen yang dapat membuat kontak fisik dengan reseptor antibodi, menginduksi pembentukan antibodi yang dapat diikat dengan spesifik oleh bagian antibodi atau reseptor antibodi. Bagian dari antibodi yang mengikat epitop disebut paratop (Subowo, 20180).



Gambar 1. Antigen dan epitop

- a. Pembagian antigen :
 - 1) Pembagian antigen berdasarkan spesifitasnya :
 - a) Antigen autologous atau autoantigen adalah antigen diri, antigen ini tidak akan menginduksi respon.
 - b) Antigen alogenis atau alloantigen adalah antigen yang berasal dari spesies yang sama, dan bisa menginduksi respon imun, misalnya transfusi darah dan transplantasi ginjal.
 - c) Antigen heterologous atau heteroantigen adalah antigen yang berasal dari spesies yang berbeda. Antigen ini akan ditolak, dan akan menimbulkan respon imun yang parah.
 - d) Antigen organ spesifik, yaitu antigen yang dimiliki organ tertentu.

- e) Xenoantigen, yaitu antigen yang hanya dimiliki species tertentu (Subowo, 2021)
- 2) Pembagian antigen berdasarkan epitop:
 - a) Unideterminan, univalen, yaitu antigen dengan satu jenis epitop pada satu molekul.
 - b) Unideterminan, multivalen, yaitu antigen dengan satu jenis epitop tetapi jumlahnya dua atau lebih epitop pada satu molekul.
 - c) Multideterminan, univalen, yaitu antigen dengan banyak jenis epitop tetapi jumlah setiap jenis epitopnya hanya satu.
 - d) Multideterminan, multivalen, yaitu antigen dengan banyak jenis maupun jumlah epitopnya.



Gambar 2. Struktur Antigen dan epitop

- b. Faktor yang mempengaruhi imunogenitas antigen.
 Imunogenitas suatu antigen dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu :

- 1) Asal dan Sifat Fisik Antigen.
 - a) Asal Usul: Antigen yang bersifat asing bagi tubuh (*non-self*) lebih mungkin memicu respon imun. Antigen yang berasal dari dalam tubuh (*self-antigen*) biasanya tidak memicu respon imun kecuali dalam kasus autoimunitas.
 - b) Ukuran Molekul: Umumnya, antigen dengan ukuran molekul besar lebih imunogenik daripada yang kecil. Molekul kecil sering memerlukan pengikatan dengan protein pembawa untuk menjadi imunogenik.
 - c) Kompleksitas kimiawi: Antigen dengan struktur yang lebih kompleks, seperti protein dan polisakarida, cenderung lebih imunogenik dibandingkan molekul sederhana seperti lipid atau asam nukleat.
 - d) Kepadatan epitop: Antigen dengan banyak epitop berbeda atau epitop yang berulang sering kali lebih efektif dalam menstimulasi respon imun.
- 2) Struktur dan Komposisi Kimia:
 - a) Keragaman Asam Amino: Protein dengan berbagai jenis asam amino lebih imunogenik karena variasi struktur memungkinkan lebih banyak epitop dikenali oleh sistem imun.
 - b) Glikosilasi: Modifikasi seperti glikosilasi pada protein dapat memengaruhi pengenalan antigen oleh sistem imun.
- 3) Konformasi dan Stabilitas Antigen:
 - a) Konformasi Tersier dan Kuaterner: Struktur tiga dimensi dari antigen memengaruhi pengenalan oleh sel imun. Antigen yang memiliki struktur yang terlipat secara stabil lebih cenderung dikenali oleh sistem imun.
 - b) Degradasi: Antigen yang stabil terhadap degradasi lebih cenderung bertahan lama

dalam tubuh, memungkinkan pengenalan dan respon imun yang lebih kuat.

- 4) Genetik dan Faktor Host:
 - a) Genotipe Individu: Variasi genetik antara individu, terutama pada gen MHC (Major Histocompatibility Complex), dapat memengaruhi bagaimana antigen dikenali dan dipresentasikan ke sel T.
 - b) Status Immunologis: Status kesehatan, umur, dan kondisi imunologi individu juga dapat mempengaruhi respon imun terhadap antigen.
- 5) Dosis dan Rute Pemberian Antigen:
 - a) Dosis: Dosis antigen yang sangat rendah mungkin tidak cukup untuk memicu respons imun, sementara dosis yang terlalu tinggi dapat menyebabkan toleransi.
 - b) Rute Pemberian: Rute administrasi (intramuskular, subkutan, oral, dll.) dapat mempengaruhi bagaimana antigen diproses dan dipresentasikan, yang pada gilirannya *mempengaruhi imunogenisitas*.
- 6) *Adjuvan*:

Penggunaan *Adjuvan*: *Adjuvan* adalah zat yang ditambahkan ke vaksin untuk meningkatkan respon imun. Mereka bekerja dengan berbagai cara, seperti meningkatkan presentasi antigen atau memperpanjang pelepasan antigen.

2. Antibodi

Antibodi adalah glikoprotein yang disebut juga imunoglobulin. Molekul antibodi adalah produk-produk sel B dan dibuat sebagai respon terhadap infeksi dan vaksinasi. Molekul-molekul ini merupakan kunci untuk membantu manusia mengatasi infeksi dan mempunyai peranan penting pada diagnosis suatu penyakit. Antibodi ditemukan dalam plasma dan cairan tubuh lainnya seperti air mata, air liur, susu, dan kolostrum (Rittenhouse-Olson dan Nardin, 2014).

a. Struktur Antibodi

Struktur antibodi terdiri dari beberapa bagian penting yang berperan dalam pengenalan dan netralisasi antigen. Antibodi merupakan protein dengan bentuk kasar seperti huruf “Y”. Bagian atas dari imunoglobulin yang berbentuk cabang merupakan regio yang bertanggung jawab untuk mengikat antigen dan dinamakan *binding region* (Fab). Bagian Fab ini tersusun atas subprotein rantai berat/*heavy chain* (HC) dan subunit protein rantai ringan/*light chain* (LC). Keduanya memiliki variabilitas struktur molekul dan menentukan spesivitas maupun afinitas dari antibodi.

Berikut adalah rincian struktur dasar antibodi:

1) Rantai Polipeptida

- a) Rantai Berat (Heavy Chain): Setiap antibodi memiliki dua rantai berat yang identik. Terdapat lima jenis rantai berat yang berbeda, yaitu mu (μ), delta (δ), gamma (γ), epsilon (ϵ), dan alfa (α), yang menentukan kelas antibodi (IgM, IgD, IgG, IgE, dan IgA).
- b) Rantai Ringan (Light Chain): Setiap antibodi juga memiliki dua rantai ringan yang identik, dan terdapat dua jenis rantai ringan yaitu kappa (κ) dan lambda (λ). Kombinasi rantai berat dan ringan membentuk struktur dasar antibodi.

2) Domain Antibodi

- a) Domain Variabel (Variable Domain, V): Bagian ini terdapat pada ujung N-terminal dari rantai berat dan rantai ringan. Domain ini berperan dalam mengenali dan mengikat antigen. Setiap rantai (berat dan ringan) memiliki satu domain variabel yang membentuk Region Pengikatan Antigen (Antigen-Binding Region atau Fab). Domain variabel adalah bagian yang mengikat antigen spesifik, yang disebut **paratop**.

Paratope ini berinteraksi dengan **epitop** pada antigen, memungkinkan antibodi untuk mengenali dan mengikat antigen secara spesifik, mirip dengan interaksi kunci dan gembok.

- b) Domain Konstan (Constant Domain, C): Domain ini berada di bagian C-terminal dari rantai berat dan rantai ringan. Pada rantai ringan, terdapat satu domain konstan, sedangkan pada rantai berat terdapat tiga hingga empat domain konstan. Domain konstan ini menentukan fungsi efektor antibodi dan berperan dalam interaksi dengan sel-sel imun lainnya.

3) Fragmen Antibodi

Fragmen Fab (*Fragment antigen-binding*): Merupakan bagian dari antibodi yang terdiri dari satu rantai ringan lengkap dan bagian dari rantai berat. Fragmen ini bertanggung jawab atas pengikatan antigen.

- 4) Fragmen Fc (*Fragment crystallizable*): Bagian ini terdiri dari dua rantai berat yang tersisa setelah Fab dipisahkan. Fc menentukan interaksi dengan reseptor pada sel-sel imun dan komplemen, serta berperan dalam mediasi fungsi efektor seperti fagositosis dan lisis sel.

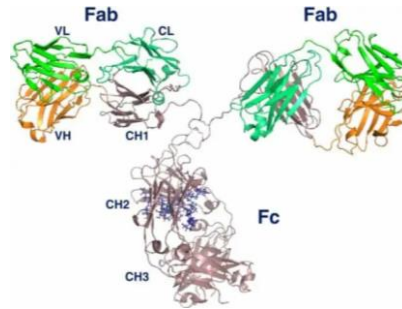
5) Region Engsel

Region Engsel (*Hinge Region*): Terletak antara domain konstan pertama dan kedua pada rantai berat. Bagian ini memberikan fleksibilitas pada antibodi, memungkinkan bagian Fab untuk bergerak dan berinteraksi dengan antigen yang terletak pada jarak yang berbeda.

6) Glikosilasi

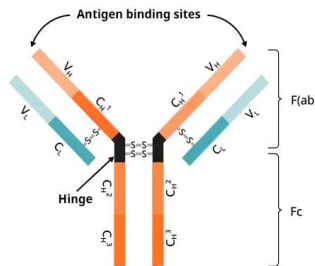
- a) Glikosilasi: Pada beberapa bagian dari domain konstan, terutama di domain Fc, terdapat karbohidrat yang terikat (*N-linked glycans*).

Struktur ini berperan penting dalam stabilitas struktur antibodi dan interaksinya dengan reseptor Fc.



Gambar 3. Struktur molekul antibodi.

Antibodi memiliki struktur yang sangat spesifik yang memungkinkan pengenalan spesifik antigen melalui interaksi pada region variabel, sementara region konstan menentukan bagaimana antibodi akan berfungsi dalam respon imun.



Gambar 4. Struktur Antibodi

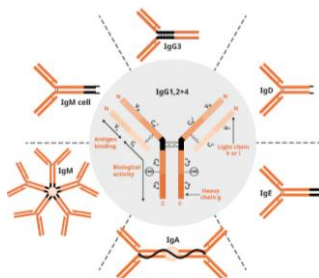
b) Isotop Antibodi

Isotop antibodi, lebih sering dikenal sebagai isotype antibodi, merujuk pada berbagai jenis antibodi yang dibedakan berdasarkan struktur dan fungsi rantai berat mereka. Pada manusia, ada lima isotop utama antibodi: **IgG**, **IgA**, **IgM**, **IgE**, dan **IgD**. Setiap

isotop memiliki peran dan distribusi yang berbeda dalam sistem kekebalan tubuh:

- (1) **IgG:** IgG adalah isotop antibodi yang paling banyak jumlahnya dalam darah dan cairan ekstraseluler. IgG memainkan peran utama dalam memberikan kekebalan jangka panjang setelah infeksi atau vaksinasi. IgG merupakan satu-satunya isotop yang dapat melewati plasenta untuk memberikan kekebalan kepada janin.
- (2) **IgA:** IgA ditemukan terutama di mukosa seperti saluran pencernaan dan pernapasan, serta di sekresi seperti air liur, air mata, dan susu ibu. IgA melindungi permukaan mukosa dari infeksi oleh patogen.
- (3) **IgM:** IgM adalah isotop pertama yang diproduksi oleh tubuh saat terpapar antigen baru. IgM sangat efektif dalam mengaktifkan sistem komplemen, yang merupakan bagian penting dari respon imun.
- (4) **IgE:** IgE berperan dalam respon alergi dan perlindungan terhadap parasit. IgE dapat memicu pelepasan histamin dari sel mast dan basofil, yang menyebabkan gejala alergi.
- (5) **IgD:** IgD ditemukan dalam jumlah kecil dalam darah dan peran pastinya dalam sistem kekebalan masih belum sepenuhnya dipahami, namun diketahui bahwa IgD berperan dalam aktivasi sel B (Bhutta, *et al*, 2024).

Setiap isotop antibodi memiliki struktur rantai berat yang berbeda, yang menentukan lokasi, waktu pelepasan, dan cara mereka berinteraksi dengan antigen dan sel-sel imun lainnya.



Gambar 5. Isotop/Isotype Antibodi.

Tabel 1. Karakteristik Antibodi.

Antibody	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Molecular weight	150000	150000-600000	1000000	200000	190000
Svedberg "S"	7S	7S-17S	19S	7S	8S
Normal serum level	1200	200	100	3	0.01-0.14
% total antibody	76	16	8	Trace	Trace
Half life	21	5	5	3	2
Valence	2	2-8	10	2	2
+In secretions	+	+++	+	-	+
Pla-cental passage	+	-	-	-	-
Heavy Chain	Gamma	Alpha	Mu	Delta	Epsilon
Heavy Chain subclasses	4	2	2	0	0
J chain	-	+	+	-	-
Gm allotypes	+	-	-	-	-
Am allotypes	-	+	-	-	-
Kappa chains	+	+	+	+	+
Inv allotypes	+	+	+	+	+
Lambda chains	+	+	+	+	+
Oz allotypes	+	+	+	+	+

DAFTAR PUSTAKA

- Aliviameita, A. dan Puspitasari. (2020). Imunohematologi. Umsida Press. Sidoarjo.
- Baratawidjaja, K.G. (2004). Imunologi Dasar. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Bhutta, R.A., Syed, N.A., Ahmad, A., dan Khan, S. (2024) Elementary Immunology : Immunogen and Antigen. <https://labpedia.net/elementary-immunology/chapter-3-immunogen-and-antigen/>
- Helbert, M. (2007). Immunology For Medical Students, third edition. Elsevier. Philadelphia.
- Rittenhouse-Olson, K dan Nardin, E.D. (2014). Imunologi dan Serologi Klinis Modern. Penerbit Buku Kedokteran. EGC.
- Subowo. (2018). Imunologi Klinik, edisi 3. Sagung Seto. Jakarta.
- Subowo. (2021). Immunobiologi, edisi 4. Sagung Seto. Jakarta.

BIODATA PENULIS



Dra. Dewi Sulistyawati, M.Sc., lahir di Kebumen, 26 Oktober 1966. Pendidikan S1 ditempuh di Fakultas Biologi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Pendidikan S2 ditempuh di Prodi Kedokteran Tropis, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Saat ini bekerja sebagai dosen tetap di Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Setia Budi Surakarta.

BAB 10

Sitokin

Apt, Fathul Jannah, S.Si., SpFRS

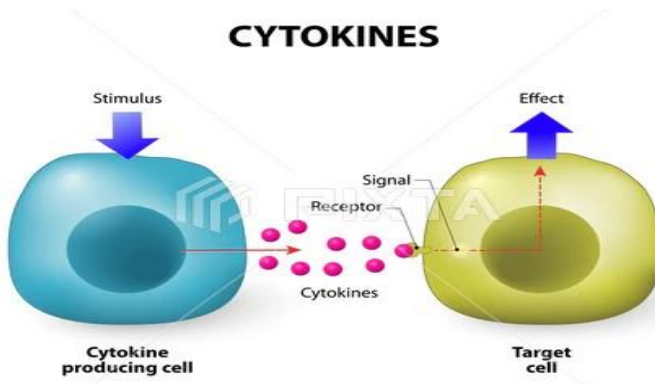
A. Pendahuluan

Sitokin merupakan kelompok protein polipeptida atau glikoprotein berukuran kecil (<40kDa) yang diproduksi oleh berbagai macam sel imun seperti sel T, neutrofil dan makrofag yang berfungsi untuk memediasi pesan antar sel. Sitokin bekerja dalam pensinyalan sel untuk mempengaruhi perilaku sel di sekitarnya menuju tempat terjadinya inflamasi, infeksi dan trauma. Sitokin sebagai protein memiliki berbagai macam tipe aksi yang berbeda, seperti tempat sitokin dihasilkan (autokrin), sel yang dekat dengan tempat produksinya (parakrin) dan sel yang letaknya jauh dari sel penghasil sitokin (endokrin). Saat ini berbagai macam sitokin telah diidentifikasi dan diberi nama berdasarkan sel penghasil, sel target maupun cara kerjanya, seperti kemokin, interferon, interleukin, limfokin dan *tumor necrosis factor* (TNF) (Borba HHL, 2018).

B. Sitokin

Sitokin adalah protein yang dihasilkan sel dan berfungsi pada sel itu sendiri atau sel-sel lain di sekitarnya. Istilah "sitokin" berasal dari kombinasi dua kata Yunani "cyto" yang berarti sel dan "kinos" yang berarti gerakan. Terminologi terkini yang digunakan untuk menggambarkan sitokin adalah "agen imunomodulasi", atau agen yang memodulasi atau mengubah respon sistem kekebalan tubuh. Sitokin adalah molekul pemberi sinyal sel berbasis protein kecil dan terikat membran yang membantu komunikasi sel ke sel dalam respons imun dan

menstimulasi pergerakan sel menuju lokasi peradangan, infeksi, dan trauma. Sitokin mengirimkan berbagai sinyal untuk kelangsungan hidup sel, proliferasi, diferensiasi, dan aktivitas fungsional, beredar dalam konsentrasi pikomolar, dan dapat meningkat hampir seribu kali lipat sebagai respons terhadap infeksi atau peradangan.

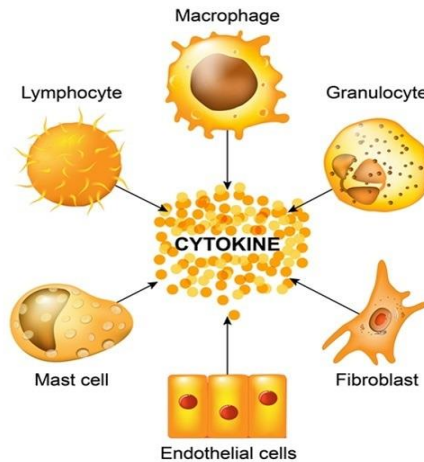


Gambar 1. Sitokin merupakan protein yang dihasilkan oleh sel (warna biru) dan bias berdampak ke sel-sel di sekitarnya

Sitokin sangat penting dalam mengendalikan pertumbuhan dan aktivitas sel sistem kekebalan tubuh dan sel darah. Protein ini dapat digunakan untuk mengobati kanker dan membantu mencegah atau mengatasi efek samping kemoterapi saat disuntikkan. Sitokin juga membantu meningkatkan aktivitas antikanker dengan mengirimkan sinyal yang dapat menyebabkan kematian sel abnormal dan meningkatkan umur sel normal.

Sitokin dapat memberikan efek sistemik dan lokal. Tindakan sitokin dapat mempengaruhi sel yang sama tempat sitokin disekresikan, sel-sel lain di dekatnya, atau mungkin bertindak secara lebih endokrin dan menghasilkan efek ke seluruh tubuh, seperti pada kasus demam, misalnya. Sitokin memiliki sumber produksi yang tersebar luas, dengan hampir semua sel yang memiliki nukleus mampu memproduksi

interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), khususnya sel endotel, sel epitel, dan makrofag residen.



Gambar 2. Beberapa sel yang mampu memproduksi sitokin

1. Pengelompokan Sitokin

Interleukin awalnya merupakan istilah yang digunakan untuk menggambarkan sitokin yang diasumsikan oleh para peneliti terutama menargetkan leukosit. Namun, ternyata interleukin tidak hanya menargetkan leukosit dan istilah ini sekarang terutama digunakan untuk memberi nama dan memberi nomor pada sitokin baru saat sitokin tersebut ditemukan. Saat ini ada 35 interleukin telah ditemukan dan diberi nomor 1 sampai 35 sesuai urutan penemuannya (IL-1 hingga IL-35). Interleukin terutama diproduksi oleh sel T-helper.

Awalnya, istilah IL-1 digunakan untuk mendefinisikan sitokin dari monosit dan istilah IL-2 digunakan untuk mendefinisikan sitokin dari limfosit. Namun, karena aktivitasnya banyak dan tumpang tindih, misalnya IL-1 menyebabkan demam, mengaktifkan sel B, bertindak sebagai faktor pendamping untuk proliferasi sel

T dengan adanya antigen dan menginduksi sintesis protein fase akut. IL-2 memperluas proliferasi sel T, mengaktifkan sel B dan awalnya disebut faktor pertumbuhan sel T.

Sitokin disebut kemokin jika berfungsi untuk menstimulasi pergerakan sel-sel tubuh yang diinduksi secara kimia yang dikenal sebagai kemotaksis atau kemoatraksi. Namun, sekali lagi terdapat banyak tumpang tindih. IL-8, misalnya, sebenarnya adalah kemokin yang diberi nama interleukin. Selain itu interferon (IFNs), faktor nekrosis tumor (TNF), dan faktor pertumbuhan juga termasuk ke dalam jenis kemokin.

Sitokin bertindak melalui reseptornya untuk mengirimkan sinyal kelangsungan hidup sel, proliferasi, diferensiasi, dan aktivitas fungsional. Reseptor sitokin adalah keluarga yang dilestarikan dengan sekitar 40 anggota, termasuk reseptor untuk molekul hormon, IL, IFN, dan CSF. Enam keluarga reseptor sitokin utama adalah reseptor sitokin tipe I, reseptor sitokin tipe II, reseptor TNF, reseptor IL-1, reseptor tirosin kinase, dan reseptor kemokin.

Interferon adalah bahan kimia yang membantu tubuh melawan infeksi virus dan kanker. IFN tipe I adalah garis pertahanan pertama tubuh melawan infeksi virus, meningkatkan pembersihan virus dan mengatur respons imun bawaan dan adaptif.

IFN- α meningkatkan kemampuan beberapa sel kekebalan untuk menyerang sel kanker dan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker secara langsung dan pembuluh darah yang dibutuhkan tumor untuk tumbuh. Oleh karena itu, IFN- α telah digunakan untuk mengobati beberapa jenis kanker seperti leukemia sel rambut, leukemia myelogenous kronis (CML), limfoma non-Hodgkin folikular, limfoma sel T kulit, kanker ginjal, melanoma, dan sarkoma Kaposi.

Seseorang yang menjalani terapi IFN dapat mengalami efek samping seperti gejala mirip flu (menggigil, demam, sakit kepala, kelelahan, kehilangan

nafsu makan, mual, muntah), penurunan jumlah sel darah putih (dan dengan demikian meningkatkan kerentanan terhadap infeksi), ruam kulit, dan penipisan rambut. Kebanyakan efek samping (kecuali kelelahan) tidak bertahan lama setelah penghentian pengobatan. Efek jangka panjang yang jarang terjadi termasuk kerusakan saraf, termasuk saraf otak dan sumsum tulang belakang.

Ada jenis protein lain yang juga termasuk ke dalam jenis sitokin yaitu GM-CSF yang diproduksi oleh limfosit T teraktivasi dan imun lainnya untuk mengatur kelangsungan hidup, proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi fungsional sel hematopoietik dalam skenario darurat seperti setelah infeksi atau kehilangan sel darah. Sasaran GM-CSF adalah sel progenitor hemopoietik myeloid dan sel dewasa seperti neutrofil dan makrofag, di mana GM-CSF muncul sebagai pengatur penting respon imun bawaan dan adaptif. Peningkatan ekspresi GM-CSF telah diamati sebagai bagian dari respons hiperinflamasi

GM-CSF juga memainkan peran penting dan tidak berlebihan dalam fungsi makrofag alveolar seperti mutasi hilangnya fungsi yang timbul pada gen yang mengkode subunit reseptor GM-CSF yang nantinya akan diekspresikan oleh sel-sel epitel di kulit, paru-paru, timus, dan usus dan memainkan peran penting dalam homeostasis kekebalan usus dan dalam memediasi proses inflamasi alergi, termasuk yang berhubungan dengan asma dan dermatitis atopik.

Secukinumab antibodi monoklonal non-selektif (mAb) yang menargetkan beberapa sitokin IL-17 telah disetujui oleh FDA (Food and Drug Administration) pada tahun 2015 untuk mengobati psoriasis plak, arthritis psoriatik, ankylosing spondylitis, dan penyakit autoimun lainnya. Kemanjuran klinis dalam mengobati psoriasis plak, arthritis psoriatik, dan ankylosing spondylitis juga telah dibuktikan dengan menetralkan mAb terhadap IL-17A (ixekizumab, netakimab) dan IL-17RA (brodalumab),

dengan ixekizumab, netakimab dan brodalumab yang memperoleh persetujuan FDA pada tahun 2016, masing-masing tahun 2019 dan 2017.

2. Cara Kerja Sitokin.

Sitokin dihasilkan oleh sel dan dapat berdampak ke sel-sel di sekitarnya. Terdapat 3 cara kerja sitokin, yaitu “

a. Autokrin

Pada autokrin, sitokin akan dihasilkan oleh suatu sel dan kemudian akan berdampak pada sel itu sendiri.

b. Parakrin

Pada cara kerja ini, sitokin akan dihasilkan oleh suatu sel namun berdampak pada sel-sel di sekitarnya.

c. Endokrin

Cara sitokin dimana sitokin diproduksi oleh sel penghasil kemudian masuk ke dalam darah, mengikuti aliran darah dan kemudian mencapai sel target. Letak sel target ini cukup jauh dari sel penghasil sitokin. Contoh sitokin dengan cara kerja ini adalah hormon. Beberapa referensi membedakan hormon dengan sitokin-sitokin yang berfungsi dalam respon imunitas. Hormon memiliki fungsi lain yang berbeda dengan respon imun, seperti hormon yang berperan dalam proses pertumbuhan (growth hormones). Hormon ini memiliki fungsi penting dalam proses memperbanyak sel dan regenerasi sel.

