

IMUNOLOGI DAN INFEKSI

Imunologi merupakan cabang ilmu kedokteran dan biologi yang mempelajari tentang sistem imunitas atau sistem kekebalan tubuh. Sistem imunitas melindungi manusia dan mamalia lain dari infeksi melalui berbagai lini pertahanan. Gangguan fungsi sistem imun disebut sebagai penyimpangan respon imun yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit seperti autoimun, defisiensi imun, hipersensitivitas dan kanker.

Sistem imun terdiri dari berbagai jaringan, sel dan molekul yang berperan dalam mekanisme perlindungan alamiah dan didapat, atau disebut sebagai respon imun non-spesifik dan respon imun spesifik. Sistem imun dapat membedakan dan mendeteksi adanya partikel asing sebagai non-self dan partikel sendiri atau self. Perlindungan oleh sistem terjadi melalui barier fisik dan kimia. Bila mikroba dapat melewati barier tersebut, sel imun akan mengenali dan mendeteksi melalui reseptor nya dan memberi sinyal untuk memberikan perlawanan melalui proses fagositosis, inflamasi dan demam. Respon imun adaptif terjadi melalui induksi oleh sel APC didalam limfonodus, untuk memicu sel limfosit T dan B untuk mengaktifasi respon imun humoral dan seluler.

Berbagai mediator dan molekul berperan untuk terjadinya mekanisme perlindungan terhadap masuknya mikroorganisme, baik melalui kulit atau mukosa tubuh. Mediator tersebut berperan untuk mengatur respon imun seperti sitokin yang memicu atau meredam inflamasi, kemokin yang berperan merekrut sel ketempat inflamasi, komplemen dan mediator lainnya yang membantu untuk mengeliminasi mikroorganisme. Disamping itu MHC atau HLA berperan selain pada respon imun, juga berperan untuk menentukan kerentanan seseorang terhadap penyakit.

Gangguan atau disfungsi sistem imunitas, dapat terjadi pada setiap komponen dan fungsi dari sistem imun. Ketidak mampuan atau gangguan toleransi terhadap self menyebabkan terbentuknya autoantibodi yang menyebabkan penyakit autoimun. Gangguan pada struktur dan fungsi sistem imun dapat menyebabkan penurunan sistem imun yang menyebabkan penyakit defisiensi imun. Disamping itu respon yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, disebut sebagai hipersensitivitas. Sel yang berproliferasi tanpa terkendali karena tidak bisa menghindar dari sistem imun dapat berkembang menjadi penyakit keganasan.

Berbagai penelitian dilakukan terkait dengan berbagai mediator dan molekul pada sistem imun ditujukan untuk mencegah, mengobati dan mendiagnosis berbagai penyakit yang berkaitan dengan sistem imun.



IMUNOLOGI DAN INFEKSI

ERYATI DARWIN | DWITYA ELVIRA | EKA FITHRA ELFI



IMUNOLOGI DAN INFEKSI

ERYATI DARWIN
DWITYA ELVIRA
EKA FITHRA ELFI



IMUNOLOGI DAN INFEKSI

Eryati Darwin

Dwitya Elvira

Eka Fithra Elfi



IMUNOLOGI DAN INFEKSI

Penulis	: Eryati Darwin Dwitya Elvira Eka Fithra Elfi
Cover	:
Tata Letak	: Ikhsanul Anwar Syamsul Hidayat
ISBN	: 978-623-6234-48-8
Ukuran Buku	: 15,5 x 23 cm
Tahun Terbit	: 2021
Cetakan	: Pertama
Anggota	: Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia (APPTI)

Dicetak dan diterbitkan oleh:

Andalas University Press
Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129
Telp/Faks.: 0751-27066
email: cebitunand@gmail.com

Hak Cipta Pada Penulis © 2021

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang.

*Dilarang mengutip atau memperbanyak sebahagian atau seluruh isi
buku tanpa izin tertulis dari penerbit.*

PRAKATA

Buku Imunologi dan Infeksi pertama kali diterbitkan pada tahun 2005 dalam rangka merayakan lustrum kelima Universitas Andalas yang dicetak dalam jumlah terbatas. Mengingat kebutuhan mahasiswa pendidikan kedokteran/kesehatan dan pendidikan pascasarjana dalam bidang ilmu kedokteran/kesehatan dalam memahami imunologi secara lebih mudah, maka penulis menerbitkan kembali buku Imunologi dan Infeksi, dimana sumber tulisan disesuaikan dengan perkembangan imunologi saat ini.

Imunologi merupakan cabang ilmu yang berasal dari pemikiran adanya perlawanan terhadap infeksi. Berabad-abad sebelum ditemukannya bakteri sebagai penyebab infeksi, telah diketahui adanya kemampuan penderita untuk melawan infeksi ulang setelah sembuh dari penyakit. Dalam perkembangan imunologi selanjutnya, ternyata bahwa imunologi dewasa ini tidak hanya menjelaskan masalah infeksi tetapi sudah berkembang hingga ruang lingkupnya telah meliputi hampir semua disiplin ilmu kedokteran. Imunologi pada prinsipnya adalah respon terhadap "*non-self*" dan "*self*". Imunologi berkaitan dengan fungsi fisiologis sistem kekebalan tubuh, kesehatan dan penyakit, penolakan transplantasi serta malfungsi sistem kekebalan atau sistem imun. Malfungsi atau gangguan imunologi seperti hipersensitivitas, defisiensi imun, dan autoimun dikenal juga sebagai penyimpangan respon imun. Dalam buku ini dijelaskan mengenai dasar dan fungsi sistem imun, unsur-unsur yang berperan pada sistem imun, imunitas mukosa, respon imun alamiah dan didapat, dasar penyimpangan respon imun dan mekanismenya, serta respon imun terhadap transplantasi.

Latar belakang bidang ilmu para penulis, penelitian terkait imunologi yang telah dilakukan, acuan referensi sesuai perkembangan imunologi, dan dengan penjelasan yang sederhana, diharapkan dapat membantu pembaca untuk mendapatkan pemahaman tentang imunologi. Penulis menyadari bahwa buku ini jauh dari sempurna, namun dengan merujuk pada referensi yang diacu, pembaca dapat mengembangkan dan mendapatkan pemahaman sesuai dengan kebutuhan dengan lebih lengkap.

Padang November 2021

Eryati Darwin

Dwitya Elvira

Eka Fithra Elfi

DAFTAR ISI

PRAKARTA	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1. Sejarah perkembangan imunologi	1
2. Sistim imunitas tubuh	3
3. Fungsi sistim imun	6
BAB II SEL DAN JARINGAN PADA SISTIM IMUN	9
1. Jaringan limfoid	9
Timus	11
Bursa Fabricus	13
Limfonodus	13
Limpa	15
Jaringan limf mukosa	16
Tonsil	20
2. Sel-sel pada respon imun	21
Limfosit	24
Limfosit T	25
Limfosit B	30
Sel Natural Killer	32
Sel fagosit mononuklear dan <i>antigen presenting cells</i> (APC)	32
Sel Fagosit polimorfonuklear (PMN)	34
Trombosit	37
3. Resirkulasi limfosit	37

BAB III ANTIGEN DAN ANTIBODI	41
1. Antigen	41
Klasifikasi antigen	43
Antigen determinan	45
<i>Hapten</i>	46
Antigen karbohidrat	47
2. Antibodi	48
Struktur dasar immunoglobulin	49
Variabilitas immunoglobulin	52
Pembentukan antibodi	53
Peran dan fungsi antibodi	55
BAB IV KOMPLEMEN	57
1. Mediator yang dilepas komplemen	57
2. Nomenklatur dalam komplemen	59
3. Aktivasi komplemen	60
BAB V SITOKIN	63
1. Nomenklatur sitokin	63
2. Klasifikasi sitokin	64
3. Cytokin network (Jarinagn sitokin)	70
BAB VI SISTEM IMUN ALAMIAH DAN ADAPTIF	71
1. Sistem imun alamiah	72
Proteksi fisik, mekanik dan biokimia	73
Proteksi melalui mekanisme seluler	74
Proteksi melalui mekanisme homoral M	76
Respon inflamasi	78
Demam	83
2. Sistem imun adaptif	83
Respon imun humoral	84
Respon imun seluler	96

Respon umun primer dan sekunder	91
Regulasi respon imun	92
<i>Mayor histocompatibility antigen</i> (MHC)	94
Human lymphocyte antigen (HLA)	96
BAB VII RESPON IMUN PADA INFEKSI INFEKSI	99
1. Respon imun pada infeksi bakteri	99
Respon imun pada infeksi bakteri ekstraseluler	102
Respon imun pada infeksi bakteri intraseluler	103
2. Respon imun pada infeksi virus	104
3. Respon imun pada infeksi Jamur	105
4. Respon imun pada infeksi parasit	106
BAB VIII DEFISIENSI IMUN	109
1. Defisiensi imun primer	110
2. Defisiensi imun sekunder	116
3. Pemeriksaan laboratorium pada defisiensi imun	118
BAB IX HIPERSENSITIVITAS	121
1. Hipersensitivitas tipe I	121
2. Hipersensitivitas tipe II	125
3. Hipersensitivitas tipe III	129
4. Hipersensitivitas tipe IV	133
5. hipersensitivitas bawaan	135
BAB X AUTOIMUNITAS	137
1. Etiologi autoimunitas	137
2. Patogenesis penyakit autoimun	142
3. Spektrum penyakit autoimun	143
Penyakit autoimun organ spesifik	143
Penyakit autoimun non-organ spesifik	147

BAB XI REAKSI PENOLAKAN JARINGAN TRANSPLANTASI	153
1. Nomenklatur transplantasi	154
2. Aspek genetik transplantasi	155
3. Mekanisme penolakan transplantasi	156
4. Aplikasi klinis transplantasi	162
5. Pemantauan transplantasi secara imunologis	165
BAB XII IMUNOLOGI TUMOR	167
1. Antigen tumor	167
2. Respon imunterhadap tumor	169
3. Immunodiagnosis	175
4. Pencegahan	179
5. Immunoterapi	180
DAFTAR KEPUSTAKAAN	181
RIWAYAT HIDUP PENULIS	185

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Skema sistem imunitas tubuh dalam memberikan respon terhadap masuknya mikroorganisme (Sumber: Campbel and Reece,2008)	5
Gambar 2.1	Organ limfoid primer dan sekunder (Sumber: Nigam and Knight 2020)	10
Gambar 2.2	Struktur jaringan dan sel timus (Sumber: Girard et al,2012)	12
Gambar 2.3	Struktur dan fungsi limfonodus (Sumber: Girard et al,2012)	13
Gambar 2.4	Struktur pulpa merah dan pulpa putih pada limpa (Janeway et al, 2001)	15
Gambar 2.5	Imunitas mukosa (Sumber: Peng et al 2021)	17
Gambar 2.6	<i>Gut-associated lymphoid tissues</i> (GALT) dengan <i>Peyer's patches</i> pada mukosa saluran pencernaan (Sumber: McGhee and Fujihashi, 2012)	18
Gambar 2.7	Cincin Waldeyer yang dibentuk oleh tonsil palatina, tonsil faringialis dan tonsil lingualis. (Sumber: van Kempen et al, 2000)	20
Gambar 2.8	Perkembangan sel-sel pada sistem imun (Sumber: Bellanti, 2012)	23
Gambar 2.9	Perkembangan limfosit T dalam timus (Sumber: Germain,2002)	26
Gambar 2.10	Pengenalan kompleks antigen-MHC pada APC oleh <i>T cell receptor</i> dari sel T helper dan sitotoksik T (Bevington et al, 2017)	29
Gambar 2.11	Perkembangan limfosit B yang di mulai dari sumsum tulang dan berkembang pada organ limfoid (Sumber: Pillai,2005)	31
Gambar 2.12	Polarisasi monosit menjadi makrofag M1 dan M2 (Sumber: Yunna et al, 2020)	33

Gambar 2.13	Mekanisme fagositosis dan presentasi antigen kepada sel T oleh APC (sumber: Janeway et al, 2012)	36
Gambar 2.14	Resirkulasi limfosit (sumber: Hunter et al,2012)	38
Gambar 3.1	Diagram determinan antigen (epitop) pada dinding mikroba yang berikatan dengan antibodi spesifik terhadap determinan antigen tersebut (sumber: Aryal , 2018)	45
Gambar 3.2	Stuktur imunoglobulin (Schroeder andCavacini, 2010)	50
Gambar 3.3	Jenis Imunoglobulin (Sumber: Schroeder and Cavacini, 2010)	50
Gambar 3.4	Mekanisme <i>antibody class switching</i> , pergantiankelas antibodi dari sel B dengan IgM dan IgG menjadi IfA, IgM dan IgG setelah induksi antigen(Sumber: Duarte, 2016)	54
Gambar 3.5	Fungsi antibodi (Sumber:Forthal, 2014)	56
Gambar 4.1	Aktivasi komplemen jalur klasik dan alternatif (Sumber: Abbas et al, 2014)	60
Gambar 5.1	Sitokin untuk komunikasi antara leukositdengan tipe sel lain (Sumber: Owen et al, 2013)	63
Gambar 5.2	Jaringan sitokin untuk komunikasi antara limfosit dan makrofag dan hipotalamus, adrenal, dan organisme hidup (Sumber: Mayer,2014)	70
Gambar 6.1	Mekanisme dan lama waktu terjadinya imunitas alamiah dan adaptif (sumber: Murphy et al, 2012)	71
Gambar 6.2	Sistem pertahanan alamiah (Sumber:Bellanti,2012)	72
Gambar 6.3	Skema respon imun non-spesifik	74
Gambar 6.4	Proses fagositosis oleh sel fagosit mononuklear (Sumber: Delves et al, 2017)	75
Gambar 6.5	Mekanisme inflamasi (Sumber: Gethin, 2013)	78

Gambar 6.6	Demam sebagai respon pada sistim imunalamiah (Sumber: Mayer,2013)	83
Gambar 6.7	Fase respon imun humoral, dimulai dari pengenalan terhadap antigen, stimulasi oleh Th, sampai terjadinya proliferasi dandiferensiasi sel b menjadi sel plasma dan sel memori (Sumber: Owen et al, 2013)	85
Gambar 6.8	Respon imun seluler, melalui ikatan Tc dengan kompleks antigen-MHC Klas I dipemukaan sel target	87
Gambar 6.9	Perbandingan proses kematian sel melalui mekanisme nekrosis dan apoptosis (Sumber: Parlow et al.,2001)	89
Gambar 6.10	Pemebntukan antibodi pada respon imun primer dan sekunder (Sumber: Owen et al, 2013).	92
Gambar 6.11	Model regulasi respon imun. (Sumber: Delves <i>et al</i> , 2017)	93
Gambar 6.12	MHC Klas I diekspresikan bersama antigen mikroba intra sel, untuk memicu rrespon imun seluler (a). MHC Klas II diekspresikan bersama antigen mikroba pada APC untuk memicurespon imun humoral (Sumber: Wieczorek et al, 2017).	95
Gambar 7.1	Respon imun alamiah dan adaptif terhadap patogen, melalui pengenalan oleh PRR (Sumber: Medzhitov, 2007)	100
Gambar 7.2	Kerjasama sel T CD4+ dan CD8+ dalam pertahanan melawan mikroba intraseluler (Sumber: Abas et al, 2014)	104
Gambar 9.1	Faktor-faktor yang menyebabkan <i>crosslinked</i> dari reseptor Fcε yang memicu proses degranulasi sel mast (Sumber: Delves et al, 2017)	122
Gambar 9.2	Perbedaan mekanisme fagositosis normal dan <i>frustrated phagocytic</i> pada raksihipersensitivitas tipe II (Sumber: Janeway et al,2001)	127
Gambar 9.3	Respon inflamasi terhadap kompleks imun yang mengendap di jaringan pembuluh darah pada hipersensitivitas tipe III (Sumber Janeway et al, 2001)	130

Gambar 10.1	Penyakit Autoimun organ spesifik dan non-organ spesifik (Sumber: Delves et al, 2017)	144
Gambar 11.1	Jenis-jenis transplantasi	154
Gambar 11.2	Reaksi penolakan jaringan transplant melalui mekanisme sitotoksik oleh sel Tc dan makrofag (Sumber: Janeway et al, 2001).	158
Gambar 12.1	Imunitas alamiah terhadap sel tumor (Sumber: Bellanti, 2012)	170
Gambar 12.2	Pendeteksian antigen tumor dengan bantuan antibodi (Sumber: Delves et al, 2017)	171
Gambar 12.3	Aktivasi makrofag terhadap sel tumor. A: Ikatan FcgR dengan antigen tumor mengaktifkan faktor sitolisis, dan B: Faktor inhibisi yang mengaktifkan faktor sitotoksik, proteinase sitolisis dan H ₂ O ₂ (Sumber: Parslow et al, 2001)	173

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Struktur dan fungsi sel leukosit (sumber: Warrington et al,2011)	22
Tabel 2.2	Distribusi limfosit T dan B pada manusia	25
Tabel 6.1	Mekanisme penghancuran mikroorganisme yang tidak tergantung pada oksigen	76
Tabel 6.2	Profil dan fungsi sitokin dari subset sel Th	86
Tabel 8.1	Penyakit yang disebabkan defisiensi dari komponen-komponen sistim imun	115
Tabel 9.1	Autoantibodi terhadap jaringan pada penyakit autoimun organ spesifik dan non-organ spesifik	146

DAFTAR SINGKATAN

Ab	antibodi
Ag	antigen
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
	AFP
	alpha feto protein
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
AMP	anti-microbial peptide
ANA	anti nuclear antibody
APC	antigen-presenting cell
B	limfosit B (Bursa)
BALT	brachial associated lymphoid tissues
	BCDF B cell
	defferentiation factor
BCR	B cells receprtor
BSF	B cells stimulating factor
C	complement
CD	cluster designation
CGD	chronic granulomatous disease
CRP	C reactive protein
CSF	colony stimulating factor
CTL	cytotoxic T lymphocyte;
CTMC	conective tissue mast cell
CVID	common variable immunodeviciency
DC	dendritic cell
DHF	dengue hemoragic fefer
DN	double negative
DNA	deoxyribo nucleic acid
DP	double positive
EC	epithelial cell

ELAM	endothelial cell leukocyte adhesion molecule
ELISA	enzyme linked immunoabsorbent assay
ENA	extra nuclear antigen
Fab	fragmen antigen binding
Fc	fragmen crystallized
GALT	gut-associated lymphoid tissues
GM-CSF	granulocyte-monocyte colony stimulating factor
GvHD	graft versus hist disease
GvL	graft versus leukemia
H	heavy
HAE	hereditary angioneuritic edema
HDN	hemolytic dsease of the newborn
HEV	high endothelial venule
HIV	human immuno defisiensiy virus
HLA	human leukocyte antigen
HvGD	host versus graft disease
IBD	inflammatory bowel disease
ICAM	intercellular adhesion molecule
IEL	intraepithelial lymphocyte
IFN	interferon
Ig	immunoglobulin
IL	interleukin
i.v.	intravenous
LAD	leucocyte adhesion defisiensiy
LAK	lymphokine actifated killer celllight
LFA	leucocyte function antigen
LGL	large granular lymphocytes
LMI	leucocyte migration ibhibition
LPS	lipo poli sacharidamicrofold

MAF	macrophage activating factor
MALT	mucosa-associated lymphoid tissues
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
MIS	mucosal immune system
MHC	major histocompatibility comple
MIF	migration inhibitory factor
MLN	mesenteric lymph node
MMC	mucosal mast cell
MMP	matrix metalo proteinase
NALT	nasopharyngeal-associated lymphoid tissues
NK	nature killer
NLR	nod-like receptors
NRNP	nuclear rubonucleo protein
PAF	platelet activating factor
PALS	periarterial lymphatic sheaths
PCA	prostat cancer antigen
PECAM	Platelet endothelial cell adhesion molecule
PGE	prostaglandin E
PMN	poly morpho nuclear
PRR	Pathogen recognition receptors
RA	rheumatoid arthritis
RES	reticulo endothelial cell
RIA	radio immuno assay
RLR)	RIG-I-like receptors
RNA	ribo nucleic acid
SCID	Severe combined immunodeficiency
sIgA	secretory immunoglobulin A
SLE	sistemic lupos erythematosus
SP	single positive

T	limfosit T (timus)
TBC	Tuberkulosis
TCR	T cells receptor
TGI	thyroid growth immunoglobulin
TLR	toll like receptor
TNF- α	tumor necrosis factor-alpha
Tc	T-cytotoxic
TGF	transforming growth factor
Th	T-helper
Treg	T-regulatory
Ts	T-supressor
TSAb	thyroid stimulating antibody
VCAM	vascular cell adhesion molecule

BAB I

PENDAHULUAN

1. SEJARAH PERKEMBANGAN IMUNOLOGI

Imunologi berasal dari bahasa latin yaitu *immunis* yang berarti bebas dari beban dan *logos* yang berarti ilmu. Para ahli mengartikan imunologi sebagai ilmu yang mempelajari hal-hal yang berkaitan dengan sistem pertahanan tubuh. Imunologi pada awalnya merupakan cabang dari mikrobiologi, yaitu kira-kira abad ke XV pada saat berkembangnya penelitian penyakit infeksi dan bagaimana tubuh memberikan respon. Pada tahun-tahun terakhir ini, cabang ilmu-ilmu dasar seperti biokimia, anatomi, biologi, genetika, farmakologi dan patologi, maupun ilmu-ilmu klinis seperti alergi, penyakit-penyakit infeksi, transplantasi, reumatologi, penyakit defisiensi imun dan onkologi memberi sumbangan yang tidak sedikit dalam perkembangan imunologi.

Sebelum ilmu kedokteran modern berkembang, yaitu pada abad ke XI saat terjadi wabah penyakit cacar di Cina, para dokter telah mengamati bahwa penghisapan kerak cacar dapat mencegah penyakit cacar pada orang sehat. Cara ini kemudian berkembang di Timur Tengah dengan pemberian tepung kerak cacar intradermal untuk menjaga kecantikan kulit para gadis akibat cacar. Cara ini meluas sampai ke Inggris dibawa oleh Pylarini dan Timoni pada abad XVIII dan dipopulerkan oleh Lady Mary Wortley Montague. Cara imunisasi primitif yang disebut variolasi ini ternyata berbahaya, karena kadang-kadang menyebabkan kematian, sehingga cara imunisasi ini dilarang. Cara yang lebih aman dan efektif untuk penanggulangan penyakit cacar kemudian ditemukan oleh Edward Jenner tahun 1796. Dari pengamatannya bahwa pemerias susu sapi yang tertular cacar sapi (*cowpox*) kebal terhadap infeksi cacar (*smallpox*) manusia, kemudian melakukan inokulasi kerak cowpox pada seseorang dan ternyata dapat melindungi orang tersebut dari penyakit cacar. Jenner kemudian mengembangkan konsep penularan pada studi tentang terbentuknya imunitas pada host, yang merupakan awal dari imunologi.

Peningkatan dan pengembangan lebih lanjut cara imunisasi untuk pencegahan dilakukan oleh Louis Pasteur pada tahun 1881. Istilah variolasi kemudian berganti dengan vaksinasi yang berasal dari kata *vacca* (sapi). Penelitian Pasteur telah dilakukan dengan pendekatan

ilmiah dengan pengembangan teknik-teknik pembiakan mikroorganisme secara *in vitro*. Temuan Pasteur menghasilkan vaksin *Pasteurella aviseptica* (kolera ayam) yang telah dilemahkan dapat mencegah terjadinya penyakit kolera pada ayam. Penggunaan biakan hidup, biakan yang dilemahkan atau biakan yang dimatikan dengan panas (*heat-killed*) sampai sekarang dipergunakan untuk pencegahan penyakit-penyakit infeksi, dan dikenal sebagai imunisasi aktif. Robert Koch selain dikenal sebagai penemu basil tuberkulosis juga mengembangkan vaksin antraks. Hasil karya Pasteur juga dilanjutkan oleh Pfeiffer (1889) yang merupakan seorang murid Koch, dengan mencoba *Vibrio cholerae* untuk mengatasi wabah cholera pada manusia. Keberhasilan Klebs dan Loeffler (1883) mengisolasi basil difteri, diikuti dengan penemuan antigen dan toksin difteria oleh Roux dan Yersin (1888). Toksin ini oleh von Behring dan Kitsato dikembangkan sebagai toksoid untuk menetralkan toksin dalam serum yang dikenal sebagai antitoksin.

Dengan makin berkembangnya penelitian dalam bidang pencegahan penyakit, masyarakat ilmuwan mulai mengungkapkan bagaimana mekanisme efektor dalam tubuh terhadap benda asing. Fenomena terlihatnya bakteri-bakteri dalam sel leukosit oleh Koch dan Neisser, diungkapkan oleh Elie Metchnikoff (1883) sebagai proses fagositosis, dan sel-sel tubuh yang mempunyai kemampuan untuk memfagosit dinamakan fagosit. Mekanisme ini merupakan teori imunitas seluler. Teori imunitas humoral diawali oleh Fodor (1886) yang mengamati pengaruh langsung terhadap mikroba tanpa peran seluler. Temuan ini didukung oleh Behring dan Kitsato (1890) yang menunjukkan bahwa serum dapat menetralkan aktivitas tetanus dan difteri. Jules Bordet (1894) menemukan bahwa untuk terjadinya lisis mikroba dalam serum diperlukan dua komponen, yaitu bersifat termolabil yang disebut komplemen dan termotabil yang kemudian dikenal sebagai antibodi. Dalam periode ini diperkenalkan istilah antigen untuk nama bagi semua substansi yang menimbulkan reaksi dalam tubuh terhadapnya.