3. Fungsi Sitokin

Beberapa fungsi umum dari sitokin antara lain :

a. Peradangan akut

b. Peradangan kronis

c. Pengaturan jalur metabolisme dalam sel otot, jaringan adiposa, sistem saraf pusat dan hati

4. Kemampuan Kerja Sitokin.

Sitokin memiliki kemampuan kerja yang bermacam-macam. Hal ini antara lain :

a. Pleiotropisme

Yaitu kemampuan satu sitokin untuk bekerja pada

beberapa sel target. Contohnya adalah sitokin yang bernama Interleukin 4 (IL-4) yang dihasilkan oleh Sel T helper. Sitokin ini memiliki beberapa sel target seperti makrofag, limfosit B dan sel T helper sendiri. Fungsinya antara lain menghambat perbanyakan makrofag, diferensiasi sel limfosit T helper menjadi T helper 2 (TH2) serta dalam produksi IgE.

b. Redundansi

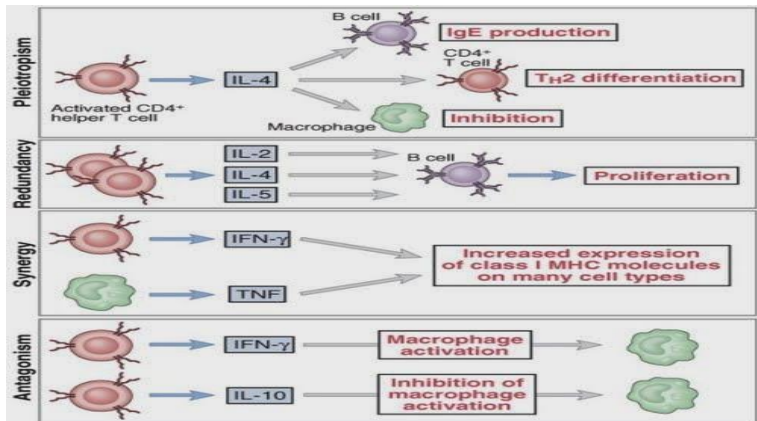
Adalah kemampuan beberapa sitokin untuk menstimulasi respon yang sama. Contohnya adalah IL-2, IL-4 dan IL-5 yang sama-sama memiliki target sel limfosit B. Mereka memiliki fungsi yang sama yaitu berperan dalam perbanyakan sel limfosit B.

c. Sinergi

Adalah kemampuan beberapa sitokin untuk bekerjasama menstimulasi respon. Contohnya pada Interferon gamma (IFN γ) yang dihasilkan oleh sel limfosit T yang bekerjasama dengan sitokin Tumor Necrosis Factor (TNF) yang dihasilkan oleh makrofag, bersama-sama untuk menstimulasi ekspresi molekul Major Histocompatibility Complex. Kelas I (MHC I) pada beberapa sel.

d. Antagonisme

Ini adalah kemampuan kerja sitokin yang berkebalikan dengan sinergisme. Pada antagonisme, suatu sitokin dapat berperan untuk menghambat kerja sitokin yang lain. Seperti contohnya sitokin IFN γ dan IL-10 yang dihasilkan oleh sel-sel limfosit. Keduanya dapat saling menghambat. Interleukin 10 (IL-10) merupakan sitokin yang dapat menghambat aktivasi sel-sel makrofag. Sebaliknya, IFN γ justru berperan dalam aktivasi makrofag.

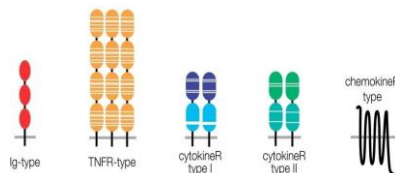


Gambar 3. Beberapa kemampuan kerja sitokin dalam sistem imun

5. Karakteristik Sitokin

Seperti molekul-molekul lainnya, sitokin memiliki karakteristik yang khas. **Pertama** adalah bahwa sitokin baru diproduksi setelah adanya aktivasi sel penghasil. Aktivasi ini biasanya karena adanya infeksi atau sinyal lain. Kemudian setelah diproduksi, sitokin ini tidak berada pada konsentrasi yang tinggi pada waktu lama. Jadi jangka waktu tersedianya tidak terlalu panjang.

Sitokin merupakan protein yang tidak dapat menembus membran sel (*phospholipid bilayer*), sehingga tidak dapat masuk ke dalam sel. Sitokin akan berikatan dengan reseptor di permukaan sel target. Hal ini menjadi karakteristik sitokin yang **kedua**. Reseptor pada sel target ini bermacam-macam bentuknya dan bersifat spesifik.



Gambar 4. Berbagai macam reseptor sitokin yang terdapat pada sel target

Reseptor sitokin juga dapat diatur ekspresinya sesuai dengan ada tidaknya antigen. Hal ini dinamakan juga “sinyal eksternal”. Jika terjadi infeksi, kemudian antigen akan ada dalam jumlah banyak, maka antigen ini dapat menstimulasi peningkatan ekspresi sitokin. Sehingga, akan banyak sitokin yang dapat berikatan dengan reseptor dan akan menstimulasi respon imun melawan antigen atau patogen tersebut. Hal ini merupakan karakteristik sitokin yang **ketiga**.

Karakteristik sitokin yang keempat adalah kemampuannya untuk dapat mengubah ekspresi gen dari sel target. Ketika sitokin berikatan dengan reseptor, maka hal ini dapat memicu suatu tahapan tertentu pada sel target yang akhirnya dapat mengubah ekspresi suatu gen pada sel sehingga terjadi perubahan protein yang dihasilkan sel. Hal ini dapat memicu perubahan fungsi dari sel target dan juga terjadinya perbanyakan sel target sehingga dapat membantu eliminasi patogen dari tubuh.

Ketika sitokin diproduksi dalam jumlah yang banyak, dan cukup untuk proses aktivasi respon imun, maka tubuh akan melakukan mekanisme pengaturan produksi sitokin (feedback mechanism). Sehingga, produksi sitokin akan mulai dihambat. Jika hal ini tidak dilakukan, maka sitokin akan terus menerus diproduksi dan justru berbahaya bagi tubuh kita. Karena sitokin dapat mengaktivasi sel-sel imun untuk terus teraktivasi dan dampaknya terjadi penyakit dalam tubuh kita. Ini adalah karakteristik sitokin yang kelima. Cara penghambatan kerja sitokin adalah dengan menghambat ekspresi reseptor sel, sehingga tidak akan banyak sitokin yang berikatan dengan reseptor.

6. Penggunaan Sitokin sebagai Obat

Beberapa sitokin telah dikembangkan menjadi terapi protein menggunakan teknologi DNA rekombinan. Sitokin rekombinan yang digunakan sebagai obat pada 2014 meliputi:

- a. *Bone Morphogenetic Protein* (BMP) digunakan untuk mengobati kondisi terkait tulang
- b. *Erythropoietin* (EPO), digunakan untuk mengobati anemia
- c. Faktor Stimulasi Koloni Granulosit (G-CSF), digunakan untuk mengobati neutropenia pada pasien kanker
- d. *Granulocyte Macrophage Colony- Stimulating Factor* (GM-CSF), digunakan untuk mengobati neutropenia dan infeksi jamur pada pasien kanker
- e. Interferon alfa, digunakan untuk mengobati hepatitis C dan *multiple sclerosis*
- f. Interferon beta, digunakan untuk mengobati *multiple sclerosis*
- g. Interleukin 2 (IL-2), digunakan untuk mengobati kanker
- h. Interleukin 11 (IL-11), digunakan untuk mengobati trombositopenia pada pasien kanker
- i. Interferon gamma digunakan untuk mengobati penyakit granulomatos kronis dan osteoporosis

DAFTAR PUSTAKA

- Borba HHL. Cytokines and Interferons: Types and Functions [Internet]. 2018. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/330930661_Cytokines_and_Interferons_Types_and_Functions/link/5c5c3158299bf1d14cb32f23/download
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/eji.200737772> Wawasan sejarah tentang sitokin
www.cancer.org/.../cytokines.html Sitokin dan Efek Sampingnya
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128216187000791> Reseptor Sitokin dan Ligannya
<https://www.immunology.org/> Sitokin: Pendahuluan
<https://mefst.unist.hr/en>
Murphy, K. 2012. *Janeway's Immunobiology*. 8th Ed. Garland Science. London
Abbas, A.K, Andrew H.L, Shiv P. 2012. *Cellular and Molecular Immunobiology*. 6th Ed. Saunders Elsevier. Philadelphia
Dimitar S. Dimitrov. Therapeutic Proteins. Chapter 1 in Therapeutic Proteins: Methods and Protocols, Editors: Vladimir Voynov, Justin A. Caravella. Volume 899 of Methods in Molecular Biology. Springer Science + Business Media, LLC 2012. ISBN 978-1-61779-920-4 (Print) 978-1-61779-921-1 (Online)
"Prolonged recombinant interferon-gamma therapy in chronic granulomatous disease: evidence against enhanced neutrophil oxidase activity". *Blood*. **79** (6): 1558-62. March 1992. PMID 1312372.
Long-term treatment of osteopetrosis with recombinant human interferon gamma". *N. Engl. J. Med.* **332** (24): 1594-9. June 1995. doi:10.1056/NEJM199506153322402. PMID 7753137.

BIODATA PENULIS



Apt. Fathul Jannah, S.Si, SpFRS. lahir di Medan, pada 9 Desember 1974. Menyelesaikan pendidikan S1 dan profesi Apoteker di FMIPA Universitas Sumatera Utara dan Spesialis Farmasi Rumah Sakit (SpFRS) di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Prodi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sains Cut Nyak Dien, Langsa, Aceh.

BAB 11

Maturasi Sel Limfosit T dan B

* apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si*

A. Limfosit

Tubuh dilindungi dari infeksi virus dan bakteri oleh limfosit. Jumlah limfosit yang lebih tinggi atau lebih rendah dari normal dapat menunjukkan kondisi medis tertentu, seperti infeksi bakteri atau virus atau gangguan autoimun. Salah satu jenis sel darah putih yang dibuat oleh sel induk pada sumsum tulang adalah limfosit. Sel darah putih ini dapat ditemukan di kelenjar getah bening, amandel, kelenjar timus, limpa, dan sistem limfatik lainnya. Limfosit berfungsi untuk mengoptimalkan sistem kekebalan untuk melindungi tubuh dari berbagai penyakit. Sel darah putih memproduksi antibodi untuk melawan virus, bakteri, racun, hingga sel kanker di dalam tubuh.

1. Jenis-jenis Limfosit

Berdasarkan struktur dan fungsinya, limfosit dibagi menjadi tiga jenis limfosit yaitu limfosit B, T, dan NK. Struktur dan fungsinya berbeda. Berbagai subtipe limfosit dibedakan oleh protein permukaan. Setelah terkonsentrasi di organ limfoid seperti limpa, kelenjar getah bening, dan amandel, limfosit memulai reaksi kekebalan terhadap patogen.

Limfosit, yang berasal dari sel induk di sumsum tulang, kemudian matang dan berdiferensiasi di organ tertentu. Limfosit B matang di sumsum tulang, sedangkan limfosit T matang di timus. Saat terpapar antigen, limfosit B dan T berdiferensiasi menjadi sel efektor dan sel memori.

a. Limfosit B

Tempat utama pematangan limfosit B adalah sumsum tulang. Sel B yang matang mensintesis dan mengekspresikan antibodi tertentu sebagai tanggapan terhadap antigen. Ini dilakukan melalui imunoglobulin atau antibodi yang terikat pada membran, yang juga disebut sebagai BCR atau reseptor sel B. Sel B yang teraktivasi kemudian berubah menjadi sel plasma atau sel efektor. Mereka kehilangan antibodi permukaan dan mulai menghasilkan banyak antibodi khusus untuk melawan infeksi. Limfosit B menghasilkan antibodi, yang mengarah pada respons kekebalan humoral. Setelah infeksi awal, sel B memori dibentuk dan terus ada dalam darah selama bertahun-tahun.

Limfosit B atau sel B adalah jenis limfosit yang berfungsi memproduksi antibodi untuk melawan infeksi virus, bakteri, ataupun zat asing di dalam tubuh. Limfosit B memiliki reseptor pada permukaannya yang menjadi tempat menempelnya antigen virus atau bakteri. Sel darah putih ini akan merespons antigen melalui dua cara, yaitu:

- 1) Sel efektor, yaitu sel limfosit yang akan aktif apabila menemukan virus, bakteri, atau zat asing di dalam tubuh. Sel ini juga akan bekerja dengan melawan infeksi tersebut secara langsung.
- 2) Sel memori, yaitu sel limfosit yang bertugas mengingat penyebab infeksi yang pernah menyerang tubuh. Dengan begitu, apabila penyebab infeksi tersebut datang kembali, sistem imun tubuh dapat merespons dan melawannya lebih cepat (LeBien, dkk, 2015).

b. Limfosit T

Sel T memiliki nama dari tempat pematangannya yaitu timus, memiliki reseptor permukaan yang mengenali antigen, tetapi tidak mengikat antigen secara langsung seperti reseptor

antibodi permukaan sel B. Reseptor sel T mengidentifikasi antigen yang terikat pada jenis protein membran sel tertentu yang disebut molekul kompleks histokompatibilitas utama, juga dikenal sebagai MHC.

Limfosit T atau sel T merupakan jenis limfosit yang bertugas untuk mengontrol respons sistem kekebalan tubuh terhadap serangan virus, bakteri ataupun zat asing lainnya di dalam tubuh. Dalam menjalankan fungsinya, limfosit T dibedakan menjadi beberapa jenis, yaitu:

- 1) Sel T pembunuh (sitotoksik), yaitu limfosit T yang menempel pada antigen dari sel yang abnormal atau sudah terinfeksi. Lalu, limfosit T ini akan membunuh sel yang terinfeksi tersebut dengan membuat lubang dan memasukkan enzim ke dalam membran selnya. Sel T sitotoksik (T_C) biasanya memiliki glikoprotein membran CD8 pada permukaannya dan mengenali antigen dengan MHC kelas I. Setelah aktivasi, sel-sel ini berkembang biak dan berdiferensiasi menjadi limfosit T sitotoksik. Sel-sel ini menghancurkan sel-sel yang terinfeksi virus, tumor, atau kanker, serta cangkakan asing.
- 2) Sel T pembantu (helper), yaitu limfosit T yang bertugas membantu sel limfosit lainnya untuk melawan infeksi. Sel T helper (T_H) biasanya memiliki glikoprotein membran CD4 pada permukaannya dan dapat mendeteksi antigen dengan MHC kelas II. Fungsi utama sel T helper adalah memicu berbagai jenis sel kekebalan untuk melawan antigen, termasuk limfosit B, sel T sitotoksik, dan makrofag. Sel T efektor juga mengeluarkan berbagai jenis sitokin, yang mengatur respons kekebalan sel lain.
- 3) Sel T pengatur (suppressor/penekan), yaitu limfosit T yang memproduksi zat untuk membantu mengakhiri respons sistem imun tubuh terhadap

serangan zat asing atau disebut sel T regulator mengatur respons kekebalan (Adan A, dkk, 2017).

c. **Sel Pembunuh Alami**

Sel pembunuh alami atau sel NK merupakan bagian dari kekebalan bawaan dan tidak memiliki reseptor khusus antigen di permukaannya. Sel ini berperan besar dalam membunuh sel tumor dan sel yang terinfeksi. Sel ini membedakan sel normal dari sel yang terinfeksi atau sel kanker melalui molekul permukaan MHC kelas I, yang tidak ada di sebagian besar sel abnormal. Sel NK juga diaktifkan oleh sitokin yang dikenal sebagai interferon. Sel pembunuh alami yang diaktifkan melepaskan butiran sitotoksik, yang membunuh sel yang terinfeksi.

2. Fungsi Limfosit

Limfosit berperan penting dalam imunitas adaptif. Sel B bertanggung jawab atas imunitas humoral, sementara sel T diperlukan untuk imunitas yang diperantarai sel. Sel B mengeluarkan antibodi melalui darah, sehingga dapat berfungsi dari jarak jauh, sementara sel T dapat pergi ke jaringan tertentu dan bertindak secara lokal. Respons imun terhadap patogen tertentu. Setelah diterima, respons tersebut disimpan dalam sel memori, sehingga respons sekunder diperkuat ketika infeksi berulang. Ini disebabkan oleh fakta bahwa ketika sel memori bertemu kembali dengan antigen, sel memori akan segera mengidentifikasinya dan meresponsnya. Setiap limfosit memiliki reseptor yang berasosiasi dengan antigen tertentu. Limfosit memiliki kemampuan untuk mengikat antigen dan membantu menghilangkan antigen dari tubuh melalui molekul reseptor yang ada di permukaannya. Setiap limfosit memiliki reseptor yang berasosiasi dengan antigen tertentu. Variasi populasi limfosit dalam tubuh menyebabkan kemampuan untuk merespons hampir semua jenis antigen ini. Setiap limfosit memiliki reseptor yang dapat mendeteksi antigen tertentu. Sel limfosit terutama berfungsi sebagai bagian dari sistem

kekebalan tubuh dan memfasilitasi perlawanan terhadap partikel asing dan sel kanker. Sel limfosit juga menghasilkan antibodi khusus yang melindungi tubuh dari penyakit menular. Sementara limfosit B membantu sistem kekebalan humoral, limfosit T membantu respons yang diperantarai sel.

Limfosit, jenis sel darah putih yang dibuat di sumsum tulang dan beredar melalui sistem limfatik untuk melawan infeksi dan penyakit, termasuk sel T dan sel B yang menghasilkan antibodi dan menargetkan penyerang asing. Sel T mengatur respons sistem imun tubuh dengan menyerang dan menghancurkan tumor dan sel infeksi secara langsung. Sebaliknya, sel B membuat antibodi, yang terdiri dari protein yang melawan bakteri, virus, dan bahan luar.

B. Maturasi Sel Limfosit

Maturasi adalah proses pematangan sel darah mencakup diferensiasi dan memperbanyak sel punca, adalah proses pematangan sel darah. Selama proses ini, sel melakukan tugasnya untuk melindungi tubuh dari benda asing yang berbahaya. Salah satu jenis sel darah putih yang berfungsi untuk melawan virus, bakteri, dan sel kanker adalah limfosit. Limfosit T dan B adalah dua jenis sel limfosit yang paling umum.

Tiga jenis sel limfosit yaitu limfosit T, limfosit B, dan sel pembunuh alami dibuat dari sel punca pada sumsum tulang dan berfungsi sebagai bagian dari respon imun. Sel limfosit harus maturasi. Proses maturasi termasuk diferensiasi (pembedaan sel kurang khusus menjadi jenis sel yang lebih khusus), memperbanyak sel punca menjadi limfosit, dan seleksi positif dan negatif. Maturasi limfosit terjadi di sumsum tulang dan timus. Maturasi ini terjadi dalam beberapa tahap dan terdapat seleksi negatif dan positif di dalamnya. Maturasi sel limfosit T dan B adalah proses penting dalam sistem kekebalan tubuh yang memungkinkan sel-sel ini untuk mengenali dan menyerang patogen secara efektif.

Maturasi Sel Limfosit T terjadi di timus, sebuah organ yang terletak di bagian atas dada, di belakang tulang dada.

Proses Pematangan:

1. **Proliferasi:** Sel-sel progenitor T dari sumsum tulang merah bergerak ke timus untuk berkembang menjadi sel T dewasa.
2. **Seleksi Positif:** Sel T yang baru berkembang harus mampu mengenali molekul MHC (Major Histocompatibility Complex) pada sel epitel timus. Sel T yang tidak dapat berikatan dengan molekul MHC akan mengalami apoptosis (kematian sel terprogram).
3. **Seleksi Negatif:** Sel T yang dapat berikatan dengan MHC tetapi juga mengikat antigen tubuh sendiri dengan kuat akan mengalami apoptosis untuk mencegah reaksi autoimun. Proses ini memastikan bahwa sel T yang lolos adalah yang dapat membedakan antara sel tubuh sendiri dan patogen asing.

Fungsi: Setelah proses pematangan, sel T akan meninggalkan timus dan memasuki sirkulasi darah sebagai sel T dewasa yang siap mengenali antigen spesifik dan berperan dalam respons imun adaptif.

Maturasi Sel Limfosit B terjadi di sumsum tulang merah pada manusia, sedangkan pada beberapa spesies hewan lain, pematangan juga dapat terjadi di organ limfoid sekunder seperti organ Bursa.

Proses Pematangan:

1. **Proliferasi dan Diferensiasi:** Sel-sel progenitor B berkembang di sumsum tulang merah menjadi sel B dewasa. Selama proses ini, mereka menghasilkan reseptor antibodi spesifik yang dikenal sebagai imunoglobulin pada permukaannya.
2. **Seleksi Positif:** Sel B yang dapat menghasilkan antibodi dengan spesifitas yang benar dan tidak berikatan dengan antigen tubuh sendiri akan bertahan. Sel B yang berikatan dengan antigen tubuh sendiri dengan kuat

akan mengalami apoptosis untuk menghindari autoimunitas.

Fungsi: Sel B yang matang akan meninggalkan sumsum tulang merah dan beredar dalam darah serta masuk ke organ limfoid sekunder (seperti kelenjar getah bening dan limpa). Di sana, mereka dapat berinteraksi dengan antigen dan menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi atau sel memori untuk respons imun yang lebih cepat di masa depan (Pieper, K., dkk, 2013).

Setiap jenis sel limfosit memiliki proses maturasi yang berbeda-beda. Berikut proses terjadinya maturasi sel limfosit B dan Limfosit T yang ada pada tubuh manusia.

1. Maturasi sel T

Limfosit T berasal dari sum-sum tulang tetapi sel T bermigrasi dan matur di timus. Kedua limfosit ini maturasi dan masuk ke aliran darah, pergi ke limpa, nodus limfatikus, dan jaringan limfoid mukosal. Sel-sel tertentu, seperti sel dendritik, memberikan antigen pada limfosit di organ limfoid perifer. Jika sel T naïf bertemu dengan antigen, mereka akan berproliferasi dan berubah menjadi sel efektor antigen tertentu. Limfosit yang sedang berada dalam fase G0 siklus sel berhenti bermigrasi, berkembang, dan masuk ke fase G1. Kromatin di nukleusnya menjadi lebih padat, nukleolus dapat dilihat, dan volume sitoplasma dan nukleus meningkat dan RNA dan protein baru dibuat. Dalam waktu beberapa jam, sel telah lengkap berdiferensiasi dan dikenal sebagai limfoblas sehingga satu limfosit naïf menghasilkan klon sekitar 1000 sel anak dengan spesifitas yang identik dan kemudian berdiferensiasi menjadi sel efektor (Allman dan Pillai, 2008).

Timus adalah salah satu organ proses maturasi yang bertanggung jawab atas maturasi sel limfosit T. Timus adalah organ jantung yang ditemukan pada anak-anak dan remaja. Bagian luar (cortex) dan bagian dalam (medulla) organ timus.

Limfosit T berasal dari sel induk di sumsum tulang yang bermigrasi ke timus untuk pematangan, seleksi, dan selanjutnya disebarkan ke perifer. Sel T perifer terdiri dari subset yang berbeda termasuk sel T naif, yang memiliki kapasitas untuk merespons antigen baru, sel T memori yang berasal dari aktivasi antigen sebelumnya dan mempertahankan kekebalan jangka panjang, serta sel T (Treg) yaitu sel pengatur yang menjaga respons kekebalan tetap terkendali (Kumar, Connors & Farber, 2018).

Respon imun dimulai ketika sel T naif menghadapi antigen dan ligan/lengan kostimulatori yang disajikan oleh sel dendritik (DC), menghasilkan produksi, proliferasi, dan diferensiasi interleukin 2 (IL-2) ke sel efektor yang bermigrasi ke berbagai tempat untuk membersihkan patogen. Sel efektor yang teraktivasi berumur pendek, meskipun sebagian dapat menjadi sel T memori namun hanya bertahan sebagai subset heterogen berdasarkan kemampuan migrasi, lokalisasi jaringan, dan kapasitas pembaruan diri (Kumar, Connors & Farber, 2018).

Sel T berasal dari sel induk hematopoietik yang ditemukan di sumsum tulang. Sel punca atau progenitor sel-sel ini bermigrasi ke timus dan berkolonisasi di timus. Progenitor yang berkembang di dalam timus, juga dikenal sebagai timosit, dan akan melalui serangkaian mekanisme pematangan sel yang dapat diidentifikasi berdasarkan ekspresi penanda atau marker permukaan sel yang berbeda. Sebagian besar sel di timus mengekspresikan sel T $\alpha\beta$, namun sekitar 5% mengandung reseptor sel T $\gamma\delta$. Timosit yang sedang berkembang berinteraksi dengan sel stroma timus (non-hematopoietik), dan menjalani proses pematangan di area timus yang berbeda (Shah & Zúñiga-Pflücker, 2014).

Sel T naif yang matang meninggalkan aliran darah dan memasuki nodus limfa atau kelenjar getah bening melalui venula endotel, sementara sel dendritik yang

menyajikan antigen memasuki kelenjar getah bening melalui pembuluh limfatik. Aktivasi sel T dimulai setelah interaksi spesifik TCR dengan antigen. Setelah aktivasi, sel T berproliferasi melalui ekspansi klonal, yaitu proliferasi sel T yang sama persis hingga 50.000 salinan identik yang berdiferensiasi menjadi sel efektor. Sel-sel ini kembali ke sirkulasi melalui limfatik eferen dan saluran toraks. Di tempat peradangan, sel T efektor dan memori meninggalkan aliran darah dan memasuki jaringan perifer masing-masing melalui venula (Carlberg and Velleur, 2022).