Perkembangan imunologi selanjutnya adalah penemuan antigen golongan darah oleh Landsteiner (1900), struktur polisakarida antigen secara kuantitatif dengan cara imunohistokimia, penyimpangan respon imun seperti reaksi anafilaksis oleh Richert dan Portier (1902) dan alergi oleh von Pirquet (1906).

Setelah periode ilmu pengetahuan tentang imunologi seluler, perkembangan selanjutnya adalah imunologi molekuler yang dimulai pada tahun 1959, yaitu struktur molekul immunoglobulin, identifikasi, separasi dan karakterisasi molekul-molekul yang penting pada sistem imun seperti komponen komplemen, interleukin dan reseptor sel. Penelitian ini didukung oleh teknologi antibodi monoklonal, dimana teknik produksi antibodi monoklonal tersebut diperkenalkan oleh Köhler dan Milstein pada tahun 1975.

Imunologi selalu bergantung kepada teknologi seperti mikroskop, elektroforesis, radiolabel, imunofluoresen, DNA rekombinan, dan mencit transgenik. Jadi imunologi bukanlah ilmu yang berdiri sendiri, tetapi merupakan ilmu yang mempunyai hubungan erat dengan ilmu kedokteran yang lain, dari ilmu yang berasal dari mikrobiologi berkembang menjadi ilmu yang berkaitan dengan ilmu dasar dan klinik.

2. SISTEM IMUNITAS TUBUH

Kemampuan makhluk untuk mempertahankan kehidupan tergantung kepada banyak faktor, seperti kondisi lingkungan, kecukupan nutrisi dan kesanggupan untuk bertahan dari invasi organisme predator. Makhluk hidup tingkat tinggi terutama manusia, memiliki mekanisme pertahanan yang sudah berkembang dengan baik. Pertahanan ini bertujuan untuk melindungi manusia dari *noxious agents* yaitu benda asing yang dapat bersifat infeksius ataupun tidak.

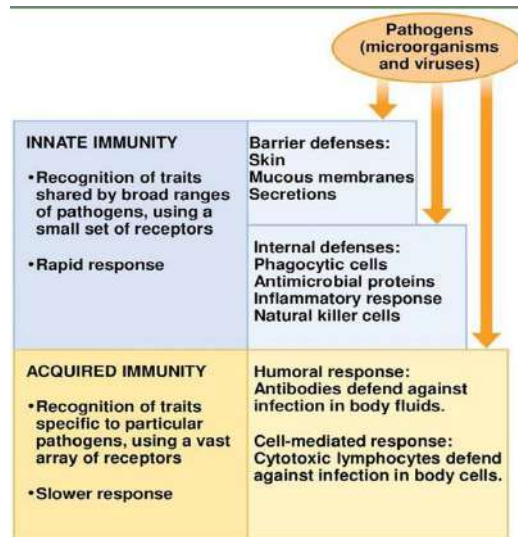
Lingkungan disekitar manusia mengandung bermacam-macam unsur yang bersifat patogen misalnya bakteri, virus, fungus, protozoa dan parasit yang dapat menyebabkan infeksi pada manusia. Infeksi yang terjadi pada manusia umumnya tidak berlangsung lama, dan setelah sembuh jarang menimbulkan kerusakan yang permanen. Hal ini disebabkan karena tubuh manusia memiliki sistem pertahanan atau sistem imun untuk melindungi tubuh dari unsur-unsur patogen tersebut. Sistem pertahanan terdiri dari garis pertahanan pertama dan kedua yang merupakan sistem imun bawaan atau sistem imun alamiah atau *innate immunity*, serta garis pertahanan ketiga yang merupakan sistem imun didapat (*acquired immunity*) atau *adaptive immunity*. Garis pertahanan pertama adalah pertahanan eksternal, merupakan barier anatomis yang terdiri dari barier fisik dan kimia dan biologis seperti kulit, mukosa, silia, kelenjar keringat, air mata dan liur, enzim pencernaan dan bioflora. Garis pertahanan kedua merupakan pertahanan internal yang

terdiri dari fagositosis, inflamasi dan demam. Respon pada sistem imun alamiah terjadi segera setelah garis pertahanan kedua teaktivasi akibat adanya gangguan atau kerusakan pada garis pertahanan pertama. Garis pertahanan ketiga, merupakan sistem imun adaptif, yang mengambil alih jika sistem imun alamiah tidak mampu menghancurkan mikroorganisme. Respon pada sistem imun adaptif terjadi lebih lambat daripada sistem imun alamiah, karena mekanisme respon sistem ini membutuhkan waktu untuk menginduksi sel untuk menghasilkan respon spesifik dan sel yang memiliki kemampuan untuk “mengingat” patogen yang masuk melalui pembentukan sel memori (gambar 1.1).

Respon imun seseorang terhadap unsur patogen sangat tergantung kepada kemampuan sistem imun untuk mengenal molekul asing atau antigen yang terdapat pada permukaan unsur mikroorganisme dan kemampuan dalam memberikan reaksi atau respon yang tepat untuk mengenal, menetralkan, memetabolisme atau menyingkirkan tanpa menimbulkan kerusakan pada jaringan sendiri. Mekanisme reaksi tersebut ditentukan oleh komponen-komponen sistem imun yang terorganisasi dalam bentuk sel-sel dan jaringan limfoid.

Sel-sel imun terdapat beredar dalam sirkulasi dan didalam jaringan limfoid seperti timus, limpa, limfonodus, *Peyer's patches* dari saluran pencernaan atau intestin dan sum-sum tulang. Prekursor dari seluruh sel leukosit terdapat pada sum-sum tulang namun proses pematangan menjadi sel imunokompeten selain pada sum-sum tulang, terjadi pada timus dan organ limfoid lain. Limpa, limfonodus, tonsil dan *Peyer's patches* mempunyai struktur yang memungkinkan terjadinya interaksi antara sel pada tingkat inisiasi dari respon imun.

Apabila tubuh terpapar oleh antigen asing akan terjadi respon imun yang diklasifikasi menjadi dua kategori yaitu: respon imun non-spesifik dan respon imun spesifik. Respon imun non-spesifik merupakan imunitas alamiah atau bawaan (*innate immunity*). Respon imun ini terjadi bila pertahanan fisik dan kimia terganggu oleh berbagai sebab. Mekanisme yang terjadi adalah proses fagositosis mikroorganisme oleh leukosit khususnya makrofag, netrofil dan monosit. Dengan mengaktivasi faktor kemotaktik, komplemen dan opsonisasi terjadi fagositosis, diikuti oleh penghancuran mikroorganisme tersebut dengan bantuan enzim lisozim, proses oksidasi-reduksi dan gangguan metabolisme.



Gambar 1.1 : Skema sistem imunitas tubuh dalam memberikan respon terhadap masuknya mikroorganisme (Sumber: Campbell and Reece, 2008)

Selain fagositosis, mekanisme respon imun non-spesifik adalah respon inflamasi. Apabila terjadi proses inflamasi disuatu tempat, maka sel-sel inflamasi yang berada dalam sirkulasi akan terpusat menuju tempat inflamasi. Pada respon inflamasi terjadi tiga proses penting, yaitu: peningkatan aliran darah pada area inflamasi, peningkatan permeabilitas kapiler, marginasi sel-sel kedinding endotel untuk akhirnya bermigrasi menembus endotel ke jaringan. Proses ini diikuti oleh eksudasi cairan dan plasma protein.

Respon imun spesifik merupakan respon imun didapat atau adaptif (*acquired*) yang timbul terhadap unit-unit kecil atau partikel dari mikroorganisme (misalnya polisakarida dari kapsul atau toksin mikroorganisme) yang disebut sebagai antigen, dan bukan terhadap mikroorganisme secara keseluruhan. Berbeda dari respon imun non-spesifik, respon imun spesifik mempunyai kekhasan yaitu bersifat spesifik, heterogen dan memori. Spesifik merupakan kemampuan memberikan respon yang berbeda terhadap antigen yang berbeda baik individu maupun spesies. Heterogen merupakan kemampuan berinteraksi dan memberikan respon terhadap produk populasi sel yang

berbeda, misalnya antibodi. Memori merupakan kemampuan untuk mempercepat dan memperbesar respon spesifik dengan cara proliferasi dan diferensiasi sel-sel yang telah disensitisasi.

Mekanisme efektor dari respon imun spesifik terdiri dari imunitas humoral dan imunitas seluler. Imunitas humoral (*humoral immunity*) ditengahi oleh sekelompok limfosit yang berdiferensiasi pada sum-sum tulang, dan disebut sebagai limfosit B. Penamaan limfosit B karena identik dengan bursa Fabricius yang merupakan organ limfoid peri intestinal pada burung. Limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang akan memproduksi antibodi. Antibodi mempunyai kemampuan untuk bereaksi dengan benda asing yang merangsang pembentukannya (imunogen atau antigen). Imunitas seluler (*cell-mediated immunity*) ditengahi oleh sekelompok limfosit yang berdiferensiasi dibawah pengaruh timus, sehingga disebut sebagai limfosit T. Populasi limfosit T terdiri dari subpopulasi yaitu *T-helper* yang membantu untuk memicu respon imun, *T-regulatory* (sebelumnya dikenal sebagai *T-suppressor*) yang menekan respon imun dan *T-cytotoxic* yang dapat membunuh sel lain. Mekanisme respon imun seluler berperan juga pada penolakan transplantasi yang berasal dari jaringan asing.

Sistim imun dapat membedakan substansi atau partikel asing (*non-self*) dan substansi atau partikel dari jaringan tubuh sendiri. Pada beberapa keadaan patologis sistim imun tidak dapat membedakan *self* dari *non-self*, sehingga sel-sel dari sistim imun membentuk antibodi terhadap jaringan tubuh sendiri yang disebut autoantibodi. Di bidang klinik konsep pembentukan autoantibodi akibat kelainan sistim imun dihubungkan dengan kelompok penyakit autoimun. Malfungsi sistim imun dihubungkan dengan kelainan yang diamati pertama kali pada anak-anak yang menderita penyakit defisiensi imun disebabkan oleh gangguan perkembangan sistim imunnya. Respon imun terhadap antigen *non-self*, secara individual dapat menimbulkan keadaan patologis karena terjadi gangguan keseimbangan atau homeostasis. Keadaan ini dikenal sebagai reaksi hipersensitivitas.

3. FUNGSI SISTIM IMUN

Dalam pandangan modern sistim imun mempunyai tiga fungsi utama yaitu pertahanan (*defense*), homeostasis, dan pengawasan (*surveillance*). Fungsi pertahanan adalah pertahanan tubuh melawan invasi mikroorganisme, ditengahi oleh elemen seluler dan molekuler. Bila terjadi

disfungsi dari elemen tersebut, seperti terjadinya respon yang berlebihan atau hiperaktif, akan timbul hipersensitivitas seperti alergi. Sebaliknya, bila elemen tersebut hipoaktif akan terjadi defisiensi imun, yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi seperti terlihat pada penyakit *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS). Fungsi homeostasis memenuhi segala kebutuhan untuk mempertahankan keseragaman dari jenis sel tertentu. Homeostasis ini memperhatikan fungsi degenerasi dan katabolik normal tubuh dengan cara menyingkirkan sel-sel yang rusak seperti eritrosit dan leukosit dalam sirkulasi. Penyimpangan dari fungsi homeostasis terjadi pada autoimunitas. Fungsi pengawasan adalah pengawasan dini untuk memonitor pengenalan jenis-jenis sel yang abnormal yang secara rutin selalu timbul dalam tubuh. Sel abnormal dapat terjadi karena mutasi seperti sel tumor, sel yang berubah secara spontan disebabkan pengaruh virus tertentu atau zat kimia. Pemusnahan sel-sel tersebut dilaksanakan oleh sel imun khusus yang disebut sebagai *natural killer cells* (NK cell). Kegagalan fungsi pengawasan menjadi penyebab berkembangnya penyakit keganasan.

Fungsi sistem imun dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti: genetik, umur, metabolik, lingkungan dan nutrisi, anatomis, fisiologis dan mikrobial. Pengendalian respon imun oleh genetik terlihat dari perbedaan respon imun strain hewan tertentu bila terpapar antigen. Pada manusia kompleks genetik *major histocompatibility complex* (MHC) menentukan kerentanan seseorang terhadap penyakit. Berkaitan dengan perkembangan timus, umur seseorang berpengaruh pada sistem imun. Pada kelompok bayi dan orang tua terdapat hipofungsi sistem imun, sehingga kelompok ini rentan terhadap infeksi. Penurunan berbagai fungsi imunologik seperti imunitas humoral dan seluler pada kelompok orang tua dapat dihubungkan dengan kenyataan tingginya fenomena autoimun dan keganasan. Gangguan keseimbangan hormon seperti pada penderita diabetes melitus, hipoadrenal dan hipotiroid merupakan faktor metabolik yang menyebabkan peningkatan kerentanan seseorang terhadap infeksi. Struktur anatomis dan fungsi fisiologis, seperti kulit, membran mukosa, silia pada epitel saluran pernafasan, asam lambung, enzim dan aliran urin, merupakan barier terhadap invasi unsur-unsur patogen. Bila terdapat gangguan pada sistem barier ini, seseorang akan dengan sangat mudah menderita infeksi.

Pengaruh faktor lingkungan dan nutrisi terhadap sistem imun terbukti dengan penelitian yang memperlihatkan tingginya angka infeksi pada anak-anak di negara berkembang yang mengalami malnutrisi. Kenyataan ini membuktikan adanya korelasi antara kekurangan nutrisi pada usia muda dengan kegagalan perkembangan respon imun, terutama respon imun seluler dengan manifestasi infeksi berulang akibat defisiensi imun. Akhir-akhir ini suatu penyakit defisiensi imun didapat yang dikenal dengan AIDS ditemukan pada kelompok laki-laki homoseksual, kelompok orang dengan pekerjaan dan gaya hidup yang berhubungan dengan seks bebas dan pengguna obat intravena. Penyelesaian masalah yang kompleks ini memerlukan penanganan yang terpadu dari berbagai sektor seperti sosial, ekonomi politik dan medis.

BAB II

SEL DAN JARINGAN PADA SISTIM IMUN

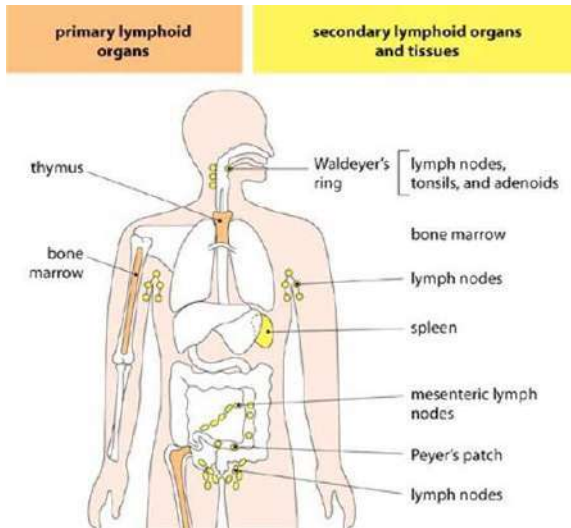
Sistem imun terdiri dari berbagai komponen yang bekerja sama untuk mempertahankan tubuh terhadap masuknya partikel asing. Bagian utama dari sistem imun adalah sumsum tulang dan timus, karena semua sel darah berasal dari sumsum tulang, termasuk sel limfosit T dan B. Limfosit B tetap berada di sumsum untuk proses pematangan, sedangkan limfosit T bermigrasi ke timus.

Sistim imun pada mamalia terdiri dari sejumlah organ dan beberapa tipe sel yang berperan pada pengenalan secara non- spesifik dan spesifik terhadap antigen *non-self* dari mikroorganisme dan mengeliminasinya. Hal berbeda terlihat pada makhluk tingkat rendah yang mempunyai mekanisme pertahanan yang lebih primitif. Mekanisme pertahanan makhluk tingkat rendah terdiri dari protein dengan spesifisitas rendah, yang dapat mengenal dan mengaglutinasi bermacam-macam mikroorganisme, dan sel fagosit yang dapat memfagosit dan menghancurkan mikroorganisme. Sel fagosit merupakan sel yang penting pada mekanisme pertahanan. Perkembangan sistim imun ditentukan oleh perkembangan sel limfoid dan organ limfoid. Fungsi sel limfoid adalah meningkatkan spesifisitas dalam pengenalan antigen *non-self* pada sistim imun vertebrata

1. JARINGAN LIMFOID

Sel-sel yang terlibat dalam sistim imun terdapat pada jaringan dan organ yang spesifik yaitu jaringan limfoid, dan dikenal juga sebagai jaringan imun. Struktur jaringan limfoid membentuk sistim limfoid yang terdiri dari limfosit, sel epitelial dan sel stromal. Sel-sel tersebut tersusun dalam organ tersendiri yang berkapsul, atau tersusun berkelompok dalam jaringan limfoid yang difus. Jaringan limfoid tersebar diseluruh tubuh, dan berdasarkan fungsinya dibagi menjadi dua yaitu organ limfoid primer atau organ limfoepitelial sentral dan organ limfoid sekunder atau organ limfoid perifer. Timus dan sum-sum tulang merupakan organ limfoid primer, dimana limfosit diproduksi. Organ limfoid sekunder seperti limfonodus dan limpa merupakan tempat dimana limfosit berinteraksi dan memberikan respon (Gambar 2.1). Selain limfonodus atau yang biasa

disebut juga sebagai kelenjar getah bening dan limpa, jaringan limfoid sekunder juga terdapat pada mukosa yang disebut sebagai *mucosa-associated lymphoid tissues* (MALTs), ditemukan di bagian tubuh yang terdapat mukosa, seperti mulut, saluran pencernaan, mata, hidung, dan kulit.



Gambar 2.1: Organ limfoid primer dan sekunder (Sumber: Nigam and Knight 2020)

Organ limfoid primer merupakan tempat utama pembentukan limfosit (limfopoiesis), dimana stem sel limfoid mengalami diferensiasi menjadi limfosit, kemudian berproliferasi dan maturasi menjadi sel efektor fungsional. Pada mamalia termasuk manusia, timus dan sum-sum tulang merupakan organ limfoid primer. Timus memproduksi limfosit T, sedangkan sum-sum tulang dan hepar janin memproduksi limfosit B. Pada spesies burung produksi limfosit B terdapat pada bursa Fabricius.

Mekanisme yang pasti bagaimana stem sel pluripoten didalam sum-sum tulang mengalami maturasi sehingga menjadi sel imun belum terungkap dengan jelas. Yang diketahui adalah bahwa faktor lingkungan dan pengaruh mediator solubel yang berfungsi sebagai *colony stimulation factors* (CSF) berperan penting pada mekanisme tersebut. Pada organ limfoid primer limfosit akan membentuk reseptor antigen spesifik untuk melindungi makhluk dari antigen yang masuk selama kehidupannya.

Limfosit juga akan berkembang kemampuannya untuk membedakan antigen sendiri (*self*), yang ditoleransi oleh tubuh dan antigen asing (*non self*) yang tidak ditoleransi.

Limfosit matang yang diproduksi oleh organ limfoid primer akan bermigrasi ke organ limfoid sekunder. Proses migrasi ini merupakan bagian dari *lymphocyte traffic* yang terjadi antar organ. Organ limfoid sender merupakan tempat terjadinya interaksi antara *antigen-presenting cells* (APC) dengan limfosit dan antara limfosit dengan limfosit melalui mediator sitokin. Organ limfoid sekunder meliputi limfonodus, limpa dan jaringan limfoid pada mukosa seperti tonsil, apendiks dan *Peyer's patches* pada ileum, serta jaringan limfoid agregasi pada saluran pernafasan dari traktus respiratorius dan saluran dari traktus urogenital.

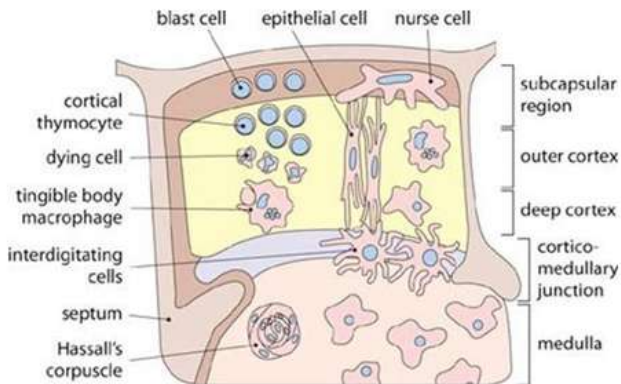
Timus

Timus adalah kelenjar yang berlokasi pada mediastinum superior, dibagian depan pembuluh darah besar. Secara embriologis, timus berasal dari kantong faringeal ke III dan IV pada minggu ke enam pertumbuhan janin. Pada saat lahir ukuran timus dibanding berat badan merupakan ukuran terbesar. Pada manusia ukuran tersebut berkurang secara perlahan-lahan karena mengalami proses involusi mulai usia lima tahun sampai usia pubertas. Setelah usia pubertas, timus secara perlahan mengecil, jumlah sel menurun dan digantikan oleh lemak dan jaringan ikat. Timus bertanggung jawab untuk memproduksi hormon timosin, yang berperan membantu proliferasi dan diferensiasi sel T.

Timus terdiri dari dua lobus, tersusun dari dua jenis jaringan yaitu jaringan limfoid dan jaringan epitelial. Sel-sel limfoid berasal dari mesenkhimal dan sel-sel epitel berasal dari endodermal. Sel muda masuk ke korteks dan berinteraksi dengan sel epitelial dan *macrophage-derived cells* dari timus sehingga berdiferensiasi menjadi limfosit T muda dan akhirnya menjadi limfosit T dewasa. Sel epitelial memproduksi faktor solubel seperti timosin dan timopoeitin yang berperan penting pada regulasi dan diferensiasi limfosit T. Proses diferensiasi limfosit T sampai terjadinya pembentukan gen reseptor limfosit pada limfosit T dewasa terjadi didalam timus, sehingga prosesnya disebut sebagai *T cell education*, sedangkan timus disebut sebagai *school of thymocytes*. Didalam timus selama proses maturasi, limfosit T muda belajar untuk

membedakan antigen *self* dari *non-self*. Struktur jaringan dan sel pada timus terlihat pada gambar 2.2.

Timus dibungkus oleh kapsul yang masuk kedalam lobus, disebut trabekula sehingga membagi lobus menjadi lobulus-lobulus. Pada tiap lobulus sel limfoid yaitu limfosit T (timosit) tersusun membentuk korteks pada bagian luar, dan medula pada bagian dalam. Korteks timus mengandung sekitar 85% dari total timosit terutama timosit muda imatur yang mengekspresikan molekul *cluster designation*-1 (CD-1) pada manusia, yang berproliferasi dan berdiferensiasi secara intensif. Sebagian besar timosit kortikal mengekspresikan $CD4^+$ dan $CD8^+$, dan karenanya disebut sel 'positif ganda'. Pada korteks juga terdapat makrofag dan sel plasma dalam jumlah kecil. Sebahagian besar limfosit T dalam timus mati ditempat dalam proses seleksi melalui proses apoptosis, hanya 1-2% yang menjadi dewasa dan bermigrasi ke medula dan akhirnya masuk kedalam sirkulasi.



Gambar 2.2: Struktur jaringan dan sel timus ((Sumber Girard et al,2012)

Bagian medula dari timus terlihat lebih longgar dari pada korteks, terdiri dari limfosit T dewasa dan sel-sel epitel yang tersusun membentuk *Hassal's corpuscle*. Fungsi *Hassal's corpuscle* belum diketahui. Medula timus mengandung limfosit dengan jumlah relatif sedikit, tetapi sel yang terdapat pada area ini merupakan sel T matang, yang akan menjadi populasi sel perifer dengan mengekspresikan $CD4^+$ atau $CD8^+$ saja (sel positif tunggal). Sel epitel pada timus merupakan jaringan yang terdiri dari APC yang mengekspresikan MHC kelas II dan *interdigitating cells* yang berasal dari sum-sum tulang.

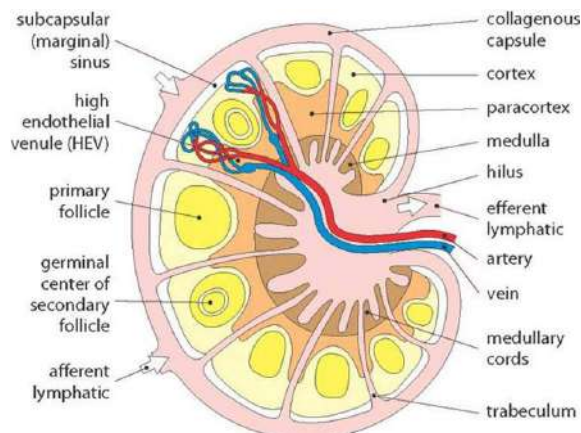
Bursa Fabricius

Bursa Fabricius pada burung merupakan organ limfoid primer, tempat dimana limfosit B berdiferensiasi dan nama sel B berasal. Mamalia tidak memiliki bursa Fabricius, perannya dilaksanakan oleh sel hemopoetik pada hati janin dan sum-sum tulang dewasa. Bursa Fabricius terdapat pada ujung saluran pencernaan dekat kloaka, terlihat sebagai modifikasi intestin yang membentuk lipatan ke arah lumen dan dilapisi oleh epitel bertingkat torak. Pada organ ini terdapat folikel limfoid yang terdiri dari korteks dan medula.

Limfonodus

Limfonodus disebut juga sebagai kelenjar getah bening dengan jumlah ribuan tersebar diseluruh tubuh, biasanya terdapat pada percabangan pembuluh limf besar. Pada manusia limfonodus memiliki diameter 1-25 mm, berbentuk seperti kacang, dimana pada bahagian yang mencekung (hilus) terdapat pembuluh darah dan limf. Limfonodus berperan penting dan sangat dinamis pada induksi awal respon imun.

Limfonodus mempunyai dua fungsi, fungsi pertama adalah untuk penyaringan bahan-bahan asing seperti partikel sisa fagositik yang bersifat imunogenik melalui saluran limf, dan fungsi kedua adalah sirkulasi limfosit yang dibentuk dalam organ limfoid primer.



Gambar 2.3: Struktur dan fungsi limfonodus (Sumber Girard et al,2012)

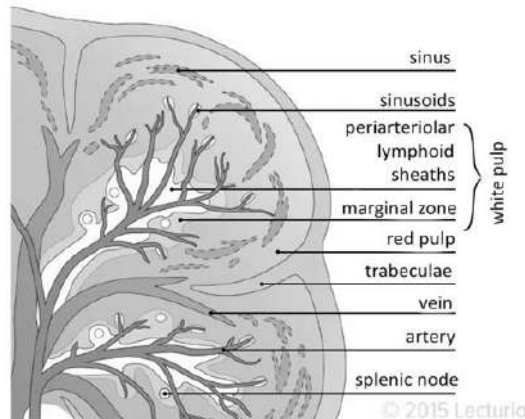
Gambaran histologis dari limfonodus tergantung pada aktifitas limfonodus. Limfonodus yang belum mengalami stimulasi antigen atau dalam masa istirahat, terdiri dari korteks, area parakorteks dan medula. Pada korteks limfosit berkelompok membentuk folikel atau nodul yang disebut dengan folikel primer. Sel-sel yang terdapat pada folikel primer adalah limfosit B, makrofag, sel dendrit dan beberapa limfosit T. Pada area parakorteks terdapat vena poskapiler yang dilapisi oleh epitel kubis dan pada perbatasan antara korteks dengan parakorteks terdapat limfosit T, sehingga area ini disebut sebagai *T-dependent area*. Medula terdiri dari jaringan ikat yang mengelilingi hilus.

Sel Makrofag atau *dendritic cell* (DC) yang telah berdiferensiasi menjadi APC bermigrasi ke limfonodus melalui pembuluh limf aferen dan mengekspresikan kompleks MHC- antigen patogen termasuk virus, spora dan bakteri dari tempat infeksi, dan menyajikan antigen tersebut ke sel T CD4⁺. Proses ini merupakan permulaan mekanisme respons imun adaptif, dimana sel T yang teraktivasi akan menstimulasi sel B. Sel limfosit yang telah berdiferensiasi menjadi sel imunokompeten akan keluar melalui pembuluh limf eferen pada hilus, untuk akhirnya masuk dalam sirkulasi darah. Setelah menjalankan fungsinya sel sel kembali ke limfonodus melalui pembuluh darah yang masuk pada area hilus. Sel bermigrasi dari pembuluh darah ke jaringan limfonodus melalui *high endothelial venule* (HEV). (Gambar 2.3).

Limfonodus yang sudah mengalami stimulasi oleh antigen akan mengalami pembesaran, diikuti peningkatan jumlah limfosit. Folikel pada korteks menjadi lebih padat dan dibagian tengahnya terdapat germinal center yang terlihat sebagai area yang lebih terang, dan folikel ini disebut folikel sekunder. Pada germinal center, sel berproliferasi dan berdiferensiasi dengan cepat, dimana hal ini sangat penting untuk perkembangan sel B memori yang berperan pada respon antibodi sekunder. Folikel sekunder mengandung limfosit B yang mengalami proliferasi dan diferensiasi. Area parakortikal yang mengandung limfosit T dan sel dendrit menjadi hipertrofi, sedangkan pada medula terdapat sel plasma yang aktif mensekresi antibodi. Limfonodus yang membesar dapat diraba, biasanya merupakan tanda diagnostik yang berguna untuk penyakit infeksi dan penyakit keganasan.

Limpa

Limpa terletak dibagian atas kiri rongga abdomen dibelakang lambung. Limpa dibungkus oleh kapsul yang terdiri dari jaringan kolagen yang mengandung serat otot polos. Kapsul masuk ke parenkhim limpa membentuk trabekula, yang bersama-sama dengan jaringan retikuler menyokong bermacam-macam sel yang terdapat pada limpa. Fungsi utama limpa adalah menyaring darah. Sel darah merah yang sehat dengan mudah melewati limpa, sedangkan sel darah merah yang rusak akan difagosit oleh makrofag. Disamping itu limpa juga berfungsi sebagai unit penyimpanan trombosit dan leukosit. Limpa membantu sistem imun dengan mengidentifikasi mikroorganisme yang dapat menyebabkan infeksi.



Gambar 2.4: Struktur pulpa merah dan pulpa putih pada limpa (Janeway et al, 2001)

Pada potongan segar, limpa terlihat didominasi oleh jaringan berwarna merah karena memiliki struktur sinusoid yang berisi darah, disebut pulpa merah atau pulpa rubra. Diantara pulpa merah terdapat bercak berwarna putih yang disebut pulpa putih atau pulpa alba. Pulpa merah terdiri dari jaringan retikuler dan sinusoid yang dilapisi oleh makrofag fagositik dan limfosit terutama sel plasma. berfungsi hematologist non-imunologik, yaitu menghancurkan eritrosit yang sudah tua atau eritrosit yang rusak dan sebagai filter untuk membersihkan unsur-unsur yang terdapat pada aliran darah seperti organisme infeksius. Pulpa putih merupakan organ

limfoid sekunder yang berfungsi menghasilkan limfosit dan sel plasma, serta berperan sebagai mediator pada proses respon imun spesifik. Jaringan pulpa putih terdiri dari limfosit T pada area T yang tersusun mengelilingi arteriol sentralis atau *periarteriol lymphoid sheath* (PALS) dan limfosit B pada area B yang mengelilingi area T. Limfosit B membentuk folikel primer, bila belum terstimulasi atau folikel sekunder dengan germinal senter bila sudah terstimulasi. Pada germinal senter, selain limfosit B terdapat sel dendrit retikuler dan makrofag fagositik.

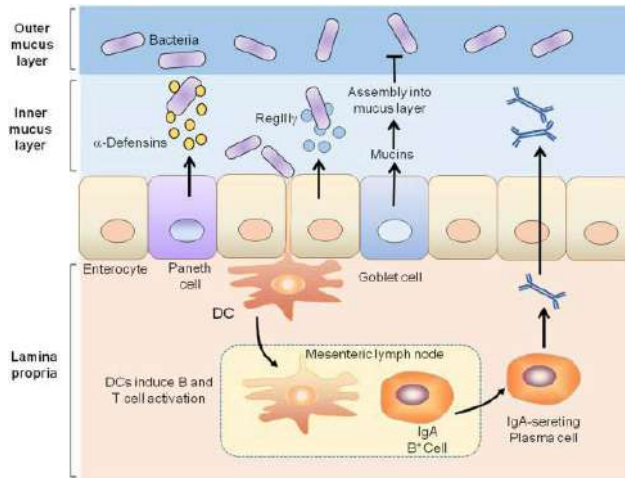
Periarteriol lymphoid sheath dikelilingi oleh zona marginalis yang mengandung limfosit B, limfosit T dan makrofag. Makrofag bersama dengan sel dendrit folikular dari folikel primer memperkenalkan antigen kepada limfosit B. Limfosit dapat dengan bebas masuk dan meninggalkan PALS melalui cabang kapiler dari arteriol sentralis pada zona marginalis. Beberapa limfosit terutama sel plasma dapat masuk ke pulpa merah melewati zona marginalis ini (Gambar 2.4).

Jaringan Limfoid Pada Mukosa

Saluran-saluran didalam tubuh ditutupi oleh lapisan mukosa untuk membatasi lingkungan luar dan dalam tubuh. Lapisan mukosa merupakan jaringan yang luas (pada manusia $\pm 400\text{m}^2$) dengan lapisan epitel yang menutupi saluran didalam tubuh seperti saluran pencernaan, saluran pernafasan, saluran reproduksi dan saluran kemih. Jaringan mukosa berperan untuk perlindungan permukaan mukosa yang sangat rentan terhadap paparan mikroorganisme dan berbagai bahan fisik, kimia dan biologis. Mikroorganisme yang menginfeksi mukosa termasuk virus flu, influenza, toksin, keracunan makanan, TBC, penyakit menular seksual, kolera, difteri dan vaksin oral. Jaringan limfoid pada mukosa memiliki susunan mekanisme imunitas bawaan dan adaptif yang kompleks, dan berbeda dari sistem limfoid perifer lainnya, karena itu disebut sistem kekebalan mukosa. Pada manusia dewasa yang sehat, sistem imun ini menyumbang hampir 80% dari semua imunosit. Sel-sel ini terakumulasi dalam jaringan limfoid, atau dalam perjalanan antara berbagai jaringan limfoid.

Sel epitel mukosa berperan penting sebagai barier fisik dari sistem imun bawaan atau alamiah. Silia dari epitel saluran pernafasan dapat mendorong partikel berbahaya yang terhirup untuk melindungi paru

paru. Sekret mukus dari sel goblet yang terdapat diantara epitel mukosa berperan melindungi epitel dengan cara membatasi kontak langsung antara mikroba dan epitel usus, mencegah translokasi mikroorganisme dan sifat bakterisida dari mukus akan membunuh mikroorganisme dipermukaan mukosa.



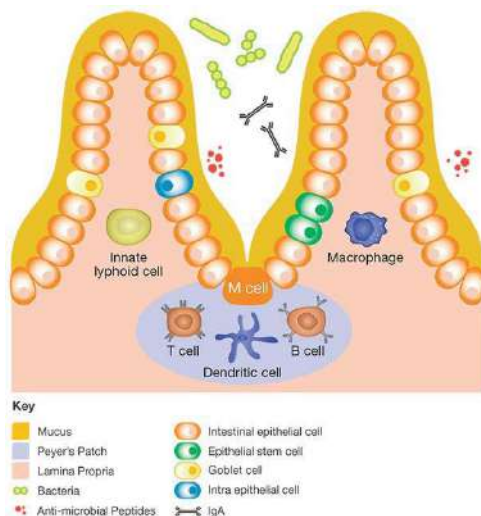
Gambar 2.5: Imunitas mukosa (Sumber: Peng et al 2021)

Diantara sel epitel mukosa terdapat *intraepithelial lymphocytes* (IELs) yang terdiri dari berbagai subset sel T untuk mempertahankan homeostasis normal. Sel Paneth di daerah kripti saluran pencernaan menghasilkan *anti-microbial peptides* (AMPs), atau α -defensins, dan sel epitel menghasilkan β -defensins berperan untuk perlindungan host.

Sel dendritik di lamina propria usus dapat memfagosit beberapa mikroorganisme yang menembus lapisan mukosa dan menyajikannya kepada sel limfosit T di kelenjar getah bening mesenterika. Sel dendritik menginduksi limfosit B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi sejumlah besar imunoglobulin A (IgA) ke dalam rongga usus (gambar 2.5)

Jaringan limfoid pada mukosa merupakan agregasi limfoid yang tidak berkapsul, terdapat pada lapisan submukosa disebut sebagai *mucosal associated lymphoid tissue* (MALT); pada saluran pencernaan disebut *gut-associated lymphoid tissues* (GALT); pada saluran pernafasan disebut *brachial lymphoid tissues* (BALT); dan pada nasofaring disebut

nasopharyngeal-associated lymphoid tissues (NALT). Jaringan limfoid tonsil meliputi tonsila palatina, lingualis, palatum, dan faringialis yang terdapat didaerah tenggorokan dan leher, juga termasuk jaringan limfoid pada mukosa.



Gambar 2.6: *Gut-associated lymphoid tissues* (GALT) dengan *Peyer's patches* pada mukosa saluran pencernaan (Sumber: McGhee and Fujihashi, 2012)

Gut-associated lymphoid tissues merupakan jaringan limfoid yang terdapat disepanjang saluran pencernaan. Sistem imun mukosa pada GALT terdiri dari tiga struktur limfoid mukosa yang berbeda yaitu *Peyer's patches*, lamina propria dan epitel. Pada GALT terdapat daerah sel T dan sel B, dan daerah subepitel dimana terdapat APC dan sel dendritik myang ber akumulasi membentuk folikel pada lamina propria dari apendiks, *Peyer's patches* pada ileum dan pada tonsil, berperan pada inisiasi respon imun spesifik. Pada permukaan GALT, terdapat subset sel mikrofoid (sel M) diantara epitel yang berperan sebagai perangkap antigen dari lumen untuk dieliminasi oleh sel dendrit ataumakrofag. Pada lamina propria terdapat sel efektor mukosa spesifik, seperti sel T, sel B memori, sel plasma penghasil IgA terutama IgA2. Immunoglobulin A pada mukosa merupakan jenis antibodi khusus yangdisebut IgA sekretori atau sIgA yang disekresikan dalam bentuk dimer. Dengan proses eksositosis sIgA dapat keluar dari lapisan mukosa menuju lumen. Respon imun mukosa adaptif dihasilkan melalui peran sel T CD4⁺ yang menghasilkan

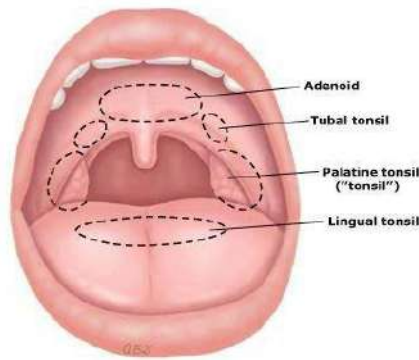
sitokin untuk proliferasi dan diferensiasi sel limfosit T dan B (Gambar 2.6). Sel epitel mukosa selain berperan sebagai penghalang fisik dari sistem kekebalan mukosa usus, juga berperan langsung dalam homeostasis. Rangsangan pada mukosa seperti adanya infeksi patogen akan mengaktifkan IEL untuk menghasilkan sitokin dan kemokin yang berperan pada inflamasi sebagai mekanisme pertahanan. Limfosit T pada lamina propria dengan cepat merespon sinyal dari lingkungan lumen dan memulai respon inflamasi dan anti inflamasi.

Saluran pencernaan pria dewasa sehat mengandung $3,8 \times 10^{13}$ mikrobiota seperti bakteri, jamur, virus, protozoa pada, yang bersifat komensal maupun patogen. Bakteri komensal memodulasi respon sel imun mukosa, dimana sel imun berinteraksi dengan subselekt epitel mukosa untuk mengatur kolonisasi oleh bakteri komensal. *Antigen presenting cell* khususnya DC dan makrofag mempertahankan homeostasis saluran pencernaan dan menjaga toleransi terhadap mikrobiota komensal dan antigen makanan. Makrofag secara memproduksi dan merespon IL-10 pengembangan, pemeliharaan, dan perluasan sel Foxp3^+ Treg. Sel dendritik mengatur mekanisme homing limfosit ke usus dengan menginduksi ekspresi reseptor homing mukosa saluran pencernaan. Disamping itu DC juga merupakan sumber utama IL-23, yang dalam kombinasi dengan sitokin lain, mempengaruhi diferensiasi sel Th17 dan menginduksi produksi IL-22, yang merupakan sitokin pelindung jaringan.

Perubahan komposisi mikrobiota dan respon imun yang menyimpang terhadap bakteri komensal, yang disebabkan oleh berbagai faktor, seperti infeksi patogen ataupun stres psikososial, gangguan metabolisme (obesitas dan diabetes tipe II), gangguan autoimun (*multiple sclerosis* dan diabetes tipe I), *inflammatory bowel disease* (IBD) dapat menurunkan sistem imunitas lokal terhadap invasi virus atau kolonisasi bakteri pada saluran pencernaan. Hal ini menginduksi pelepasan sitokin pro-inflamasi, yang akan menyebabkan inflamasi jaringan mukosa. Pada inflamasi gastrointestinal kronis akibat timbulnya gangguan seperti kolitis ulserativa dan penyakit Crohn terjadi peningkatan ekspresi $\text{IFN-}\gamma$ yang berasal dari Th1 dan sitokin pro-inflamasi lain yang berasal dari Th17 pada jaringan mukosa. Penelitian Darwin dkk tahun 2017 membuktikan adanya peningkatan aktivitas *Helicobacter pylori* pada mukosa gaster dari penderita dispepsia fungsional dengan stres.

Tonsil

Tonsil adalah jaringan limfoid yang terletak di faring yang berperan penting dalam pertahanan host terhadap antigen yang menyerang saluran pernapasan bagian atas. Tonsil terdiri dari tonsil palatina, tonsil faringealis dan tonsil lingualis. Tonsil palatina terdapat pada bagian kanan dan kiri belakang orofaring dapat saat membuka mulut. Tonsila faringealis terdapat di belakang atas faring dan tonsil lingualis terletak di permukaan belakang di dasar lidah. Lokasi tonsil secara bersama membentuk lingkaran, sehingga disebut sebagai cincin Waldeyer (gambar 2.7)



Gambar 2.7: Cincin Waldeyer yang dibentuk oleh tonsil palatina, tonsil faringealis dan tonsil lingualis. (Sumber: van Kempen et al, 2000)

Secara histologis, struktur ini terdiri dari empat kompartemen mikro yang terdefinisi dengan baik yang semuanya berpartisipasi dalam respon imun: cryptepithelium, pusat germinal folikel dengan zona mantel dan area interfollikular. Pada manusia, tonsil mengandung banyak germinal senter.

Folikel limfoid dari jaringan limfoid cincin Waldeyer yang dirangsang antigen akan menimbulkan ekspansi klonal sel B, pematangan afinitas reseptor sel B, seleksi positif sel B menurut afinitas reseptor terhadap antigen, diferensiasi menjadi sel memori B dan sel plasma dan induksi variabel dari gen rantai penghubung J dari IgA. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa organ limfoid ini menghasilkan sel B pengeksresi IgA polimerik yang bermigrasi ke mukosa saluran napas bagian atas, kelenjar lakrimal, dan kelenjar ludah. Dengan demikian, rute vaksinasi melalui hidung menginduksi imunitas mukosa regional yang bergantung pada IgA dan juga akan meningkatkan imunitas sistemik.

2. SEL-SEL PADA SISTIM IMUN

Berbagai jenis sel bekerja sama sebagai bagian dari sistem imun bawaan (non-spesifik) dan adaptif (spesifik). Protein utama dari sistem kekebalan tubuh sebagian besar adalah protein sinyal yang disebut sitokin, antibodi, dan komplemen.

Leukosit merupakan sel yang terlibat dalam pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme dan partikel atau benda asing. Leukosit terdiri dari neutrofil, basofil, eosinofil dan limfosit, monosit/ makrofag, dan setiap jenis leukosit tersebut memiliki struktur dan fungsi tertentu untuk melawan mikroorganisme dan penyakit yang berbeda. Neutrofil merupakan jenis leukosit yang datang pertamakali ketempat masuknya bakteri, untuk menyerang bakteri tersebut ketika terdeteksi di dalam tubuh. Basofil dan eosinofil berperan pada inflamasi yang berhubungan dengan alergi dan parasit. Limfosit merupakan sel yang berperan untuk mengenali dan mendeteksi sel-sel yang berubah dalam tubuh, seperti sel yang terinfeksi atau kanker. Limfosit terdiri dari sel limfosit T dan B yang berperan pada sistem imun adaptif. Monosit adalah leukosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag dan bergerak ke daerah yang terinfeksi untuk mengeliminasi mikroorganisme. Jenis leukosit yang mengandung butiran mengandung enzim dalam sitoplasmanya disebut granulosit seperti neutrofil, basofil, dan eosinofil. Sedangkan jenis sel yang tidak mengandung granula seperti limfosit, monosit dan sel NK termasuk agranulosit. Struktur dan fungsi leukosit terlihat pada tabel 2.1

Pada sistem imun dapat berinteraksi dengan sel dari tipe lain dan dapat menarik sel tersebut ketempat terjadinya reaksi imun. Sel fagosit seperti makrofag dan neutrofil bertanggung jawab terutama untuk memfagosit partikel-partikel patogen maupun yang tidak patogen dan menghancurkannya dengan enzim fagolisosom. Limfosit bertanggung jawab untuk mengenal dan membedakan bermacam-macam antigen pada sistem imun. Walaupun sel fagosit kadang-kadang terlihat sebagai mediator pada imunitas bawaan dan limfosit pada imunitas adaptif namun kedua tipe sel tersebut bekerja sama dan berinteraksi satu sama lain dalam perkembangan respon imun. Sebagai contoh, dengan cara spesifik sel fagosit memproses antigen sehingga dapat dikenali oleh limfosit, hal ini dikenal sebagai antigen presentation. Molekul yang disekresi oleh limfosit, meliputi sitokin dan antibodi meningkatkan kemampuan sel fagosit untuk memfagosit material antigenik dan mengeliminasinya.

Tabel 2.1: Struktur dan fungsi sel leukosit (sumber: Warrington et al,2011)

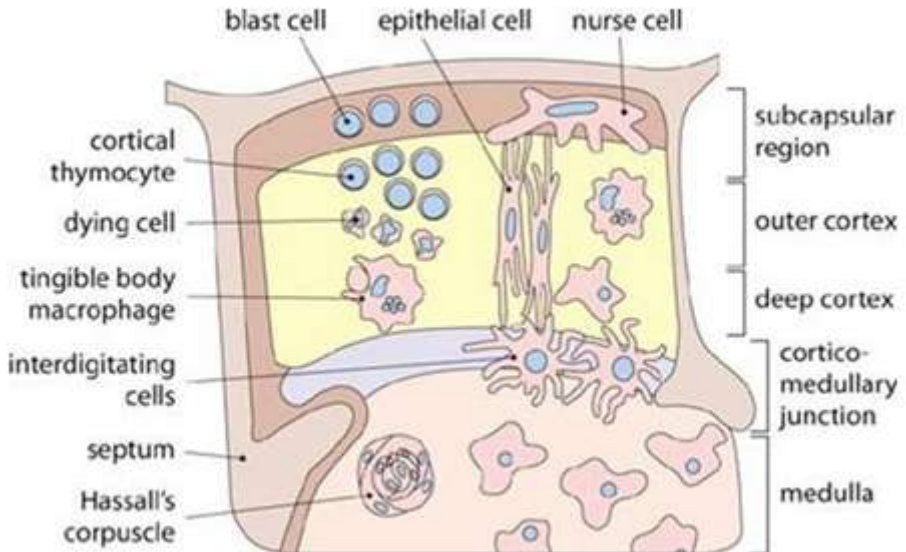
Cell	Image	% in adults	Nucleus	Functions	Lifetime	Main targets
Macrophage*		Varies	Varies	- Phagocytosis - Antigen presentation to T cells	Months – years	Various
Neutrophil		40-75%	Multi-lobed	- Phagocytosis - Degranulation (discharge of contents of a cell)	6 hours – few days	- Bacteria - Fungi
Eosinophil		1-6%	Bi-lobed	- Degranulation - Release of enzymes, growth factors, cytokines	8-12 days (circulate for 4-5 hours)	- Parasites - Various allergic issues
Basophil		< 1%	Bi- or tri-lobed	- Degranulation - Release of histamine, enzymes, cytokines	Lifetime uncertain; likely a few hours – few days	Various allergic issues
Lymphocytes (T cells)		20-40%	Deeply staining, eccentric	- T helper (Th) cells (CD4+): immune response mediators - Cytotoxic T cells (CD8+): cell destruction	Weeks to years	- Th cells: intracellular bacteria - Cytotoxic T cells: virus infected and tumour cells - Natural killer cells: virus-infected and tumour cells
Monocyte		2-6%	Kidney shaped	Differentiate into macrophages and dendritic cells to elicit an immune response	Hours – days	Various

Produksi sel-sel imun merupakan bagian dari hemopoiesis, yaitu proses dimana semua sel yang berada dalam sirkulasi darah berasal, dan mengalami proses maturasi. Sel prekursor dasar yang dapat berkembang menjadi semua jenis sel adalah *pluripotent haemopoietic stem cell*. *Pluripotent stem cell* berkembang menjadi dua jalur keturunan yaitu progenitor mieloid yang akan menjadi trombosit dan granulosit serta monosit, dan progenitor limfoid yang akan menjadi limfosit dan sel NK. Diferensiasi sel progenitor menjadi sel limfopoietik, hematopoietik dan imunokompeten dari populasi umum sel induk hematopoietik CD34⁺ pluripoten dari sumsum tulang. Prekursor myeloid berdiferensiasi menjadi garis keturunan eritroid, megakariositik, dan granulositik/monositik, sedangkan prekursor limfoid berkembang menjadi sel NK, T, dan B.

Sel-sel progenitor limfoid umum dapat berdiferensiasi sepanjang dua jalur tambahan. Perkembangan sel T membutuhkan pengaruh timus, sedangkan sel B berkembang di lingkungan mikro yang setara dengan bursal, atau sumsum tulang pada manusia. Setelah diferensiasi, sel T dan B masing-masing mengisi daerah sel T dan B yang berbeda di kelenjar getah bening.

a.....

b.....



Gambar 2.8: Perkembangan sel-sel pada sistem imun (Sumber: Bellanti, 2012)

Diferensiasi limfoid terdiri dari diferensiasi limfoid sentral dan diferensiasi limfoid perifer. Pada diferensiasi limfoid sentral (a) perkembangan sistem imun dari sel punca yang berasal dari sumsum tulang, kantung kuning telur janin atau hati, dan berdiferensiasi di jaringan limfoid sentral, yaitu sumsum tulang dan timus yang tidak bergantung pada kontak antigen. Pada diferensiasi limfoid perifer (b), migrasi sel ke jaringan limfoid perifer di kelenjar getah bening, limpa, dan jaringan limfoid terkait mukosa di tempat di mana sel-sel ini dapat bereaksi dengan antigen disebut diferensiasi tergantung antigen. Sel B bermigrasi ke daerah luar kelenjar getah bening di pusat germinal center; sel T bermigrasi di daerah parakortikal bagian dalam limfonodus; sel B dan T ditemukan di medula. Sel B merespon polisakarida dengan produksi antibodi IgM, dan limfosit B2 merespon antigen protein dan dengan bantuan limfosit Th2 menyebabkan produksi berurutan IgM, IgG, IgA, dan antibodi IgE (Gambar 2.8).