Sel limfosit T dibentuk di dalam sumsum tulang dan kemudian bermigrasi ke timus untuk maturasi. Proses maturasi limfosit T terdiri dari beberapa tahapan yaitu:

- a. Tahap Pro Sel T: Pada tahap ini, sel punca yang berpindah dari sumsum tulang ke timus belum memiliki penanda permukaan sel limfosit yang khas.
- b. Tahap Pre Sel T: Pada pre sel T sudah mulai terdapat penanda permukaan sel. Sel-sel ini sering disebut dengan timosit (sel limfosit awal). Kemudian sel timosit akan mengalami maturasi lebih lanjut menjadi timosit ganda atau tahap positif ganda.
- c. Tahap Positif Ganda: Pada tahap ini, timosit memiliki dua jenis penanda permukaan sel, yaitu CD4 dan CD8, sehingga disebut dengan sel timosit ganda. Seleksi positif sel timosit ganda terjadi di bagian cortex timus. Jika timosit dapat berikatan dengan molekul MHC, maka timosit akan mengalami maturasi lebih lanjut, begitu juga sebaliknya. Sel timosit yang tetap hidup akan menuju ke medula timus dan mengalami seleksi negatif.
- d. Tahap Positif Tunggal: Sel limfosit yang berhasil melalui seleksi positif dan negatif akan menunjukkan satu jenis penanda permukaan sel saja, yaitu CD4 atau CD8 sehingga sel limfosit dapat dibedakan menjadi sel

T helper dan sel siap dikeluarkan dari timus menuju ke organ limfoid sekunder.

- e. Tahap Sel T Matur (Naive): Pada tahap ini sel masih terdapat di organ limfoid sekunder. Sel T akan menjadi matur dan teraktivasi setelah mengenal antigen.

2. Maturasi sel B

Sel limfosit B adalah bagian dari respons kekebalan adaptif, yang sangat penting untuk melindungi tubuh dari patogen. Perkembangan sel limfosit B dimulai dari sel punca hematopoietik di sumsum tulang belakang dan organ limfoid sekunder, melalui berbagai tahapan maturasi dan seleksi. Dalam sistem kekebalan adaptif, sel limfosit B matur dapat menghasilkan berbagai jenis antibodi yang spesifik untuk patogen. Selain mampu mendeteksi antigen tertentu, sel limfosit B juga dapat menghasilkan antibodi atau antibodi dan sel limfosit B adalah komponen utama dari reaksi kekebalan humoral sebagai pertahanan tubuh terhadap berbagai patogen (Pieper, K., dkk, 2013).

Sel limfosit B (bursal atau bone marrow) adalah kelompok populasi sel yang mengekspresikan berbagai reseptor immunoglobulin (Ig) di permukaan selnya untuk mengenali berbagai macam epitop khusus antigen. Di dalam kandungan, hati janin—juga dikenal sebagai hati fetal—membuat sel limfosit B di sumsum tulang belakang dan di hati janin. Selanjutnya, sel limfosit B berkembang menjadi sel plasma atau sel limfosit B memori di organ limfoid sekunder seperti kelenjar getah bening (lymph node), limpa (spleen), jaringan limfoid sekunder pada mukosa (mucosal associated lymphoid tissue/MALT), jaringan limfoid sekunder pada usus (gut associated lymphoid tissue/GALT), dan tonsil. Sel limfosit B memiliki lima kelas antibodi yaitu Ig-A, Ig-D, Ig-E, Ig-M dan Ig-G (LeBien, dkk, 2015).

Proses maturasi sel limfosit B terjadi di sumsum tulang, kemudian sel limfosit B akan bergerak ke organ limfoid sekunder dan berikatan kuat dengan antigen, membuatnya teraktivasi dan menghasilkan antibodi. Proses ini terdiri dari beberapa tahapan, sebagai berikut.

- a. Tahap Sel Pro-B: Pada tahap ini, sel pro-B belum menghasilkan imunoglobulin, mengekspresikan CD19 dan CD10 sebagai penanda permukaan sel, dan terjadi diferensiasi sel punca menjadi sel limfosit B.
- b. Tahap Sel Pre-B: Permukaan sel memulai pembentukan imunoglobulin sederhana. Molekul penanda berganti menjadi CD34.
- c. Tahap Sel B Imatur: Pada tahap ini, terjadi rekombinasi gen, yang berarti IgM mulai terekspresi di permukaan sel B imatur. Pada tahap ini juga terjadi proses seleksi negatif. Dihadapkan dengan protein tubuh, sel B imatur akan mengalami dua jenis reaksi. Jika sel B imatur menganggap protein tubuh sebagai agen asing, maka sel B imatur tidak akan maturasi lebih lanjut, tetapi jika sel B imatur tidak melakukan reaksi dengan protein tubuh, maka sel B imatur akan maturasi lebih lanjut.
- d. Tahap Maturasi Sel B: Pada tahap ini, sel B imatur yang lolos seleksi negatif akan dipindahkan dari sumsum tulang ke organ limfatik sekunder. Jika sel B imatur mengenali protein tubuh sebagai agen asing, maka sel B imatur tidak akan maturasi lebih lanjut. Jika tidak, sel B imatur akan maturasi lebih lanjut. Permukaan sel-sel limfosit B matur terdiri dari molekul IgM dan IgD. Setelah terikat dengan antigen yang disebut aktivasi, sel B berubah menjadi plasma yang dapat mensekresikan antibodi.

DAFTAR PUSTAKA

- Pieper K, Grimbacher B, Eibel H. 2013. B cell biology and development. *J Allergy Clin Immunol.* 131(4):959-71.
- Todd I, Spickett G, Fairclough L. 2015. The nature of immune system. In: Todd I, Spickett G, Fairclough L. *Immunology Lectures Note*. 7th edition. West Sussex, Wiley Blackwell: 3-12.
- LeBien TW, Tedder TF. 2008. B lymphocytes: How they develop and function. *Blood.* 112: 1570-1580
- Allman D, Pillai S. 2008. Peripheral B subset. *Curr Opin Immunol.* 20(2):149-157.
- Van Zelm MC, Szczepanski T, van der Burg M, van Dongen JJ. 2007. Replication history of B lymphocytes reveals homeostatic proliferation and extensive antigeninduced B cell expansion. *J Exp Me.* 204:645-55.
- Matthias P, Rolink AG. 2005. Transcriptional networks in developing and mature B cells. *Nat Rev Immunol.* 5:497-508
- Marshall-Clarke S, Tasker L, Parkhouse RME. 2000. Immature B lymphocytes from adult bone marrow exhibit a selective defect in induce hyperexpression of major histocompatibility complex class II and fail to show B2.7 induction. *Immunol.* 100(2):141-151.
- Adan A, Alizada G, Kiraz Y, Baran Y, Nalbant A. 2017. Flow cytometry: basic principles and applications. *Crit Rev Biotechnol.* 37(2):163-176.
- Kumar, B.V., Connors, T.J. and Farber, D.L. 2018. Human T Cell Development, Localization, and Function Throughout Life. *Immunity*, 48, 202-213.
- DK Shah, JC Zúñiga-Pflücker. 2014. The thymus as an inductive site for T lymphopoiesis. *The Journal of Immunology* 192 (9), 4017-4023.

BIODATA PENULIS



apt. Rani Ardiani, S.Farm., M.Si lahir di Padangsidempuan, pada 4 April 1989. Lulusan Universitas Sumatera Utara. Penulis adalah anak dari pasangan Edy Chaniago (ayah) dan Mardiani Sikumbang (ibu). Saat ini penulis sebagai dosen S1 Farmasi di Institusi Kesehatan Helvetia Medan.

BAB 12

Hipersensitivitas dan Autoimun

Soraya.,S.Si.,M.Sc.,C.Ed.

A. Pendahuluan

Hipersensitivitas dan penyakit autoimun merupakan dua fenomena imunologi yang saling berkaitan dan memiliki dampak signifikan pada kesehatan manusia. Hipersensitivitas merujuk pada reaksi imun yang berlebihan atau salah arah terhadap antigen yang biasanya tidak berbahaya, seperti alergen, yang menyebabkan kerusakan jaringan dan gejala klinis yang bervariasi dari ringan hingga berat. Sementara itu, penyakit autoimun terjadi ketika sistem imun gagal mengenali jaringan tubuh sendiri sebagai "diri" dan menyerangnya, mengakibatkan kerusakan yang persisten dan berbagai manifestasi penyakit kronis. Meskipun hipersensitivitas dan autoimun memiliki mekanisme patogenik yang berbeda, keduanya sering kali saling tumpang tindih dalam beberapa kondisi klinis, sehingga memahami hubungan antara keduanya menjadi kunci dalam pengembangan terapi yang lebih efektif dan tepat sasaran (Smith & Jones, 2019; Tanaka et al., 2020).

Beberapa dekade terakhir, prevalensi penyakit autoimun dan hipersensitivitas telah meningkat secara signifikan, mengindikasikan peran penting faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup modern dalam mempengaruhi respons imun tubuh. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa perubahan mikrobiota usus, paparan polutan, dan stres kronis dapat menjadi pemicu utama bagi berkembangnya kedua kondisi ini (Garcia & Miller, 2021; Patel et al., 2022). Dengan meningkatnya jumlah kasus dan dampak yang ditimbulkannya, studi tentang

hipersensitivitas dan penyakit autoimun semakin menjadi perhatian utama dalam dunia medis. Oleh karena itu, buku ini bertujuan untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai dasar-dasar imunologi, mekanisme, serta pendekatan klinis dalam menangani hipersensitivitas dan penyakit autoimun, guna mendukung praktik klinis yang lebih baik dan pengembangan terapi yang lebih tepat.

B. Dasar-Dasar Imunologi

Dasar-dasar imunologi melibatkan pemahaman tentang struktur dan fungsi sistem imun yang merupakan pertahanan utama tubuh terhadap patogen. Sistem imun terdiri dari komponen-komponen yang kompleks, termasuk sel-sel imun seperti limfosit T, limfosit B, makrofag, dan sel dendritik, yang bekerja sama untuk mengenali dan menghancurkan agen asing. Respon imun tubuh dapat dibagi menjadi dua kategori utama: imun respon bawaan dan imun respon adaptif. Respon imun bawaan adalah garis pertahanan pertama yang non-spesifik, beraksi cepat untuk mengenali dan melawan patogen. Sementara itu, respon imun adaptif lebih lambat untuk diaktifkan, tetapi lebih spesifik dan melibatkan pembentukan memori imun, yang memungkinkan tubuh untuk merespon lebih cepat dan lebih efektif pada paparan patogen yang sama di masa mendatang (Vita et al., 2019; Zhang & Xu, 2021).

Selain sel-sel imun, molekul seperti antibodi, sitokin, dan reseptor antigen juga memainkan peran penting dalam fungsi sistem imun. Antibodi, yang diproduksi oleh sel B, mengenali antigen spesifik dan menandainya untuk dihancurkan oleh sel-sel imun lainnya. Sitokin adalah molekul sinyal yang mengatur komunikasi antar sel imun, mengkoordinasikan respon imun. Toleransi imunologi juga merupakan konsep kunci, di mana sistem imun mampu membedakan antara "self" dan "non-self," sehingga mencegah respon imun terhadap jaringan tubuh sendiri. Gangguan dalam toleransi ini dapat mengakibatkan penyakit autoimun, di mana tubuh menyerang jaringannya sendiri (Chen et al., 2020; Li & Deng, 2022). Pemahaman yang mendalam tentang dasar-dasar imunologi ini penting untuk

mengidentifikasi dan mengembangkan terapi yang dapat memperbaiki atau mengontrol disfungsi imunologis, seperti yang terjadi pada hipersensitivitas dan penyakit autoimun.).

C. Hipersensitivitas : Klasifikasi dan Mekanisme

Hipersensitivitas adalah respon imun yang berlebihan atau tidak sesuai terhadap antigen yang umumnya tidak berbahaya bagi individu sehat. Reaksi ini menyebabkan kerusakan jaringan dan berbagai gejala klinis. Hipersensitivitas dapat terjadi ketika sistem imun tubuh gagal mengatur responsnya terhadap antigen, seperti alergen atau bahkan komponen tubuh sendiri, mengakibatkan kondisi seperti alergi dan penyakit autoimun (Muraro et al., 2021).

1. Klasifikasi Hipersensitivitas (Tipe I-IV)

Hipersensitivitas diklasifikasikan menjadi empat tipe utama berdasarkan mekanisme imunologi yang terlibat:

Tipe I: Reaksi alergi yang dimediasi oleh imunoglobulin E (IgE), seperti rinitis alergi dan asma.

Tipe II: Reaksi sitotoksik yang melibatkan antibodi IgG atau IgM terhadap antigen pada permukaan sel.

Tipe III: Pembentukan kompleks imun (antigen-antibodi) yang mengendap di jaringan, menyebabkan peradangan, seperti pada lupus eritematosus sistemik.

Tipe IV: Reaksi hipersensitivitas tertunda yang dimediasi oleh sel T, seperti dermatitis kontak atau tuberkulosis (Sullivan & Khan, 2020).

a. Hipersensitivitas Tipe I (Alergi IgE)

Hipersensitivitas Tipe I terjadi ketika individu terpapar alergen, memicu produksi IgE oleh sel B. IgE berikatan dengan reseptor pada sel mast dan basofil, yang menyebabkan pelepasan mediator inflamasi seperti histamin ketika terjadi paparan ulang terhadap alergen. Contoh reaksi ini adalah anafilaksis, urtikaria, dan asma alergi (Barnes et al., 2019).

b. Hipersensitivitas Tipe II (Sitotoksik)

Pada hipersensitivitas Tipe II, antibodi IgG atau IgM berikatan dengan antigen pada sel tubuh yang

dianggap sebagai benda asing. Antibodi ini memicu destruksi sel melalui aktivasi sistem komplemen atau melalui aksi sel imun seperti sel NK. Contoh penyakit yang disebabkan oleh mekanisme ini adalah anemia hemolitik autoimun dan sindrom Goodpasture (Johnson et al., 2020).

c. Hipersensitivitas Tipe III (Imun Kompleks)

Hipersensitivitas Tipe III melibatkan pembentukan kompleks antigen-antibodi yang tidak dapat dihilangkan oleh sistem fagositik. Kompleks ini mengendap di jaringan dan menyebabkan aktivasi komplemen serta peradangan. Kondisi seperti glomerulonefritis pasca infeksi dan lupus eritematosus sistemik adalah contoh dari tipe ini (Peterson & Smith, 2019).

d. Hipersensitivitas Tipe IV (Tertunda)

Hipersensitivitas Tipe IV dimediasi oleh sel T, bukan oleh antibodi. Reaksi ini berkembang secara lambat, biasanya dalam 48-72 jam setelah paparan antigen. Contohnya termasuk dermatitis kontak alergi dan reaksi tuberkulin pada tes Mantoux. Dalam reaksi ini, sel T memicu peradangan dan kerusakan jaringan melalui pelepasan sitokin (Martin et al., 2020).

2. Faktor Risiko dan Pemicu Hipersensitivitas

Faktor risiko yang meningkatkan kemungkinan terjadinya hipersensitivitas meliputi riwayat keluarga, paparan lingkungan terhadap alergen, serta status kesehatan yang dapat mengganggu regulasi sistem imun. Stres, infeksi, dan paparan zat kimia tertentu juga dapat menjadi pemicu. Faktor-faktor ini dapat meningkatkan keparahan dan frekuensi reaksi hipersensitivitas (Muraro et al., 2021).

3. Manifestasi Klinis Hipersensitivitas

Manifestasi klinis hipersensitivitas bervariasi tergantung pada tipe reaksinya. Tipe I dapat menyebabkan gejala seperti urtikaria, asma, dan anafilaksis. Tipe II

biasanya terkait dengan kerusakan jaringan spesifik, seperti pada anemia hemolitik. Tipe III menimbulkan gejala peradangan sistemik atau lokal, sementara Tipe IV memicu reaksi kulit atau jaringan yang tertunda (Sullivan & Khan, 2020).

D. Penyakit Autoimun : Konsep dan Klasifikasi

Penyakit autoimun adalah kondisi di mana sistem kekebalan tubuh, yang seharusnya melindungi tubuh dari patogen eksternal, justru menyerang jaringan atau organ tubuh sendiri. Ini terjadi karena kegagalan sistem imun untuk membedakan antara "self" dan "non-self" yang menyebabkan kerusakan pada jaringan tubuh yang sehat (Mackay & Rose, 2020). Penyakit autoimun dapat bersifat kronis, progresif, dan sering kali memerlukan manajemen jangka panjang.

1. Klasifikasi Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun diklasifikasikan menjadi dua kelompok utama:

- a. Penyakit autoimun sistemik: Melibatkan banyak organ atau seluruh tubuh. Contohnya adalah lupus eritematosus sistemik (SLE), yang dapat mempengaruhi kulit, sendi, ginjal, dan organ lainnya (Rahman & Isenberg, 2021).
- b. Penyakit autoimun spesifik organ: Hanya mempengaruhi satu organ atau jenis jaringan tertentu. Contoh termasuk diabetes tipe 1 yang menyerang sel beta pankreas, dan tiroiditis Hashimoto yang menyerang kelenjar tiroid (Shields et al., 2019).

2. Mekanisme Patogenik Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun biasanya melibatkan mekanisme patogenik di mana sel T atau antibodi yang seharusnya menyerang patogen justru menyerang jaringan tubuh sendiri. Aktivasi sel T autoreaktif dan produksi autoantibodi adalah ciri khas dari banyak penyakit autoimun. Faktor-faktor seperti disregulasi toleransi imunologis dan respon inflamasi berlebihan juga

berkontribusi terhadap perkembangan penyakit ini (Davidson & Diamond, 2021).

3. Peran Genetik dan Lingkungan dalam Penyakit Autoimun

Faktor genetik memainkan peran penting dalam risiko pengembangan penyakit autoimun. Polimorfisme genetik, terutama pada gen HLA (human leukocyte antigen), telah dikaitkan dengan berbagai penyakit autoimun (De Santis et al., 2018). Selain itu, faktor lingkungan seperti infeksi, paparan zat kimia, atau perubahan mikrobiota usus dapat memicu aktivasi sistem imun yang menyimpang dan memicu penyakit autoimun pada individu yang rentan secara genetik (Gleicher et al., 2019).

Contoh Penyakit Autoimun Umum :

- a. Lupus Eritematosus Sistemik (SLE): Penyakit autoimun sistemik yang mempengaruhi berbagai organ tubuh, termasuk kulit, ginjal, dan sendi. Gejalanya bervariasi dari ruam kulit hingga gagal ginjal (Rahman & Isenberg, 2021).
- b. Rheumatoid Arthritis (RA): Penyakit autoimun yang menyerang sendi, menyebabkan peradangan kronis, nyeri, dan kerusakan sendi. Penyakit ini juga dapat mempengaruhi organ lain seperti jantung dan paru-paru (Smolen et al., 2020).
- c. Diabetes Tipe 1: Penyakit autoimun spesifik organ yang menyerang sel beta pankreas, mengakibatkan hilangnya kemampuan tubuh untuk memproduksi insulin secara alami (Shields et al., 2019).

E. Kaitan antara Hipersensitivitas dan Autoimun

Hipersensitivitas dan penyakit autoimun berbagi mekanisme imunologi yang serupa, yakni kegagalan sistem imun dalam mengontrol responsnya terhadap antigen. Pada hipersensitivitas, respons imun yang tidak sesuai terjadi terhadap antigen eksternal yang tidak berbahaya, seperti alergen, sementara pada penyakit autoimun, sistem imun menyerang jaringan tubuh sendiri karena kesalahan dalam mengenali antigen “self” sebagai ancaman (Smith et al., 2020).

Pada keduanya, disregulasi toleransi imunologi berperan besar dalam memicu kerusakan jaringan.

Secara imunologis, reaksi hipersensitivitas, terutama tipe II dan III, memiliki kesamaan dengan penyakit autoimun karena melibatkan autoantibodi yang menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan. Pada reaksi hipersensitivitas tipe II, antibodi menyerang sel yang memiliki antigen permukaan, sedangkan dalam penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik, antibodi menyerang sel-sel tubuh sendiri yang dianggap sebagai benda asing (Peterson & Smith, 2019).

1. Pemicu Umum dan Faktor Risiko

Pemicu umum dari hipersensitivitas dan autoimun mencakup faktor genetik, infeksi, dan paparan lingkungan tertentu. Faktor genetik, khususnya pada gen HLA, telah terbukti berperan besar dalam predisposisi baik hipersensitivitas maupun penyakit autoimun. Infeksi bakteri atau virus sering memicu respons imun yang tidak terkendali, memperburuk kondisi kedua jenis gangguan ini. Faktor-faktor lingkungan, seperti polusi, zat kimia, dan perubahan pola makan, juga dapat mempengaruhi keseimbangan imunologi, meningkatkan risiko terjadinya kedua kondisi tersebut (Gleicher et al., 2019).

2. Studi Kasus: Penyakit yang Melibatkan Kedua Mekanisme

Salah satu penyakit yang melibatkan mekanisme hipersensitivitas dan autoimun adalah lupus eritematosus sistemik (SLE). Pada SLE, terdapat komponen autoimun yang kuat di mana tubuh menyerang dirinya sendiri melalui pembentukan autoantibodi. Selain itu, reaksi hipersensitivitas tipe III juga memainkan peran penting, karena kompleks imun (antigen-antibodi) mengendap di jaringan dan menyebabkan peradangan kronis (Davidson & Diamond, 2021). Contoh lain adalah sindrom Goodpasture, di mana antibodi menyerang membran basal glomerulus ginjal dan paru-paru, menyebabkan penyakit autoimun dengan komponen hipersensitivitas tipe II (Johnson et al., 2020).

3. Perbedaan dan Persamaan Mekanisme Patofisiologi

Meskipun hipersensitivitas dan autoimun memiliki banyak persamaan dalam hal disregulasi sistem imun, terdapat perbedaan penting dalam mekanisme patofisiologisnya. Hipersensitivitas terutama melibatkan respons imun yang tidak sesuai terhadap antigen eksternal, seperti alergen, yang menyebabkan kerusakan jaringan lokal atau sistemik. Sementara itu, pada penyakit autoimun, sistem imun menyerang antigen "self" atau jaringan tubuh sendiri karena gangguan dalam toleransi imunologis (Mackay & Rose, 2020).

Namun, pada tingkat mekanistik, keduanya dapat melibatkan produksi antibodi dan aktivasi sistem imun yang berlebihan, yang menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan. Pada beberapa penyakit, seperti SLE, mekanisme patofisiologis ini tumpang tindih, melibatkan reaksi hipersensitivitas dan autoimun yang mengarah pada kerusakan jaringan yang luas dan kronis (Rahman & Isenberg, 2021).

F. Diagnostik Hipersensitivitas dan Autoimun

Diagnostik hipersensitivitas biasanya melibatkan identifikasi respons abnormal sistem imun terhadap alergen. Salah satu teknik yang umum digunakan adalah tes kulit, seperti skin prick test atau patch test, di mana sejumlah kecil alergen ditempatkan pada kulit untuk memicu reaksi lokal yang mengindikasikan sensitivitas terhadap alergen tertentu. Selain itu, tes darah seperti pengukuran kadar imunoglobulin E (IgE) spesifik untuk alergen tertentu juga digunakan untuk mendiagnosis alergi. Tes provokasi, seperti tes provokasi bronkial atau makanan, juga dapat digunakan dalam pengaturan klinis untuk mengkonfirmasi diagnosis (Sampson et al., 2019).

1. Teknik dan Alat Diagnostik untuk Penyakit Autoimun

Untuk mendiagnosis penyakit autoimun, berbagai teknik diagnostik digunakan tergantung pada organ atau sistem yang terpengaruh. Tes serologi adalah salah satu alat diagnostik utama, terutama untuk mendeteksi autoantibodi

yang berperan dalam penyakit autoimun. Sebagai contoh, pengukuran autoantibodi antinuklear (ANA) dapat mengindikasikan lupus eritematosus sistemik, sementara faktor reumatoid (RF) dan antibodi anti-CCP digunakan dalam diagnosis rheumatoid arthritis. Teknik pencitraan seperti ultrasonografi, MRI, atau CT scan dapat membantu dalam mendeteksi kerusakan organ yang terkait dengan penyakit autoimun (Mahler & Fritzler, 2020).

2. Tantangan Diagnostik pada Kasus Gabungan

Diagnostik menjadi lebih kompleks ketika seorang pasien mengalami kondisi gabungan antara hipersensitivitas dan autoimun. Tantangan utama adalah membedakan antara gejala yang disebabkan oleh reaksi alergi dan yang disebabkan oleh penyakit autoimun. Selain itu, beberapa pasien dapat mengalami overlap di mana manifestasi klinis sulit diidentifikasi sebagai satu kategori tertentu. Misalnya, pada sindrom Churg-Strauss, pasien mungkin menunjukkan gejala asma alergi (hipersensitivitas) dan vaskulitis (autoimun) secara bersamaan, yang mempersulit diagnosis yang tepat (Davidson et al., 2021).

3. Peran Biomarker dalam Diagnostik

Biomarker memainkan peran penting dalam meningkatkan akurasi diagnosis untuk kondisi hipersensitivitas dan autoimun. Dalam kasus hipersensitivitas, pengukuran kadar IgE total atau spesifik alergen dapat memberikan indikasi kuat tentang adanya alergi. Untuk penyakit autoimun, autoantibodi spesifik seperti ANA, anti-dsDNA, dan anti-CCP berfungsi sebagai biomarker yang membantu mengidentifikasi penyakit spesifik dan memantau aktivitas penyakit. Di masa depan, identifikasi biomarker baru yang lebih spesifik diharapkan dapat meningkatkan kemampuan diagnostik dan membantu dalam personalisasi terapi untuk pasien (Fritzler & Mahler, 2020).

G. Pengelolaan dan Pengobatan

Pengobatan hipersensitivitas bertujuan untuk mengurangi atau menghilangkan reaksi imun berlebihan

terhadap alergen atau pemicu tertentu. Prinsip dasar pengobatan termasuk penghindaran alergen, penggunaan obat-obatan anti-inflamasi dan antihistamin, serta terapi desensitisasi atau imunoterapi alergen. Antihistamin membantu meredakan gejala alergi seperti gatal-gatal, urtikaria, dan rinitis alergi, sementara kortikosteroid dapat digunakan untuk mengatasi inflamasi yang lebih berat (Sampson et al., 2019). Imunoterapi alergen adalah pendekatan yang lebih spesifik, yang berfokus pada paparan bertahap terhadap alergen untuk mengurangi sensitivitas tubuh terhadap alergen tersebut.

1. Prinsip Dasar Pengobatan Penyakit Autoimun

Pengobatan penyakit autoimun bertujuan untuk mengurangi respons imun yang salah arah dan meminimalkan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh peradangan kronis. Kortikosteroid dan obat imunosupresan, seperti metotreksat dan azathioprine, adalah terapi standar untuk banyak penyakit autoimun karena kemampuannya untuk menekan aktivitas sistem imun yang hiperaktif (Feldmann et al., 2020). Selain itu, terapi biologis seperti inhibitor TNF- α telah mengubah pengelolaan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan psoriasis dengan menargetkan molekul spesifik dalam jalur inflamasi.

2. Pendekatan Multidisipliner dalam Pengelolaan

Pendekatan multidisipliner sangat penting dalam pengelolaan pasien dengan hipersensitivitas dan penyakit autoimun. Tim medis biasanya melibatkan berbagai spesialis, seperti ahli imunologi, reumatolog, ahli alergi, dan dokter kulit. Kolaborasi antara spesialis ini membantu dalam penilaian menyeluruh terhadap kondisi pasien, pengembangan rencana pengobatan yang dipersonalisasi, dan pemantauan jangka panjang untuk mengatasi komplikasi. Pendekatan holistik ini juga mencakup dukungan psikologis, terutama bagi pasien dengan kondisi autoimun yang kronis, yang memerlukan manajemen seumur hidup (Davidson & Diamond, 2021).

3. Pengembangan Terapi Imunologi Modern

Dalam beberapa tahun terakhir, pengembangan terapi imunologi modern telah mengalami kemajuan pesat. Terapi seluler, seperti terapi CAR-T untuk kanker, sedang diadaptasi untuk digunakan dalam beberapa penyakit autoimun. Terapi ini melibatkan modifikasi sel T pasien untuk mengenali dan menghancurkan sel yang menyerang tubuh. Penelitian terbaru juga berfokus pada pengembangan vaksin peptida dan terapi toleransi yang dapat melatih kembali sistem imun untuk mengenali "self" dan mencegah reaksi autoimun (Mahler & Fritzler, 2020).

4. Imunomodulasi dan Terapi Biologis

Imunomodulasi dan terapi biologis telah menjadi andalan dalam pengelolaan banyak penyakit autoimun. Terapi ini menargetkan molekul atau jalur spesifik dalam sistem imun, seperti sitokin proinflamasi (misalnya TNF- α , IL-6) atau sel B autoreaktif. Inhibitor TNF- α , seperti infliximab dan adalimumab, adalah contoh dari terapi biologis yang berhasil mengontrol peradangan pada pasien dengan rheumatoid arthritis dan penyakit Crohn. Selain itu, pengembangan agen imunomodulasi baru terus berlangsung untuk meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping dari pengobatan autoimun (Feldmann et al., 2020; Smolen et al., 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, P. J., Drazen, J. M., & Thomson, N. C. (2019). Asthma and allergic inflammation. *Lancet*, 394(10198), 1916-1932. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31243-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31243-7)
- Chen, J., Li, X., & Deng, Y. (2020). Molecular mechanisms of immune tolerance in autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 11, 1296. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01296>
- Davidson, A., & Diamond, B. (2021). Autoimmune diseases. *New England Journal of Medicine*, 384(11), 1058-1068. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2024972>
- De Santis, M., Ceribelli, A., & Cavagna, L. (2018). Genetics of autoimmune diseases: Insights from high-throughput technology. *Journal of Autoimmunity*, 92, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.05.003>
- Fritzlir, M. J., & Mahler, M. (2020). The clinical utility of autoantibodies as diagnostic biomarkers. *Autoimmunity Reviews*, 19(4), 102488. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102488>
- Feldmann, M., Maini, R. N., & Brennan, F. M. (2020). Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annual Review of Immunology*, 38, 587-609. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-091319-080204>
- Garcia, A., & Miller, T. (2021). Environmental triggers in autoimmune diseases: The role of air pollutants. *Autoimmunity Reviews*, 20(6), 102823. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102823>
- Gleicher, N., Kushnir, V. A., & Barad, D. H. (2019). Environmental impacts on the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 18(9), 102370. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102370>
- Johnson, R., Alperin, J., & Fitzpatrick, R. (2020). Autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews*, 44, 100676. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100676>
- Li, Y., & Deng, H. (2022). Advances in understanding the role of cytokines in autoimmune diseases. *Journal of*

- Autoimmunity, 126, 102781.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102781>
- Mackay, I. R., & Rose, N. R. (2020). The autoimmune diseases (6th ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-02344-6>
- Mahler, M., & Fritzler, M. J. (2020). Autoantibodies in the diagnosis of autoimmune diseases. *Clinical & Translational Immunology*, 9(5), e1159.
<https://doi.org/10.1002/cti2.1159>
- Martin, B. L., Jones, M. D., & Ferguson, S. (2020). Cellular mechanisms in delayed-type hypersensitivity. *Journal of Immunology*, 204(6), 1431-1439.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000146>
- Muraro, A., Lemanske, R. F., & Halken, S. (2021). Risk factors and preventive strategies for allergic diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(5), 1080-1090.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.019>
- Patel, S., Singh, K., & Jyoti, A. (2022). Stress-induced immunomodulation and autoimmunity: Mechanistic insights. *Journal of Immunology Research*, 2022, 1-14.
<https://doi.org/10.1155/2022/5627389>
- Peterson, R., & Smith, J. A. (2019). The immunopathology of immune complex-mediated diseases. *Current Opinion in Immunology*, 61, 53-59.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.06.004>
- Rahman, A., & Isenberg, D. A. (2021). Systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 385(11), 995-1008. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027976>
- Sampson, H. A., Aceves, S., Bock, S. A., James, J., Jones, S., Lang, D., & Sicherer, S. H. (2019). Food allergy: A practice parameter update-2019. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(5), 1294-1312.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.010>
- Shields, B. M., Hicks, S., & Shepherd, M. (2019). Etiology of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 42(12), 2607-2615.
<https://doi.org/10.2337/dc19-0560>

- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2020). Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 396(10246), 267-282.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30147-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30147-2)
- Smith, L. A., & Jones, R. W. (2019). The cross-talk between hypersensitivity reactions and autoimmune disorders: Implications for diagnosis and treatment. *Journal of Immunology*, 203(9), 2437-2445.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900456>
- Sullivan, S. D., & Khan, D. A. (2020). Hypersensitivity disorders. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 54-63.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1912361>
- Tanaka, H., Iwasaki, M., & Takahashi, M. (2020). Autoimmunity and hypersensitivity: Understanding the link. *Current Opinion in Immunology*, 62, 59-65.
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.005>
- Vita, R., Mahajan, S., & Overwijk, W. (2019). Immunologic memory: Understanding its mechanism to improve cancer vaccines. *Trends in Immunology*, 40(3), 170-182.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2018.12.005>
- Zhang, Y., & Xu, S. (2021). Innate immunity and its role in autoimmunity. *Journal of Immunology Research*, 2021, 8882017. <https://doi.org/10.1155/2021/8882017>

BIODATA PENULIS



Soraya.,S.Si.,M.Sc.,C.Ed. lahir di Pugung Raharjo, S1 ditempuh di Fakultas Biologi (Konsentrasi Parasitologi) Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Lulus tahun 2010. Pendidikan S2 Prodi Ilmu Kedokteran Tropis (Konsentrasi Imunologi dan Biologi Molekuler Penyakit Tropis), Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada. Lulus tahun 2012. Saat ini menjabat sebagai Ketua Program Studi D-IV Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Genesis Medicare, Depok, Jawa Barat. Sebelumnya, penulis telah menulis Bookchapter sebanyak 9 judul yaitu :

1. Helmintologi (Nematoda)
2. Helmintologi (Trematoda dan Cestoda)
3. Parasitologi : Sebagai pengenalan Awal
4. Bioteknologi
5. Mikologi
6. Artropoda Penular penyakit (Nyamuk Sebagai Vektor)
7. Penyakit Menular (Studi Kasus Infeksi dan Virus)
8. Biologi Molekuler di Dunia Kesehatan
9. Pengendalian Vektor

Untuk komunikasi bisa menghubungi lewat email di :

soraya.genesismedicare@gmail.com.

BAB 13

Defisiensi Respon Imun

Ns. Wiwiek Delvira, S.Kep, M.Kep

A. Pendahuluan

Sistem kekebalan tubuh atau sistem pertahanan tubuh adalah suatu fungsi kompleks yang mempunyai tugas untuk mempertahankan keseimbangan tubuh dari berbagai patogen. Sistem imun merupakan mekanisme pertahanan dalam tubuh yang bekerja secara cepat, spesifik, dan melindungi tubuh sepanjang waktu dari semua jenis patogen atau benda asing yang berpotensi menimbulkan berbagai penyakit pada tubuh (Anasagi, 2019).

Defisiensi respon imun merupakan keadaan di mana terganggunya kemampuan sistem imun tubuh untuk melawan penyakit serta infeksi. Tubuh memerlukan imunitas atau kekebalan agar terhindar dari serangan penyakit yang dapat menghambat fungsi organ tubuh. Apabila sistem imun kurang maksimal atau melemah dalam bekerja, maka akan berpotensi menyebabkan defisiensi respon imun sehingga patogen dapat berkembang dalam tubuh (Luthfianto, et al., 2023).

B. Pengertian Defisiensi Respon Imun

Sistem Imun merupakan sistem dalam tubuh yang bertanggung jawab untuk pertahanan tubuh manusia. Tubuh manusia sangat rentan terhadap agen infeksius dan patogen dari luar tubuh, oleh sebab itu untuk mampu menetralkan agen infeksius tersebut dibutuhkan sistem imun agar tubuh tetap sehat dan tidak terserang penyakit (Anasagi, 2019)

Ketika sistem kekebalan tubuh terganggu, lalu salah satu atau beberapa komponen respon imun mengalami penurunan jumlah dan fungsinya, maka tubuh akan mudah terserang

penyakit dan infeksi, hal tersebut dikenal sebagai defisiensi respon imun atau *Immunodeficiency* (Murphy, 2016).

Defisiensi respon imun merupakan keadaan dimana terganggunya kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk melawan infeksi serta penyakit. Hal ini disebabkan oleh beberapa faktor antara lain faktor genetik, penyakit kronis, atau pengaruh luar seperti obat-obatan atau infeksi tertentu (Abbas & Andrew, 2012).

C. Tujuan Sistem Imun

Sistem imun terdiri dari serangkaian mekanisme efektor yang mampu menghancurkan organisme patogen seperti bakteri, jamur, virus, dan parasit. Sistem imun terdiri dari dua jenis respon: respon imun adaptif yaitu spesifik-antigen dan respon imun bawaan, yang juga disebut respon imun alami. Sistem imun bawaan terdiri dari penghalang fisik, seperti kulit dan selaput lendir, penghalang kimia, yaitu melalui peptida antimikroba dan spesies oksigen reaktif, sel imun bawaan, dan mediator terlarut seperti sistem komplemen, antibodi bawaan, dan sitokin terkait (Antari, 2017).

Tujuan utama sistem imun bawaan adalah (Bellanty, 2013) :

1. Mencegah masuknya patogen ke dalam tubuh melalui penghalang fisik dan kimia;
2. Menghindari penyebaran infeksi melalui sistem komplemen dan faktor humoral lainnya;
3. Menghilangkan patogen melalui mekanisme fagositosis dan sitotoksitas;
4. Mengaktifkan sistem imun adaptif melalui sintesis beberapa sitokin dan pengarahan antigen ke sel T dan sel B.

D. Etiologi Defisiensi Respon Imun

Beberapa penyebab dari immunodefisiensi yang didapat antara lain (Luthfianto, et al., 2023):

1. Penyakit keturunan dan kelainan metabolisme di antaranya:
 - a. Diabetes
 - b. *Down Syndrome*

- c. Gagal ginjal
 - d. Malnutrisi
 - e. Penyakit sel sabit
2. Bahan kimia dan pengobatan yang menekan sistem kekebalan di antaranya:
 - a. Kemoterapi kanker
 - b. Kortikosteroid
 - c. Obat immunosupresan
 - d. Terapi penyinaran
 3. Infeksi virus, bakteri, dan jamur di antaranya:
 - a. Cacar air
 - b. Infeksi sitomegalovirus
 - c. Campak Jerman (rubella kongenital)
 - d. Infeksi HIV (AIDS)
 - e. Mononukleosis infeksius
 - f. Campak
 - g. Infeksi bakteri yang berat
 - h. Infeksi jamur yang berat
 4. Penyakit darah dan kanker di antaranya:
 - a. Agranulositosis
 - b. Semua jenis kanker
 - c. Anemia aplastik
 - d. Histiositosis
 - e. Leukemia
 - f. Limfoma
 - g. Mielofibrosis
 - h. Mieloma
 5. Pembedahan dan trauma di antaranya:
 - a. Luka bakar
 - b. Pengangkatan limpa
 6. Kondisi atau penyakit lainnya seperti :
 - a. Sirosis karena alkohol
 - b. Hepatitis kronis
 - c. Penuaan yang normal
 - d. Sarkoidosis
 - e. Lupus eritematosus sistemik

E. Manifestasi Klinis Defisiensi Respon Imun

Secara umum, gejala klinis yang menonjol pada *Imunodeficiency* merupakan infeksi berulang serta berkepanjangan atau oportunistik atau infeksi yang tidak umum yang tidak memberikan respon yang adekuat terhadap terapi antibiotik dan antimikroba (Carlberg & Velleur, 2022).

Secara khusus, tanda dan gejala penyakit *Imunodeficiency* berbeda-beda tergantung pada jenisnya dan individu. Tanda dan gejala *Imunodeficiency* antara lain (Fauziah, et al., 2023) :

1. Pneumonia, bronkitis, infeksi sinus, infeksi telinga, meningitis, atau infeksi kulit yang berulang.
2. Infeksi darah.
3. Peradangan dan infeksi organ dalam.
4. Kelainan darah, seperti jumlah trombosit yang rendah atau anemia.
5. Masalah pencernaan seperti kram, kehilangan nafsu makan, mual, dan diare.
6. Pertumbuhan serta perkembangan yang lambat atau tertunda.
7. Gangguan autoimun, seperti lupus, rheumatoid arthritis, sindroma steve jhonson, serta diabetes tipe 1.

F. Pemeriksaan Penunjang Defisiensi Respon Imun

Pemeriksaan penunjang adalah pemeriksaan yang paling penting untuk mengetahui gangguan defisiensi respon imun. Karena banyaknya pemeriksaan yang harus dilakukan sesuai dengan kelainan klinis dan mekanisme dasarnya, maka pada tahap pertama yang dapat dilakukan pemeriksaan penyaring dahulu, yaitu (Luthfianto, et al., 2023) :

1. Pemeriksaan darah tepi
 - a. Hemoglobin (sel darah merah)
 - b. Leukosit (sel darah putih) total
 - c. Hitung jenis leukosit (presentase)
 - d. Morfologi limfosit
 - e. Hitung trombosit
2. Pemeriksaan imunoglobulin kuantitatif (IgG, IgA, IgM, IgE)
3. Kadar antibodi terhadap imunisasi sebelumnya (fungsi IgG)

- a. Titer antibodi Tetanus, Difteri
- b. Titer antibodi H.influenzae
4. Penilaian komplemen (komplemen hemolisis total = CH50)
5. Evaluasi Infeksi (Laju endap darah atau CRP, kultur dan pencitraan yang sesuai)

G. Klasifikasi Defisiensi Respon Imun

Immunodeficiency dapat diklasifikasikan menjadi dua jenis, yaitu (Akib, Munasir, & Kurniati, 2008) :

1. *Immunodeficiency Primer*

Gangguan *immunodefisiensi* primer merujuk beragam gangguan yang ditandai dengan berkurangnya atau tidak adanya salah satu atau lebih komponen dari sistem kekebalan tubuh. *Immunodeficiency* primer disebabkan oleh adanya mutasi gen (faktor genetik), oleh sebab itu dapat diturunkan oleh orang tua ke anaknya (Luthfianto, et al., 2023).

Immunodeficiency jenis ini juga dibawa oleh penderitanya sejak lahir. Mutasi gen yang terjadi bukanlah pada semua gen, namun pada gen tertentu yang berfungsi dalam respon imun, di antaranya berdampak pada sel limfosit T, B dan juga pada respon imun non spesifik. Beberapa sindroma yang terjadi dapat menyebabkan ketidaknyamanan bahkan dapat mengancam jiwa penderitanya (Abbas & Andrew, 2012).

Gangguan *Immunodeficiency* primer diantaranya yaitu (Luthfianto, et al., 2023) :

a. *Severe combined immunodeficiency* (SCID)

Gangguan ini adalah kelainan respon imun yang disebabkan kegagalan dalam pembentukan limfosit T dan limfosit B yang fungsional. Dengan adanya kegagalan tersebut, penderita akan memiliki respon imun yang sangat lemah untuk melawan infeksi patogen. Bayi yang mengalami SCID umumnya mengalami kandidiasis oral, diaper rash, dan kegagalan berkembang.

b. *Bruton's Agammaglobulinemia*

Gangguan yang ditandai kegagalan prekursor limfosit B karena cacat pada gen kromosom X. Kelainan ini merupakan akibat dari kegagalan pembentukan antibodi. Kegagalan tersebut disebabkan oleh adanya mutasi gen *BTK* yang berfungsi untuk membentuk antibodi.

Penderita *agammaglobulinemia* dapat diketahui pada usia awal. Ketika antibodi bawaan dari ibu sudah berkurang, seharusnya dapat tergantikan oleh antibodinya sendiri, namun dengan gangguan ini pembentukan antibodi baru sangat sedikit sehingga penderita tidak mampu melawan infeksi patogen.

c. Defisiensi IgA (imunoglobulin)

Imunoglobulin ditemukan terutama di air liur dan cairan tubuh lain sebagai perlindungan pertama tubuh. Penyebabnya genetik maupun infeksi toksoplasma, virus cacar, dan virus lainnya. Orang yang kekurangan IgA cenderung memiliki alergi atau mengalami pilek dan infeksi pernapasan lain walaupun tidak parah.

d. Netropenia (*Kostmann Syndrome*)

Gangguan ini disebabkan kurangnya jumlah netrofil dalam tubuh. Netrofil adalah salah satu sel penyusun respon imun non spesifik. Penderita penyakit ini dapat mengalami hepatitis C, malaria, sepsis, dan lain-lain.

e. Granulomatos kronis (CGD)

Penyakit Immunodeficiency yang diwariskan sehingga penderitanya rentan terhadap infeksi bakteri atau jamur tertentu. Penderitanya tidak dapat melawan infeksi kuman yang umumnya ringan pada orang normal.

f. Sindroma DiGeorge (thymus displasia)

Sindrom cacat lahir dengan penderita anak-anak yang lahir tanpa kelenjar timus. Tanda sindroma ini antara lain menurunnya level sel T, tetanus, dan cacat

jantung bawaan. Telinga, wajah, mulut dan wajah dapat menjadi abnormal.

g. Sindroma Chediak-Higashi

Gangguan ini ditandai dengan ketidakmampuan neutrofil untuk berfungsi sebagai fagosit secara normal.

h. *Hyper IgM syndrome*

Penyakit ini ditandai dengan produksi IgM tetapi defisiensi IgA dan IgE. Akibatnya terjadi cacat pada respon imun sel T helper dan maturasi sel B dalam sekresi imunoglobulin terhambat.

i. *Wiskott-Aldrich Syndrome*

Penyakit yang terkait dengan kromosom X ditandai dengan trombositopenia, eksema, dan rentan infeksi sehingga menyebabkan kematian dini.

2. *Immunodeficiency Sekunder*

Berbeda dengan *Immunodeficiency* primer yang disebabkan oleh faktor genetik seperti mutasi gen atau ketiadaan gen tertentu yang berhubungan dengan respon imun, maka *Immunodeficiency* sekunder disebabkan oleh faktor luar atau eksternal tubuh dan lingkungan seperti infeksi virus, malnutrisi, kemoterapi, penggunaan obat-obatan dan yang lainnya. Penyebab yang lain termasuk akibat luka, kurang gizi atau masalah medis lain. Maka dari itu *Immunodeficiency* sekunder tidak akan diturunkan orang tua ke anaknya (Carlberg & Velleur, 2022).

a. *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS)

HIV (*human immunodeficiency virus*) adalah penyakit umum yang terus menghancurkan sistem kekebalan tubuh penderitanya. Penyebabnya adalah virus HIV yang mematikan beberapa jenis limfosit yang disebut sel *T-helper*. Sel *T-helper* sangat berperan dalam respon imun dan merupakan komponen respon imun spesifik. Jika sel *T-helper* berkurang maka respon imun juga semakin melemah.

Pada awal infeksi, penderita akan mengalami gejala seperti flu, gejala ini sangatlah umum sehingga tidak dapat dijadikan patokan sebagai gejala khas untuk infeksi HIV. Pada awal terjadinya infeksi jumlah sel *T-helper* memang menurun, namun dapat meningkat kembali. Setelah 6 minggu terinfeksi, sel *T-helper* semakin lama semakin menurun. Periode dengan fase asimptomatik (tidak tampak gejala) dapat berjalan hingga 10 tahun. Setelah itu penderita akan mendapati gejala seperti mudah sakit akibat jumlah sel *T-helper* yang semakin rendah. Jika sel tersebut mencapai kurang dari 200 sel/ml darah, maka pasien sudah masuk ke tahap AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*).

Pada tahap AIDS, penderita akan mudah terkena infeksi oportunistik (infeksi penyerta) selain infeksi HIV yang telah dideritanya. Pada tahap ini pula gejala infeksi penyerta sangat terlihat dan dapat mengancam kualitas hidup penderitanya. Infeksi penyerta yang biasanya terjadi pada penderita HIV/AIDS antara lain adalah Hepatitis C, Hepatitis B, tuberkolosis, kandidiasis, dan lainnya. Penyakit tersebut merupakan infeksi penyerta yang jalur masuk virusnya melalui darah, oleh karena lemahnya respon imun penderita, tubuh tidak dapat melawan virus yang masuk.

Virus HIV dapat menular dari hubungan seksual tanpa pengaman, dari ibu ke anak yang ada dalam kandungannya melalui kehamilan, jalan lahir, serta proses menyusui, penggunaan jarum suntik bergantian. Tranfusi darah yang terkontaminasi, serta transplantasi organ dan jaringan. HIV juga beresiko tinggi pada tenaga kesehatan yang merawat pasien HIV. Virus HIV sendiri tidak dapat ditularkan melalui gigitan serangga, penggunaan toilet umum bersama, berciuman, bersentuhan maupun penggunaan alat makan bersama.

Pengobatan penderita HIV yang ada sekarang lebih dengan tujuan untuk menekankan perkembangan virus

sehingga sel *T-helper* tidak berkurang secara drastis. Pengobatan yang diberikan disebut dengan obat antiretroviral. Obat tersebut tidak dapat membunuh virus namun dapat menghambat perkembangbiakannya sehingga kualitas hidup penderita dapat meningkat. Oleh karena itu obat tersebut harus dikonsumsi seumur hidup (Anderson & Wadee, 2012).

b. Kanker

Pasien dengan kanker yang menyebar luas umumnya mudah terinfeksi mikroorganisme. Tumor bone marrow dan leukimia yang muncul di sumsum tulang belakang dapat mengganggu pertumbuhan limfosit dan leukosit. Tumor juga menghambat fungsi limfosit seperti pada penyakit Hodgkin.

c. Obat-obatan

Beberapa obat menekan sistem kekebalan tubuh, seperti obat kemoterapi yang tidak hanya menyerang sel kanker tetapi juga sel-sel sehat lainnya, termasuk dalam sum-sum tulang belakang dan sistem kekebalan tubuh. Selain itu, gangguan

d. Pengangkatan Lien

Pengangkatan lien sebagai terapi trauma atau kondisi hematologik dapat menyebabkan peningkatan suspekabilitas terhadap infeksi terutama *Streptococcus pneumoniae*.

H. Terapi Immunodeficiency

Terapi pada penderita *Immunodeficiency* sangatlah beragam, hal tersebut disesuaikan oleh keragaman penyebab, mekanisme dasar, dan kelainan klinisnya. Pada dasarnya pengobatan tersebut bersifat suportif, substitusi, imunomodulasi, atau kausal (Paul, 2012).