Limfosit

Limfosit merupakan tipe sel yang predominan pada sistim imun adaptif, dengan jumlah 25-35% dari seluruh leukosit. Sel ini berperan pada reaksi imun melalui kemampuannya untuk berinteraksi secara spesifik dengan antigen. Kemampuan tersebut merupakan respon imun normal, untuk membedakan *self* dan *non-self*. Dengan kata lain, limfosit bertanggung jawab terhadap respon imun adaptif. Sel-sel sistem imun adaptif disebut juga sebagai sel efektor imun, menjalankan fungsi imun sebagai respon terhadap suatu stimulus. Misalnya, limfosit T yang diaktifkan menghancurkan patogen melalui respons yang diperantarai sel. Sel B yang diaktifkan menghasilkan antibodi yang membantu meningkatkan respon imun. Aktivitas sel efektor dihambat oleh sel non-efektor, seperti sel APC, sel dendritik, sel T regulator, makrofag terkait tumor, dan sel supresor turunan myeloid. Pada perkembangan sel kanker, sel non-efektor berperan untuk pertumbuhan sel tumor, sedangkan sel efektor terlibat dalam penghancuran sel kanker.

Klasifikasi limfosit secara tradisional dibuat berdasarkan morfologi, fungsi dan sifat metaboliknya, yaitu limfosit kecil, limfosit sedang dan limfosit besar. Dengan perkembangan ilmu molekuler diketahui bahwa meskipun morfologi limfosit terlihat identik, tetapi bila dilakukan identifikasi molekul permukaan selnya terlihat adanya antigen permukaan yang mempunyai korelasi dengan stadium diferensiasi, karena itu disebut sebagai *cluster of differentiation antigen* atau *cluster designation* (CD). Berdasarkan hal tersebut, limfosit dibagi dalam populasi limfosit T (sel timus) dan limfosit B (sel turunan bursa) dengan beberapa subpopulasi atau subset.

Kedua populasi ini berhubungan dengan fungsi respon imun adaptif. Limfosit B yang berkembang menjadi sel plasma, menghasilkan antibodi yang berperan pada respon imun humoral. Limfosit T berkembang menjadi sel efektor yang berperan pada respon imun seluler (*cell-mediated immune responses*) untuk membunuh sel yang terinfeksi atau mengaktifkan sel lain. Disamping populasi limfosit B dan T, terdapat populasi ketiga yang merupakan limfosit non-B non-T, dikenal sebagai sel null, disebut juga sebagai *nature killer cell* (sel NK).

Tabel 2.2: Distribusi limfosit T dan B pada manusia

No	Jaringan imun	Distribusi Limfosit (%)	
		Limfosit T	Limfosit B
1	Darah perifer	70-80	10-15
2	Duktus torasikus	90	10
3	Limfonodus	70-80	20-30
4	Limpa	30-40	50-60
5	Timus	99-100	<1
6	Sum-sum tulang	5-10	80-90
7	<i>Peyer's patch</i>	10-20	70

Limfosit T dan B pada manusia terdapat dalam jumlah yang berbeda pada masing-masing organ limfoid. Limfosit dalam sirkulasi darah terdiri dari 90% limfosit B dan T, 10% limfosit non-B dan non-T. Timus yang merupakan organ limfoid primer tempat dimana limfosit T diproduksi, mengandung hampir 100% limfosit T (Tabel 2.1)

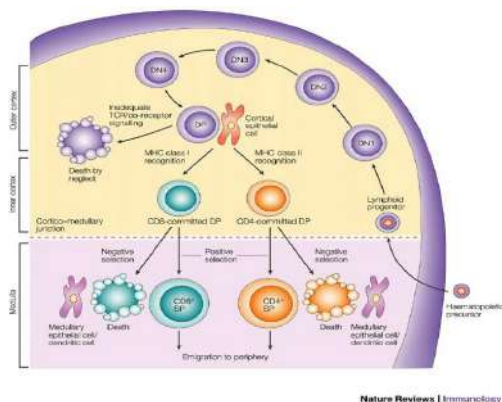
Limfosit T

Limfosit T berasal dari progenitor sumsum tulang yang bermigrasi ke timus untuk pematangan, seleksi, dan selanjutnya diekspor keperifer. Pada masa embrio, timus terdiri dari jaringan epitelial yang berasal endoderm dan ektoderm yang dikenal sebagai *thymic anlage*. *Thymic anlage* akan menarik sel yang berasal dari sistim hemopoietik seperti sel dendrit, makrofag dan prekursor limfosit T. Sel-sel tersebut bermigrasi dari sum-sum tulang ke timus sehingga limfosit T disebut sebagai *thymus dependent lymphocytes* atau sel T atau timosit.

Timus adalah tempat utama perkembangan sel T, dimana *immature T lymphocytes* atau limfosit T muda mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi *mature T lymphocytes* atau limfosit T matang atau dewasa, melalui berbagai tingkat fenotipe yang dapat diidentifikasi melalui ekspresi protein dipermukaan selnya. Limfosit T dari sumsum tulang yang tidak memiliki ekspresi koreseptor CD4⁺ dan CD8⁺, disebut sebagai *double negative* (DN) akan berinteraksi dengan sel lain yang berada didalam timus, untuk membentuk reseptor T *cell receptor* (TCR) dan menghasilkan sel T yang mengekspresikan CD4⁺CD8⁺, disebut

double positive (DP). Sel T DP pada timus manusia berusia lebih dari 70 tahun mengalami penurunan dibanding dengan manusia dewasa berusia kurang dari 40 tahun. Dari seluruh limfosit T yang berada dalam timus, hanya sekitar 1% atau kira-kira 10^6 yang meninggalkan timus dalam bentuk limfosit T dewasa, sisanya akan mati di dalam timus melalui proses apoptosis.

Pembentukan reseptor limfosit T terjadi melalui beberapa tahap yang ditandai oleh perubahan status gen reseptor limfosit T, ekspresi reseptor limfosit T, *co-receptor* CD4 dan CD8 dan molekul permukaan sel yang lain. Sel DP menjalani seleksi yang menghasilkan timosit *single positive* (SP) yaitu $CD4^+$ atau $CD8^+$ yang akan bermigrasi ke medula dan sampai ke perifer sebagai sel T naïve.



Gambar 2.9: Perkembangan limfosit T dalam timus (Sumber: Germain, 2002)

Pada awal kehidupan (bayi dan anak usia dini), sebagian besar sel T yang dilepaskan oleh timus ke dalam sirkulasi adalah sel T naïve dan sel Treg. Selama tahap perkembangan, sel T naïve berperan penting dalam proteksi terhadap patogen, sedangkan sel Treg berperan untuk mengembangkan toleransi terhadap antigen yang tidak berbahaya, dan pembentukan cadangan sel T memori jangka panjang. Jumlah sel T naïve yang beredar dalam sirkulasi dan jaringan limfoid adalah 20-50% dari jumlah limfosit T (Gambar 2.9). Kombinasi dari molekul-molekul yang terdapat di permukaan sel dapat dipergunakan sebagai penanda dari tingkat diferensiasi limfosit T.

Peran sel T dalam respon imun berbeda dalam tahap kehidupan manusia dan dalam fungsinya di berbagai tahap sel. Sebagian besar sel T dalam tubuh manusia ditemukan dalam jaringan primer dan sekunder seperti limpa, tonsil, limfonodus, mukosa, organ eksokrin, lemak, otak, sistem saraf pusat dan kulit, dengan perkiraan 2-3% daritotal sel T yang ditemukan dalam darah tepi manusia.

Sel T perifer terdiri dari subset yang berbeda yaitu sel T naïve, dan sel T regulator. Limfosit T naïve adalah sel yang belum menemukan antigen spesifiknya. Pada organ limfoid perifer, limfosit T naïve dapat berinteraksi dengan APC, yang menggunakan molekul MHC untuk mempresentasikan antigen. limfosit T naïve yang telah mengenali antigen spesifiknya, akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi salah satu dari beberapa subset limfosit T efektor seperti sel T sitotoksik dan T helper.

Berdasarkan fungsinya limfosit T terdiri dari dua subset utama yaitu sel yang bersifat sitotoksik atau T *cytotoxic*, berfungsi sebagai pembunuh, dan sel yang berfungsi sebagai pembantu atau T helper. Disamping itu terdapat subset yang berperan untuk pengatur atau T regulator, yang diisebut juga sebagai T supressor. Fungsi dari subset sel T adalah sebagai berikut:

1. Sel T *cytotoxic* (Tc) CD8⁺, merupakan sel efektor yang dapat membunuh sel yang terinfeksi virus secara langsung ataupun sel kanker. Sel ini memiliki protein permukaan sel CD8⁺. Sel Tc membunuh sel targetnya terutama dengan melepaskan granula sitotoksik ke dalam sel target. Sel-sel ini mengenali antigen spesifik seperti fragmen virus yang berikatan dengan molekul MHC Kelas I dari permukaan semua sel berinti.
2. Sel T *helper* (Th) CD4⁺. memiliki berbagai fungsi efektor dan dapat berdiferensiasi menjadi banyak subtype yang berbeda, seperti sel Th1, Th2, Th17, Tfh dan sel Treg. Interaksi CD4 dengan antigen yang berikatan dg MHC kelas II yang diekspresikan pada permukaan APC akan mengaktifkan sel Th. Fungsi dari sel T CD4⁺ termasuk juga mengaktifkan sel imun lain, melepaskan sitokin, dan membantu sel B memproduksi antibodi, membantu membentuk, mengaktifkan dan mengatur respon imun adaptif.
3. Sel T regulator (*regulatory T cel* / Treg), merupakan populasi sel T lain yang berperan mengontrol respon, dimana limfosit T

efektor ini berperan untuk mengeliminasi mikroorganisme asing, dan mencegah sel imun untuk bereaksi dan memberikan respon terhadap sel-selnya sendiri, yang dikenal sebagai respons autoimun yang menyebabkan penyakit autoimun. Penelitian Elvira tahun 2016 membuktikan bahwa Treg pada penyakit tiroid autoimun lebih rendah dari pada kontrol normal. Ekspresi Treg dan peningkatan kadar antibodi tiroid berperan pada patogenesis penyakit ini, melalui sitokin yang diproduksi oleh Treg yaitu TGF- β dan IL-10

Pada awal kehidupan, sel Treg dari timus yang masuk ke dalam sirkulasi darah, jaringan limfoid, dan limfoid mukosa dalam jumlah 10-30% dari semua sel limfosit T CD4⁺, dan akan menurun jumlahnya sesuai pertambahan usia. Penurunan frekuensi sel Treg pada manusia dimulai lebih awal pada masa kanak-kanak. Pada manusia dewasa Treg CD4⁺ terdapat 1-8%. Sel Treg yang matang memiliki penanda CD4⁺CD25⁺ yang mengekspresikan faktor transkripsi Foxp3. Dari hasil penelitian hal ini dapat disebabkan karena induksi perifer, dimana Treg matang kembali ke timus dan menekan Treg namun tidak mempengaruhi T naive. Frekuensi sel Treg juga dapat dipengaruhi oleh perubahan populasi sel dendritik. Dalam penelitian baru-baru ini, DC janin manusia lebih potensial dalam menginduksi Treg daripada DC dewasa.

Sel T matang keluar dari timus dengan semua komponen genetik yang diperlukan untuk mengenali antigen, namun sel T tidak dapat mengikat antigen yang mengambang bebas. Sel T dapat mengikat fragmen protein asing melalui reseptor yang terdapat pada permukaannya yaitu *T-cell receptor* (TCR).

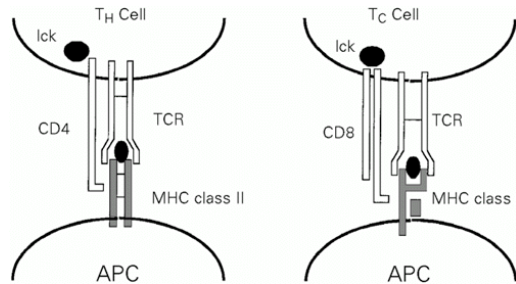
Bergantung pada sifat antigen dan sitokin, sel T diaktifkan dan berdiferensiasi menjadi berbagai sub tipe sel T efektor. Interleukin-2 dan STAT4 menginduksi sel CD4 naive berdiferensiasi menjadi sel Th1, sedangkan interleukin-4 dan STAT6 memicu diferensiasi sel T CD4 menjadi sel Th2 yang mengekspresikan gen yang dapat diinduksi TCR.

T cell receptors (TCR)

T cell receptors adalah kompleks protein yang terdapat pada permukaan sel T, bertanggung jawab untuk mengenali fragmen antigen sebagai peptida yang terikat pada molekul MHC. Berbeda dengan ikatan antigen pada antibodi, TCR berinteraksi bukan dengan antigen utuh secara keseluruhan, tetapi dengan segmen pendek dari asam amino

(antigen peptida) yang berasal dari antigen utuh dengan proteolisis, yang pada antigen tertentu disebut sebagai epitop sel T.

T cell receptors terdiri dari dua rantai protein yang berbeda yaitu, itu adalah dimer hetero. Pada 95% sel T manusia, TCR terdiri dari rantai alfa (α) dan rantai beta (β), masing-masing dikodekan oleh TRA dan TRB, sedangkan pada 5% sel T, TCR terdiri dari gamma dan delta (γ/δ), rantai yang dikodekan oleh TRG dan TRD. Rasio ini berubah selama ontogeni dalam keadaan sakit. Ikatan TCR dengan antigen peptida bukan merupakan ikatan langsung, tetapi melalui suatu “molekul lain” yang disebut sebagai MHC. Fungsi TCR adalah untuk mengenali dan mengikat kompleks antigen spesifik dengan molekul MHC. *T cell receptors* γ/δ terlihat pada permukaan limfosit T muda didalam timus sebelum mengekspresikan TCR $\alpha\beta$. *T cell receptors* $\alpha\beta$ diekspresikan oleh lebih dari 90% limfosit T perifer.



Gambar 2.10 : Pengenalan kompleks antigen-MHC pada APC oleh *T cell receptor* dari sel T helper dan sitotoksik T (Bevington et al, 2017)

Sel T berperan penting dalam imunitas adaptif, tetapi tidak seperti antibodi yang dapat mengenali antigen terlarut, sel T tidak dapat berikatan langsung dengan antigen. Sel T memerlukan penyajian antigen peptida yang ditampilkan oleh molekul MHC pada APC. Dalam proses ini APC menelan antigen, mendegradasinya menjadi fragmen peptida yang berikatan dengan molekul MHC dan menyajikan peptida antigen tersebut pada permukaan sel. *T cell receptor* mengenali dan mengikat kompleks peptida-MHC yang memicu aktivasi dan pematangan sel T (T_c dan T_h). sel T_c mengenali dan membunuh sel yang terinfeksi virus, sedangkan sel T_h melepaskan sitokin yang merangsang jenis sel lain dalam sistem imun. Molekul koreseptor CD4 secara khusus mengenali molekul MHC kelas II,

sedangkan CD8 mengenali molekul MHC kelas I. Interaksi koreseptor dengan MHC berfungsi baik untuk meningkatkan aviditas sel T untuk APC dan untuk mengirim sinyal stimulasi tambahan ke sel T melalui interaksi dengan tirosin kinase lck (Gambar 2.10).

Sel T berperan sentral dalam sistem imunitas sebagai efektor dan regulator. Sel ini menjadi aktif setelah pengenalan antigen oleh TCR. Repertoar TCR ditetapkan oleh penyusunan ulang gen TCR yang diatur secara perkembangan dan dibentuk oleh proses seleksi intratimik yang dominan. Kegagalan sistem ini dapat menyebabkan penyakit autoimun. Pengetahuan yang meningkat tentang berbagai aspek fungsional fisiologi TCR berkontribusi pada diagnosis dan pemahaman gangguan sel T reaktif dan ganas. Hal ini pada akhirnya akan mengarah pada konsep diagnostik baru dan strategi terapi baru.

Limfosit B

Pada manusia limfosit B diproduksi pada hati janin dan pada minggu ke 12-16 ditransfer ke sum-sum tulang. Limfosit B diproduksi sepanjang hidup manusia, walaupun jumlahnya menurun seiring dengan bertambahnya umur. Melalui interaksi dengan sel stroma sum-sum tulang, limfosit B mengalami perkembangan menjadi limfosit B dewasa didalam sum-sum tulang. Selama perkembangannya terbentuk dua rantai molekul imunoglobulin. Limfosit B terdapat dalam jumlah 5-15% dari jumlah seluruh limfosit dalam sirkulasi, dengan fungsi utamanya adalah memproduksi antibodi.

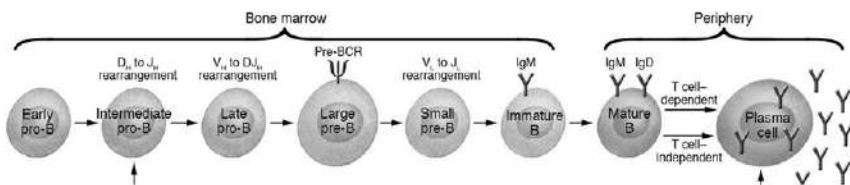
Sel B menjalani seleksi positif dan negatif di sum-sum tulang sebagai organ limfoid primer. Seleksi positif membutuhkan pensinyalan melalui reseptor antigen agar sel dapat bertahan hidup. Sel B yang berkembang diseleksi secara positif ketika reseptor pra-B mengikat ligannya. Seleksi negatif berarti bahwa pengikatan pada reseptor mengakibatkan kematian sel.

Perkembangan sel B dimulai di sum-sum tulang dan berlanjut di limpa hingga pematangan akhir. Perkembangan perkembangan berlangsung secara berurutan melalui pensinyalan *B cell antigen receptor* (BCR). Gen imunoglobulin yang merupakan rantai *Heavy* (H) and *light* (L) terbentuk pada tahap pro-B dan pra-B yang kemudian pada sel B imatur akan diekspresikan sebagai IgM. Diperkirakan $1-2 \times 10^7$ sel B imatur

dihasilkan setiap hari, dan setiap sel mengalami enam siklus mitosis, yang berarti setiap satu sel progenitor akan menjadi 64 sel setelah 3-4 hari, tetapi hanya sekitar 3% yang menjadi matang atau dewasa. Sel B yang gagal menyelesaikan perkembangannya menjadi sel B matang akan mengalami apoptosis.

Perkembangan stem sel menjadi limfosit B dewasa terjadi melalui empat tahap seperti terlihat pada gambar 2.11 :

- Tahap1 : Pembentukan pro-sel B dini dari sel stem, belum terbentuk segmen gen imunoglobulin
- Tahap 2: Pembentukan pro- sel B lanjut, terbentuk segmen gen imunoglobulin
- Tahap 3: Pembentukan pre-sel B, ekspresi μ heavy chain pada permukaan dan sitoplasma sel
- Tahap 4: Pembentukan *B lymphocytes immature* atau sel B muda) dengan *light chain* dan *heavy chain* yang akan diekspresikan sebagai IgM



Gambar 2.11 : Perkembangan limfosit B yang di mulai dari sum-sum tulang dan berkembang pada organ limfoid (Sumber: Pillai,2005)

Pada perkembangan selanjutnya terbentuk IgD yang menandakan sel telah menjadi *mature B lymphocytes* atau limfosit B dewasa. Limfosit B dewasa meninggalkan sum-sum tulang dalam bentuk belum teraktivasi atau dalam fase istirahat, disebut *virgin B cells* atau *naïve B cells*. Sebagian besar limfosit B dalam fase istirahat mengekspresikan IgM dan IgD. Melalui sirkulasi, limfosit B akan berada pada organ limfoid, dan dengan stimulasi spesifik oleh antigen, akan berproliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma yang mampu memproduksi antibodi spesifik. Selama perkembangannya, IgM dan IgD merupakan *antigen-independent process*, sedangkan IgG, IgA dan IgE diproduksi setelah stimulasi antigen, dan disebut sebagai *antigen dependen*.

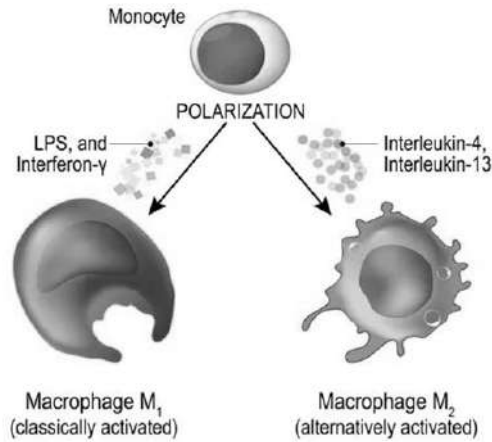
Natural Killer Cells (sel NK)

Sel NK merupakan sel sel limfoid dengan populasi 5% sampai 10% dari limfosit dalam darah perifer manusia. Sel NK mensekresi $\text{FIN-}\gamma$, mirip dengan *cytotoxic T lymphocyte* (CTL), dan memiliki fungsi sitotoksik yang berperan untuk membunuh sel abnormal, terutama sel yang terinfeksi virus dan sel tumor melalui proses lisis. memiliki fungsi sitotoksik dan

Berdasarkan pada morfologinya sel NK disebut sebagai *large granular lymphocytes* (LGL), dengan glikoprotein spesifik pada permukaan selnya seperti limfosit T. Sel NK mampu mengenal struktur glikoprotein dengan berat molekul tinggi yang biasanya terdapat pada permukaan sel yang terinfeksi virus, dan mampu membedakannya dengan sel normal. Pengenalan dapat terjadi melalui reseptor *lectin-like* (karbohidrat) yang terdapat pada permukaan sel NK dengan sel target. Pengenalan sel NK dari sel yang terinfeksi diatur oleh kombinasi reseptor pengaktif dan penghambat. Reseptor penghambat mengenali molekul MHC kelas I, karena itu sel NK tidak membunuh sel normal tetapi membunuh sel di mana ekspresi MHC kelas I berkurang, seperti sel yang terinfeksi virus.

Sel Fagosit Mononuklear dan Antigen Presenting Cells (APC)

Sel fagosit mononuklear merupakan sel fagosit yang berinti satu yaitu makrofag dan prekursornya monosit, dan sel dendrit. Makrofag berasal dari kata Yunani yang berarti *big eater*. Monosit berasal dari diferensiasi premonosit di sum-sum tulang yang dilepas ke sirkulasi, dan terdapat dalam jumlah 5-10% dari leukosit dalam sirkulasi. Monosit beredar dalam sirkulasi darah selama 1-3 hari sebelum bermigrasi ke jaringan, di mana mereka menjadi makrofag atau sel dendritik dan menetap dalam waktu lama. Monosit mengalami polarisasi oleh karena rangsangan eksternal, untuk berdiferensiasi menjadi makrofag M1 yang berperan menginduksi respon inflamasi dan makrofag M2 yang berperan meredam atau mengatasi inflamasi (Gambar 2.12).



Gambar 2.12 : Polarisasi monosit menjadi makrofag M1 dan M2 (Sumber: Yunna et al, 2020)

Sel makrofag berperan sebagai sel fagosit untuk menghilangkan bahan berbahaya seperti zat asing, puing-puing seluler dan sel kanker. Sel makrofag berukuran 16-22 μm pada sediaan hapus darah, inti berbentuk ginjal dan terletak eksentris, dan pada sitoplasma terdapat apparatus golgi, mitochondria dan granul azurofil yang mengandung lisosom. Makrofag memiliki berbagai nama tergantung pada jaringan tempat mereka bermigrasi seperti: pada ginjal: sel mesangial intra glomerular yang merupakan perisit khusus yang memantau kadar glukosa; pada hati: Sel Kupfer; pada paru-paru: makrofag alveolar; pada limfonodus: histiosit sinus; pada plasenta: sel Hofbauer; pada kulit: sel Langerhans dan sel dendritik di kulit atau mukosa.

Sel makrofag memiliki beberapa fungsi pada sistim imun, yaitu fungsi fagositik, APC dan memproduksi mediator biologis.

1. Fungsi fagositik untuk menelan benda asing atau sel mati, sisa sel yang sudah rusak, antigen atau kompleks imun. Fungsi ini dilaksanakan oleh makrofag jaringan yang dikenal sebagai *reticuloendothelial system* (RES) yang terdapat pada beberapa organ. Proses fagositosis dimulai dengan interaksi benda asing dengan membran sel yang dipermudah dengan proses opsonisasi.

2. Fungsi sebagai penyaji antigen (APC)

Antigen yang masuk kedalam tubuh akan menjalani proses didalam makrofag (*antigen processing*) untuk kemudian dipresentasikan kepada limfosit untuk respon selanjutnya. Sel ini disebut juga sebagai *accessory cells*. Proses antigen didalam makrofag terjadi melalui mekanisme degradasi keutuhan antigen menjadi peptide-peptida, beberapa diantaranya berikatan dengan molekul MHC. Komplekspeptida dengan MHC kemudian ditransport kepermukaan seldan dipresentasikan kepada limfosit

3. Fungsi sekresi berbagai macam mediator yang aktif secara biologik untuk mengatur respon limfosit T dan limfosit B seperti komponen komplemen, prostaglandin, interferon dan monokin seperti interleukin.