1. Pengobatan Suportif

Pengobatan tersebut meliputi perbaikan keadaan umum dengan memenuhi kebutuhan gizi dan kalori, menjaga keseimbangan cairan, elektrolit dan asam-basa, kebutuhan oksigen, serta melakukan usaha pencegahan infeksi

2. Pengobatan Substitusi

Pengobatan tersebut dilakukan terhadap defisiensi komponen imun, misalnya dengan memberikan eritrosit, leukosit, plasma beku, enzim, serum hipergamaglobulin, gamaglobulin, serta imunoglobulin spesifik. Kebutuhan tersebut diberikan untuk kurun waktu tertentu atau selamanya, sesuai dengan kondisi klinisnya.

3. Pengobatan Imunomodulasi

Pengobatan tersebut masih diperdebatkan antara memberikan manfaat ataupun menghasilkan hasil yang kontroversial. Obat yang diberikan antara lain adalah faktor tertentu dalam darah atau produk darah serta bahan sintesis seperti inosiplex dan levamisol.

4. Terapi Kausal

Terapi kausal merupakan usaha untuk mengatasi dan mengobati penyebab defisiensi imun, terutama pada defisiensi imun sekunder yang diakibatkan oleh paparan infeksi luar. Pada defisiensi imun sekunder, terapi kausal yang diberikan antaranya adalah pengobatan infeksi, suplemen gizi, serta pengobatan keganasan (kemoterapi). Sedangkan defisiensi imun primer yang diakibatkan oleh faktor genetik hanya dapat diobati dengan transplantasi (timus, hati, sumsum tulang) atau rekayasa genetik.

I. Dampak *Immunodeficiency* Terhadap Tubuh

Respon imun bawaan merupakan garis pertahanan pertama terhadap organisme yang berpotensi menyerang pertahanan tubuh. Pengenalan yang baik terhadap ancaman dan induksi gangguan dari kaskade inflamasi merupakan langkah-langkah penting dalam mengeliminasi organisme patogen dari sistem. Kegagalan sistem bawaan untuk mengidentifikasi patogen akan berdampak menunda induksi respon imun dan dapat memperburuk hasil infeksi. Banyak sel dan protein yang terlibat dalam respon imun bawaan termasuk diantaranya fagosit (neutrofil dan makrofag), sel dendritik dan protein komplemen. Fagosit terutama bertanggung jawab untuk proses fagositosis, sebuah proses di mana sel menelan dan

menghilangkan patogen yang menyerang tubuh. Protein komplemen berfungsi untuk mengidentifikasi dan mengopsonisasi (mantel) antigen asing membuat mereka rentan terhadap fagositosis (Murphy, 2016).

Cacat dalam pengembangan dan fungsi dari setiap unsur-unsur kekebalan bawaan dapat menyebabkan *Immunodeficiency* primer dan kata lain gangguan *Immunodeficiency* primer akan berdampak pada kurang adekuatnya sel tubuh membentuk pertahanan untuk mengikat patogen. Kegagalan ini pada umumnya disebabkan oleh karena mutasi gen atau faktor biokimia lain seperti enzim (Fauziah, et al., 2023).

Sedangkan imunodefisiensi sekunder akan berdampak yaitu semakin menurunnya respon kekebalan tubuh manusia dimana individu tersebut akan mudah sekali mengalami infeksi oportunistik (infeksi penyerta) sehingga kualitas hidup individu tersebut akan semakin menurun (Akib, Munasir, & Kurniati, 2008).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, & Andrew. (2012). *Cellular and Molecular Immunobiology*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Akib, A. A., Munasir, Z., & Kurniati, N. (2008). *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. Jakarta: Balai Penerbit IDAI.
- Anasagi, S. A. (2019). *Bahan Ajar Teknologi Bank Darah (TBD): Immunologi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Anderson, & Wade. (2012). *Innate Immunity CME*. Vol. 30 No. 8. 273p.
- Antari. (2017). *Imunologi Dasar*. Yogyakarta: Deepublish.
- Bellanty. (2013). *Immunology*. Springer Science & Business Media.
- Carlberg, & Velleur. (2022). *Molecular Immunology*. Switzerland: Springer.
- Fauziah, P. N., Mainassy, M. C., Ode, I., Affandi, R. I., Cesa, F. Y., Umar, F., et al. (2023). *Imunologi*. Bandung: Widina Bhakti Persada.
- Luthfianto, D., Indriputri, C., Purwoto, A., Ambawarwati, R., Padoli, Faizal, I. A., et al. (2023). *Buku Ajar Immunologi*. Pangkalpinang: Science Tehcno Direct.
- Murphy, K. (2016). *Janeway's Immunobiology, 9th Edition*. London: Garland Science.
- Paul. (2012). *Fundamental immunology*. Lippincott Williams & Wilkins.

BIODATA PENULIS



Ns. Wiwiek Delvira, S.Kep, M.Kep lahir di Simabur, pada 08 Oktober 1974. Menyelesaikan pendidikan S1 Kep.+Ners di Fakultas Kedokteran Unand tahun 2003 dan S2 di Fakultas Ilmu Keperawatan Unand Tahun 2013. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Kemenkes Poltekkes Riau Jurusan Keperawatan

BAB 14

Mekanisme Patogen Menghindari Sistem Imun

Zahara Fadilla, S.Si.,M.Si

A. Pendahuluan

Sel-sel dalam tubuh inang yang terlibat di dalam mekanisme imunitas akan mengaktifkan respon kekebalan dengan cara membentuk sistem imun. Sistem imun bekerja dengan berbagai cara yang berbeda, tubuh menyadari saat sistem imun bekerja dengan menimbulkan efek samping yang dapat dilihat atau dirasakan (Sudiono, 2014).

Pertarungan antara inang dan patogen merupakan proses yang dinamis dan rumit. Patogen seperti bakteri, virus, fungi dan parasit harus mampu menghadapi berbagai macam hambatan fisik serta biologis saat memasuki dan menginfeksi tubuh inang. Hambatan-hambatan yang akan dihadapi oleh patogen sebenarnya merupakan bagian dari sistem pertahanan tubuh inang yang bertujuan untuk mencegah dan menghilangkan infeksi yang diakibatkan infeksi patogen (Raymond, 2021).

Hubungan antara inang dan patogen sering menjadi sebuah **perlombaan senjata evolusioner**, sehingga antara inang dan patogen akan terus beradaptasi dan mengembangkan strategi untuk mengungguli satu sama lain. Untuk dapat hidup dan berkembang biak didalam tubuh inang, patogen memiliki beberapa mekanisme yang berbeda (Deitsch et al., 2009).

B. Strategi Patogen Menghindari Sistem Imun

Patogen yang masuk ke dalam tubuh inang akan menghadapi hambatan fisik dan mekanisme sistem imun yang dimiliki oleh inang. Untuk menghindari respon sistem imun

inang, patogen mengembangkan berbagai macam mekanisme respon imun bawaan atau adaptif (Raymond, 2021). Menurut (Raymond, 2021) ada 3 strategi yang digunakan patogen dalam menghindari sistem imun yaitu:

1. Patogen menyembunyikan diri dari respon sel imun inang

Patogen telah mengembangkan berbagai strategi untuk bersembunyi dari sistem imun inang sehingga memungkinkan menghadapi respons imun yang kuat. Dalam hal ini bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dapat membentuk lapisan biofilm yang dapat memberikan perlindungan terhadap sistem imun inang.

2. Patogen menimbulkan gangguan pada sistem imun inang

Mekanisme ini bertujuan untuk melewati pertahanan inang tanpa menyebabkan kerusakan parah, dan memungkinkan patogen menyebar dan tumbuh di dalam inangnya tanpa henti (Raymond, 2021). Parasit protozoa *Cryptosporidium parvum* memiliki kemampuan untuk mengubah ekspresi protein persimpangan integral dan mengganggu integritas fungsi penghalang epitel usus. Sebagai konsekuensinya, hal ini akan meningkatkan kemampuan invasif parasit, sehingga mendukung kolonisasi.

3. Patogen merusak sel ataupun menghancurkan komponen sel imun inang

Lingkungan intraseluler inang akan memberikan tantangan signifikan bagi banyak patogen untuk bertahan hidup. Patogen seperti bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, *Leptospira interrogans*, dan *Vibrio cholerae*, serta virus seperti SARS-CoV-2, telah mengembangkan strategi untuk menghindari sistem imun inang dengan mengeluarkan molekul efektor yang menyebabkan kematian pada sel inang.

Mekanisme yang digunakan oleh patogen untuk menghindari inang bawaan dan respon imun adaptif, serta intervensi terapeutik, mempunyai banyak bentuk. Masing-masing cara menghindari sistem imun ini mendasari

keunggulan evolusioner penting yang digunakan bakteri, jamur, virus, dan parasit untuk menjamin kelangsungan hidup mereka (Raymond, 2021). Mekanisme patogen menghindari diantaranya adalah membuat variasi atau mengganti antigen, merusak antibodi atau hidup dalam sel fagosit;; mengakibatkan imunosupresi respons imun spesifik dan non-spesifik (Raymond, 2021; Sudiono, 2014). Masing-masing patogen seperti virus, bakteri, parasit dan fungi memiliki mekanisme sendiri untuk menghindari sistem imun (Raymond, 2021).

C. Mekanisme Patogen Menghindari Sistem Imun

Masing-masing patogen seperti virus, bakteri, parasit dan fungi memiliki mekanisme sendiri untuk menghindari sistem imun (Raymond, 2021). Mekanisme tersebut antara lain adalah:

1. Variasi Antigen

Variasi antigen didasarkan pada adanya berbagai varian atau serotipe suatu patogen yang berbeda struktur antigen pada permukaannya (Janeway et al., 2001). Mekanisme variasi antigen ini merupakan strategi yang digunakan oleh patogen untuk menghindari sistem imun inang. Hal ini melibatkan perubahan pada protein atau struktur molekuler yang dikenali oleh sistem imun, seperti struktur antigen permukaan sel patogen. Dengan adanya variasi antigen menyebabkan patogen sulit untuk dikenali, diserang atau dihancurkan oleh sistem imun (Deitsch et al., 2009). Hal ini sangat penting bagi patogen ekstraseluler, yang pertahanan utamanya adalah produksi antibodi terhadap struktur permukaannya. Ada tiga cara terjadinya variasi antigenik.

- a. Banyak patogen yang memiliki berbagai tipe antigenik. Bakteri *Streptococcus pneumoniae* yang diketahui memiliki 84 jenis, yang merupakan penyebab penting pneumonia bakterial. Setiap jenis berbeda struktur kapsul polisakaridnya. Tipe-tipe yang berbeda dibedakan berdasarkan uji serologis sehingga sering dikenal sebagai serotipe. Infeksi dengan satu serotipe organisme tersebut

dapat menyebabkan kekebalan tipe spesifik, yang melindungi terhadap infeksi ulang dengan jenis tersebut tetapi tidak dengan serotipe yang berbeda (Janeway et al., 2001)

b. Variasi Antigenik seiring waktu

Beberapa patogen dapat mengalami perubahan struktur antigenik secara bertahap atau mendadak seiring waktu, memungkinkan mereka untuk menghindari respons imun yang telah terbentuk.

Satu jenis virus bertanggung jawab atas sebagian besar infeksi di seluruh dunia dalam hal ini adalah virus influenza. Inang akan secara bertahap mengembangkan kekebalan protektif terhadap jenis virus ini, terutama dengan mengarahkan antibodi penetral terhadap protein permukaan utama virus influenza, yaitu mutasi pada protein permukaan hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) yang diktehui sebagai *antigenic drift* dan *antigenic shift*.

Antigenic drift merupakan Mutasi titik dan bertahap sehingga menyebabkan perubahan pada epitop antigen, mengurangi efektivitas antibodi yang sudah ada. Sedangkan *antigenic shift* merupakan rekombinasi segmen genetik dari berbagai strain virus yang berbeda yang menghasilkan perubahan besar dalam antigen, sering kali menghasilkan pandemi (Balgopal, 2011; Janeway et al., 2001).

c. Variasi Antigen Selama Infeksi

Pada parasit *Plasmodium falciparum*, penyebab malaria, mengekspresikan protein PfEMP1 yang bervariasi pada permukaan sel darah merah yang terinfeksi untuk menghindari deteksi oleh sistem imun. Pada parasit lain *Trypanosoma brucei*, parasit penyebab penyakit tidur, memiliki lebih dari 1.000 gen varian permukaan glikoprotein (VSG) dan dapat bergantian mengekspresikan gen ini untuk menghindari sistem imun inang (Balgopal, 2011; Janeway et al., 2001).

2. Mengganggu Proses Presentasi Antigen

Beberapa jenis virus cytomegalovirus (CMV), dapat mengganggu proses presentasi antigen oleh molekul MHC (Major Histocompatibility Complex) kelas I dan II dengan cara menghambat dan memodifikasi fungsi MHC yang bertanggung jawab dalam mempresentasikan antigen peptida endogen (protein intraseluler virus) kepada sel T sitotoksik (CD8+). Cytomegalovirus (CMV) menghasilkan protein yang dapat menahan dan mengikat molekul MHC kelas I di retikulum endoplasma dengan mengikatnya dan mencegah perakitan yang lengkap sehingga tidak dapat dipindahkan ke permukaan sel.

Beberapa virus dapat memicu ubiquitinasi molekul MHC kelas I, menandainya untuk degradasi oleh proteasom, sehingga jumlah MHC kelas I di permukaan berkurang drastis. Beberapa protein virus dapat memicu ubiquitinasi molekul MHC kelas I, menandainya untuk degradasi oleh proteasom, sehingga jumlah MHC kelas I di permukaan sel berkurang drastis (Alcami & Koszinowski, 2000; Herbert & Panagiotou, 2022).

3. Menghindari Fagositosis

Streptococcus pneumoniae adalah bakteri kokus Gram(+) yang dikelilingi oleh kapsul polisakarida sehingga memungkinkan mikroorganisme menghindari fagositosis, yang menjadi faktor virulensi utama (De Vos et al., 2015; Shen, 2019).

Kapsul polisakarida pada *S. pneumoniae* berfungsi dalam melindungi bakteri dari mekanisme opsonofagositik, yaitu proses patogen akan ditandai (opsonisasi) oleh antibodi atau protein komplemen untuk kemudian ditangkap dan dihancurkan oleh sel fagosit seperti makrofag dan neutrofil. Kapsul polisakarida dapat mengurangi efisiensi opsonisasi, membuat bakteri lebih sulit dikenali dan dimusnahkan oleh sistem imun (Paton & Trappetti, 2019). Variasi pada struktur kapsular juga memungkinkan bakteri

S. Pneumoniae menghindari dari deteksi antibodi spesifik. *S. Pneumonia* memiliki 98 serotipe yang berbeda masing-masing memiliki struktur kapsular yang berbeda sehingga infeksi oleh serotipe yang berbeda dari *S. pneumoniae* dapat menyebabkan penyakit berulang pada individu yang sama (Paton & Trappetti, 2019).

Protein A dan Protein G adalah protein yang diproduksi oleh bakteri *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus* sp yang memiliki kemampuan untuk mengikat imunoglobulin. Mekanisme ini berperan dalam menghambat opsonisasi dan fagositosis sehingga bakteri dapat menghindari dari sistem imun inang (Fishman & Berg, 2019).

4. Menyerang atau Mengganggu Fungsi Sistem Imun

Imunoglobulin A (IgA) memiliki peran penting dalam mempertahankan permukaan mukosa seperti pada saluran pernapasan, gastrointestinal dan genitourinari terhadap serangan mikroorganisme patogen. Permukaan mukosa menjadi lokasi yang paling rentan karena are permukaannya yang luas serta paparan konstan terhadap bahan-bahan yang tertelan dan terhirup (Sousa-Pereira & Woof, 2019).

Beberapa jenis bakteri patogen seperti bakteri *Neisseria gonorrhoeae*, memiliki kemampuan untuk memproduksi enzim yang dapat menghancurkan imunoglobulin IgA, khususnya IgA1 yang terdapat di permukaan mukosa. IgA protease adalah enzim yang diproduksi oleh beberapa bakteri patogen, seperti *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, dan *Streptococcus pneumoniae*. Enzim ini memecah rantai berat IgA1. Pemecahan IgA1 oleh bakteri dapat menghindari dari netralisasi serta penggumpalan yang dimediasi oleh antibodi sehingga memungkinkan patogen untuk tetap melekat pada sel epitel mukosa (Lorenzen et al., 1999; Sousa-Pereira & Woof, 2019).

Pada bakteri bakteri patogen *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pyogenes* dapat memproduksi superantigen berupa protein atau molekul toksin yang memiliki kemampuan untuk

mengikat molekul MHC (*Major Histocompatibility Complex*) kelas II dan TCR (*T-cell Receptor*) sehingga menyebabkan aktivasi sel T secara berlebihan. Akibatnya adalah memicu pelepasan sitokin secara berlebihan dan dapat menyebabkan TSS (*toxic shock syndrome*) (Khan et al., 2023).

5. Mengganggu Jalur Sinyal Sistem Imun

Mimikri molekuler merupakan suatu kesamaan urutan antara peptida mikroorganisme (peptida asing) dan peptida diri (antigen inang) yang memungkinkan patogen meniru epitop diri untuk menghindari sistem kekebalan tubuh dengan mengelabui mekanisme pengenalan imun oleh sel T.

Adanya kesamaan ini menyebabkan sistem imun kesulitan membedakan antara antigen asing dan antigen tubuh sendiri. Patogen yang dapat melakukan mekanisme mimikri molekuler diantaranya adalah Virus Epstein-Barr (EBV), protozoa darah *Trypanosoma cruzi*, bakteri *Helicobacter pylori* dan *Neisseria gonorrhoeae* (Maoz-Segal & Andrade, 2015).

6. Membangun Perlindungan Fisik

Biofilm adalah koloni bakteri yang melekat pada permukaan, dibungkus dalam matriks polimer polisakarida, protein, dan DNA protein yang diproduksi. Biofilm bakteri menyebabkan infeksi persisten karena bakteri lebih resisten terhadap penetrasi antibiotik, disinfektan, dan sistem imun. Jenis bakteri yang dapat membentuk biofilm seperti *Pseudomonas aeruginosa*, bakteri

DAFTAR PUSTAKA

- Alcami, A., & Koszinowski, U. H. (2000). *Viral mechanisms of immune evasion*. 6(September), 365–372.
- Balgopal, M. M. (2011). Antigenic shift and drift. *Nature*, 283(5747), 524–525. <https://doi.org/10.1038/283524b0>
- De Vos, A. F., Dessing, M. C., Lammers, A. J. J., De Porto, A. P. N. A., Florquin, S., De Boer, O. J., De Beer, R., Terpstra, S., Bootsma, H. J., Hermans, P. W., Van Veer, C. T., & Van Poll, T. Der. (2015). The polysaccharide capsule of streptococcus pneumonia partially impedes myd88- Mediated immunity during pneumonia in mice. *PLoS ONE*, 10(2), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118181>
- Deitsch, K. W., Lukehart, S. A., & Stringer, J. R. (2009). Common strategies for antigenic variation by bacterial, fungal and protozoan pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 7(7), 493–503. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2145>
- Fishman, J. B., & Berg, E. A. (2019). Protein A and protein G purification of antibodies. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2019(1), 82–84. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot099143>
- Herbert, J. A., & Panagiotou, S. (2022). *Encyclopedia of Infection and Immunity* (Issue January). Elsevier Inc.
- Janeway, C. J., Travers, P., & Walport, M. (2001). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. Garland Science.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27176/>
- Khan, M. B., Yang, Z. S., Lin, C. Y., Hsu, M. C., Urbina, A. N., Assavalapsakul, W., Wang, W. H., Chen, Y. H., & Wang, S. F. (2023). Dengue overview: An updated systemic review. *Journal of Infection and Public Health*, 16(10), 1625–1642. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.001>
- Lorenzen, D. R., D  x, F., W  lk, U., T  sirpouchtsidis, A., Haas, G., & Meyer, T. F. (1999). Immunoglobulin A1 protease, an exoenzyme of pathogenic Neisseriae, is a potent inducer of proinflammatory cytokines. *Journal of Experimental Medicine*, 190(8), 1049–1058. <https://doi.org/10.1084/jem.190.8.1049>

- Maoz-Segal, R., & Andrade, P. (2015). Molecular Mimicry and Autoimmunity. *Infection and Autoimmunity*, January, 27–44.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63269-2.00054-4>
- Paton, J. C., & Trappetti, C. (2019). Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharide. *Gram-Positive Pathogens*, 304–315.
<https://doi.org/10.1128/9781683670131.ch19>
- Raymond, B. B. A. (2021). Pathogen evasion strategies. *Cellular Microbiology*, 23(5), 2–3.
<https://doi.org/10.1111/cmi.13300>
- Shen, C.-H. (2019). *Diagnostic Molecular Biology*.
- Sousa-Pereira, P. de, & Woof, J. M. (2019). Iga: Structure, function, and developability. *Antibodies*, 8(4).
<https://doi.org/10.3390/antib8040057>
- Sudiono, J. (2014). Sistem kekebalan tubuh. *Penerbit Buku Kedokteran EGC*, January 2014, 1–77.
https://www.researchgate.net/publication/317721579_Sistem_Kekebalan_Tubuh

BIODATA PENULIS



Zahara Fadilla, S.Si.,M.Si., lahir di Tangerang tanggal 23 September 1987. Penulis Telah menyelesaikan studi strata satu di Program Studi Biologi Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta (UIN Jakarta) dan menyelesaikan strata dua di Program Studi Parasitologi dan Entomologi Kesehatan Intitut Pertanian Bogor (IPB). Saat ini penulis mengajar pada Prodi DIV Teknologi Laboratorium Medis (TLM).(azzahrafa09@gmail.com)

BAB 15

Radikal Bebas

Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si.

A. Pendahuluan

Radikal bebas merupakan molekul yang mempunyai sekelompok atom dengan elektron yang tidak berpasangan. Radikal bebas merupakan bentuk radikal yang sangat reaktif dan mempunyai waktu paruh sangat pendek. Jika radikal bebas tidak diinaktivasi, maka reaktivitasnya dapat merusak seluruh tipe makromolekul seluler termasuk karbohidrat, protein, lipid dan asam nukleat.

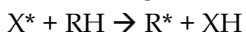
Molekul yang kehilangan pasangan akan menjadi tidak stabil dan radikal, supaya stabil molekul tersebut akan berusaha mencari pasangan elektron dengan cara merebut elektron dari molekul lain dengan cara membabi buta. Sehingga biasa dikenal dengan radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS). Tipe radikal bebas merupakan turunan oksigen reaktif yang sangat signifikan dalam tubuh. Oksigen reaktif ini mencakup superoksida (O_2^-), hidroksil (OH), peroksil (ROO^-), hidrogen peroksida (H_2O_2), singlet oksigen (O_2), oksida nitrit (NO^-), peroksinitrit ($ONOO^-$) dan asam hipoklorit ($HOCl$).

B. Mekanisme Kerja

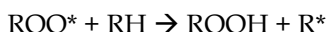
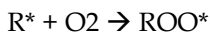
Mekanisme terbentuknya radikal bebas dapat dimulai oleh banyak hal, ada yang bersifat endogen dan ada yang bersifat eksogen. Reaksi selanjutnya yaitu peroksidasi lipid membran dan sitosol yang mengakibatkan terjadinya serangkaian reduksi asam lemak sehingga terjadi kerusakan membran dan organel sel.

Proses terbentuknya radikal bebas secara keseluruhan dapat dibagi menjadi beberapa bagian berikut :

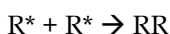
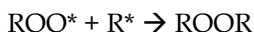
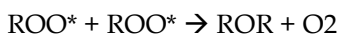
1. Inisiasi



2. Propagasi



3. Terminasi



Dalam kimia organik, peroksida merupakan suatu gugus fungsional dari sebuah molekul organik yang mengandung ikatan tunggal oksigen-oksigen (R-O-O-R'). Jika salah satu dari R atau R' merupakan atom hidrogen, maka senyawa itu disebut hidroperoksida (R-O-O-H). karena prekursor molekuler dari proses inisiasi merupakan produk hidroksiperoksida (ROOH), peroksidasi lipid merupakan reaksi berantai yang sangat berpotensi memiliki efek menghancurkan. Untuk mengontrol dan mengurangi peroksidasi lipid, digunakan senyawa yang bersifat antioksidan.

Beberapa sumber pemicu radikal bebas yaitu sebagai berikut :

1. Radikal bebas internal

Radikal bebas internal berasal dari oksigen yang kita hirup. Oksigen yang bisa kita hirup merupakan penopang utama kehidupan karena menghasilkan banyak energi namun hasil samping dari reaksi pembentukan energi tersebut akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS).

Metabolisme aerobik yang merupakan proses penting dalam kehidupan organisme selalu diikuti oleh terbentuknya radikal bebas. Radikal bebas terbentuk saat proses sintesis energi oleh mitokondria atau proses detoksifikasi yang melibatkan enzim sitokrom p-450 di hati. Proses metabolisme terjadi karena teroksidasinya zat-zat makanan yang dikonversi menjadi senyawa energi (adenosin tripospat) dengan bantuan oksigen. Dalam proses

oksidasi terbentuk juga radikal bebas (ROS) yaitu anion superoksida dan hidroksil radikal.

2. Radikal bebas eksternal

Sumber radikal bebas eksternal dapat berasal dari polusi udara, alkohol, rokok, radiasi sinar ultraviolet, obat-obatan tertentu seperti anestesi, pestisida, sinar X dan kemoterapi. Radikal bebas juga dihasilkan dari proses pengolahan makanan yang berlebihan. Beberapa cara pengolahan makanan yang akrab dengan kehidupan sehari-hari yaitu dengan menggoreng, membakar atau memanggang. Proses pengolahan makanan tersebut menggunakan suhu yang terlalu tinggi terutama makanan hewani yang berkadar protein dan lemak tinggi sebaiknya tidak sering dilakukan karena menimbulkan dampak terbentuknya radikal bebas.

Minyak goreng yang dipakai berkali-kali sampai berwarna coklat kehitaman dan berbau tengik dapat menjadi penyebab timbulnya radikal bebas pada makanan yang digoreng. Minyak goreng yang sudah rusak tersebut tidak layak dipakai lagi karena dapat melepaskan senyawa peroksida dan epoksida yang bersifat karsinogenik. Zat pengawet makanan seperti formaldehid/formalin pada baso atau tahu, zat warna tekstil seperti *methanyl yellow* pada kerupuk, serta rhodamin pada sirup ternyata dapat merangsang terbentuknya radikal bebas.

Jika suatu tempat terjadi reaksi oksidasi dimana reaksi tersebut menghasilkan hasil samping berupa radikal bebas ($\cdot\text{OH}$) maka tanpa adanya antioksidan radikal bebas tersebut akan menyerang molekul lain di sekitarnya. Hasil reaksi akan menghasilkan radikal bebas lain. Akhirnya akan terbentuk reaksi berantai yang sangat membahayakan. Berbeda halnya bila terdapat antioksidan, radikal bebas akan segera bereaksi dengan antioksidan membentuk molekul yang stabil dan tidak berbahaya. Reaksipun akan berhenti sampai disini.

Reaksi tanpa adanya antioksidan :

Reaktan $\rightarrow$ Produk + -OH

-OH + (DNA, protein, lipid) $\rightarrow$ Produk + Radikal bebas lain
Radikal bebas yang lain akan memulai reaksi yang sama dengan molekul yang ada di sekitarnya.

Reaksi dengan adanya antioksidan :

Reaktan $\rightarrow$ Produk + -OH

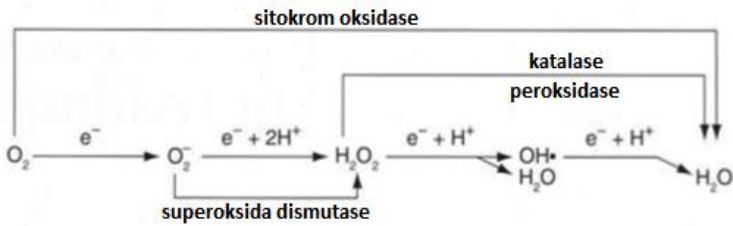
-OH + antioksidan $\rightarrow$ Produk yang stabil

Antioksidan cenderung bereaksi dengan radikal bebas terlebih dahulu dibandingkan dengan molekul lain karena antioksidan bersifat sangat mudah teroksidasi atau bersifat reduktor kuat dibandingkan dengan molekul lain. Jadi keefektifan antioksidan bergantung dari seberapa kuat daya oksidannya dibandingkan dengan molekul lain. Semakin mudah teroksidasi, maka semakin efektif antioksidan tersebut.

Radikal bebas memiliki peranan penting dalam metabolisme aerob. Organisme aerob secara normal terus-menerus menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) sebagai produk sampingan dari metabolisme aerob yang dapat berperan dalam berbagai proses alami di dalam tubuh. Derivat oksigen dalam keadaan normal akan dinetralkan oleh pertahanan antioksidan enzim (superoksida dismutase, katalase, glutathion peroksidase) dan antioksidan nonenzim (vitamin C, vitamin E, glutathion). Keseimbangan ini memungkinkan ROS menjalankan fungsinya dalam metabolisme normal dan mengurangi kerusakan oksidatif yang dapat ditimbulkan.

Produksi ROS dalam keadaan tertentu dapat melebihi kemampuan alami netralisasi ROS oleh sistem antioksidan. Ketidakseimbangan ini disebut dengan stress oksidatif yang dapat menghasilkan kerusakan oksidatif di tingkat sel. ROS terbukti terlibat dalam berbagai proses patologis seperti kanker, inflamasi dan degenerasi. Kerusakan oksidatif juga berperan penting dalam oftalmologi terutama pada penyakit degenerasi retina.

Pembentukan radikal bebas dalam tubuh merupakan proses berkelanjutan dan tidak dapat dihindari. Radikal bebas sebagian besar terbentuk saat metabolisme dan produksi energi berupa ROS. *Reactive Oxygen Species* merupakan molekul yang berukuran sangat kecil dan bersifat sangat reaktif karena memiliki elektron yang tidak berpasangan. Istilah ROS tidak terbatas hanya mengacu kepada oksigen radikal tetapi kepada oksigen nonradikal.



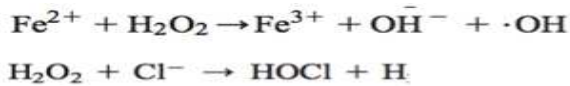
Gambar 1. Pembentukan ROS dan Peranan Enzim Antioksidan

Tiga jenis ROS yang merupakan oksidan utama yaitu superoksida ($O_2\bullet$), hidrogen peroksida (H_2O_2), dan *hydroxyl radical* ($OH\bullet$). Superoksida dihasilkan dengan menambahkan 1 molekul elektron kepada molekul oksigen. Proses ini dimediasi oleh enzim oksidase di membran dan organel-organel sel, terutama di mitokondria. Elektron dalam keadaan normal digunakan untuk mereduksi oksigen menjadi air saat proses transpor elektron di mitokondria, tetapi sekitar 1-3% dari keseluruhan elektron tersebut mengalami kebocoran dan terbentuklah superoksida. Superoksida diubah menjadi hidrogen peroksida dengan bantuan superoksida dismutase.

Hidrogen peroksida bersifat lebih stabil daripada superoksida. Hidrogen peroksida di dalam sel akan mengalami 3 proses, yaitu 1) dinetralkan oleh katalase dan glutathion peroksidase; 2) membentuk radikal bebas yang lebih reaktif, yaitu *hydroxyl radical* melalui reaksi Fenton dengan menggunakan kofaktor logam zat besi dan tembaga; 3) bereaksi dengan Cl untuk membentuk radikal bebas asam

hipoklorat (HOCl) dengan bantuan *myeloperoxidase* yang berperan dalam fagositosis.

Paparan radiasi ionisasi terhadap suatu organisme dapat memecah ikatan H–O dalam molekul air dan menghasilkan *hydroxyl radical*. *Hydroxyl radical* dapat bereaksi dengan hampir seluruh molekul suatu organisme sehingga bila *hydroxyl radical* terbentuk secara *in vivo*, *hydroxyl radical* akan merusak struktur apapun yang ada di sekitarnya. Efek destruksi *hydroxyl radical* diinisiasi saat *hydroxyl radical* menyerang lipid, protein, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA).



Gambar 2. Reaksi Fenton (atas) dan Pembentukan HOCl (bawah)

3. Radikal Bebas Eksogen

Rokok banyak mengandung radikal bebas seperti superoksida dan *nitric oxide* (NO•). Paparan ozon dapat menyebabkan peroksidasi lipid dan merangsang *myeloperoxidase* sehingga superoksida terbentuk lebih banyak. Radiasi ionisasi dengan keberadaan oksigen dapat mengubah *hydroxyl radical* dan superoksida menjadi hidrogen peroksida. Hidrogen peroksida ini dapat bereaksi dengan logam seperti zat besi dan tembaga melalui reaksi Fenton dan menghasilkan lebih banyak *hydroxyl radical*.

Kegunaan Radikal Bebas

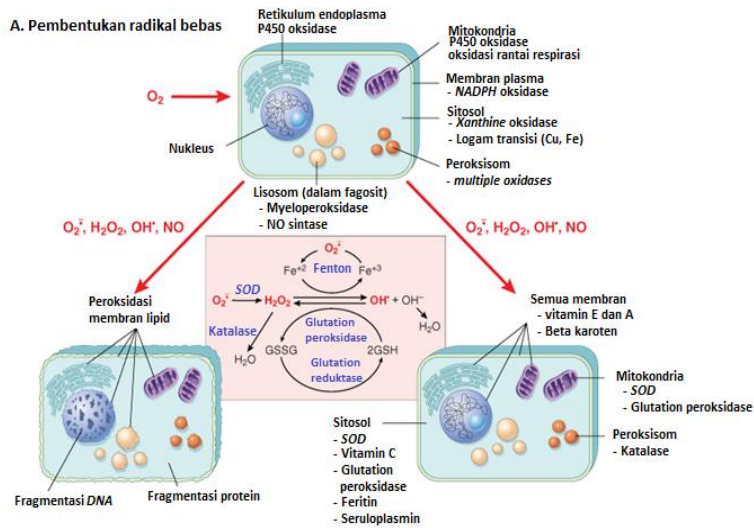
Radikal bebas memiliki peranan penting dalam tubuh kita, yaitu dapat mengatur aliran darah di dalam arteri, merupakan bagian dari sistem imun untuk melawan infeksi dan benda asing, dan dapat digunakan untuk membunuh sel kanker. *Nitric oxide* dibentuk dari asam amino L-arginin oleh sel endotel pembuluh darah, fagosit, dan sel-sel lainnya. *Nitric oxide* yang berada di dalam pembuluh darah berfungsi untuk mengatur tekanan darah, sedangkan *nitric oxide* yang terdapat di dalam fagosit berfungsi untuk membunuh parasit.

Fagositosis merupakan sistem pertahanan penting, terutama dalam infeksi bakteri. Sistem fagositosis terdiri dari sistem yang bergantung dengan oksigen dan sistem yang tidak bergantung kepada oksigen. Sistem yang bergantung kepada oksigen di antaranya adalah myeloperoksidase (*MPO*). Setelah fagositosis terjadi, *NADPH oxidase* yang ada di membran sel leukosit mengubah oksigen di sekitar jaringan menjadi superoksida yang selanjutnya akan diubah mejadi hidrogen peroksida oleh *SOD*. Hydrogen peroksida bersama-sama dengan enzim lisosom dan klorida akan diubah menjadi asam hipoklorat yang akan membunuh bakteri. Sisa peroksida berlebih akan dinetralkan baik oleh katalase maupun glutathion peroksidase.

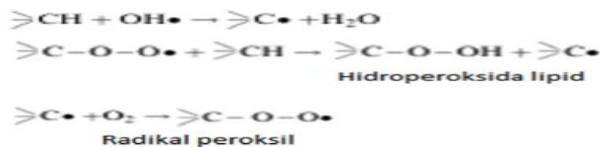
Target Kerusakan Oksidatif di Tingkat Sel

Produksi ROS yang berlebihan akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara sistem antioksidan dan oksidan sehingga timbullah stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan oksidatif sel. Kerusakan sel tersebut terjadi di tingkat molekul lipid, protein, dan DNA.

Hydroxyl radical bereaksi dengan hidrokarbon di membran fosfolipid sel dan menghasilkan radikal bebas baru. Proses ini akan menginisiasi reaksi berantai peroksidase lipid dengan metabolit intermediet berupa peroksil ($\text{ROO}\bullet$). Peroksil akan menyerang kembali membran fosfolipid dan menghasilkan hidroperoksida lipid dan radikal bebas. Radikal bebas ini kembali akan bereaksi dengan oksigen untuk menghasilkan peroksil lagi dan lagi sehingga terciptalah reaksi berantai peroksidasi lipid. Membran fosfolipid tak jenuh sangat rentan terhadap reaksi peroksidasi lipid.



Gambar 3. Pembentukan Radikal Bebas, Kerusakan Sel Oleh Radikal Bebas dan Netralisasi Radikal Bebas



Gambar 4 Kerusakan Oksidatif Lipid Akibat Peroksidasi Lipid

Reactive oxygen species dapat menyebabkan fragmentasi protein secara langsung. Senyawa ini juga dapat bereaksi dengan timin di DNA nukleus dan mitokondria sehingga menyebabkan kerusakan DNA. Kerusakan sel akibat radikal bebas di tingkat molekul ini menjadi dasar dari patogenesis penyakit yang diakibatkan oleh kerusakan oksidatif.

DAFTAR PUSTAKA

- Arnanda, Q.P., dan Nurwada, R.F. (2020). Review Artikel: Penggunaan Radiofarmaka Teknesium-99M dari Senyawa Glutation dan Senyawa Flavonoid Sebagai Deteksi Dini Radikal Bebas Pemicu Kanker. *Farmaka*: 17(2): 236-242.
- Cai, Z., and Yan, L.J. (2013). Protein Oxidative Modification: Beneficial Roles in Disease and Health. *J. Biochem Pharmacol Res.* 1(2): 15-25.
- Duracova, Z. (2014). System Biology of Free Radicals and Antioxidants. In Laher I. Editor: Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants. London: Springer. Pages. 4-10.
- Gupta, R.K., Patel, A.K., Kumari, R., Chaugh, S., Shrivastav, C., Mehra, S., and Sharma, A.N. (2012). Interactions Between Oxidative Stress, Lipid Profile and Antioxidants in Breast Cancer: a Case Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 13(12): 6295-6298.
- Khaira, K. (2010). Menangkal Radikal Bebas dengan Antioksidan. *Jurnal Saintek.* 2(2): 183-187.
- Yuslianti, E.R. (2018). Pengantar Radikal Bebas dan Antioksidan. Yogyakarta: Depublish.

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Sofia Rahmi, S. Farm., M.Si., lahir di Medan, pada 10 Mei 1987 Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, S2 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara dan S3 di Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Institut Kesehatan Deli Husada Deli Tua.

BAB 16

Imunologi Tumor

Luh Ade Wilankrisna, S.Si., M.Ked., Ph.D

A. Pendahuluan

Kanker merupakan masalah kesehatan utama di seluruh dunia dan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada anak-anak dan juga orang dewasa. Kematian akibat tumor ganas karena pertumbuhan yang tidak terkendali di dalam jaringan normal, sehingga menyebabkan kerusakan dan gangguan fungsional. Fenotipe keganasan dari kanker mencerminkan cacat dalam regulasi proliferasi sel, resistensi sel tumor terhadap apoptosis, kemampuan sel tumor untuk menginvasi jaringan inang dan bermetastasis ke tempat yang jauh, dan penghindaran tumor terhadap mekanisme pertahanan kekebalan sel inang. Karakteristik antigen dan respons imun terhadap tumor sangat penting untuk memahami imunitas tumor dan untuk pengembangan strategi imunoterapi kanker.

B. Konsep Imunologi Tumor

1. Antigen tumor

Adanya imunitas anti-tumor spesifik menyiratkan bahwa tumor harus mengekspresikan antigen yang dikenali sebagai benda asing oleh inang. Klasifikasi antigen tumor yang paling awal didasarkan pada pola ekspresinya. Antigen yang diekspresikan pada sel tumor, tetapi tidak pada sel normal disebut **antigen spesifik tumor** (*Tumor Specific Antigen*). Antigen tumor yang juga diekspresikan pada sel normal disebut **antigen terkait tumor** (*Tumor Associated Antigen*); dalam banyak kasus, antigen ini adalah

konstituen seluler normal yang ekspresinya menyimpang (Abbas, K., *et al.*, 2014). Klasifikasi modern antigen tumor didasarkan pada struktur molekul dan sumber antigen yang diekspresikan oleh sel tumor sehingga merangsang respons sel T pada inangnya dijabarkan seperti pada tabel 1 berikut ini,

Tabel 1. Antigen Tumor

Tipe antigen	Contoh antigen tumor pada manusia
Produk onkogen yang bermutasi, <i>tumor suppressor genes</i>	Produk onkogen: Mutasi ras (~10% karsinoma); Produk p210 dari penataan ulang Bcr/Abl; CML produk <i>tumor suppressor genes</i> ; p53 yang bermutasi (terdapat pada ~ 50% tumor manusia)
Produk onkogen yang tidak bermutasi tetapi diekspresikan secara berlebihan	HER2/Neu (kanker payudara dan karsinoma lainnya)
Bentuk mutasi gen seluler yang tidak terlibat dalam pembentukan tumor	Berbagai protein yang bermutasi pada melanoma yang dikenali oleh CTL
Produk gen yang tidak aktif di sebagian besar jaringan normal	Antigen kanker diekspresikan dalam melanoma dan karsinoma lainnya; diekspresikan terutama di testis dan plasenta
Tidak ada protein onkogenik yang diekspresikan secara berlebihan dalam sel tumor (normal)	Tirosinase, gp100, MART pada melanoma (diekspresikan dalam melanosit)
Produk dari virus onkogenik	Protein Papillomavirus E6 dan E7 (karsinoma serviks) Protein EBNA-1 EBV (limfoma terkait EBV, karsinoma nasofaring)
Antigen onkofetal	Antigen karsinoembrionik pada berbagai macam tumor, diekspresikan di hati dan jaringan lain selama peradangan α -Fetoprotein
Glikolipid dan glikoprotein	GM2, GD2 pada melanoma
Antigen diferensiasi yang terdapat di jaringan asal	Antigen spesifik prostat pada karsinoma prostat CD20 pada limfoma sel B

a. Produk gen yang bermutasi

Onkogen dan *tumor suppressor genes* yang bermutasi menghasilkan protein yang berbeda dari protein seluler normal, dan oleh karena itu, dapat menginduksi respons imun. Sel tumor dapat mengekspresikan gen yang dihasilkan oleh mutasi titik, penghapusan, translokasi kromosom, atau insersi gen virus yang memengaruhi proto-onkogen seluler atau *tumor suppressor genes*. Produk dari onkogen mutan dan *tumor suppressor genes* ini adalah protein sitosol yang terdegradasi dalam proteasom dan dapat dipresentasikan pada molekul MHC kelas I dalam sel tumor. Protein-protein ini dapat memasuki jalur presentasi antigen MHC kelas I dan kelas II pada sel dendritik yang telah memfagosit badan apoptosis sel tumor (Dunn, *et.al.*, 2004).

Antigen tumor dapat diproduksi oleh gen yang bermutasi secara acak. Antigen tumor yang ditentukan melalui transplantasi tumor, dengan induksi karsinogen pada hewan, disebut **antigen transplantasi spesifik tumor**. Antigen ini sangat beragam karena karsinogen yang menginduksi tumor dapat secara acak memutasi gen inang mana pun, dan jalur penyaji antigen MHC kelas I dapat menampilkan peptida dari protein sitosol yang bermutasi pada setiap tumor (Dunn, *et.al.*, 2004).

b. Protein seluler yang diekspresikan secara tidak normal tetapi tidak bermutasi

Antigen tumor yang menimbulkan respons imun merupakan protein seluler normal yang diekspresikan secara tidak normal dalam sel tumor. Antigen semacam itu telah diidentifikasi pada tumor manusia, seperti melanoma, dengan kloning molekuler antigen yang dikenali oleh sel T dan antibodi dari pasien pembawa tumor. Beberapa antigen tumor adalah protein yang tidak bermutasi yang diproduksi pada tingkat rendah

dalam sel normal dan diekspresikan secara berlebihan dalam sel tumor (Bekele, D., 2022).

Antigen kanker adalah protein yang diekspresikan dalam gamet dan trofoblas serta pada berbagai jenis kanker, tetapi tidak dalam jaringan somatik normal. Antigen kanker/testis pertama diidentifikasi dengan mengkloning gen dari melanoma manusia yang mengkodekan antigen protein seluler yang dikenali oleh klon CTL (*Cytotoxic T-lymphocytes*) spesifik melanoma yang berasal dari pasien pembawa melanoma. Ini disebut protein MAGE (*Melanoma Antigen Gene*), dan kemudian diekspresikan dalam tumor lain selain melanoma, termasuk karsinoma kandung kemih, payudara, kulit, paru-paru, dan prostat dan beberapa sarkoma, serta dalam testis normal (Sengupta, *et.al.*, 2010).

c. Antigen virus onkogenik

Produk virus onkogenik berfungsi sebagai antigen tumor dan memunculkan respons sel T spesifik yang berfungsi untuk membasmi tumor. Virus DNA terlibat dalam perkembangan berbagai tumor pada manusia dan juga hewan coba. Contoh pada manusia termasuk virus Epstein-Barr (EBV), yang dikaitkan dengan limfoma sel B dan karsinoma nasofaring; human papillomavirus (HPV), yang dikaitkan dengan karsinoma serviks uterus, orofaring, dan tempat lainnya; dan Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8), yang dikaitkan dengan tumor vaskular. Papovavirus, termasuk polyomavirus dan Simian Virus 40 (SV40), dan adenovirus menginduksi tumor ganas pada hewan yang baru lahir atau yang mengalami defisiensi imun. Pada sebagian besar tumor yang diinduksi oleh virus DNA ini, antigen protein yang dikodekan oleh virus ditemukan di dalam nukleus, sitoplasma, atau membran plasma sel tumor. Protein virus yang disintesis secara endogen dapat

diproses dan disajikan oleh molekul MHC pada permukaan sel tumor. Karena peptida virus adalah antigen asing, tumor yang disebabkan oleh virus DNA adalah salah satu tumor yang paling imunogenik (Khong, *et.al.*, 2004).

d. Antigen onkofetal

Antigen onkofetal adalah protein yang diekspresikan pada sel kanker dan pada janin yang sedang berkembang secara normal, tetapi tidak pada jaringan dewasa. Gen yang mengkode protein ini dibungkam selama periode perkembangan dan mengalami penurunan dengan transformasi ganas. Antigen onkofetal diidentifikasi dengan antibodi yang berasal dari spesies lain, dan bertujuan sebagai penanda dalam diagnosis tumor. Namun, ekspresinya pada orang dewasa tidak terbatas pada tumor, tetapi dapat meningkat dalam jaringan dan dalam sirkulasi dengan berbagai kondisi inflamasi. Antigen ditemukan dalam jumlah kecil bahkan dalam jaringan normal. Dua antigen onkofetal yang paling banyak dikarakterisasi secara menyeluruh adalah antigen karsinoembrionik (CEA) dan α -fetoprotein (AFP) (Khong, *et.al.*, 2004).

e. Antigen glikolipid dan glikoprotein yang berubah

Sebagian besar tumor manusia dan hewan coba mengekspresikan kadar yang lebih tinggi dari antigen glikoprotein dan glikolipid permukaan, yang dapat dijadikan sebagai penanda diagnostik dan target terapi. Molekul yang berubah ini termasuk gangliosida, antigen golongan darah, dan musin. Beberapa aspek fenotipe ganas tumor, termasuk invasi jaringan dan perilaku metastasis, dapat mencerminkan perubahan sifat permukaan sel yang diakibatkan oleh sintesis glikolipid dan glikoprotein yang tidak normal. Beberapa antibodi telah dikembangkan pada hewan untuk mengenali gugus karbohidrat atau inti peptida dari molekul-molekul tersebut. Meskipun sebagian

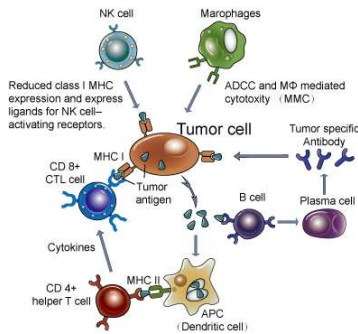
besar epitop yang dikenali oleh antibodi ini tidak secara khusus diekspresikan pada tumor, epitop ini ditemukan lebih banyak pada sel kanker daripada sel normal. Kelas antigen terkait tumor ini merupakan target terapi kanker dengan antibodi spesifik (Bekele, D., 2020).

f. Antigen diferensiasi spesifik jaringan

Tumor dapat mengekspresikan molekul yang biasanya hanya diekspresikan pada sel asal tumor dan bukan pada sel dari jaringan lain. Antigen ini disebut antigen diferensiasi karena spesifik untuk garis keturunan tertentu atau tahap diferensiasi berbagai jenis sel. Pentingnya antigen ini adalah sebagai target potensial untuk imunoterapi dan untuk identifikasi jaringan asal tumor (Bekele, D., 2020).

2. Respons imun terhadap tumor

Respons imun adaptif, terutama yang dimediasi oleh sel T, telah terbukti dapat mengendalikan perkembangan dan progresivitas tumor ganas. Respons imun bawaan dan adaptif dapat dideteksi pada pasien dan hewan percobaan, dan berbagai mekanisme imun dapat membunuh sel tumor secara *in vitro*. Penjelasan yang mungkin tentang bagaimana respons sel T terhadap tumor dimulai dengan antigen sel tumor dicerna oleh APC inang, terutama sel dendritik, kemudian antigen tumor tersebut diproses di dalam APC. Peptida yang berasal dari antigen ini akan terikat pada molekul MHC Kelas I untuk dikenali oleh sel T CD8+. APC mengekspresikan costimulator yang berperan sebagai sinyal yang diperlukan untuk diferensiasi sel T CD8+ menjadi CTL antitumor (Gambar 1) (Bekele, D., 2022).



Gambar 1. Respons imun terhadap tumor

a. Limfosit T

Mekanisme utama perlindungan kekebalan adaptif terhadap tumor adalah pembunuhan sel tumor oleh CTL CD8+. CTL dapat melakukan fungsi pengawasan dengan mengenali dan membunuh sel yang berpotensi ganas dengan mengekspresikan peptida yang berasal dari antigen tumor dan dipresentasikan bersama dengan molekul MHC kelas I. Respons sel T CD8+ yang spesifik untuk antigen tumor memerlukan presentasi silang antigen tumor oleh sel dendritik. Sebagian besar sel tumor tidak berasal dari APC dan oleh karena itu tidak mengekspresikan kostimulator yang diperlukan untuk memulai respons sel T atau molekul MHC kelas II yang diperlukan untuk menstimulasi sel T pembantu, sehingga mendorong terjadinya diferensiasi sel T CD8+. Respons sel T terhadap tumor dimulai dengan antigen sel tumor yang dicerna oleh APC inang, terutama sel dendritik, dan kemudian diproses di dalam APC. Peptida yang berasal dari antigen ini akan terikat pada molekul MHC kelas I untuk dikenali oleh sel T CD8+. APC mengekspresikan kostimulator yang memberikan sinyal yang diperlukan untuk diferensiasi sel T CD8+ menjadi CTL anti tumor (Khong, *et.al.*, 2004).