Sel dendritik

Sel dendritik atau *dendritic cells* (DC) berasal dari sum-sum tulang dan dinamai sesuai dengan bentuknya yang ireguler dan bercabang-cabang. Sel dendritik terutama terdapat pada beberapajaringan limfoid seperti limpa, limfonodus, tonsil, *Peyer's patch* dan sedikit didalam darah. Sel dendritik yang diaktifkan oleh mikroba menghasilkan sitokin dan kostimulator yang meningkatkan aktivasi dan diferensiasi sel T menjadi sel T efektor dengan mempresentasikan antigen dan mengirim sinyal aktivasi kepada limfosit T naive atau T virgin untuk memulai respon imun, karena itu sel dendrit disebut juga *immunostimulatory cells*. Berbeda dengan makrofag yang mengekspresikan MHC-kelas II setelah induksi antigen, sel dendritik mengekspresikannya sendiri pada permukaan sel dengan level yang tinggi.

Selain mengekspresikan molekul MHC-kelas II, sel dendrit juga mengekspresikan MHC-kelas I dan reseptor komplemen tipe 3. Sel dendritik pada area B limfonodus dan zona marginalis dari limpa disebut sel dendrit folikel, pada area T dan parakorteks limfonodus, pada area T dari limpa dan pada medula timus disebut sel interdigitating.

Sel dendritik adalah APC paling penting untuk mengaktifkan sel T naive, dan memiliki peran utama dalam sistem imun bawaan terhadap infeksi, dan dalam menghubungkan respon imun bawaan dan adaptif. Sel dendritik terdistribusi secara luas di jaringan limfoid, epitel mukosa,

dan parenkim organ. Kebanyakan sel dendritik adalah bagian dari garis keturunan myeloid sel hematopoietik dan muncul dari prekursor yang juga dapat berdiferensiasi menjadi monosit tetapi tidak granulosit.

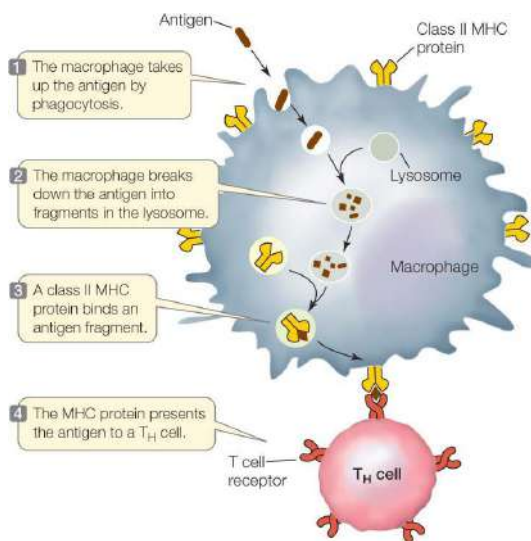
Sel Langerhans

Sel APC dikulit disebut sel Langerhans, yang diduga merupakan sel muda dari sel dendrit. Gambaran sel Langerhans ditandai oleh adanya granul berbentuk raket tennis, disebut granul Birbeck. Sel Langerhans bermigrasi ke daerah parakorteks limfonodus melalui pembuluh limf aferen, untuk berinteraksi dengan beberapa limfosit T. *Antigen presenting cell* mengandung molekul antigen MHC kelas-II yang berperan penting untuk menyajikan antigen kepada limfosit T.

Sel-sel pada pembuluh limf aferen mirip dengan sel dendrit, tapi sel-sel ini lebih heterogen dengan fenotipe transisional antar sel dendrit dan interdigitating, dan disebut *veiled cell*. Pada timus, APC terdapat dalam bentuk sel interdigitating yang terdapat dengan jumlah besar pada medula timus. Sel interdigitating kaya akan antigen MHC kelas-II, berperan untuk seleksi limfosit T dan bereaksi terhadap antigen *self*.

Antigen Presenting Cells

Sistem imun bawaan mengandung sel yang mendeteksi antigen yang berpotensi berbahaya. Ketika patogen terdeteksi, sel fagosit seperti makrofag dan sel dendritik akan memfagositosis patogen tersebut dan mencernanya dengan bantuan enzim lisozim untuk membentuk berbagai fragmen antigen yang berbeda. Fragmen antigen berikatan dengan MHC kelas II, kemudian akan diangkut ke permukaan dan berada di permukaan sel sebagai kompleks antigen-MHC. *Antigen-presenting cell* adalah sel imun yang mendeteksi, menelan, dan menginformasikan antigen untuk menginduksi respons imun adaptif. Antigen yang masuk ke dalam tubuh ditemukan dalam bentuk bebas atau terikat pada permukaan sel APC, yang diangkut ke organ limfoid sekunder melalui sistem limfatik dan selanjutnya berinteraksi dengan limfosit (Gambar 2.12).



Gambar 2.13: Mekanisme fagositosis dan presentasi antigen kepadasel T oleh APC (Sumber: Janeway et al, 2012)

Antigen-presenting cell merupakan kelompok sel imun heterogen yang mampu menangkap mikroorganisme dan antigen lain, menyajikannya kepada limfosit, dan memberikan sinyal untuk merangsang proliferasi dan diferensiasi limfosit. Istilah APC berasal dari pemikiran bahwa sel dapat memproses antigen asing, mengekspresikan molekul MHC-kelas II yang berasal dari kompleks peptide-MHC agar dapat dikenali oleh limfosit T spesifik, sehingga mengaktivasi limfosit T-helper untuk memulai fase efektor respon imun. Jenis utama APC yang terlibat dalam memulai respons sel T adalah sel dendritik. Makrofag dan sel B menyajikan antigen ke limfosit T dalam respon imun yang diperantarai sel dan humoral.

Antigen Presenting Cells sangat penting untuk respon imun adaptif yang efektif, karena fungsi sel T sitotoksik dan T helper bergantung pada APC. *Antigen Presenting Cells* berinteraksi dengan sel T untuk menghubungkan respon imun bawaan dan adaptif. Dengan menampilkan antigen bakteri dan tumorigenik pada permukaannya melalui MHC, APC dapat secara langsung mempengaruhi diferensiasi sel T. Demikian juga, aktivasi sel T, diferensiasi, dan fungsi efektor dimodulasi oleh APC menggunakan berbagai mekanisme. Presentasi antigen memungkinkan spesifisitas imunitas adaptif dan dapat berkontribusi pada respon imun terhadap

patogen intraseluler dan ekstraseluler, dan dalam pertahanan melawan tumor. Beberapa terapikanker melibatkan pembuatan APC buatan untuk mengguguli sistemkekebalan adaptif untuk menargetkan sel-sel ganas.

Sel Granulosit Polimorfonuklear

Sel granulosit berasal dari prekursor stem sel di sum-sum tulang, mendominasi jumlah leukosit dalam sirkulasi (60-70%). Pada sitoplasma terdapat sejumlah besar granul yang khas untuk masing- masing sel. Granul biru terdapat pada basofil (0-1% dari jumlah granulosit), granul merah pada eosinofil (3-5% dari jumlah granulosit) dan granul yang relatif tidak berwarna pada netrofil (90-95% dari jumlah granulosit).

Netrofil merupakan sel fagosit, memiliki masa hidup 2-3 hari dalam sirkulasi, bermigrasi menembus endotel ke jaringan dengan aktivasi molekul adesi pada proses inflamasi. Granul netrofil terdiri dari granul primer azurofil yang mengandung mieloperoksidase dan lisozim. Granul sekunder mengandung laktoferin dan lisozim, sedangkan granul tersier mengandung hidrolase asam. Enzim ini bekerja untuk mencerna benda asing yang sudah difagosit.

Trombosit

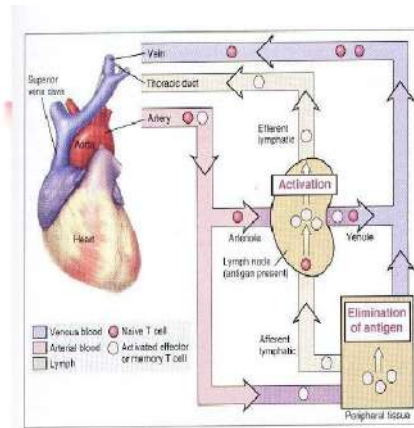
Trombosit merupakan derivat megakaryosit yang berasal dari myeloid di sum-sum tulang. Trombosit berbentuk bikonkaf dengan diameter μ , tidak berinti tetapi struktur yang kompleks meliputi mikrofiliamen, mikrutubulus, vesikel, granul glikogen, mitokhondria dan sedikit ribosom. Selain berperan pada pembekuan darah, trombosit berperan juga dalam respon imun terutama pada respon inflamasi. Trombosit memiliki MHC klas-1 dan reseptor untuk IgG dan IgE. Bila terjadi trauma endotel, trombosit berlekatan dan membentuk agregasi pada permukaan endotel melepaskan bahan yang menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan bahan-bahan bertanggung jawab dalam aktivasi komponen komplemen untuk menarik leukosit.

3. RESIRKULASI LIMFOSIT

Jumlah limfosit pada manusia dewasa yang sehat adalah kira- kira 10^{12} , dan 0,1% diperbaharui setiap hari. Limfosit tidak menetap pada satu organ saja tetapi beredar atau mengalami resirkulasi antara darah,

pembuluh limf, jaringan dan organ limfoid, untuk kembali ke jaringan semula. Resirkulasi diperkirakan memakan waktu selama 1-2 hari. Kecepatan resirkulasi pada proses pengawasan (*immuno surveillance*) tergantung pada tipe sel dan anatomi, sebagai contoh; limfosit B memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk bermigrasi ke jaringan limfoid mukosa daripada limfosit T. Pembuluh limf berperan untuk memfasilitasi migrasi sel imun dan transportasi antigen dari perifer ke kelenjar getah bening yang dilalui. Disamping itu pembuluh limf juga berperan dalam migrasi sel kanker ke tempat metastasisnya.

Dalam tubuh terdapat dua sistem sirkulasi, yaitu sirkulasi darah dan sirkulasi limf. Sirkulasi darah keseluruhan tubuh melalui pembuluh darah mulai dari pembuluh besar seperti yaitu aorta sampai ke pembuluh terkecil kapiler di jaringan. Selain berfungsi untuk transport oksigen oleh eritrosit, darah juga berfungsi untuk transport leukosit dan hormon nuklear dewasa yang pada proses inflamasi diproduksi oleh sum-sum tulang secara cepat ke tempat proses inflamasi.



Gambar 2.14: Resirkulasi limfosit (Sumber: Hunter et al, 2012)

Cairan keluar dari pembuluh darah ke jaringan sebagai cairan ekstraseluler. Sebagian dari cairan ini berkumpul masuk kedalam pembuluh limf yang berhubungan satu sama lain menjadi pembuluh yang lebih besar, dan masuk kedalam limfonodus melalui pembuluh limf aferen. Pembuluh limf aferen berperan pada transport antigen dari jaringan lain kedalam folikel limfonodus dimana respon imun terjadi (gambar 2.14).

Dari limfonodus cairan keluar melalui pembuluh limf eferen yang akhirnya masuk ke sirkulasi darah melalui vena subklavia. Limfosit dapat masuk ke dalam pembuluh limf menembus pembuluh darah pada tempat yang disebut sebagai *high endothelial venules* (HEV) yang terdapat pada limfonodus dan *Peyer's patch*, untuk kemudian kembali ke dalam pembuluh darah.

Limfosit T dan B yang belum terstimulasi oleh antigen disebut sebagai *naïve lymphocytes*, secara kontinyu mengalami resirkulasi dari darah ke dalam jaringan limfoid perifer atau sekunder, kemudian kembali lagi ke darah melalui pembuluh limf. Resirkulasi limfosit T naïve untuk menjadi sel efektor meliputi proses migrasi sel melalui limfonodus dimana limfosit T berinteraksi dengan APC, melibatkan juga interaksi non-spesifik antara limfosit dengan sel lain. Reaksi perlekatan dikontrol oleh molekul adesi yang terdapat pada permukaan limfosit T yang dapat mengenal molekul adesi yang sesuai dari permukaan sel lain tersebut. Klas utama dari molekul adesi adalah selektin, integrin dan superfamili imunoglobulin.

Selektin-L, E dan P terdapat pada permukaan leukosit, endotel dan trombosit, berperan pada mekanisme *homing* dari leukosit. Integrin terdapat pada permukaan sel limfosit, makrofag dan netrofil. Superfamili imunoglobulin terdiri dari *intercellular adhesion molecule* (ICAM) yang terdapat pada permukaan leukosit dan endotel, dan *vascular cell adhesion molecule* (VCAM) yang terdapat di permukaan endotel. Molekul adesi ini berikatan dengan integrin leukosit di dalam pembuluh yang mengakibatkan leukosit berhenti bergerak dalam sirkulasi sehingga bermigrasi ke pembuluh darah.

BAB III

ANTIGEN DAN ANTIBODI

1. ANTIGEN

Antigen merupakan molekul yang merangsang respon imun dengan mengaktifkan leukosit untuk perlawanan terhadap penyakit. Antigen dapat berasal dari mikoorganisme yang menginvasi seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur; organ yang ditransplantasikan; atau sel abnormal, seperti sel kanker. Antigen adalah semua substansi atau partikel yang dapat merangsang terjadinya respon imun dan dapat bereaksi dengan antibodi spesifik antigen yang sama. Secara fungsional antigen dibagi menjadi imunogen dan haptan. Imunogen adalah partikel yang dapat menimbulkan respon imun sedangkan haptan adalah determinan antigen dengan berat molekul rendah yang dapat menjadi imunogen bila diikat oleh *carrier* atau protein pembawa.

Imunogenitas adalah kemampuan substansi asing, seperti antigen untuk memicu respons imun dalam tubuh manusia atau hewan lain, yang mungkin diinginkan atau tidak diinginkan. Imunogenitas ditentukan oleh beberapa faktor, yaitu:

1. Keterasingan

Reaksi imunitas mampu membedakan bahwa substansi tersebut adalah substansi asing (*non-self*) atau bukan substansi asing (sel atau jaringan sendiri/*self*). Karena sistem imun normal dapat membedakan self dan nonself, maka untuk menjadi imunogenik substansi asing harus memiliki keterasingan yang optimal. Sel atau jaringan sendiri tidak akan menimbulkan reaksi imunitas kecuali pada kondisi patologis seperti *pada sistemik lupus erythematosus* (SLE). Sifat asing ini dapat juga terjadi bila ada perubahan konfigurasi substansi yang semula bukan merupakan substansi asing menjadi asing

2. Ukuran molekul

Imunogen yang paling potensial untuk memicu terbentuknya antibodi adalah substansi yang memiliki masa molekul 14.000 sampai 600.000 Da, biasanya lebih besar dari 100.000 Da. Substansi dengan berat molekul kurang dari 5.000 hingga 10.000 Da merupakan imunogen termasuk tidak potensial.

Misalnya. Insulin (5.700 Da) bersifat non-antigenik atau antigenik lemah. Molekul-molekul kecil seperti asam amino atau monosakarida umumnya kurang atau tidak bersifat imunogenik.

3. Kompleksitas struktur kimia

Derajat reaksi imunitas sangat ditentukan oleh struktur kimiawi antigen. Semakin kompleks struktur kimianya, seperti protein dan beberapa polisakarida, maka semakin tinggi derajat antigenitasnya. Homopolimer cenderung kurang imunogenisitasnya walaupun memiliki ukuran yang besar, sedangkan heteropolimer biasanya lebih imunogenik daripada homopolimer.

4. Bentuk fisik

Secara umum antigen partikulat lebih imunogenik daripada yang larut. Antigen terdenaturasi lebih imunogenik daripada bentuk asli. Molekul besar, tidak larut atau teragregasi lebih imunogenik daripada molekul kecil yang larut

5. Kompleksitas struktur kimia

Derajat reaksi imunitas sangat ditentukan oleh struktur kimiawi antigen. Semakin kompleks struktur kimianya, seperti protein dan beberapa polisakarida, maka semakin tinggi derajat antigenitasnya. Homopolimer cenderung kurang imunogenisitasnya walaupun memiliki ukuran yang besar, sedangkan heteropolimer biasanya lebih imunogenik daripada homopolimer.

6. Sistem Biologis dari host

Genotipe adalah faktor utama yang menentukan respon imun. Beberapa substansi yang bersifat imunogenik pada satu spesies dapat tidak bersifat imunogenik pada spesies lain. Demikian pula, beberapa zat bersifat imunogenik pada satu individu tetapi tidak pada individu lain. Produk gen MHC yang berfungsi dalam pengolahan dan penyajian antigen mempengaruhi respon terhadap antigen. Gen yang mengkode reseptor sel B dan sel T juga mempengaruhi imunogenisitas. Juga, gen yang mengkode protein untuk berbagai mekanisme pengaturan mempengaruhinya.

7. Dosis dan Cara Pemberian

Dosis imunogen yang tidak mencukupi tidak akan menimbulkan respon imun, sebaliknya, dosis yang terlalu tinggi juga akan menyebabkan tidak responsif atau toleransi. Dosis percobaan tunggal tidak cukup untuk mengembangkan respon imun namun dosis booster selama periode waktu tertentu meningkatkan imunogenisitas. Rute pemberian sangat mempengaruhi respon imun. Rute subkutan lebih baik daripada rute intravena atau intragastrik. Cara masuk substansi asing kedalam tubuh dan besarnya dosis juga menentukan respons imun yang ditimbulkan. Ada kalanya antigen yang dimasukkan secara intravena kurang imunogenik dibandingkan dengan antigen sama yang dimasukkan secara subkutan.

8. Ajuvan

Ajuvan merupakan bahan tambahan yang dicampur dengan antigen untuk meningkatkan imunogenisitas antigen, biasanya dipergunakan pada vaksin. *Aluminium potassium sulphat* adalah adjuvant yang meningkatkan imunogenisitas dengan meningkatkan persistensi antigen, dengan melepaskan antigen secara perlahan dari tempat suntikan dan meningkatkan fagositosis antigen.

Klasifikasi antigen

1. Klasifikasi antigen berdasarkan epitop

a. Unideterminan antibodi

Hanya satu jenis determinan/epitop pada satu molekul

b. Unideterminan antibodi

Hanya satu jenis determinan tetapi dua atau lebih determinan tersebut ditemukan pada satu molekul

c. Multideterminan antibodi

Banyak epitop yang bermacam-macam tetapi hanya satu dari setiap macamnya (kebanyakan protein).

d. Multideterminan antibodi

Banyak macam determinan dan banyak dari setiap macam pada satu molekul (antigen dengan berat molekul yang tinggi dan kompleks secara kimiawi).

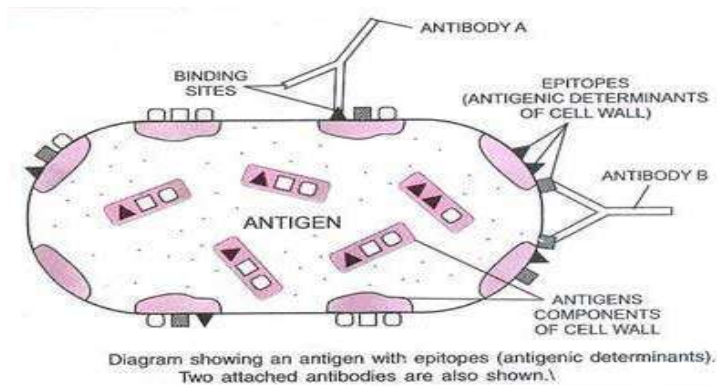
2. Klasifikasi antigen berdasarkan spesifisitas
 - a. Heteroantigen, yang dimiliki oleh banyak spesies
 - b. *Xenoantigen*, yang hanya dimiliki spesies tertentu
 - c. *Alloantigen* (isoantigen), yang spesifik untuk individu dalam satu spesies
 - d. Antigen organ spesifik, yang hanya dimiliki organ tertentu
 - e. Autoantigen, yang dimiliki alat tubuh sendiri
3. Klasifikasi antigen berdasarkan ketergantungan terhadap limfosit T
 - a. T dependen, yang memerlukan pengenalan oleh limfosit T dan B terlebih dahulu untuk dapat menimbulkan respons antibodi. Kebanyakan antigen protein termasuk dalam golongan ini.
 - b. T antibodi, yang dapat merangsang sel B tanpa bantuan limfosit T untuk membentuk antibodi. Kebanyakan antigen golongan ini berupa molekul besar polimerik yang dipecah di dalam tubuh secara perlahan-lahan misalnya lipopolisakarida, *ficoll*, dekstran, levan, flagelin polimerik bakteri.
4. Klasifikasi antigen berdasarkan sifat kimiawi
 - a. Protein: protein seperti glikoprotein atau lipoprotein umumnya multideterminan dan univalen, merupakan imunogen yang sangat baik.
 - b. Polisakarida: polisakarida murni dan lipopolisakarida merupakan imunogen yang baik. Glikoprotein yang merupakan bagian permukaan sel banyak mikroorganisme dapat menimbulkan respon imun terutama pembentukan antibodi. Contoh lain adalah respon imun yang ditimbulkan golongan darah ABO yang sifat antigen dan spesifisitas imunnya berasal dari polisakarida pada permukaan sel darah merah.
 - c. Lipid
Lipid biasanya tidak imunogenik, tetapi menjadi imunogenik bila diikat protein pembawa (*carrier*). Lipid dianggap sebagai hapten, contohnya adalah sfingolipid.
 - d. Asam nukleat: Asam nukleat biasanya kurang imunogenik. Namun, mereka dapat menjadi imunogenik bila diikat protein pembawa.

DNA dalam bentuk heliksnya biasanya tidak imunogenik, namun pada penyakit autoimun SLE, terjadi respon terhadap DNA.

Determinan Antigen

Pada umumnya, struktur dan ukuran antigen jauh lebih besar dibandingkan dengan sisi antibodi yang mengikat antigen tersebut. Sehingga, hanya sebagian kecil dari struktur antigen tersebut yang akan dikenal oleh antibodi, sel B, atau sel T. Bagian antigen yang dikenal dan diikat oleh antibodi disebut epitop, yang disebut juga sebagai determinan antigenik. Epitop adalah bagian spesifik dari antigen yang mengikat antibodi, sedangkan bagian antibodi yang mengikat epitop disebut paratop (gambar 3.1).

Kemampuan epitop untuk diikat atau dikenali oleh antibodi tergantung pada permukaan bebas yang tidak ditutupi oleh epitop atau rantai lainnya dalam satu molekul. Hal ini terjadi pada antigen protein yang disebut epitop konfirmasi dengan struktur banyak lipatan non kovalen sehingga satu epitop dapat ditutupi oleh epitop lain dalam satu molekul. Epitop yang tertutup tidak akan dikenali oleh antibodi. Selain epitop konfirmasi, terdapat epitop linier berinteraksi dengan paratop.



Gambar 3.1: Diagram determinan antigen (epitop) pada dinding mikroba yang berikatan dengan antibodi spesifik terhadap determinan antigen tersebut (Sumber: Aryal, 2018)

Hapten

Hapten merupakan substansia yang hanya mempunyai satu determinan antigenik namun tidak mampu merangsang respon imunitas bila tidak digabung dengan protein karier. Oleh karena hanya mempunyai satu determinan, bahan ini sangat berguna untuk mempelajari spesifisitas antibodi maupun bentuk kompleks antigen-antibodi. Bila bergabung dengan protein karier, maka antibodi akan mengenal 2 macam spesifisitas yaitu untuk hapten maupun karier. Antibodi spesifik untuk hapten dapat dipelajari dan dipisahkan dari kariernya dengan teknik seperti dianalisis dengan hapten murni, presipitasi dengan hapten lain yang tidak menyebabkan reaksi silang atau dengan teknik penghambatan presipitasi oleh hapten bebas.

Karl Landsteiner adalah ilmuwan pertama yang meneliti reaksi imunitas terhadap hapten. Hal yang luar biasa dari penelitian ini ialah bahwa antibodi mampu membedakan dua hapten yang strukturnya antibodi sama. Bukti lanjut ialah bahwa bila hapten asam suksinit

Ditambah dengan protein karier, diberikan pada binatang percobaan, maka antibodi yang timbul hanya mengenal asam maleik bentuk *cis* antibodi dalam bentuk *trans*. Jadi, antibodi hanya spesifik terhadap bentuk *cis* namun tidak terhadap bentuk *trans*.

Hapten dapat pula dibagi berdasar strukturnya yang harus disesuaikan dengan bahan konjugasi agar dapat digabungkan dengan protein karier. Pembagian tersebut dapat disingkat sebagai berikut :

a. Hapten dengan kelompok karboksil

Termasuk dalam klas ini ialah seperti asam asetilsalisilat (aspirin), aintibod angiotensin dan bradikinin, asam uridin 5'-karboksilat, asam kholat, kelompok steroid seperti antibodi, prostaglandin, thioksindan lain-lain.

b. Hapten dengan kelompok amino

Dua klas yang termasuk dalam kelompok ini yaitu kelompok amine antibodi seperti khlorampenikol dan amine antibodi seperti gentamisin, spermidin, tobramisin, bardikinin dan angiotensin, adriamisin dan lain-lain

c. Hapten dengan kelompok hidroksil

Termasuk dalam klas ini ialah antibodi, phenol, gula, polisakarida dan nukleotida.

d. Hapten dengan kelompok karbonil

Termasuk dalam klas ini ialah kelompok ketone seperti aldosteron, kortokosterone dan kortisol, dan kelompok aldehida, seperti piridoksal dan piridoksal phospat.

Antigen Karbohidrat

Antigen determinana karbohidrat biasanya terdapat dalam bentuk glikolipid atau glikoprotein. Antigrn determinan yang paling determinan dari grup polisakarida biasanya merupakan rantai oligosakarida yang pendek pada bagian akhir bukan reduksi dari rantai polimer. Sehingga, polisakarida merupakan analog dari haptenbila dilihat dari sisi struktur determinan yang sederhana. Oleh karenaitu, metode untuk mempelajari determinan dari polisakarida disebut penghambatan hapten. Pada tehnik ini, reaksi antigen dan antibodi dapat dihambat pada pemberian oligosakarida rantai pendek. Bahan ini walaupun rantainya pendek mampu mengikat antibodi sebaik polisakarida. Namun karena oligosakarida merupakan monomer maka presipitasi antara antigen-antibodi tidak terjadi. Dengan sifat ini, ikatan antibodi dan polisakarida dapat dipelajari, yaitu semakin banyak olisakarida yang dimasukkan semakin sedikit ikatan antara polisakarida dengan antibodi.