Sel CD4+ berperan dalam respons imun anti tumor dengan menyediakan sitokin untuk diferensiasi

sel T CD8+ yang naif menjadi CTL efektor dan memori. Selain itu, sel T pembantu yang spesifik untuk antigen tumor dapat mengeluarkan sitokin, seperti TNF dan IFN- γ , yang dapat meningkatkan ekspresi MHC kelas I sel tumor dan sensitivitas terhadap lisis oleh CTL (Khong, *et.al.*, 2004).

b. Antibodi

Inang pembawa tumor dapat menghasilkan antibodi terhadap berbagai antigen tumor. Sebagai contoh, pasien dengan limfoma terkait EBV memiliki antibodi serum terhadap antigen yang dikodekan oleh EBV yang diekspresikan pada permukaan sel limfoma. Antibodi dapat membunuh sel tumor dengan mengaktifkan komplemen atau dengan sitotoksitas yang diperantarai oleh sel yang bergantung pada antibodi, di mana makrofag yang membawa reseptor Fc atau sel NK menjadi perantara eliminasi sel (Samec, *et.al.*, 2020).

c. Sel Pembunuh Alami

Sel NK membunuh banyak jenis sel tumor, terutama sel yang telah mengurangi ekspresi MHC kelas I dan mengekspresikan ligan untuk reseptor pengaktifan sel NK. Pentingnya sel NK dalam imunitas tumor secara *in vivo* masih belum jelas. Dalam beberapa penelitian, tikus yang kekurangan sel T tidak memiliki insiden tumor spontan yang tinggi, dan hal ini disebabkan oleh adanya jumlah sel NK yang normal yang berfungsi sebagai fungsi pengawasan kekebalan tubuh (Samec, *et.al.*, 2020).

d. Makrofag

Makrofag mampu menghambat dan mendorong pertumbuhan dan penyebaran kanker. Makrofag M1 yang teraktivasi secara klasik, diketahui dapat membunuh banyak sel tumor. Mekanisme yang mungkin meliputi pengenalan pola molekuler kerusakan sel tumor oleh TLR makrofag dan reseptor

imun bawaan lainnya, serta aktivasi makrofag oleh IFN- γ yang diproduksi oleh sel T spesifik tumor. Makrofag M1 dapat membunuh sel tumor melalui mekanisme yang sama dengan mekanisme untuk membunuh organisme menular. Makrofag pada tumor berkontribusi pada perkembangan tumor dan memiliki fenotipe M2. Sel-sel ini mengeluarkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), mengubah faktor pertumbuhan- β (TGF- β), dan faktor terlarut lain yang mendorong terjadinya angiogenesis tumor (Seliger, 2015).

3. Menghindari respons kekebalan tubuh oleh tumor

Mekanisme ini secara garis besar dapat dibagi menjadi mekanisme yang bersifat intrinsik pada sel tumor dan mekanisme yang dimediasi oleh sel lain (Gambar. 2). Fokus utama imunologi tumor adalah memahami mekanisme penghindaran kekebalan tumor, dengan adanya intervensi mampu untuk mencegah penghindaran kekebalan akan meningkatkan imunogenisitas tumor dan memaksimalkan respons inang (Seliger, 2015).

a. Lolos dari pengenalan kekebalan tubuh akibat kehilangan ekspresi antigen

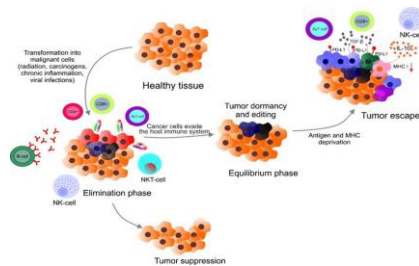
Respons imun terhadap sel tumor memberikan tekanan selektif yang menyebabkan kelangsungan hidup dan pertumbuhan sel tumor dengan imunogenisitas yang berkurang, suatu proses yang disebut sebagai *immunoediting tumor*. Tumor yang berkembang dalam lingkungan sistem kekebalan tubuh yang normal menjadi kurang imunogenik dari waktu ke waktu. Tingkat mitosis sel tumor yang tinggi dan ketidakstabilan genetik, mutasi atau penghapusan pada gen yang mengkode antigen tumor sering terjadi. Jika antigen ini tidak lagi diperlukan untuk pertumbuhan tumor, maka akan memberi keuntungan dalam menghadapi sistem kekebalan tubuh inang. Dengan demikian, *immunoediting tumor* dianggap

mendasari munculnya tumor yang lolos dari pengawasan kekebalan tubuh.

Selain hilangnya antigen spesifik tumor, ekspresi MHC kelas I mengalami penurunan regulasi sehingga tidak dapat dikenali oleh CTL. Berbagai tumor menunjukkan penurunan sintesis molekul MHC kelas I, β 2-mikroglobulin, termasuk transporter yang terkait dengan pemrosesan antigen dan subunit proteasom. Mekanisme ini merupakan adaptasi tumor yang muncul sebagai respons terhadap tekanan seleksi imunitas inang, dan memungkinkan sel tumor untuk menghindari respons imun yang diperantarai oleh sel T (Sengupta, *et.al.*, 2010).

b. Mekanisme penghindaran kekebalan oleh tumor

Sel-sel yang bertransformasi dieliminasi pada fase pertama oleh sistem kekebalan tubuh inang (CD4+, CD8+, sel NK, sel B, sel NK-T, sel T $\gamma\delta$, dll.). Fase ekuilibrium mewakili sel-sel tumor yang masih hidup dalam tahap dormansi. Selama fase kedua, sel-sel tumor mengalami pengeditan. Fase pelarian mewakili populasi sel tumor yang secara imunologis dibentuk dengan mekanisme immunosupresif spesifik, termasuk ekspresi berlebih dari PD-L1, produksi TGF β dan IL-10, dan penurunan tingkat ekspresi MHC-I (Samec, *et.al.*, 2020).



Gambar 2. Mekanisme penghindaran kekebalan oleh tumor
Samec, *et.al.* (2020)

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, K., Lichtman, A.H., Pillai, S. (2014). *Cellular and Molecular Immunology*. New York: Elsevier Health Sciences.
- Bekele, D. (2022). Review on cancer and the immune system. *J Clin Immunol Microbiol*; 3 2);1-6.
- Dunn., G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D. (2004). The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *J. Immunity*; 21;137-48.
- Dunn., G.P., Old, L.J., Schreiber, R.D. (2004). The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*; 22;329-60.
- Khong., H.T., Wang, Q.J., Rosenberg, S.A. (2004). Identification of multiple antigens recognized by tumor-infiltrating lymphocytes from a single patient: tumor escape by antigen loss and loss of MHC expression. *J Immunother*; 27;184-90.
- Samec, M., Liskova, A., Lacková, L., Samson, S., Samson, M., Radovan, Z., Pavol, B., Jan, T., Kwon, K., Peter, S.K. (2020). The role of plant-derived natural substances as immunomodulatory agents in carcinogenesis. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 10.1007/s00432-020-03424-2.
- Seliger, B. (2005). Strategies of tumor immune evasion. *Biodrugs*; 19;347-54.
- Sengupta, N., Macfie, T.S., Macdonald T.T., Pennington, D., Silver, A.R. (2010). Cancer immunoediting and spontaneous tumor regression. *Pathol Res Pract*.206; 1-8.

BIODATA PENULIS



Luh Ade Wilankrisna, S.Si., M.Ked., Ph.D lahir di Probolinggo, pada 19 Januari 1983. Menyelesaikan pendidikan S1 di Jurusan Biologi Fakultas MIPA Institut Teknologi Sepuluh Nopember Surabaya, S2 di Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dan S3 di Graduate School of Medical Science Kumamoto University, Jepang. Penulis adalah peneliti di Institute of Tropical Disease Universitas Airlangga sejak tahun 2010 – 2013. Pada tahun 2013 – sekarang, penulis merupakan Dosen di Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Denpasar.

BAB 17

Vaksin

Aminahtun Latifah, S.Si, M.Si

A. Pendahuluan

Penemuan vaksin yang dimulai sejak akhir abad ke-18 menjadi hasil karya dalam bidang kedokteran atau kesehatan. Dimana vaksin telah menjadi pilar utama dalam upaya pencegahan dan pengendalian penyakit menular. Jenis vaksin yang pertama kali dikembangkan adalah vaksin hidup yang dilemahkan. Vaksin tersebut adalah vaksin small-pox pada manusia dari virus pox hewan. Sejalan dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta penemuan di bidang biologi, membawa dampak pada pembuatan dan pengembangan vaksin yang dilakukan dengan banyak strategi (Khariri, 2022). Vaksinasi tidak dapat disangkal lagi merupakan salah satu alat yang paling efektif untuk mencegah, mengendalikan, dan bahkan membasmi penyakit (Lombard, M.F., 2007) (Heaton, P.M, 2020).

Vaksin merupakan antigen (mikroorganisme) yang diinaktivasi atau dilemahkan yang bila diberikan kepada orang yang sehat untuk menimbulkan antibodi spesifik terhadap mikroorganisme tersebut, sehingga bila kemudian terpapar, akan kebal dan tidak terserang penyakit. Bahan dasar membuat vaksin tentu memerlukan mikroorganisma, baik virus maupun bakteri. Menumbuhkan mikroorganisme memerlukan media tumbuh yang disimpan pada suhu tertentu. Mikroorganisme yang tumbuh kemudian akan dipanen, diinaktivasi, dimurnikan, diformulasi dan kemudian dikemas. Rangkaian proses pembuatan vaksin berada dibawah regulasi cara pembuatan obat yang baik (CPOB) yang juga dikenal sebagai

Good Manufacturing Practice (GMP) sehingga produk akan terjaga dalam kualitas yang baik (<https://www.biofarma.co.id/id/researcher/detail/vaksin>).

B. Manfaat dan Fungsi Vaksin

1. Manfaat Vaksin

Vaksin memiliki peran penting dalam memperkuat sistem kekebalan tubuh manusia. Dengan merangsang produksi antibodi dan sel-sel kekebalan lainnya, vaksin membantu tubuh mengenali dan melawan mikroorganisme penyebab penyakit. Berikut ini adalah beberapa manfaat utama vaksin bagi sistem imunitas:

- a. Pencegahan penyakit menular. Vaksin merupakan langkah pencegahan yang efektif dalam menangani penyakit menular. Dengan memberikan vaksin, tubuh seseorang akan mengembangkan kekebalan terhadap penyakit tertentu. Hal ini memungkinkan mereka untuk melawan infeksi jika terpapar di masa depan. Proses ini tidak hanya melindungi individu yang divaksinasi, tetapi juga membantu mencegah penyebaran penyakit ke orang lain dalam komunitas. Vaksin bekerja dengan merangsang sistem kekebalan tubuh untuk menghasilkan antibodi yang melawan penyakit tertentu. (CDC, 2024).

Vaksin adalah zat atau senyawa yang berfungsi untuk membentuk daya tahan tubuh. Dengan merangsang sistem kekebalan, vaksin memungkinkan tubuh menghasilkan antibodi yang dapat melawan kuman penyebab infeksi (Lombard, M.F., 2007).

Manfaat paling mendasar dari vaksinasi adalah sebagai upaya pencegahan penyakit menular, memberikan tubuh pertahanan dan perlindungan dari berbagai penyakit infeksi yang berbahaya (CDC, 2021). Proses ini terjadi melalui mekanisme di mana vaksin merangsang produksi antibodi dan sel-sel kekebalan tubuh lainnya, seperti sel T, untuk melawan mikroorganisme penyebab penyakit. Hal ini memungkinkan tubuh untuk mengenali dan melawan

infeksi jika terpapar oleh mikroorganisme tersebut di masa depan (CDC, 2021).

Pada umumnya, tubuh akan membentuk antibodi sebagai sistem kekebalan tubuh terhadap jenis virus tertentu setelah dua minggu vaksinasi atau imunisasi dilakukan. Vaksinasi juga berperan penting dalam melindungi individu dari penyakit yang dapat memiliki risiko kematian dan cacat. Contohnya adalah penyakit rubella, yang dapat mengganggu pertumbuhan serta perkembangan janin apabila sang ibu terjangkit virus tersebut saat mengandung. Dengan memberikan vaksin rubella kepada individu yang rentan, seperti wanita usia subur, kita dapat mencegah kasus rubella pada masa kehamilan dan mengurangi risiko komplikasi yang mungkin terjadi (CDC, 2021).

- b. Melindungi kelompok rentan: Vaksinasi tidak hanya melindungi individu, tetapi juga orang-orang di sekitar mereka yang tidak dapat divaksinasi, seperti bayi baru lahir dan orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah. (UNICEF, 2021)
- c. Menurunkan angka kematian: Vaksinasi telah terbukti secara dramatis mengurangi angka kematian akibat penyakit menular seperti campak, polio, dan difteri. (Gavi, 2022)
- d. Meningkatkan kualitas hidup: Vaksinasi memungkinkan orang untuk hidup lebih lama dan lebih sehat, dan berkontribusi pada perkembangan ekonomi dan sosial. (WHO, 2020)
- e. Peningkatan Kekebalan Spesifik. Vaksin melatih sistem kekebalan tubuh untuk mengidentifikasi dan melawan penyakit tertentu. Proses ini mirip dengan mempersiapkan pasukan sebelum perang dimulai. Saat vaksin disuntikkan ke dalam tubuh, sistem kekebalan belajar mengenali antigen asing. Sebagai respons, tubuh memproduksi antibodi spesifik dan mengingat karakteristik patogen tersebut. Jika di kemudian hari patogen yang sama muncul kembali, sistem kekebalan

akan mengenalinya dan menyerang secara agresif sebelum penyakit menyebar (CDC, 2024).

- f. Perlindungan komunitas (herd immunity). Vaksin tidak hanya bekerja pada tingkat individu, tetapi juga mampu melindungi seluruh populasi manusia. Konsep ini dikenal sebagai kekebalan kelompok atau herd immunity. Ketika sebagian besar populasi diimunisasi, peluang untuk terjangkit penyakit tertentu menjadi sangat rendah. Hal ini juga membawa manfaat bagi mereka yang tidak dapat divaksinasi karena alasan medis. Untuk mencapai kekebalan kelompok, persentase orang yang perlu memiliki antibodi berbeda-beda tergantung pada jenis penyakit. Misalnya, untuk campak diperlukan sekitar 95% populasi yang diimunisasi, sedangkan untuk polio ambang batasnya sekitar 80%. Dengan mencapai kekebalan kelompok melalui vaksinasi yang aman dan efektif, penyakit menjadi semakin jarang dan nyawa dapat diselamatkan (CDC, 2024).

Imunitas komunitas sangat penting mengingat ada beberapa golongan yang tidak dapat melakukan vaksinasi, seperti bayi, anak kecil, orang tua, pengidap alergi, wanita hamil, atau orang dengan imun yang rendah. Jika imunitas komunitas terbentuk, orang-orang yang termasuk ke dalam golongan tidak memenuhi syarat untuk melakukan vaksinasi tetap hidup dengan aman (CDC, 2021).

Upaya pencegahan penyakit melalui imunisasi merupakan upaya yang harus dilakukan secara rutin dan terus menerus, untuk membebaskan masyarakat dari penyakit-penyakit yang secara spesifik dapat dicegah dengan imunisasi (PD3I) (Roth J.A., 2011). Apabila orangtua memberikan imunisasi bagi anaknya, maka tidak hanya anak tersebut namun orang lain di dalam lingkungannya juga akan turut merasakan manfaat karena memiliki perlindungan spesifik dari PD3I (Roth J.A. 2011).

2. Fungsi Vaksin

Sedangkan fungsi utama dari vaksin adalah :

- a. Memicu respons imun: Vaksin memicu sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan agen penyebab penyakit tertentu. (NCBI, 2023)
- b. Membentuk memori imun: Vaksin membantu tubuh mengingat agen penyebab penyakit sehingga dapat melawannya dengan lebih cepat dan efektif di masa depan. (NIH, 2021)
- c. Melindungi dari penyakit parah: Vaksinasi dapat membantu mencegah komplikasi serius dan kematian akibat penyakit menular. (Mayo Clinic, 2020).

C. Jenis-jenis Vaksin

Terdapat beberapa jenis vaksin berdasarkan komposisi bahan di dalamnya:

1. Vaksin Mati: Mengandung bakteri dan virus yang telah dimatikan dengan radiasi, suhu panas, atau bahan kimia. Perlindungan yang diberikan tidak sekuat vaksin hidup dan memerlukan pengulangan untuk hasil maksimal. Contohnya adalah vaksin hepatitis A, vaksin flu, dan vaksin polio
2. Vaksin Hidup: Mengandung bakteri dan virus yang dilemahkan. Meskipun disuntikkan ke dalam tubuh, tidak akan menyebabkan penyakit, tetapi merangsang tubuh untuk menciptakan kekebalan. Contohnya adalah vaksin MMR, vaksin rotavirus, vaksin cacar air, dan vaksin yellow fever.
3. Vaksin Toksoid: Menggunakan toksin yang dihasilkan oleh bakteri yang telah diolah secara khusus sehingga tidak berbahaya bagi tubuh. Contohnya adalah vaksin tetanus dan vaksin difteri.
4. Vaksin Biosinetik: Mengandung antigen yang diproduksi secara khusus menyerupai virus atau bakteri penyebab penyakit. Dapat diberikan kepada orang dengan gangguan sistem kekebalan tubuh. Contohnya adalah vaksin Hib dan vaksin mRNA.

5. Vaksin Vektor Virus: Mengandung protein dari materi genetik virus yang ditempatkan pada tubuh virus lain yang tidak membahayakan tubuh. Contohnya adalah vaksin COVID-19 seperti AstraZeneca dan Johnson & Johnson.
6. Vaksin Subunit: Menggunakan bagian spesifik dari bakteri atau virus, seperti komponen dari lapisan luarnya. Contohnya adalah vaksin HPV dan Hepatitis B (CDC, 2024).

D. Cara Kerja Vaksin

Vaksin bekerja dengan merangsang sistem kekebalan tubuh untuk memproduksi antibodi spesifik. Saat vaksin masuk ke dalam tubuh, sistem imun mengenalinya sebagai antigen asing. Tubuh kemudian membentuk antibodi untuk melawan antigen tersebut. Proses ini melatih sistem imun untuk mengenali dan melawan patogen yang serupa di masa depan (CDC, 2024).

Mekanisme kerja vaksin melibatkan beberapa tahap:

1. Pengenalan antigen. Patogen dalam vaksin bertindak sebagai antigen yang dikenali oleh sistem imun tubuh.
2. Produksi antibodi spesifik. Sistem imun akan memproduksi antibodi spesifik untuk melawan antigen tersebut.
3. Pembentukan sel memori imun. Tubuh juga menciptakan sel-sel pengingat yang akan memproduksi antibodi jika terpapar patogen yang sama di masa depan.
4. Respon imun yang lebih cepat. Jika tubuh terpapar patogen yang sama lebih dari satu kali, respons antibodi menjadi jauh lebih cepat dan efektif.
5. Kekebalan Kelompok. Saat banyak orang dalam masyarakat divaksinasi, patogen akan sulit menyebar karena sebagian besar yang dijangkitinya sudah kebal (CDC, 2024).

Dengan mekanisme ini, vaksin membantu tubuh mengenali dan melawan virus atau bakteri penyebab penyakit tanpa harus terpapar penyakit itu sendiri. Hal ini meminimalkan risiko kerusakan pada sistem organ tubuh,

mengurangi morbiditas, dan bahkan menekan risiko kematian ke titik nol (CDC, 2024).

E. Cara Pembuatan Vaksin

Proses pembuatan vaksin melibatkan beberapa langkah, di antaranya:

1. Isolasi agen penyebab penyakit: Agen penyebab penyakit, seperti virus atau bakteri, diisolasi dari tubuh manusia atau hewan (FDA, 2023)
2. Pelemahan atau inaktivasi agen: Agen penyebab penyakit dilemahkan atau dimatikan dengan berbagai metode (WHO, 2023)
3. Pemurnian vaksin: Agen penyebab penyakit yang dilemahkan atau dimatikan dimurnikan untuk menghilangkan kontaminan (CDC, 2024)
4. Penambahan adjuvant: Adjuvan ditambahkan ke beberapa vaksin untuk meningkatkan respons imun (NCBI, 2023)
5. Pengujian kualitas vaksin: Vaksin diuji untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya sebelum disetujui untuk digunakan (EMA, 2020). Uji kualitas vaksin adalah serangkaian tes yang dilakukan untuk memastikan bahwa vaksin aman dan efektif. Uji ini meliputi:
 - g. Uji keamanan. Uji ini memastikan bahwa vaksin tidak menimbulkan efek samping yang serius (FDA, 2023).
 - h. Uji efektivitas. Uji ini memastikan bahwa vaksin dapat melindungi orang dari penyakit. (WHO, 2023).
 - i. Uji stabilitas. Uji ini memastikan bahwa vaksin tetap stabil dan efektif selama penyimpanan dan transportasi. (EMA, 2020).

Sedangkan di dalam proses pembuatan vaksin meliputi beberapa tahapan, yaitu tahapan produksi, tahapan uji klinis dan tahapan persetujuan dan distribusi.

- 1) Tahapan Produksi. Proses pembuatan vaksin melibatkan serangkaian tahapan yang kompleks dan membutuhkan waktu yang cukup lama. Tahap awal dimulai dengan penelitian dasar, di mana para ilmuwan menelusuri mekanisme potensial berdasarkan ilmu biomedis.

Setelah penelitian dasar, proses berlanjut ke uji praklinis. Pada tahap ini, vaksin diuji pada sel dan hewan percobaan seperti tikus atau monyet untuk memastikan keamanannya sebelum diujikan pada manusia

(<https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>).

Produksi vaksin merupakan proses transformasi sumber daya menjadi produk vaksin yang siap didistribusikan kepada masyarakat. Sumber daya produksi meliputi tenaga kerja, bahan baku, mesin/peralatan, kebijakan produksi, dan pemangku kepentingan (EMA, 2020).

- 2) Uji Klinis. Setelah melewati tahap praklinis, vaksin memasuki fase uji klinis yang terdiri dari tiga tahap:
 - a) Uji Klinis Fase I (Safety Trials): Vaksin diberikan kepada sejumlah kecil orang untuk menguji keamanan, dosis, dan kemampuannya dalam merangsang sistem kekebalan tubuh.
 - b) Uji Klinis Fase II (Expanded Trials): Vaksin diberikan kepada ratusan orang yang dibagi menjadi beberapa kelompok, seperti anak-anak dan orang tua. Tujuannya adalah untuk melihat efektivitas vaksin pada kelompok yang berbeda dan menguji keamanan serta kemampuannya dalam merangsang sistem kekebalan.
 - c) Uji Klinis Fase III (Efficacy Trials): Vaksin diberikan kepada ribuan orang untuk menentukan efektivitasnya dalam melindungi tubuh dari virus. FDA menetapkan bahwa vaksin virus corona harus melindungi setidaknya 50% orang yang divaksinasi agar dianggap efektif (NCBI, 2023).
- 3) Persetujuan dan Distribusi. Setelah melewati semua tahapan uji klinis, vaksin harus mendapatkan persetujuan dari badan pengawas obat dan makanan sebelum dapat didistribusikan. Di Indonesia, vaksin

harus mendapatkan izin Emergency Use Authorization (EUA) dari Badan POM untuk menjamin mutu dan kualitasnya. Sedangkan untuk proses pendistribusian vaksin dan logistik lainnya dipersiapkan dengan menggunakan sistem monitoring logistik elektronik, yaitu Bio Tracking dan SMILE (Sistem Monitoring Imunisasi dan Logistik secara Elektronik). Sistem ini berguna untuk mencatat jumlah vaksin dan logistik vaksinasi yang diterima, dikeluarkan, serta digunakan (EMA, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024). Vaccines. <https://www.cdc.gov/vaccines/index.html>
- Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Testing and the Approval Process. 2021. Available online: <https://www.cdc.gov/vaccines/basics/test-approve.html>
- European Medicines Agency (EMA). (2020). Good Manufacturing Practice (GMP) for medicinal products. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/compliance-research-development/good-manufacturing-practice>
- Food and Drug Administration (FDA). (2023). Vaccines. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines>
- Gavi, the Vaccine Alliance. (2022). The power of vaccines. <https://www.gavi.org/>
- Heaton, P.M. The COVID-19 Vaccine-Development Multiverse. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 1986–1988.
- History of Vaccines Vaccine Development, Testing, and Regulation <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>
- <https://www.biofarma.co.id/id/researcher/detail/vaksin>
- Khariri dan Ariyani Noviantari. (2022). Perjalanan panjang dalam pengembangan vaksin baru. Seminar Nasional Riset Kedokteran (Sensorik).
- Lombard, M.F. A brief history of vaccines and vaccination. Rev. Sci. Tech. 2007, 26, 29–48.
- Mayo Clinic. (2020). Vaccines. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infectious-diseases/in-depth/vaccine-guidance/art-20536857>
- National Institutes of Health (NIH). (2021). Vaccines. <https://www.nih.gov/>

- National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2023). Vaccines.
- Roth J.A. 2011. Veterinary Vaccines and Their Importance to Animal Health and Public Health. *Procedia Vaccinol.* 2011;5:127–136. doi: 10.1016/j.provac.2011.10.009.

BIODATA PENULIS



Aminahtun Latifah, S.Si, M.Si lahir di Jakarta, pada 26 Agustus 1976. Menyelesaikan pendidikan S1 di FMIPA Universitas Pakuan dan S2 di FMIPA IPB. Saat ini penulis mengabdikan sebagai Dosen di Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Jambi.

BAB 18

Reaksi Penolakan Jaringan Transplantasi

Siti sakdiah, SKM., M.Biomed

A. Pendahuluan

Transplantasi adalah proses pemindahan sel, jaringan atau organ dari satu tempat ke tempat lain baik di dalam orang yang sama atau antara donor dan penerima. Transplantasi organ atau jaringan bertujuan mengganti fungsi organ atau jaringan yang rusak dengan memberikan organ yang sehat. Sistem imun memainkan peran penting dalam transplantasi. Mekanisme imun yang kompleks dalam keadaan normal bekerja untuk mengidentifikasi mikroba asing dan mengarahkan sistem imun untuk menghancurkannya.

Reaksi penolakan jaringan transplantasi terjadi jika sistem imun mengidentifikasi sel organ atau jaringan transplantasi sebagai benda asing dan memicu respon imun yang pada akhirnya akan menghancurkan organ atau jaringan transplantasi. Reaksi penolakan jaringan terjadi karena jaringan transplantasi mempunyai antigen yang tidak dimiliki oleh resipien sehingga sistem imun resipien bereaksi dengan jaringan tersebut dan mengakibatkan terjadinya reaksi *host versus graft* (HvGD). Reaksi penolakan jaringan pada transplantasi sumsum tulang alogenik dimana jaringan sumsum tulang yang ditransplantasikan mengandung banyak sel T imunokompeten. Sel-sel T imunokompeten ini akan merusak sel-sel resipien sehingga terjadi reaksi HvGD.

Reaksi penolakan jaringan transplantasi diperankan oleh limfosit T (CD4⁺ maupun CD8⁺), limfosit B dan berbagai produk yang dihasilkan oleh sel imun seperti interleukin-1 (IL-

1), IL-2, Interferon (IFN), dan tumor nekrosis factor (TNF) yang berinteraksi satu dengan lain untuk menghasilkan reaksi penolakan (Olson, K.R., & Nardi, E.D, 2014 ; Kresno, 2003).

B. Mekanisme Reaksi Penolakan Jaringan Transplantasi

Reaksi penolakan jaringan transplantasi oleh berbagai effector dapat terjadi melalui berbagai mekanisme, yaitu :

1. Sel T sitotoksik aloreaktif, seperti sel T CD8⁺, secara langsung dapat melisis sel endotel dan sel parenkim jaringan transplantasi.
2. Sel T helper aloreaktif, seperti sel CD4⁺ merekrut dan mengaktifkan makrofag dan mengawali kerusakan jaringan transplantasi melalui reaksi *delayed T hypersensitivity* (DTH).
3. Aloantibodi yang terikat pada endotel mengaktifkan komplemen dan merusak pembuluh darah jaringan transplantasi (Kresno, 2003).

Proses penolakan jaringan dapat dibagi dalam 3 fase yaitu :

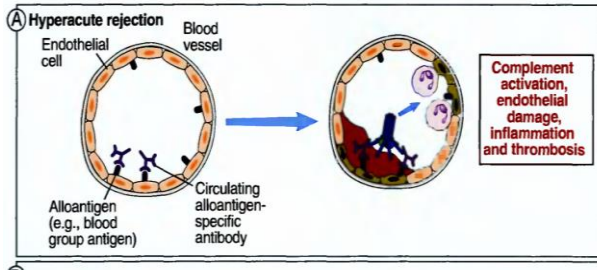
1. Fase aferen. Selama fase aferen partikel antigen yang dilepaskan oleh jaringan transplantasi masuk ke dalam pembuluh limfe dan mensensitisasi limfosit T. Partikel-partikel antigen ini ditangkap oleh fagosit kemudian di proses dan dipresentasikan melalui MHC kelas II kepada limfosit CD4⁺. Selain itu sensitasi dapat terjadi melalui sel donor yang mengekspresikan MHC kelas II, khususnya sel dendritik yang merupakan *antigen presenting cel* (APC) yang sangat poten. Sel-sel ini dapat masuk ke dalam kelenjar getah bening dan merangsang respon imun aloreaktif.
2. Fase sentral. Fase ini melibatkan aktivasi sel-sel efektor. Pada fase ini terjadi aktivitas migrasi limfosit yang meningkat melalui endotel, proliferasi sel T dalam daerah parakorteks dan pembentukan folikel limfoid primer. Sel T sitotoksik yang spesifik terhadap antigen jaringan transplantasi dapat ditemukan dalam waktu 48 jam setelah tindakan transplantasi. Pada fase ini juga dijumpai aktivasi sel T dan Sel B dalam limfa kelenjar getah bening.

3. Fase eferen. Setelah aktivasi dalam kelenjar-kelenjar limfoid, sel T, sel B dan monosit masuk ke dalam jaringan transplantasi melalui pembuluh darah dan merusak jaringan dengan berbagai cara, bergantung pada inkompatibilitas, jenis jaringan (Olson, K.R., & Nardi, E.D, 2014 ; Kresno, 2003).

Reaksi penolakan jaringan diklasifikasi berdasarkan gambaran histologic dan jangka waktu antara organ atau jaringan transplantasi dengan timbulnya reaksi penolakan. Berdasarkan hal tersebut, reaksi penolakan jaringan diklasifikasikan sebagai berikut :

1. **Penolakan Hiperakut.**

Penolakan hiperakut ditandai oleh perdarahan dan penyumbatan trombotik pembuluh darah organ atau jaringan transplantasi yang dimuai dalam waktu beberapa menit hingga beberapa jam pasca transplantasi. Penolakan hiperakut diperantarai oleh antibody yang telah ada sebelumnya (*pre-existing*) yang berikatan dengan endotel dan mengaktifkan komplemen. Antibody dan komplemen menginduksi sejumlah perubahan pada endotel dari organ atau jaringan transplantasi yang menyebabkan thrombosis intravascular. Endotel dirangsang untuk memproduksi factor von willebrand yang meningkatkan adhesi dan agregasi trombosit. Baik endotel maupun trombosit mengalami vesikulasi membrane sehingga terjadi pelepasan partikel-partikel lipid yang mengaktifkan proses koagulasi. Aktivasi komplemen juga menyebabkan kerusakan endotel sehingga membrane basal subendotel terbuka yang kemudian mengaktifasi trombosit. Penolakan hiperakut juga dapat disebabkan oleh antibody IgG terhadap alloantigen, misalnya molekul MHC asing atau alloantigen yang diekspresikan pada endotel vaskuler.

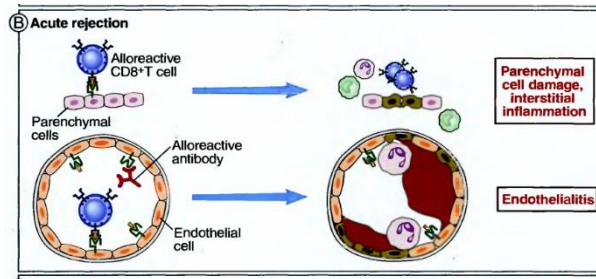


Gambar 1. Penolakan Hiperakut
Sumber : Abbas & Lichtman, 2004

2. **Penolakan Akut.**

Penolakan akut merupakan kerusakan vaskuler dan parenkim yang disebabkan sel T, makrofag dan antibody yang biasanya dimulai setelah minggu pertama transplantasi. Penolakan vaskuler ditandai dengan nekrosis sel-sel pembuluh darah jaringan transplantasi. Hal ini biasanya disebabkan oleh antibody IgG terhadap alloantigen sel endotel, baik antigen MHC maupun antigen yang lain dan melibatkan aktivasi komplemen. Sel T mempunyai peran sentral dengan bereaksi dengan alloantigen yang terdapat pada sel endotel vaskuler, sehingga mengakibatkan lisis sel-sel tersebut atau produksi sitokin yang merekrut dan mengaktifkan sel-sel inflamatorik dan menyebabkan nekrosis. Penolakan parenkim organ atau jaringan transplantasi, yang biasanya terjadi satu minggu pasca transplantasi ditandai oleh nekrosis sel-sel parenkim yang disebabkan infiltrasi sel T dan makrofag pejamu. Berbagai jenis mekanisme efektor dapat terlibat dalam proses ini, termasuk di antaranya lisis oleh sel T-sitotoksik dan lisis oleh makrofag teraktivasi. Baik sel $CD4^+$ maupun sel $CD8^+$ dapat berperan dalam reaksi penolakan akut dan berbagai bukti menunjukkan bahwa $CD8^+$ aloreaktif mempunyai peran penting dalam reaksi penolakan akut. Pengrusakan sel-sel alogenik dalam jaringan transplantasi sangat spesifik dan merupakan ciri khas pengrusakan oleh sel T sitotoksik

(CTL), sedangkan sel T CD4⁺ penting dalam memperantai penolakan jaringan melalui sekresi sitokin dan menginduksi reaksi yang menyerupai DTH.



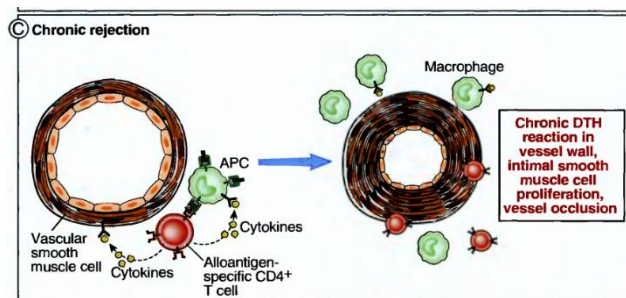
Gambar 2. Penolakan Akut

Sumber : Abbas & Lichtman, 2004

3. **Penolakan Kronik.**

Penolakan kronik ditandai oleh fibrosis dan hilangnya struktur jaringan normal yang terjadi dalam waktu lama. Mekanisme penolakan kronik kurang begitu difahami dibanding penolakan akut, tetapi diduga bahwa fibrosis yang terjadi pada jaringan transplantasi merupakan akibat penyembuhan luka yang disebabkan proses penolakan akut. Mungkin juga fibrosis merupakan salah satu bentuk DTH atau sebagai respon terhadap iskemia kronik yang disebabkan kerusakan pembuluh darah . Pada proses ini mungkin juga dijumpai penyumbatan pembuluh darah yang disebabkan proliferasi otot polos intima yang disebut *graft arteriosclerosis*. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa ada peran sel T dalam pembentukan sclerosis vaskuler jaringan transplantasi melalui berbagai mediator yang dihasilkan oleh sel T, diantaranya *acidic fibroblast growth factor* (aFGF), *heparin binding growth factor* dan TGF. Disamping itu sel T teraktivasi alloantigen dapat menginduksi sel-sel lokal misalnya sel endotel untuk memproduksi factor-faktor histogenik seperti bFGF, PDGF dan TGF yang memberikan kontribusi terhadap terjadinya sclerosis vaskuler jaringan transplantasi (Olson, K.R., &

Nardi, E.D, 2014 ; Parija, S, C., 2012 ; Baratawidjaja, 2014 ; Kesno, 2003).



Gambar 3. Penolakan Kronik
Sumber : Abbas & Lichtman, 2004

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas & Lichtman (2004). Basic Immunology :Functions and Disorder Od The Immune System : Elsivier
- Baratawidjaja (2014). Immunologi Dasar (Edisi Ke 11): Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Kresno (2003). Immunologi, Diagnosis dan Prosedur laboratorium (edisi ke empat): Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Olson, K,R., & Nardi, E.D. (2014). Immunologi dan Serologi Klinis Modern : EGC
- Parija, S. C. (2012). *Textbook of Microbiology&Immunilogy* (2nd ed.): Elsevier.

BIODATA PENULIS



Siti sakdiah, SKM, M. Biomed lahir di Jambi, pada 29 Juli 1975. Menyelesaikan pendidikan S1 di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia dan S2 di Fakultas Ilmu Biomedik program Imunologi dan Sains Tranfusi Universitas Sriwijaya. Sampai saat ini penulis sebagai Dosen di Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Jambi.

BAB 19

Imunitas Seluler

* Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm.*

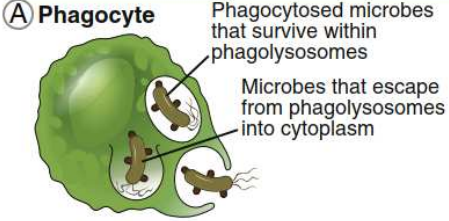
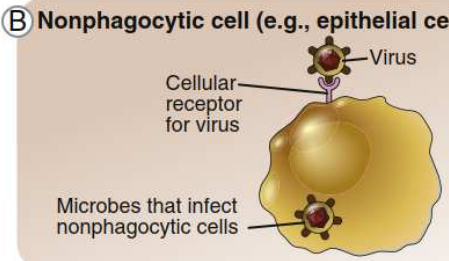
A. Pendahuluan

Imunitas seluler dimediasi oleh sel limfosit T. Sel T memberikan pertahanan terhadap sebagian besar infeksi virus dan memiliki peran penting dalam mekanisme system imun. Sel T merupakan pertahanan terhadap infeksi mikroorganisme pada lokasi yang tidak terjangkau oleh antibody dan komplemen. Sel-sel ini memiliki reseptor sel T (*T-cell receptor*/TCR) antigen yang unik pada membrane sel. TCR mengenali urutan peptide spesifik yang terikat pada *major histocompatibility complexes* (MHCs) pada sel penyaji antigen (*antigen-presenting cells*/APC) dan sel yang terinfeksi. Interaksi TCR dan MHC memungkinkan aktivasi dan proliferasi sel T (Stewart & Nichol, 2018).

Pada manusia, MHC dikenal sebagai antigen leukosit manusia (*human leucocyte antigen*/HLA). MHC terdiri dari dua tipe, yaitu MHC *class* 1 dan MHC *class* 2 dengan berbagai molekulnya. Molekul MHC *class* 1 terdapat pada sel berinti dan dikenali oleh sel T sitotoksik. Sel T sitotoksik mampu menghancurkan sel host yang mengandung antigen asing, transplantasi dan sel tumor. Molekul MHC *class* 2 ditemukan hanya pada sel limfoid dan terutama mengkatifkan sel T *helper*. Aktivasi sel T *helper* memodulasi respon sel imun lainnya. Sitokin yang dihasilkan oleh sel T *helper* teraktivasi dapat mengaktifkan limfosit dan makrofag yang lain. Sebanyak 70% sel T dalam sirkulasi merupakan sel T *helper* (Stewart & Nichol, 2018).

B. Imunitas Seluler

Limfosit T berperan dalam imunitas yang diperantarai oleh sel (*cell-mediated immunity*). Peran utama limfosit T adalah system pertahanan host terhadap infeksi mikroba yang hidup dan berkembang biak dalam sel host. Pada semua infeksi virus, beberapa bakteri, jamur dan protozoa yang hidup dan berlindung dalam sel host dapat dieliminasi melalui respon imun yang diperantarai oleh sel (Gambar 1) (Abbas et al., 2020).

Intracellular microbes	Examples
A Phagocyte 	Intracellular bacteria: <i>Mycobacteria</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Legionella pneumophila</i> Fungi: <i>Cryptococcus neoformans</i> Protozoa: <i>Leishmania</i> <i>Trypanosoma cruzi</i>
B Nonphagocytic cell (e.g., epithelial cell) 	Viruses: All Rickettsiae: All Protozoa: <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Cryptosporidium parvum</i>

Gambar 1. Tipe mikroba intraseluler yang proses eliminasinya melalui respon imun yang diperantarai sel (Abbas et al., 2020)

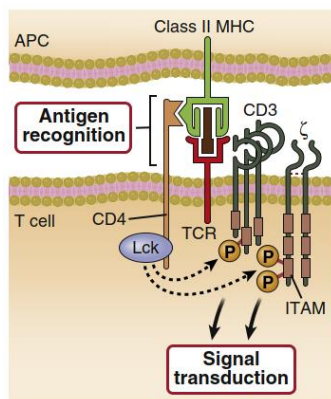
Populasi sel T lainnya berperan dalam membantu sel B memproduksi antibody, sebagai bagian dari respon imun humoral. Sebagian besar fungsi limfosit T yaitu mengaktifkan fagositosis, eliminasi sel yang terinfeksi dan sel tumor, serta membantu sel B memproduksi antibody melalui interaksinya dengan sel imun yang lain. Selanjutnya, aktivasi sel T naif dimulai dari pengenalan antigen yang dipresentasikan oleh

molekul MHC sel dendritic, kemudian mengikat antigen dan membawahnya ke organ limfoid (Abbas et al., 2020).

1. Sel Limfosit T (Marshall et al., 2018; Stewart & Nichol, 2018)

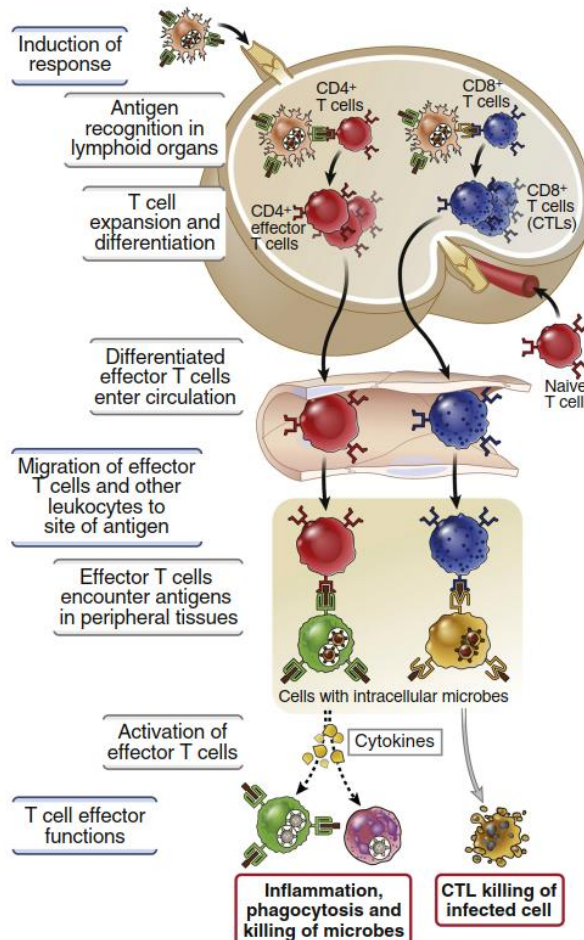
Sel T berasal dari sel induk hematopoietic di sumsum tulang dan bermigrasi serta matang di timus. Sel T mengekspresikan serangkaian reseptor pengikat antigen yang unik pada membrannya yang dikenal sebagai reseptor sel T (*T-cell receptor*/TCR). Setiap sel T mengekspresikan satu jenis TCR dan memiliki kapasitas proliferasi dan diferensiasi dengan cepat bila menerima sinyal yang sesuai. Sel T memerlukan APC (umumnya sel dendritic, tetapi dapat juga makrofag, sel B, fibroblast dan sel epitel) untuk mengenali antigen tertentu

Permukaan APC mengekspresikan sekelompok protein yang dikenal sebagai *major histocompatibility complexes* (MHCs). MHC diklasifikasikan dalam MHC *class 1* (disebut juga antigen leukosit manusia/*human leucocyte antigen*/HLA A, B dan C) yang ditemukan pada semua sel berinti, dan MHC *class 2* (disebut juga HLA DP, DQ dan DR) yang hanya ditemukan pada sel-sel tertentu system imun, termasuk makrofag, sel dendritic, dan sel B. MHC *class 1* mempresentasikan peptida endogen (ekstraseluler), sedangkan MHC *class 2* pada APC mempresentasikan peptide eksogen pada sel T (Gambar 2).



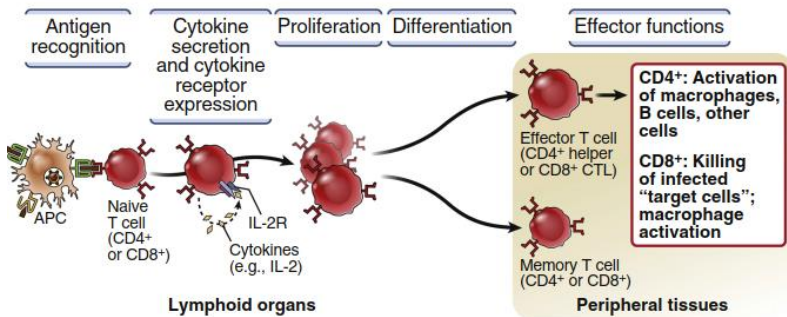
Gambar 2. Pengenalan antigen APC melalui molekul MHC (Abbas et al., 2020)

2. Aktivasi Limfosit T (Abbas et al., 2020, 2022; Janeway Jr et al., 2001; Luthfianto et al., 2023; Marshall et al., 2018).
Sel T naif teraktivasi ketika TCR mengenali fragmen antigen yang dipresentasikan oleh APC melalui molekul MHC. Kompleks antara antigen-MHC mengaktifkan TCR dan selanjutnya sel T mensekresi sitokin yang mengatur respon imun selanjutnya (Gambar 3).



Gambar 3. Proses induksi dan efektor system imun yang dimediasi sel (Abbas et al., 2020)

Proses penyajian antigen ini merangsang sel T untuk berdiferensiasi terutama menjadi sel T sitotoksik (sel CD8+) atau sel T *helper* (CD4+). Sel T sitotoksik terutama terlibat dalam eliminasi sel yang terinfeksi oleh agen asing, seperti virus dan sel tumor yang mengekspresikan antigen yang sesuai. Sel T sitotoksik diaktifkan oleh interaksi TCR dengan peptide antigen yang terikat pada molekul MHC *class* 1. Klonal sel T sitotoksik menghasilkan sel efektor yang mengsekresi senyawa yang menginduksi apoptosis sel target. Setelah infeksi sembuh, sel efektor mati dan dibersihkan oleh sel fagosit. Namun beberapa sel dipertahankan sebagai sel memori yang dengan cepat berdiferensiasi setelah pemaparan ulang antigen yang sama (Gambar 3 & 4).



Gambar 4. Tahapan aktivasi sel T.

Sel T *helper* CD4+ berperan penting dalam pembentukan dan memaksimalkan respon imun. Sel-sel ini tidak memiliki aktivitas sitotoksik atau fagositosis, dan tidak dapat secara langsung membunuh sel yang terinfeksi atau membersihkan pathogen. Sel T *helper* memediasi respon imun dengan mengaktifkan sel-sel lain untuk aktivitas tersebut. Sel T *helper* diaktifkan melalui pengenalan antigen yang terikat pada molekul MHC *class* 2. Setelah teraktivasi, sel T *helper* akan mensekresikan sitokin yang

mempengaruhi aktivitas banyak sel, termasuk APC yang mengaktifkannya (Gambar 3 & 4).

3. Respon terhadap aktivasi sel T (Abbas et al., 2020, 2022; Janeway Jr et al., 2001; Luthfianto et al., 2023; Marshall et al., 2018).

Sel Th1, sel Th2 dan sel Th17 merupakan diferensiasi sel T *helper* yang paling sering, sebagai respon terhadap antigen yang dipresentasikan. Respon sel Th1 ditandai dengan produksi interferon- γ yang mengaktifkan aktivitas bakterisida makrofag, serta meningkatkan imunitas terhadap virus dan pathogen intraselular lainnya. Sitokin yang berasal dari sel Th1 juga berkontribusi pada diferensiasi sel B untuk memproduksi antibody opsonisasi yang meningkatkan efisiensi fagositosis. Disregulasi respon Th1 dikaitkan dengan penyakit autoimun tertentu.

Respon sel Th2 ditandai dengan produksi sitokin (IL-4, IL-5 dan IL-13) yang terlibat dalam proliferasi sel B penghasil antibody IgE, perekrutan sel mast dan eosinophil yang penting untuk respon terhadap infeksi parasite. Sel Th2 juga berperan dalam produksi IgG pada infeksi bakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2020). *Basic Immunology: Function and Disorders of the Immune System* (6th ed.). Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Cellular and Molecular Immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Janeway Jr, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiologi The Immune System in Health and Disease* (5th ed.). Garland Publishing.
- Luthfianto, D., Indriputri, C., Purwoto, A., Padoli, Ambarwati, R., Faizal, I. A., Taufiqurrahman, M., Husen, F., Witriyani, Supriatin, T., & Rahmi, A. (2023). *Buku Ajar Immunologi*. Science Techno Direct.
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An Introduction to Immunology and Immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 14(s2), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Stewart, D., & Nichol, A. (2018). Inflammation, Immunity and Allergy. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 19(10), 534-539. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2018.08.011>

BIODATA PENULIS



Donald Emilio Kalonio, S.Si., M.Farm., lahir di Manado, pada 04 Desember 1983. Menyelesaikan pendidikan pada Sekolah Menengah Farmasi Depkes Manado (2001), Prodi DIII Farmasi di Poltekkes Depkes Manado (2005), S1 Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar (2009) dan S2 Ilmu Farmasi, peminatan Farmakologi pada Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Bandung (2018). Sampai saat ini penulis aktif mengajar pada Prodi DIII Farmasi, Prodi DIII Kesehatan Gigi dan Prodi S.Tr. Gizi dan Dietetika Politeknik Kesehatan Kemenkes Manado.



PT MEDIA PUSTAKA INDO
Jl. Merdeka RT4/RW2
Binangun, Kab. Cilacap, Provinsi Jawa Tengah
No hp. 0838 6333 3823
Website: www.mediapustakaindo.com
E-mail: mediapustakaindo@gmail.com