Dibawah ini terdapat dua contoh antigen karbohidrat :

1. Antigen eritrosit

Membran setiap eritrosit atau sel darah merah mengandung jutaan antigen yang tidak memicu respon imun tubuh. Antigen pada membran eritrosit terdiri dari karbohidrat atau protein, dimana antigen golongan darah ABO adalah karbohidrat sedangkan antigen golongan darah Rh adalah protein. Dua golongan darah utama pada manusia adalah ABO (dengan golongan darah A, B, AB, dan O) dan Rh (dengan golongan darah Rh D-positif atau Rh D-negatif). Sel darah merah individu mengandung antigen pada permukaannya yang sesuai dengan golongan darahnya dan antibodi dalam serum yang mengidentifikasi dan berikatan dengan s antigen pada permukaan sel darah merah jenis lain. Sistem golongan darah ABO memiliki dua antigen dan dua antibodi, kedua antigen tersebut adalah antigen A dan antigen B yang terdapat pada membran eritrosit. Sedangkan antibodi terdapat didalam serum yaitu antibodi A dan antibodi B.

Sistem golongan darah ABO diklasifikasikan menjadi 4 kelompok yaitu golongan darah A, memiliki antigen A dengan antibodi B; golongan darah B, memiliki antigen B dan antibodi A; golongan darah null (O), tidak memiliki antigen tapi memiliki antibodi A dan B; golongan darah AB, memiliki antigen A dan B, namun tidak memiliki antibodi.

Dalam kondisi fisiologis, antigen eritrosit individu tidak akan bereaksi dengan antibodi dalam serum darahnya. Reaksi antara sel darah merah dan antibodi akan terjadi pada penyakit autoimun dan transfusi darah yang tidak kompatibel. Respon imun yang terjadi apabila transfusi darah yang tidak kompatibel adalah reaksi antara antigen eritrosit donor dengan aglutinin plasma resipien yang menyebabkan penggumpalan atau aglutinasi eritrosit. Oleh karena itu, antigen pada permukaan sel darah merah ini sering disebut sebagai aglutinogen.

2. ANTIBODI

Antibodi adalah fraksi protein dalam cairan tubuh yang terbentuk atas rangsangan masuknya antigen yang berasal dari luar, terjadi secara spesifik, dan merupakan komponen sistem imun adaptif. Antibodi terdapat juga pada manusia sejak lahir, yaitu antibodi yang ditransfer oleh ibu melalui plasenta dari darah ibu ke janin. Landsteiner, seorang peneliti di bidang fraksi protein menggunakan teknologi imunoelktroforesis yaitu metode di bidang kimia yang memisahkan fraksi-fraksi protein dalam tubuh dengan cara melewatkan ke medan listrik atas dasar kandungan listrik pada protein. Porter dan Edelman melakukan percobaan dengan mempergunakan toxin *diphtheriae* untuk merangsang sistem imun mencit sehingga mencit hanya mendapat satu antigen. Dengan rangsangan satu jenis antigen, akan terbentuk satu macam antibodi dalam serum. Bila serum mencit tersebut dicampur dengan toxin *diphtheriae* dan didiamkan semalam, akan terlihat bahwa antibodi terdapat pada fraksi γ globulin, yang merupakan asal istilah imunoglobulin.

Sebagaimana dibahas sebelumnya respon imunitas dapat dibagi menjadi dua sistem yaitu sistem imunitas humoral dan selular. Sistem imunitas humoral dilakukan oleh suatu molekul glikoprotein yang sangat luar biasa spesifiknya. Molekul antibodi ini dihasilkan oleh limfosit B dan berbentuk imunoglobulin.

Struktur Dasar Immunoglobulin

Antibodi, juga dikenal sebagai immunoglobulin, adalah struktur berbentuk Y, terdiri dari empat polipeptida yang dirangkai menjadi satu ikatan disulfida. Polipeptida dari immunoglobulin terdiri dari peptida yang ringan, disebut *light chain* (rantai ringan) atau rantai L, dengan berat molekul ± 24 kD. Peptida berat, disebut *heavy chain* (rantai berat) atau rantai H, dengan berat molekul $\pm 55-70$ kD. Satu molekul antibodi terdiri dari 2 rantai L yang sama dan 2 rantai H yang sama, dirangkakan dalam satu molekul immunoglobulin. Struktur ini memungkinkan molekul antibodi untuk menjalankan fungsi yang berbeda.

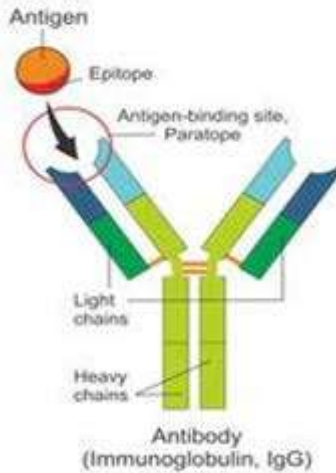
Imunoglobulin dapat dipecah menjadi berbagai fragmen dengan enzim proteolitik yaitu papain dan pepsin. Papain memecah immunoglobulin menjadi *fragmen antigen binding* (Fab) dan *fragmen crystallized* (Fc), sedangkan pepsin memecah menjadi fragmen Fab2. *Fragmen antigen binding2* terdiri dari 2 fragmen Fab ditambah satu atau dua ikatan disulfida antar rantai, sehingga Fab2 merupakan bivalen sedangkan Fab merupakan monovalen. Fragmen Fab yang terdiri dari satu domain konstan dan satu variabel dari masing-masing rantai berat dan ringan, terdapat di ujung terminal amino monomer, mengandung domain yang membentuk paratope yaitu area pengikatan antigen.

Fragmen ini disebut Fab karena mampu mengikat antibodi. Fragmen Fc terdapat pada ujung berlawanan dari Fab, berinteraksi dengan reseptor permukaan sel yang disebut reseptor Fc dan beberapa protein sistem komplemen (gambar 3.2). *Fragmen crystallized* memungkinkan antibodi untuk mengaktifkan sistem imunitas tubuh. Berdasarkan jenis rantai berat yang dikodekan oleh gen pada kromosom 14 antibodi diklasifikasikan menjadi IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE, sesuai urutan kadarnya serum.

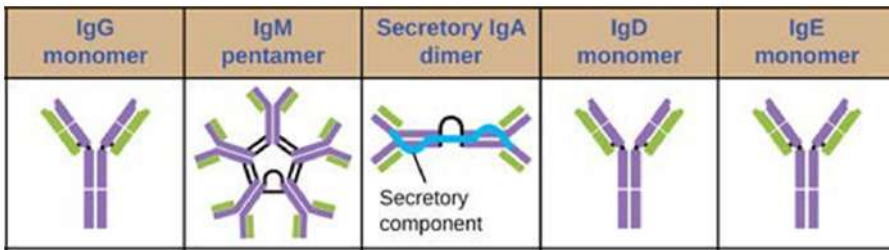
Rantai H terutama regio C yang hanya mempunyai 9 alternatif sekuen asam amino dapat membedakan immunoglobulin menjadi beberapa kelas dan subkelas. Terdapat lima kelas yaitu IgA, IgD, IgE dan IgM. IgG dan terdapat beberapa subkelas yang terdiri dari IgA1 dan IgA2 dan IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4.

Imunoglobulin G (IgG) terdapat dalam darah, getah bening, saluran pencernaan, dalam bentuk monomer, merupakan immunoglobulin yang paling dominan, dengan persentase 75% dari seluruh immunoglobulin. Salah satu fungsi IgG ialah mengaktivasi komplemen baik lewat jalur

alternatif maupun klasik. Bila sistem komplemen aktif, akan pelepasan mediator inflamasi terjadi lisis sel. IgG merupakan satu-satunya antibodi isotipik yang mampu melewati plasenta. Diduga plasenta mempunyai reseptor Fc IgG sehingga antibodi dapat melewatinya dan menuju fetus. IgG berperan meningkatkan fagositosis, menetralkan racun dan virus, melindungi janin dan bayi baru lahir.



Gambar 3.2: Struktur imunoglobulin (Sumber: Schroeder and Cavacini, 2010)



Gambar 3.3: Jenis Imunoglobulin (Sumber: Schroeder and Cavacini, 2010)

Imunoglobulin A (IgA) adalah antibodi yang paling dominan pada cairan sekresi seperti air liur, air mata, air susu ibu, darah, kelenjar getah bening dan mukus dari saluran mukosa seperti saluran pencernaan, pernafasan, serta mukosa genital wanita. Terdapat dua subkelas, IgA1 dan IgA2, memiliki rantai yang menghubungkan 2 molekul berbentuk Y, dalam bentuk dimer dan komponen sekretori. Persentase kadar

dalam serum 10-15 % dari seluruh antibodi. Fungsi IgA adalah sebagai perlindungan lokal dari permukaan mukosa, memberikan kekebalan pada saluran pencernaan bayi, antara lain untuk menahan antigen agar tidak menempel permukaan mukosa dan menetralkan virus. Antibodi IgA resisten terhadap pencernaan enzimatis dan bertindak terutama sebagai antibodi penetralisir. Air susu ibu dan kolostrum memiliki kadar IgA yang tinggi yang melapisi saluran aerodigestif; melindungi terhadap infeksi pada bayi yang disusui.

Pada orang dewasa, IgA membentuk lapisan penghalang pada permukaan mukosa untuk mencegah invasi patogen. Sel plasma di lamina propria menghasilkan jumlah polimer IgA dengan konsentrasi tinggi, yang kemudian bergerak secara endositosis melalui lapisan epitel untuk disekresikan ke area lumen. IgA menetralkan patogen dan menghalangi perlekatan pada reseptor epitel dengan mengikat ligan mereka pada patogen atau toksin. Molekul IgA juga dapat mengikat antigen polivalen atau patogen, membentuk kompleks antigen-antibodi yang kemudian terperangkap di lapisan lendir dan dibersihkan melalui peristaltik.

Imunoglobulin M (IgM) merupakan imunoglobulin terbesar dengan struktur pentamer. IgM berperan pada respon imun primer terhadap antigen mikroba, karena merupakan antibodi pertama yang diproduksi selama infeksi. IgM beredar dalam darah, getah bening, dan permukaan sel B (dalam bentuk monomer). Persentase antibodi ini dalam serum adalah 5-10%. Imunoglobulin M adalah antibodi yang predominan diproduksi oleh janin. Peningkatan kadar IgM dalam umbilikus menunjukkan adanya infeksi sebelum lahir karena pada respon imun primer, IgM dibentuk lebih dahulu dibanding IgG.

Bayi yang baru dilahirkan hanya mempunyai IgM 10 % dari kadar IgM dewasa, karena IgM ibu tidak dapat menembus plasenta. Janin umur 12 minggu sudah mulai membentuk IgM bila limfosit B nya dirangsang oleh infeksi intrauterin, seperti sifilis kongenital, rubella, toksoplasmosis dan virus sitomegalo. Kadar IgM anak akan mencapaikadar IgM dewasa pada usia satu tahun. Imunoglobulin M juga merupakan antibodi yang dapat mengaktifkan komplemen dengan optimal.

Imunoglobulin D (IgD) merupakan antibodi yang terdapat pada permukaan sel B dalam bentuk monomer dan yang belum jelas fungsinya. Hal ini disebabkan sulitnya mengisolasi antibodi ini dan konsentrasinya dalam serum 0,2%. lokasi: permukaan sel B, darah, dan getah bening.

Imunoglobulin E (IgE) terutama ditemukan pada sel mast, terdapat dalam konsentrasi sangat rendah didalam serum dan cairan ekstrasel, yaitu kurang dari 5000 ng/ml, dengan persentase antibodi serum: 0,002%. Namun level ini akan naik dengan cepat pada hipersensitivitas tipe I seperti penyakit atopi dan reaksi anafilaksi. Imunoglobulin E berikatan dengan sel sel mast dan basofil di seluruh tubuh. Pada tingkat rendah dalam darah dan cairan ekstraseluler. Antibodi ini memicu pelepasan histamin dari sel mast dan basofil, dan merupakan bagian dari respons tubuh terhadap infeksi parasit.

Variabilitas imunoglobulin

Imunoglobulin merupakan kumpulan protein yang sangat heterogen, heterogenitas ini antara lain disebabkan oleh susunan asam amino yang berbeda satu dengan yang lain. Akibat perbedaan dalam susunan asam amino, struktur molekul juga menjadi berbeda yang selanjutnya menimbulkan variabilitas dalam determinan antigenik Ig. Variabilitas imunoglobulin dapat digolongkan dalam : isotip, alotip dan idiotip.

Variasi Isotip

Berdasarkan struktur bagian konstan dari rantai berat (C_H), imunoglobulin digolongkan kedalam kelompok yang disebut kelas dan subkelas. Pada seseorang yang normal dapat dijumpai lima kelas imunoglobulin, yaitu IgG, IgA, IgM, IgD dan IgE, kelimaanya berbeda dalam bagian konstan rantai berat. Tapi dalam satu kelas juga dapat dijumpai beberapa subkelas misalnya IgG1, IgG2, IgG3 dan IgG4 yang satu dengan yang lain berbeda dalam susunan bagian konstan rantai berat G. Karena semua bagian C_H yang terdapat pada kelas dan subkelas imunoglobulin ini dapat dijumpai pada satu orang maka bagian ini disebut varian isotip. Sebutan varian isotip juga berlaku bagi bagian C_L rantai kappa dan lambda yang dapat dijumpai semua bagian kelas dan subkelas imunoglobulin dan terdapat pada satu orang. Karena kedua rantai ringan pada satu antibodi selalu identik, maka imunoglobulin selalu dibentuk sebagai kappa atau lambda dan tidak pernah merupakan campuran. Jadi IgG selalu dijumpai sebagai IgG-kappa atau IgG-lambda, demikian juga untuk imunoglobulin yang lain.

Variasi alotip

Determinan antigenik suatu varian isotip imunoglobulin dalam satu spesies juga dapat berbeda satu dengan yang lain. Perbedaan ini ditentukan secara genetik (variasi genetik) mengikuti hukum Mendel, dan disebut varian alotip. Contoh varian alotip yang paling baik adalah golongan darah. Umumnya perbedaan dalam varian alotip terdapat pada rantai berat. Rantai berat Gamma misalnya dapat menunjukkan 20 macam determinan alotip yang disebut Gm. Pada seseorang dijumpai beberapa varian alotip yang berbeda dan tidak selalu sama dengan yang terdapat pada orang lain.

Variasi idiotip

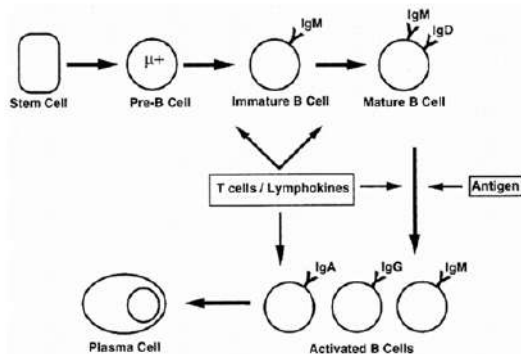
Merupakan determinan antigenik yang terdapat pada bagian variabel molekul imunoglobulin, ini membedakan satu molekul imunoglobulin dengan molekul imunoglobulin yang lain dalam alotip yang sama. Dengan kata lain variasi idiotip adalah karakteristik bagi setiap molekul antibodi.

Pembentukan antibodi

Pada saat antigen pertama kali masuk kedalam tubuh, terjadi respons imun primer yang ditandai dengan munculnya IgM beberapa hari setelah pemaparan. Saat antara pemaparan antigen dan munculnya IgM disebut *lag phase*. Kadar IgM mencapai puncaknya setelah kira-kira 7 hari. Enam sampai tujuh hari setelah pemaparan, dalam serum mulai dapat dideteksi IgG, sedangkan IgM mulai berkurang sebelum kadar IgG mencapai puncaknya yaitu 10-14 hari setelah pemaparan antigen. Kadar antibodi kemudian berkurang dan umumnya hanya sedikit yang dapat dideteksi 4-5 minggu setelah pemaparan.

Pada pemaparan antigen yang kedua kali, terjadi respon imun sekunder yang sering juga disebut respons anamnestic atau booster. Baik IgM maupun IgG meningkat secara cepat dengan *lag phase* yang pendek. Puncak kadar IgM pada respons sekunder ini umumnya tidak melebihi puncaknya pada respons primer, sebaliknya kadar IgG meningkat jauh lebih tinggi dan berlangsung lebih lama. Perbedaan respon tersebut adalah karena adanya limfosit B dan limfosit T memori akibat pemaparan pertama. Sifat pemaparan antibodi dengan antigen juga berubah dengan waktu, yaitu afinitas antibodi terhadap antigen makin lama makin besar, dan kompleks antigen-antibodi yang terjadijuga makin lama makin stabil.

Antibodi yang dibentuk juga makin lama makin poliklonal sehingga makin kurang spesifik, yang berarti makin besar kemungkinan terjadi reaksi silang. Perbedaan dalam respons imun primer dan sekunder, kadar antibodi yang dibentuk, lamanya *lag phase* dan lain-lain sangat bergantung pada jenis, dosis dan cara masuk antigen, serta sensitivitas tehnik yang digunakan untuk mengukur antibodi.



Gambar 3.4: Mekanisme *antibody class switching*, pergantian kelas antibodi dari sel B dengan IgM dan IgG menjadi IfA, IgM dan IgG setelah induksi antigen (Sumber: Duarte, 2016)

Kelas antibodi dapat berganti, disebut sebagai *immunoglobulin class switching* atau *antibody class switching*. Pergantian kelas adalah proses yang menyebabkan perubahan isotype Ig yang diproduksi sel. Pergantian kelas melibatkan DNA sel tidak dapat kembali memproduksi Ig seperti semula. Pergantian kelas terjadi setelah aktivasi sel B matang melalui molekul reseptor sel B untuk menghasilkan kelas antibodi yang berbeda. Sel B naïve yang menghasilkan IgM dan IgD yang diaktivasi oleh antigen akan berproliferasi dengan dimodulasi oleh Th akan menjalani pergantian kelas antibodi untuk menghasilkan antibodi IgG, IgA atau IgE. Selama pergantian kelas, wilayah konstan rantai berat imunoglobulin berubah tetapi wilayah variabel tidak berubah, dan karena itu spesifisitas antigenik tetap sama. Hal ini memungkinkan sel anak yang berbeda dari sel B teraktivasi yang sama untuk menghasilkan antibodi dari isotype atau sub tipe yang berbeda misalnya IgG1 and IgG2 (gambar 3.4).

Pembentukan antibodi tidak berlangsung tanpa batas, ada mekanisme kontrol yang mengendalikan dan menghentikan pembentukan antibodi berlebihan. Beberapa diantara mekanisme kontrol itu adalah; berkurangnya kadar antigen, pengaturan oleh idiotip dan penekanan oleh limfosit Treg atau Ts.

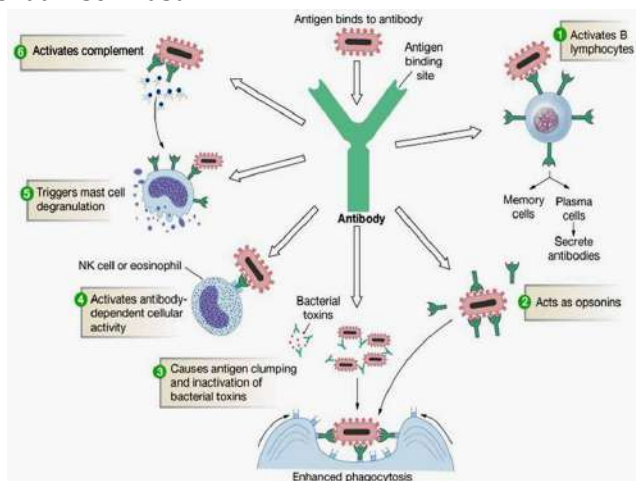
Peran dan Fungsi antibodi

Antibodi yang beredar diproduksi oleh sel B klonal yang secara khusus merespon hanya satu antigen. Antibodi berperan pada sistem imun melalui tiga cara yaitu: mencegah patogen memasuki atau merusak sel dengan mengikatnya (netralisasi); merangsang penghapusan atau eliminasi patogen oleh makrofag dan sel lain dengan melapisi patogen (opsonisasi); dan memicu penghancuran patogen dengan merangsang respon imun lainnya seperti jalur komplemen. Sistem komplemen memulai kaskade panjang produksi protein yang mengopsonisasi patogen untuk fagositosis atau melisis secara langsung dengan membentuk kompleks serangan membran. Selama opsonisasi, antibodi mengekspresikan reseptor Fc pada makrofag, neutrofil, atau sel NK.

Fungsi antibodi digambarkan pada gambar 3.5. Antibodi (imunoglobulin/Ig) terdapat dalam cairan ekstraseluler (plasma darah, getah bening, lendir, dll) dan permukaan sel B adalah protein yang mengenali antigen spesifik dan mengikatnya melalui Fab. Fragment Fc mengikat reseptor sel imun yang berbeda (misalnya pada fagosit) dan memediasi berbagai fungsi efektor. Antibodi (terutama IgG1 dan IgG3) dapat bertindak sebagai opsonin dengan mengikat patogen, yang memungkinkan pengenalan yang lebih baik oleh fagosit. Fagosit kemudian mengikat antibodi melalui reseptor Fc untuk memulai proses fagositosis. Antibodi juga berperan mengikat dan mengopsonisasi sel target. Sel NK dapat mengenali Fc dari antibodi dan melepaskan butiran sitotoksik (perforin dan granzime) ke dalam sel target yang memicu apoptosis. Disamping itu sel NK juga melepaskan interferon, yang menarik sel fagosit.

Antibodi yang memiliki afinitas tinggi dapat secara efektif mencegah patogen mengakses sel dengan memblokir berbagai bagian permukaan sel bakteri atau virus untuk menetralkan virus dan toksin bakteri tertentu. Pengikatan beberapa antigen dan antibodi bersama-sama dapat membentuk kompleks imun. Pembentukan kompleks imun ini membatasi

kemampuan difusi antigen, sehingga memudahkan fagosit untuk menemukan dan menelan patogen melalui fagositosis. Antibodi yang diproduksi terhadap antigen penyebab hipersensitivitas menyebabkan degranulasi dari sel mast.



Gambar 3.5: Fungsi antibodi (Sumber:Forthal, 2014)

Komplemen jalur klasik akan diaktifkan oleh antibodi IgM atau IgG yang berikatan dengan permukaan mikroba. Dengan melepaskan C3b yang bertindak sebagai opsonin dan komponen pelengkap lainnya yang membentuk kompleks yang menyebabkan porus atau lubang pada membran plasma patogen sehingga menyebabkan lisis dan kematian sel.

BAB IV

KOMPLEMEN

Komplemen merupakan salah satu sistim enzim serum yang berfungsi dalam inflamasi, opsonisasi partikel antigen dan kerusakan (lisis) membran patogen. Dewasa ini diketahui ada sekitar 20 jenis protein yang berperan dalam sistim komplemen.

Aktivasi komplemen sering pula disertai kerusakan jaringan sehingga merugikan tubuh sendiri. Berbagai mediator dilepas oleh komplemen yang diaktifkan.

1. MEDIATOR YANG DILEPAS KOMPLEMEN

Berbagai mediator yang dilepas komplemen yang diaktifkan adalah sebagai berikut :

C1qrs	: Meningkatkan permeabilitas vaskular
C2	: Mengaktifkan kinin
C3a dan C5a	: Kemotaksis yang mengerahkan leukosit dan juga berupa anafilatoksin yang dapat merangsang sel mast melepas histamin dan mediator-mediator lainnya
C3b	: Opsonin dan adherens imun
C4a	: Anafilatoksin lemah
C4b	: Opsonin
C5-6-7	: Kemotaksis
C8-9	: Melepas sitolisin yang dapat menghancurkan sel (lisis)

Anafilatoksin

Anafilatoksin adalah bahan dengan berat molekul kecil yang dapat menimbulkan degranulasi sel mast dan atau basofil melepas histamin. Histamin meningkatkan permeabilitas vaskuler dan kontraksi otot polos dan menimbulkan gejala-gejala lain yang ditemukan pada reaksi alergi.

C3a dan C5a yang merupakan anafilatoksi, dan C4a yang juga menunjukkan aktivitas anafilatoksin meskipun lemah, meningkatkan permeabilitas vaskuler dan memberikan jalan untuk migrasi sel-sel leukosit dan plasma yang mengandung bahan antibodi, opsonin dan komponen komplemen ke jaringan. Monosit yang masuk jaringan menjadi makrofag dan fagositosisnya diaktifkan oleh opsonin dan antibodi. Makrofag yang diaktifkan melepas berbagai mediator, sehingga mengakibatkan terjadinya reaksi inflamasi. Proses tersebut bertujuan untuk mengeliminasi antigen yang masuk tubuh di tempat tersebut.

Kemotaksin

Kemotaksin merupakan komponen komplemen yang dapat menarik dan mengarahkan sel-sel fagosit seperti C3a, C5a dan C5-6-7

Adesi Imun

Adesi imun seperti merupakan fenomena dari partikel antigen yang melekat pada berbagai permukaan (misalnya pada permukaan endotel pembuluh darah), kemudian dilapisi antibodi dan mengaktifkan komplemen. Akibatnya antigen akan mudah difagositosis. Komponen komplemen yang berfungsi dalam adherens imun adalah C3b.

Opsonin

Opsonin merupakan molekul yang dapat diikat oleh partikel yang harus difagotosis disatu pihak dan dilain pihak diikat oleh reseptornya pada fagosit sehingga memudahkan fagositosis Opsonisasi adalah proses pelapisan partikel antigen oleh antibodi dan/ atau oleh komponen komplemen sehingga lebih mudah dan lebih cepat dapat dikenal dan dimakan fagosit. Pengenalan dan ikatan tersebut dimungkinkan oleh adanya reseptor pada fagosit untuk fraksi *Fc* dari IgG, C3b dan *CRP* yang semuanya berfungsi sebagai opsonin.

Sejarah penemuan opsonin

Pada tahun 1890 Pfeiffer melakukan percobaan dengan menyuntikkan suspensi kuman *vibrio cholerae* intra peritoneal pada kelinci percobaan. *Vibrio cholera* biasanya menyebabkan infeksi pada manusia secara oral, sehingga pemberian suspensi secara intra peritoneal pada kelinci akan

menyebabkan imunisasi pada kelinci tersebut. Pada tempat suntikan terjadi abses dengan pernanahan, dan bila disentrifus pada dan bagian supernatan nya terdapat antibodi terhadap *vibrio cholera*. Percobaan yang sama dilakukan oleh asisten Pfeiffer bernama Bordet dengan menggunakan supernatant yang sudah terpapar sinar matahari. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa antibodi masih terdapat pada supernatant tersebut. Sehingga ia berkesimpulan bahwa penyebab lisis dinding sel bakteri tidak hanya berasal dari antibodi, tapi ada zat lain dalam serum. Pada percobaan lain dengan mengambil serum kelinci yang belum terinfeksi ditemukan bahwa terdapat zat lain dalam serum yang menyebabkan lisis bakteri yang disebut komplemen. Fenomena ini juga ditemukan pada golongan darah A, B, O. Sehingga diketahui bahwa komplemen merupakan fraksi protein dalam serum yang normal dan ditemukan pada setiap orang. Konsep kerjanya sama dengan fraksi protein dalam sistem pembekuan darah.

Komplemen merupakan suatu sistim pertahanan dalam aliran darah dan dapat diaktifkan melalui imunoglobulin atau partikel lainnya. Terdapat dua alur dalam sistim aktivasi komplemen, yaitu alur klasik yang memerlukan imunoglobulin dan alur alternatif yang tidak memerlukan imunoglobulin.

2. NOMENKLATUR KOMPLEMEN

Terdapat 9 protein yang terlibat dalam alur klasik dan penamaannya disebut C dengan nomor yang sesuai dengan urutan peranan dan aktivasinya. Jadi terdapat protein C1 sampai C9. C1 diproduksi oleh sel epitelium, sel fagosit mononuklear dan fibroblast, dan gen C1qB terletak pada kromosom 1p. C2 diproduksi oleh sel hepatik dan sel fagosit mononuklear sedangkan gen terletak pada kromosom 6. Gen C3 terletak pada kromosom 17 (pada mencit) dan 19 (pada manusia). C4 diproduksi oleh makrofag dan gen terletak pada kromosom 6. C5 diproduksi oleh hepatosit dan sisi ekstrahepatik sedangkan gen terletak pada kromosom 2 (pada mencit). C6, C7 dan C9 belum banyak diketahui. C8 terletak pada kromosom 1.

Protein yang terlibat dalam alur alternatif dinamai faktor yaitu faktor B dan faktor D. Protein ketiga dalam alur ini disebut properdin atau P. Properdin merupakan fraksi protein dalam serum dalam

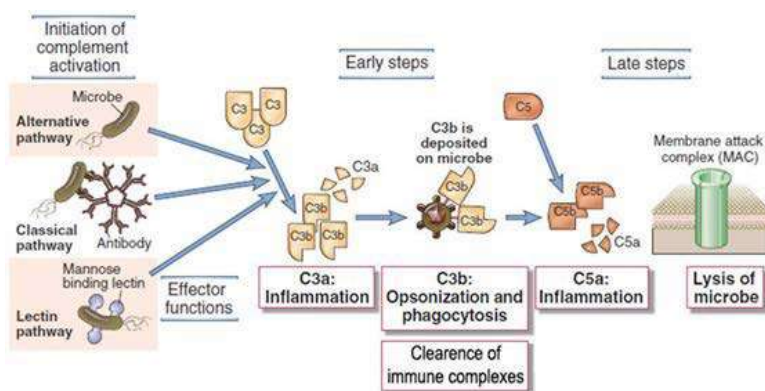
keadaan inaktif. Pada keadaan nyeri, properdin akan diaktivasi, lalu properdin mengaktifkan C3 dan faktor komplemen lain. Pada orang yang menderita rasa nyeri yang hebat terjadi hemolisa sehingga terjadi penurunan Hb, hal ini disebut pengaktifan komplemen alternatif.

Komplemen merupakan fraksi protein dalam serum yang berperan pada proses lisis sel. Pemanasan dengan suhu 50-60 OC dapat merusak komplemen. Tes untuk mengetahui apakah terdapat antigen atau antibodi dalam tubuh adalah tes fiksasi komplemen (Complement Fixation Test /CFI)

3. AKTIVASI KOMPLEMEN

Aktivasi Komplemen Secara Umum

Sistem komplemen dapat diaktifkan melalui dua jalur yaitu jalur klasik dan alternatif. Aktivasi tersebut terjadi secara beruntun (kaskade), yang berarti bahwa produk yang timbul pada satu reaksi akan merupakan enzim untuk reaksi berikutnya. Aktivasi jalur klasik dimulai dengan C1, sedangkan aktivasi jalur alternatif dimulai dengan C3. Aktivasi jalur klasik diaktifkan oleh kompleks imun atau kompleks antigen-antibodi sedang jalur alternatif tidak memerlukan aktivasi oleh kompleks imun.



Gambar 4.1: Aktivasi komplemen jalur klasik dan alternatif (Sumber: Abbas et al, 2014)

Aktivasi Komplemen Melalui Jalur Klasik

IgM dan IgG1, IgG2, IgG3 (IgM lebih kuat dibanding dengan IgG) yang membentuk kompleks imun dengan antigen, dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik. Jalur klasik melibatkan 9 komplemen protein utama yaitu C1-C9. Selama aktivasi, protein-protein tersebut diaktifkan secara berurutan. Produk yang dihasilkan menjadi katalisator dalam reaksi berikutnya. Jadi stimulus kecil dapat menimbulkan

Aktivasi Komplemen melalui jalur alternatif

Jalur alternatif terjadi tanpa melalui tiga reaksi pertama yang terdapat pada jalur klasik (C1, C4, dan C2). Jalur alternatif sebenarnya terjadi terus menerus dalam derajat klinis yang tidak berarti. Kompleks imun (IgG dan IgM), agregat antibodi (IgG1, IgG2, IgG3), lipid A dari endotoksin, protease, kristal urat, polinukleotide, membran virus tertentu dan CRP dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik. Bakteri (endotoksin), jamur, virus, parasit, kontras (pada pemeriksaan radiologi), zimosan, agregat IgA (IgA1, IgA2), dan faktor nefritik dapat mengaktifkan komplemen melalui jalur alternatif. Protein tertentu dan lipopolisakarida dapat mengaktifkan komplemen melalui kedua jalur.

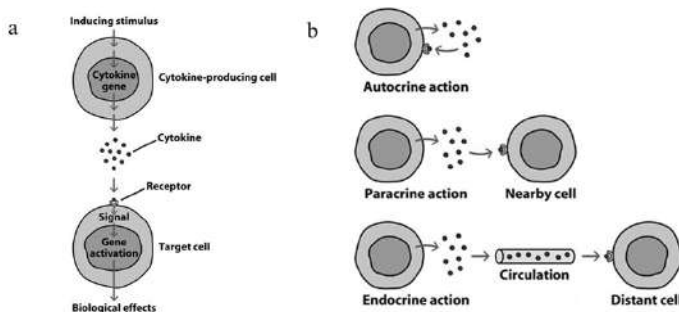
Aktivasi komplemen melibatkan kaskade proteolitik, di mana enzim prekursor tidak aktif, yang disebut zymogen, diubah menjadi protease aktif yang membelah dan dengan demikian menginduksi aktivitas proteolitik dari protein pelengkap berikutnya dalam kaskade. Saat kaskade berlangsung, aktivitas enzimatis menghasilkan amplifikasi yang luar biasa dari jumlah produk proteolitik yang dihasilkan. Produk-produk ini melakukan fungsi efektor dari sistem komplemen. Jalur aktivasi komplemen Aktivasi sistem komplemen dapat diprakarsai oleh tiga jalur berbeda, yang semuanya mengarah pada produksi C3b (langkah awal). C3b memulai tahap akhir aktivasi komplemen, yang berpuncak pada produksi peptida yang merangsang inflamasi (C5a) dan polimerisasi C9, yang membentuk kompleks serangan membran, disebut demikian karena menciptakan lubang di membran plasma (gambar 4.1).

BAB V

SITOKIN

Sel dalam sistem imun dapat berkomunikasi dan berinteraksi satu sama lain selama respon imun melalui molekul berbentuk solubel yang disebut sebagai sitokin. Sitokin adalah protein kecil yang diproduksi dan disekresikan sebagai respon terhadap stimulus imunologis. Aktivitas sitokin berlangsung dalam waktu singkat pada konsentrasi yang sangat rendah. Sel memiliki reseptor membran spesifik terhadap sitokin, yang akan memberi sinyal kepada gen sitokin untuk memproduksi sitokin. Sitokin yang dihasilkan dapat menstimulasi sel yang lain sebagai sel target untuk memberikan efek biologis (Gambar 5.1a).

Sitokin termasuk kemokin, interferon, interleukin, limfokin, dan faktor nekrosis tumor, diproduksi oleh berbagai sel, termasuk sel imun seperti makrofag, limfosit B, limfosit T dan sel mast, serta sel endotel, fibroblas, dan berbagai sel stroma. Sitokin berperan memodulasi keseimbangan antara respon imun humoral dan berbasis sel, mengatur pematangan, pertumbuhan, dan respon dari populasi sel tertentu, mediasi dan pengaturan sistem imun, inflamasi dan hematopoiesis. Beberapa sitokin meningkatkan atau menghambat aksi sitokin lain dengan cara yang kompleks. Sitokin berbeda dari hormon, yang juga merupakan molekul pensinyalan penting. Hormon beredar dalam konsentrasi yang lebih tinggi, dan cenderung dibuat oleh jenis sel tertentu. Sitokin berperan penting dalam kesehatan dan penyakit, khususnya dalam respon imun terhadap infeksi, inflamasi, trauma, sepsis, kanker, dan reproduksi.



Gambar 5.1 : Sitokin untuk komunikasi antara leukosit dengan tipe sel lain (Sumber: Owen et al, 2013)

Dalam menghasilkan sitokin, beberapa jenis sel yang berbeda dapat menghasilkan sitokin yang sama untuk memberi efek kerjapada beberapa jenis sel yang berbeda (disebut pleiotropi). Sitokin dapat bekerja secara sinergis (dua atau lebih sitokin bekerja bersama-sama) atau secara antagonis (sitokin menyebabkan aktivitas yang berlawanan). Sitokin juga dapat memiliki aktivitas redundan, dimana beberapa jenis sitokin memiliki fungsi yang sama. Sitokin sering diproduksi secara kaskade, karena satu sitokin merangsang sel targetnya untuk membuat sitokin tambahan. Sitokin yang diproduksi oleh leukosit dapat memberikan reaksi sel selain leukosit. Sebagai contoh, interleukin yang diproduksi oleh sel epitel dapat menstimulasi sel dari organ non-limfoid seperti otak dan hati dan memberi efek yang berbeda dalam tubuh. Keadaan ini disebut sebagai efek pleiotropik.

Sitokin diproduksi oleh berbagai populasi sel, tetapi produsen utama adalah sel Th dan makrofag. Kelompok sitokin tersebut merangsang proliferasi dan diferensiasi sel imun, seperti interleukin 1 (IL-1), yang mengaktifkan sel T; IL-2, yang merangsang proliferasi sel T dan B yang diaktifkan antigen; IL-4, IL-5, dan IL-6, yang merangsang proliferasi dan diferensiasi sel B; Interferon gamma (IFN γ), yang mengaktifkan makrofag; dan IL-3, IL-7 dan *Granulocyte Monocyte Colony-Stimulating Factor* (GM-CSF), yang merangsang hematopoiesis.

Sitokin yang diproduksi oleh limfosit tergantung pada subset sel limfosit yang memproduksinya. Limfosit T terdiri dari CD4 (Thelper) dan CD8 (T sitotoksik). Limfosit T helper terdiri dari empat subset yaitu Th0 yang disebut juga sel T naive, Th1 yang disebut sel T inflamatori, Th2 yang disebut sel T helper dan Th3 yang disebut sel T regulator atau Treg. Sel Th1 terutama memproduksi IL-2, IFN-g, TNF- α dan GM-CSF (*granulocyte-monocyte colony stimulating factor*). Th2 terutama memproduksi IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Sedangkan Th3 memproduksi IL-10 dan TGF- β . Monosit dan makrofag jaringan memproduksi IL-1, IL-6, TNF- α dan faktor stimulating.

2. KLASIFIKASI SITOKIN

Klasifikasi sitokin yang berkaitan dengan klinis di luar biologis struktural adalah sitokin yang meningkatkan respons imun seluler, disebut tipe 1 (TNF α , IFN- γ , dll.), dan sitokin yang meningkatkan respons

antibodi, disebut tipe 2 (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, dll.). Disamping itu terdapat klasifikasi berdasarkan perannya dalam jalur inflamasi yaitu sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Penelitian telah membuktikan bahwa sitokin inflamasi diinduksi oleh stres oksidatif dan juga menyebabkan peningkatan stres oksidatif. Hal ini menjadikannya penting dalam peradangan kronis, serta respons imun lainnya, seperti demam dan protein fase akut. Sitokin anti-inflamasi (IL-1,6,12, IFN- α) telah terbukti dapat dipergunakan untuk terapi nyeri patologis akibat inflamasi atau cedera saraf perifer.

Sitokin juga dikategorika menjadi sitokin pada sistem imunalamiah dan sitokin pada sistem imun adaptif. Sitokin yang berperan sebagai mediator imunitas alamiah adalah: TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, interferon tipe I (IFN- α dan IFN- β), IFN- γ , dan kemokin. Sedangkan sitokin yang berperan utama dalam sistem imun adaptif meliputi: IL-2, IL-4, IL-5, TGF- β , IL-10 dan IFN- γ . Secara fungsional, sitokin diklasifikasikan menjadi lima, yaitu: *colony-stimulating factors (CSFs)*, *growth and differentiation factors*, *immunoregulatory cytokines*, *pro-inflammatory cytokines*, dan *anti-inflammatory cytokines and growth and differentiation factor inhibitors*.

Colony-stimulating factors (CSFs)

Colony-stimulating factors (CSFs), terdiri dari: GM-CSF (*granulocyte-macrophage CSF*), G-CSF (*granulocyte CSF*), M-CSF (*macrophage VSF/ CSF-1*), IL-3, dan *erythropoietin*.

Growth and differentiation factors

Terdiri dari *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *platelet-derived growth factor (EGF)*, *fibroblast growth factor (FGF)*, *transforming growth factor- β (TGF- β)*, *osteoclast differentiation factors (ODF)*.

Immunoregulatory cytokines

Sitokin yang bersifat regulator ini terdiri dari IFN-g, IL-2, IL-4, IL-5, IL7, IL-9 dan IL-18.

Interferon (IFN)

Interferon berasal dari *viral interference*, yaitu suatu fenomena yang ditemukan apabila binatang coba diinfeksi oleh satu jenis virus, sering terjadi proteksi terhadap jenis virus lain. Interferon terdapat dalam tiga tipe yaitu IFN- α , β dan γ . IFN- α , dan IFN- β disebut sebagai IFN tipe I, sedangkan IFN- γ yang dikenal karena

kemampuannya untuk melindungi sel terhadap efek sitopatik dari virus sebagai IFN tipe II. Perbedaan IFN tipe I dan tipe II adalah bahwa IFN- α dan β diproduksi leukosit dan fibroblas karena induksi oleh infeksi virus. Sedangkan IFN- γ diproduksi oleh sel T selama respon imun. Disebabkan karena perbedaan ini maka IFN biasa juga disebut sebagai interferon leukosit, interferon fibroblas, interferon T.

Dalam aktifitas untuk imunoregulasi, IFN menstimulasi sel NK dan protein MHC, memodulasi sintesis antibodi yang tergantung limfosit T maupun tidak tergantung dengan limfosit T. Disamping itu IFN berikatan dengan *fas ligand* dari limfosit T sitotoksik CD8 dalam menginduksi apoptosis (*programed cell death*) dalam arti kata sebagai efek antiproliferasi.

Interleukin-2 (IL-2)

Interleukin-2 merupakan pusat respon imun. Fungsi primer IL-2 adalah dalam proses proliferasi dan diferensiasi limfosit T secara autokrin dan parakrin. IL-2 diproduksi oleh limfosit T yang sudah diaktivasi. Disamping itu IL-2 mengatur ekspresi reseptor untuk IL-2 pada permukaan selnya sendiri terhadap adanya antigen. IL-2 juga berperan untuk aktivasi dan diferensiasi sel B menjadi sel yang dapat mensekresikan imunoglobulin

Sitokin pro-inflamasi

Sitokin yang merangsang respon imun disebut sitokin pro-inflamasi yaitu TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17 dan IL-8.

Tumour necrosis factor (TNF)

Tumour necrosis factor adalah penamaan untuk molekul sitokin karena kemampuannya menyebabkan proses nekrosis untuk membunuh sel sarkoma yang ditanamkan pada tikus percobaan. Terdapat dua tipe TNF yaitu TNF- α dan β , TNF- α yang dihasilkan oleh makrofag teraktivasi merupakan respon terhadap mikroba, terutama LPS dari bakteri Gram negatif. TNF- α merupakan mediator penting pada peradangan akut dengan memediasi perekrutan neutrofil dan makrofag ke tempat infeksi dan merangsang sel endotel untuk menghasilkan molekul adhesi, dan dengan memproduksi kemokin yang merupakan sitokin kemotaktik. TNF- α juga bekerja

pada hipotalamus untuk menghasilkan demam dan meningkatkan produksi protein fase akut.

Tumour necrosis factor- α atau *cachectin*, merupakan molekul yang pertama kali ditemukan menyebabkan kelaparan (*cachexia*) pada binatang coba yang menderita penyakit infeksi kronis atau keganasan. Selain diproduksi oleh makrofag teraktivasi, sitokin ini dan juga diproduksi oleh limfosit T, sel NK, sel tumor sel otot polos, keratinosit yang telah diaktivasi dan sel otak. Stimulus yang dapat merangsang produksi TNF- α adalah adanya infeksi seperti virus, jamur, parasit, endotoksin, enterotoksin dan C5a yang menimbulkan respon inflamasi. Sitokin lain seperti IL-1 dan IL-2 dapat juga merupakan stimulus yang merangsang produksi TNF- α .

Tumour necrosis factor- α mempunyai efek sitostatik langsung terhadap sel tumor dengan menginduksi proses nekrosis pada sel tumor sesuai namanya. Disamping itu mempunyai efek tidak langsung terhadap sintesis mediator lain seperti prostaglandin, protease, radikal bebas dan enzim lisosom. TNF- α dan IL-1 secara sinergis bersifat artrogenik pada hewan coba. Sitokin ini ditemukan dengan konsentrasi tinggi dalam cairan dan jaringan sinovial artritis reumatoid. TNF- β atau *lyphotoxin* dikenal sebagai mediator respon inflamasi pada hipersensitivitas tipe lambat. TNF- β diproduksi oleh limfosit T yang telah diaktivasi.

Interleukin-1 (IL-1)

Interleukin 1 adalah sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh makrofag yang diaktifkan. Efeknya mirip dengan TNF- α dan juga membantu mengaktifkan sel T. Pada awal mulanya IL-1 disebut sebagai *lymphocyte activating factor (LFA)*, karena peranannya dalam menstimulasi limfosit bila terdapat mitogen yang suboptimal. *Thymocyte proliferation assay* dilakukan untuk menentukan aktivitas IL-1 secara *in vitro*, dengan mitogen dosis tinggi. Pada keadaan dimana konsentrasi mitogen menurun, penambahan makrofag yang telah diaktivasi mampu mempertahankan proliferasi timosit. Agen yang diproduksi oleh makrofag tersebut memiliki karakteristik IL-1. Beberapa jenis sel lain seperti fibroblas, sel endotel, limfosit T dan B juga memiliki kemampuan untuk memproduksi IL-1. Interleukin-1 berperan penting dalam proses proliferasi limfosit B

dan T, menginduksi netrofil dan molekul adesi pada sel endotel, dan menginduksi GM-CSF. Interleukin-1 dan TNF- α mempunyai aktifitas yang sama terhadap jaringan sinovial walaupun berikatan pada reseptor sel yang berbeda, dan juga terhadap hipotalamus yang menginduksi demam.

Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 merupakan contoh tipikal dari sitokin yang multifungsi. Aktifitas biologis molekul ini meliputi *B Cell differentiation factors B cell* (BCDF) dan *stimulatory factor 2* (BSF-2). IL-6 mempunyai efek stimulasi terhadap sel B untuk dapat memproduksi antibodi dan faktor reumatoid lokal pada artritis reumatoid. Sel yang memproduksi IL-6 pada artritis reumatoid berlokasi pada lining sinovial, tapi fenotipe selnya berbeda dengan sel yang memproduksi IL-1 dan TNF- α .

Interleukin-17 (IL-17)

Interleukin-17 merupakan sitokin pro-inflamasi dengan panjang sekitar 150 asam amino. Keluarga IL-17 mencakup enam anggota yang berbagi homologi urutan tetapi ekspresi jaringan yang berbeda. IL-17 diproduksi oleh sel Th17 dan ekspresi berlebihan dikaitkan dengan disfungsi endotel pada penyakit inflamasi kronis, autoimun termasuk multiple sclerosis, rheumatoid arthritis. Penelitian Darwin tahun 2017 pada hewan coba dengan disfungsi endotel akibat hiperlipidemia mendapatkan bahwa dengan pemberian arginin, kadar IL-17 lebih rendah daripada yang tidak mendapatkan arginin.

Sitokin anti-inflamasi

Merupakan sitokin yang menghambat respon imun yaitu IL-1Ra (IL-1 *receptor antagonist*), IL-4, IL-10, IL-13, TGF dan OPG (*osteoprotegerin*).

Interleukin-4 (IL-4)

IL-4 bersama dengan sitokin lain yang diproduksi oleh Th2 menstimulasi proliferasi dan diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma yang mampu memproduksi antibodi. IL-4 berfungsi juga menghambat aktivasi makrofag.

Interleukin-10 (IL-10)

IL-10 merupakan sitokin yang diproduksi oleh Th2 dan Th3, berfungsi menghambat sintesa hampir semua sitokin yang diproduksi Th1. Dalam fungsi menghambat fungsi monosit, menghambat produksi IFN- γ oleh sel Th1, yang menggeser respons imun ke tipe Th2. Interleukin-10 juga menghambat produksi sitokin oleh makrofag yang diaktifkan dan ekspresi MHC kelas II dan molekul co-stimulator pada makrofag, menghasilkan peredam respons imun. Sitokin IL-10 dan aktivasinya pada molekul adesi berperan penting pada inflamasi kronik seperti arthritis reumatoid, yaitu padaproses infiltrasi dan aktivasi pada fase awal

Transforming growth factor- β (TGF- β)

Transforming growth factor- β diproduksi oleh sel T dan banyak jenis sel lainnya. Ini terutama merupakan sitokin penghambat. Ini menghambat proliferasi sel T dan aktivasi makrofag. Ini juga bekerja pada PMN dan sel endotel untuk memblokir efek sitokin pro-inflamasi.

Kemokin

Kemokin termasuk kelompok sitokin yang mempunyai kemampuan menstimulasi leukosit untuk bergerak (kemokinesis) dan berpindah spontan (kemotaksis). Kemokin terdiri dari dua grup yaitu kemokin-a dan kemokin-b. Kemokin-a pada manusia terletak di suatu daerah pada kromosom 4 sedangkan kemokin-b terletak pada kromosom 17. Kemokin diproduksi oleh berbagai macam sel sebagai respon terhadap adanya produk bakteri, virus, bahan yang dapat menyebabkan kerusakan secara fisik seperti silika dan asam urat.

Kemokin merupakan protein superfamili yang mempunyai sistein berpasangan dengan dua rantai disulfida. Berdasarkan susunan sisteinnya, kemokin diklasifikasi menjadi empat yaitu:

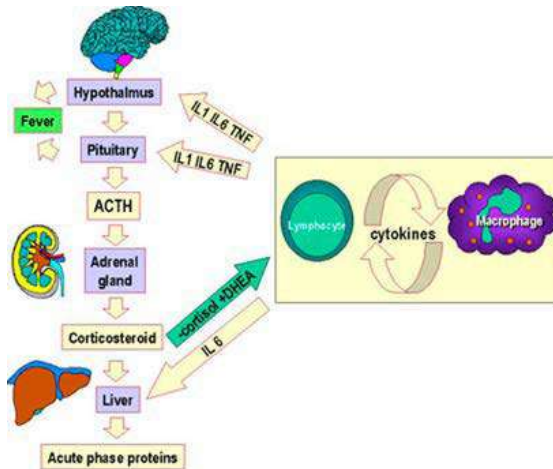
1. Kemokin- α (C-X-C) seperti IL-8 yang bereaksi terutama pada neutrofil. Kemokin ini disekresi terutama oleh makrofag dan sel endotel yang sudah diaktivasi. IL-8 diinduksi oleh IL-1 dan TNF α .
2. Kemokin- β (C-C) seperti *monocyte chemoattractant protein* (MCP-1), *eotaxin*, *macrophage inflammatory protein-1* (MIP-1) dan Rantes

(*regulated and normal T cell expressed and secreted*). Kemokin ini terutama beraksi pada monosit, eosinofil, basofil dan limfosit, tapi tidak pada netrofil.

3. Kemokin- γ (C) seperti limfotaktin, spesifik untuk limfosit
4. Kemokin CX3C untuk memicu adesi kuat antara monosit dan sel T.

Cytokine network (Jaringan sitokin)

Meskipun fokus sebagian besar penelitian telah pada produksi dan aksi sitokin pada sel-sel sistem imun, penting untuk diingat bahwa banyak dari mereka memiliki efek pada sel lain dan sistem organ. Faktanya, jaringan sitokin agak kompleks dan mewakili serangkaian koneksi yang tumpang tindih dan saling terkait di antara sitokin. Dalam jaringan ini, satu sitokin dapat menginduksi atau menekan sintesisnya sendiri, menginduksi atau menekan sintesis sitokin lain, menginduksi atau menekan sintesis reseptor sitokin (baik reseptornya sendiri maupun reseptor sitokin lainnya), dan antagonis atau bersinergi dengan sitokin lain.

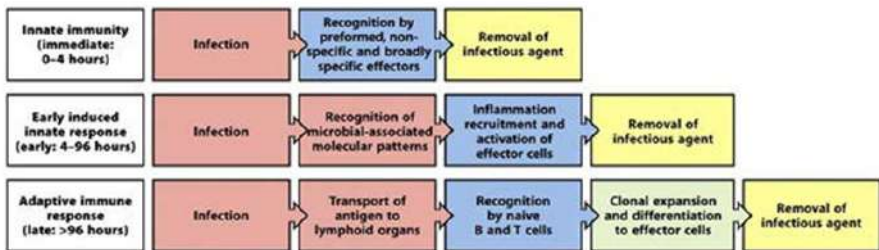


Gambar 5.2: Jaringan sitokin untuk komunikasi antara limfosit dan makrofag dan hipotalamus, adrenal, dan organisme hidup (Sumber: Mayer, 2014)

BAB VI

SISTEM IMUN ALAMIAH DAN ADAPTIF

Sistem imun melindungi host dari mikroorganisme atau mikroba patogen yang terus berkembang. Sistem imun juga membantu menghilangkan zat toksik atau alergen yang masuk melalui permukaan mukosa. Inti dari kemampuan sistem imun untuk memobilisasi respons terhadap patogen, toksin, atau alergen yang menginvasi adalah kemampuan untuk membedakan *self* dari *non-self* melalui mekanisme sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif untuk mendeteksi dan menghilangkan mikroba patogen. Imunitas alamiah berperan sebagai pertahanan pertama terhadap agen infeksius, dimana mikroorganisme akan dihancurkan sebelum berkembang biak dan menimbulkan infeksi. Apabila pertahanan pertama tidak dapat mencegah infeksi sehingga menimbulkan penyakit, maka sistem imun adaptif akan diaktivasi.

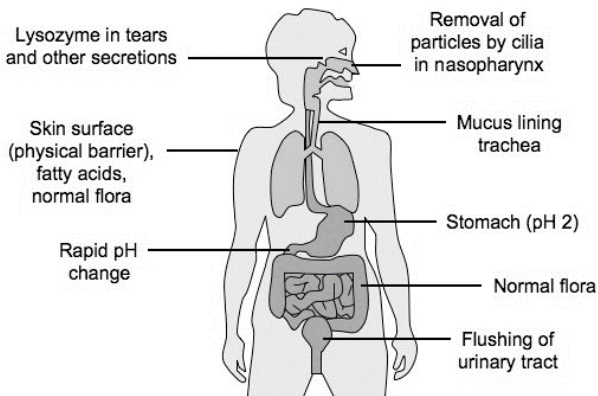


Gambar 6.1: Mekanisme dan lama waktu terjadinya imunitas alamiah dan adaptif (sumber: Murphy et al, 2012)

Penyembuhan melalui respon imun adaptif akan meninggalkan memori imunologi yang spesifik, sehingga infeksi selanjutnya dengan agen infeksius yang sama tidak akan menimbulkan penyakit. Sebagai contoh: individu yang pernah menderita penyakit campak atau difteri akan memiliki imunitas terhadap penyakit tersebut. Kedua sistem imun ini terdiri dari berbagai molekul dan sel yang tersebar diseluruh tubuh. Sel yang berperan penting untuk terjadinya respon imun adalah leukosit. Sel-sel fagosit berperan pada sistem imun alamiah sedangkan limfosit berperan penting pada sistem imun adaptif. Diantara kedua sistem ini terdapat banyak interaksi. Perbedaan mekanisme dan lama waktu terjadinya respon imun alamiah dan adaptif terlihat pada gambar 6.1.

1. SISTEM IMUN ALAMIAH

Sistem imun alamiah atau imunitas non-spesifik, adalah sistem pertahanan yang sudah ada dan digunakan sejak lahir untuk melindungi tubuh terhadap masuknya antigen. Imunitas alamiah pada mamalia mencakup hampir semua jaringan seperti proteksi melalui barier atau penghalang fisik, mekanik dan biokimia yang mencegah bahan berbahaya memasuki tubuh, yang membentuk garis pertahanan pertama pada sistem imun, seperti kulit, mukosa, enzim, asam lambung dan refleks batuk. Imunitas bawaan juga dapat dalam bentuk kimia protein, yang disebut imunitas humoral bawaan, seperti sistem komplemen, interferon dan interleukin-1 sebagai agen endogen yang menyebabkan demam. Imunitas ini disebut juga sebagai proteksi melalui barier humoral dan proteksi melalui mekanisme seluler (gambar 6.2).



Gambar 6.2: Sistem pertahanan alamiah (Sumber: Bellanti,2012)

Sensor myeloid, sel efektor dan sel nonhematopoietik, dapat menginisiasi mekanisme pertahanan bawaan menjadi aktif. *Toll-like receptors* (TLRs) yang merupakan *pattern recognition receptors* (PRRs) berperan penting dalam menginisiasi respons imun bawaan dengan mendeteksi potensi mikroorganisme sebagai patogen berbahaya. Pada manusia terdapat 10 jenis TLR untuk pengenalan struktur molekul dari mikobakterium yang berbeda.

Respon imun bawaan dimediasi melalui mekanisme yang bergantung pada sel seperti fagositosis dan sitotoksik, atau faktor yang disekresikan termasuk *antimicrobial peptides* (AMP), faktor komplemen, alarmin,

sitokin/kemokin, protein seperti kitinase/kitinase, protein fase akut, dan protease. Respon imun bawaan biasanya berlangsung cepat, dapat dipicu tanpa peristiwa selektif, dan tidak memiliki spesifisitas serta memori. Karena tidak memiliki spesifitas sistem imun alamiah disebut dengan respon imun non- spesifik. Mekanisme yang termasuk sistem imun alamiah adalah fagositosis, inflamasi dan demam (Gambar 6.3).

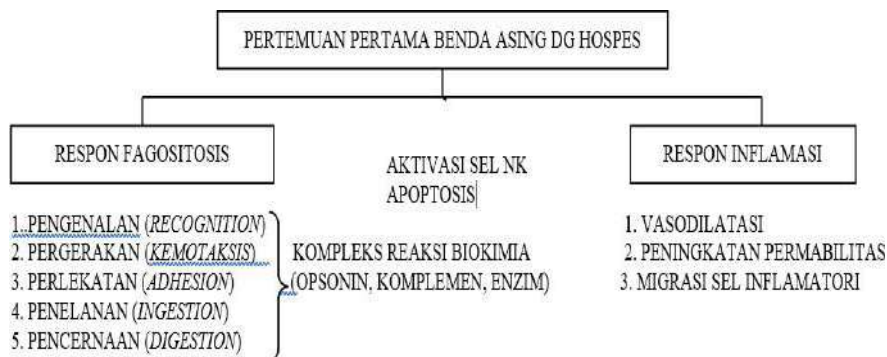
Fungsi utama sistem imun bawaan adalah: merekrut sel imun ke tempat infeksi dengan memproduksi faktor kimia, termasuk mediator kimia yang disebut sitokin; mengaktifkan kaskade komplemen untuk mengidentifikasi bakteri, mengaktifkan sel, dan mempromosikan pembersihan kompleks antibodi atau sel mati; mengidentifikasi dan menghilangkan zat asing yang ada pada organ, jaringan, darah dan getah bening, dengan sel leukosit; mengaktifkan sistem imun adaptif melalui presentasi antigen; bertindak sebagai penghalang fisik dan kimia untuk agen infeksi; melalui tindakan fisik seperti kulit dan barrier kimia seperti faktor pembekuan darah, yang dilepaskan setelah cedera yang menembus penghalang fisik lini pertama. Sistem imun alamiah juga berperan penting untuk proteksi terhadap organisme piogenik seperti *Staphylococcus aureus*, *Haemophylus influenzae*, fungi seperti *Candida albicans* dan parasit multiseluler seperti cacing *Ascaris* dan cacing gelang.

Proteksi fisik dan mekanik dan biokimia

Kulit merupakan pelindung yang penting untuk melindungi tubuh dari penetrasi mikroorganisme yang terdapat disekitar manusia. Bila kulit tidak utuh misalnya pada luka bakar berat, infeksi mudah terjadi melalui kulit yang rusak. Disamping itu pH asam dari keringat dan sekret sebacea, asam lemak kulit, keringat, ludah air mata dan ASI bersifat antimikrobal. Kebanyakan infeksi terjadi melalui epitel permukaan nasofarings, saluran gastrointestinal, saluran respirasi, dan saluran urogenital. Sejumlah pertahanan yang bersifat fisik dan biokimia melindungi daerah tersebut dari banyak infeksi. Sebagai contoh: sekret mukosa secara kontinyu akan membersihkan mukosa, silia akan membantu mengeluarkan bahan asing, asam lambung, enzim proteolitik dan empedu pada lambung akan membunuh mikroorganisme tertentu. Enzim lisozim yang disekresi secara luas mampu memecah ikatan struktur dinding bakteri.

Proteksi melalui mekanisme seluler

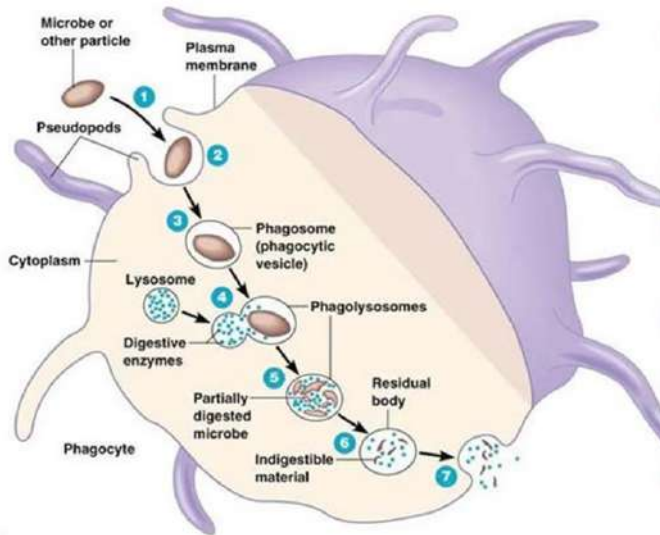
Bila mikroorganisme berhasil masuk kedalam tubuh, akan terjadi dua mekanisme pertahanan utama yaitu efek destruksi oleh enzim yang bersifat bakterisid dan mekanisme fagositosis oleh sel-sel fagosit. Mikroorganisme yang berhasil mencapai tempat dimana proses inflamasi terjadi, akan dikenali oleh sel fagosit melalui reseptor pada permukaan selnya. Reseptor tersebut dapat mengenal bermacam-macam mikroorganisme secara non-spesifik.



Gambar 6.3 : Skema respon imun non-spesifik

Meskipun berbagai sel dalam tubuh dapat melakukan fagositosis, tetapi sel utama yang berperan pada respon imun non-spesifik adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) netrofil PMN. Supaya dapat terjadi fagositosis, sel-sel fagosit tersebut harus berjarak dekat dengan mikroorganisme atau partikel asing sehingga mikroorganisme atau partikel asing tersebut dapat melekat pada permukaan sel fagosit. Untuk mencapai hal ini maka sel fagosit harus bergerak menuju sasaran. Pergerakan ini dibantu oleh mediator yang disebut kemotaktik yang diproduksi oleh bakteri maupun oleh komplemen atau sel-sel yang sudah ada sebelumnya. Perlekatan mikroorganisme pada reseptor permukaan monosit atau makrofag dipermudah melalui proses opsonisasi mikroorganisme oleh komponen C3b dari komplemen yang sudah diaktivasi. Perlekatan mikroorganisme pada reseptor akan mengaktifasi membran sel fagosit, sehingga terjadi fagosom melalui pembentukan pseudopodia yang akan menjulur mengelilingi mikroorganisme yang terperangkap dalam fagosom. Setelah mikroorganisme berada didalam sel fagosit, terjadi fusi lisosom dengan fagosom membentuk fagolisosom.

diikuti oleh penghancuran mikroorganisme dengan mengaktifkan mekanisme mikrobisid. Lisosom mengandung beberapa acid hydrolase dan peroksidase yang berperan penting pada proses penghancuran mikroorganisme intraseluler. Produk sisa mikroba yang tidak dicerna akan dikeluarkan oleh sel fagosit (Gambar 6.4)



Gambar 6.4: Proses fagositosis oleh sel fagosit mononuklear (Sumber: Delves et al, 2017)

Proses penghancuran intrasel terjadi melalui beberapa mekanisme:

1. Produksi *Reactive oxygen intermediates* (ROI)

Reaktivitas kimia yang menghasilkan produk-produk seperti radikal bebas ($\bullet\text{OH}$) yang merupakan agen mikrobisida yang kuat.

2. Aktivasi bahan antimikrobal yang disebut defensin

Terjadi melalui kontak antara granul-granul polimorf dengan mikroba yang dicerna oleh enzim hidrolitik pada saat terjadi fusi dengan fagosom (tabel 6.2).

3. Aktivasi bahan antimikrobal yang disebut defensin

Terjadi melalui kontak antara granul-granul polimorf dengan mikroba yang dicerna oleh enzim hidrolitik pada saat terjadi fusi dengan fagosom (tabel 6.2).

Tabel 6.1: Mekanisme penghancuran mikroorganisme yang tidak tergantung pada oksigen

Antimikrobia	Mekanisme
Katepsin G Defensin Protein katation Bactericidal permeability increasing protein	Kerusakan membran mikroor- ganisme
Lisozim	Memecah mukopeptida dinding sel mikroorganisme
Laktoferin	Membentuk kompleks dengan dengan Fe
Enzim proteolitik Enzim-enzim hidrolitik	Mencerna mikroorganisme yang sudah ditelan

Kematian sel selain disebabkan oleh mekanisme intraseluler dapat juga disebabkan oleh mekanisme ekstraseluler yaitu oleh sel NK dan proses apoptosis (*programmed cell death*). Sel-sel yang terinfeksi virus akan dibunuh oleh aktifitas sel NK melalui protein perforin atau granzim yang homolog dengan C9, yang akan menyebabkan lisis membran sel diikuti perubahan inti. Sel NK membunuh sel dengan mengaktifasi apoptosis.

Proteksi melalui barier humoral

Berbagai bahan dalam sirkulasi yaitu komplemen, *C-Reactive protein* (CRP) dan interferon.

Komplemen

Komplemen merupakan protein serum yang diproduksi di hati dan disusun oleh lebih dari 20 rantai protein, terdapat dalam bentuk molekul yang larut dalam sirkulasi. Berbagai bahan seperti antigen dan kompleks imun dapat mengaktifasi komplemen sehingga menghasilkan berbagai mediator yang mempunyai sifat biologis aktif, yang menyebabkan lisis bakteri atau sel, memproduksi mediator pro-inflamatori yang dapat memperkuat proses, dan solubilisasi kompleks antigen-antibodi.

Komplemen memiliki tiga jalur yaitu jalur klasik, jalur alternatif dan kedua jalur ini mengaktifkan jalur yang ketiga yaitu jalur yang disebut sebagai *membrane attack pathway*.

C-Reactive protein (CRP)

C-Reactive protein merupakan salah satu contoh dari protein fase akut, yaitu berbagai protein yang kadarnya dalam darah meningkat pada infeksi akut. CRP meningkat lebih dari 100x dan berperan pada imunitas non-spesifik yaitu dengan bantuan Ca^{++} dan mengikat berbagai molekul antara lain fosforilkolin dari permukaan bakteri atau jamur, kemudian mengikat komplemen. CRP juga mengikat protein C dari pneumokokus. CRP yang berikatan dengan bakteri akan menyebabkan ikatan dengan komplemen yang memfasilitasi proses fagosit, proses pelapisan protein untuk memudahkan fagositosis disebut sebagai opsoninasi. Protein fase akut lain adalah komponen C3 dan C4 yang berfungsi sebagai opsonin, α_1 -antitripsin, haptoglobin dan fibrinogen yang berperan pada laju endap darah, yang pada keadaan infeksi menjadi lebih lambat dibanding dengan CRP.

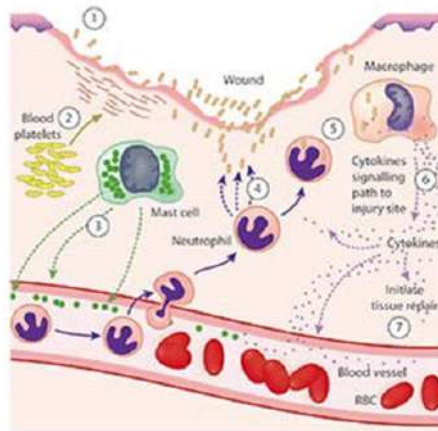
Interferon

Interferon merupakan glikoprotein yang dihasilkan oleh berbagai sel tubuh yang terinfeksi virus dan dapat juga oleh limfosit. Interferon diproduksi segera setelah invasi virus, sebelum sel-sel imunokompeten lain seperti makrofag diaktifkan, dan antibodi dibentuk. Jadi interferon merupakan pertahanan pertama pada invasi virus. Efek interferon

adalah menginduksi sel-sel yang terdapat disekitar sel yang terinfeksi virus sehingga menjadi resisten terhadap virus. Disamping itu interferon juga dapat mengaktifkan sel NK untuk membunuh sel terinfeksi virus yang menunjukkan perubahan pada molekul permukaannya melalui pengenalan *non-self*.

Respon inflamasi

Inflamasi merupakan respon yang terjadi untuk melindungi tubuh dari penyebab kerusakan sel seperti mikroba atau toksin dan konsekuensi dari kerusakan sel tersebut seperti nekrosis sel atau jaringan. Respon inflamasi terjadi pada jaringan ikat yang mempunyai pembuluh darah, dan melibatkan pembuluh darah, plasma dan sel-sel dalam sirkulasi. Disamping itu respon inflamasi juga melibatkan matriks ekstra seluler di jaringan, seperti protein yang berstruktur serat (kolagen dan elastin), glikoprotein adesif (fibronektin, laminin, kolagen nonfibril, tenaskin, dll) dan proteoglikan.



Gambar 6.5: Mekanisme inflamasi (Sumber: Gethin, 2013)

Istilah inflamasi sebenarnya merupakan deskripsi dari empat kata yang berasal dari bahasa Latin yaitu *dolor*, *rubor*, *calor* dan *tumor* yang berarti nyeri, kemerahan, panas dan bengkak. Perubahan ini terjadi akibat dari dilatasi pembuluh darah setempat sehingga aliran darah meningkat, menyebabkan kemerahan dan rasa panas dan peningkatan permeabilitas

kapiler sehingga cairan dan sel keluar dari pembuluh darah, menyebabkan rasa nyeri dan pembengkakan. Kedua mekanisme ini disebut fase vaskuler. Mekanisme ketiga adalah fase seluler.

Proses inflamasi terjadi bila terjadi gangguan pada lini 1 akibat trauma, yang akan memicu degranulasi sel mast yang terdapat di jaringan untuk menghasilkan histamin. Histamin menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler yang mengakibatkan eksudasi plasma ke jaringan dengan membawa berbagai komponen seperti trombosit, opsonin, komplemen, antibodi C-reactive protein dan substansi P. Jika mikroorganisme masuk ke jaringan inflamasi, maka lipopolisakarida dari mikroba akan berperan sebagai kemotaksis untuk sel dendrit atau makrofag sehingga terjadi proses fagositosis. Sel makrofag atau DC yang telah diaktifasi akan memproduksi IL-1 dan TNF- α . Interleukin-1 masuk ke dalam pembuluh darah, mengikuti sirkulasi ke sumbu tulang untuk memicu hematopoiesis, ke dalam hati untuk memicu produksi opsonin dan komplemen, ke hipotalamus untuk memicu demam (gambar 6.6).

Tumor necrosis factor- α akan menginduksi endotel untuk mengekspresikan molekul adhesi yang memberikan sinyal untuk mengaktifkan leukosit polimorfonuklear dalam pembuluh darah mengalami marginasi, rolling, adhesi dan akhirnya dengan diapedesis bermigrasi dari dalam pembuluh darah ke jaringan sekitarnya. Sel-sel yang sudah berada di jaringan akan bergerak menuju tempat terdapatnya benda asing, mikroorganisme atau jaringan yang rusak dengan proses kemotaksis oleh komponen komplemen C5a (gambar 6.5).

Pada respon inflamasi diekspresikan molekul permukaan sel endotel yang berperan sebagai molekul adhesi untuk leukosit, disebut sebagai *vascular addressin*. Populasi leukosit yang berbeda akan direkrut secara spesifik ke area tertentu tergantung pada ekspresi molekul adhesi yang sesuai. Kemotaksis atau pergerakan sel langsung ke jaringan selanjutnya di kontrol oleh molekul kemotaktik yang diproduksi pada tempat terjadinya inflamasi. Jenis molekul adhesi utama yang berperan pada proses migrasi sel adalah : *Selectin*, *Integrin*, *Immunoglobulin superfamily*, *Mucin-like molecule* dan CD44.

Selektin

Selektin merupakan glikoprotein transmembran, terutama diperlukan untuk migrasi leukosit ke jaringan yang spesifik. Berdasarkan jenis sel yang mengekspresikannya, terdapat tiga jenis selektin yaitu selektin-L, selektin-E dan selektin-P. Selektin-L (CD62L) di ekspresikan oleh leukosit pada umumnya dan berfungsi sebagai reseptor homing dengan peran utama adalah dalam proses *rolling* atau menggelindingnya sel netrofil, monosit dan limfosit sepanjang endotel dinding pembuluh darah. Selektin-E (CD62E) di ekspresikan oleh sel endotel dan dikenal sebagai ELAM-1 (*endothel-leucocyte adhesion molecule-1*). Dalam keadaan normal molekul selektin-E tidak di ekspresikan oleh sel endotel. Ekspresi selektin-E oleh sel endotel adalah sebagai respon terhadap adanya agen inflamasi yaitu dengan induksi oleh interleukin-1 (IL-1) dan TNF α . Molekul ini berperan sebagai mediator untuk adesi dengan reseptornya pada sel T memori, sel NK, netrofil dan monosit. Selektin P (CD62P) di ekspresikan oleh trombosit dan endotel. Selektin-P biasanya terdapat di dalam granul dari sel endotel dan trombosit, disebut *Weibel-Palade bodies*.

Molekul selektin di mobilisasi ke permukaan sel sebagai respon terhadap adanya agen trombogenik yang di produksiselama reaksi kloting seperti histamin, trombin dan *platelet- activating factor* (PAF) pada tempat inflamasi. Proses ini terutama penting untuk awal menggelindingnya leukosit pada endotel.

Integrin

Integrin termasuk famili glikoprotein heterodimer transmembran. Integrin merupakan mediator adesi antara sel dengan sel dan antara sel dengan matriks ekstra sel pada respon imun dan respon inflamasi. Integrin dalam keadaan normal diekspresikan oleh leukosit dengan afinitas rendah sehingga tidak dapat berikatan dengan ligand ICAM- 1 pada endotelium. Induksi oleh sitokin dan kemokin akan mengaktifasi leukosit sehingga terjadi konversi afinitas integrin. Integrin dengan afinitas tinggi dapat berikatan dengan ligan ICAM-1 dari endotelium.

Immunoglobulin superfamily

Vascular addressin utama yang merupakan bagian dari *immunoglobulin gene superfamily* adalah ICAM dan VCAM. *Intercellular adhesion molecule* berikatan dengan integrin LFA-1 (*leucocyte function antigen-1*) dari sel T. Terdapat tiga jenis ICAM, yaitu ICAM-1, ICAM-2 dan ICAM-3. ICAM-1 dan ICAM-2 di ekspresikan oleh sel endotel dan juga APC (*antigen presenting cell*), dimana ikatan ini memungkinkan limfosit bermigrasi melalui dinding pembuluh darah. Sedangkan ICAM-3 di ekspresikan oleh leukosit, yang ikut berperan pada adesi antara limfosit T dan APC. Ekspresi ICAM-1 pada sel endotel dapat di induksi oleh sitokin seperti IL-1, TNF- α dan IFN- γ . ICAM-1 juga di ekspresikan sedikit oleh sel limfosit dalam darah perifer. Ekspresi ICAM-1 akan meningkat dengan stimulasi mitogen limfosit T atau transformasi *Einstein-Barr virus* (EBV) limfosit B. Ekspresi ICAM-1 penting untuk adesi limfosit T dengan sel endotel dan LFA-1 APC

Vascular cell adhesion molecule terdiri dari *Athero-* ELAM yang terdapat pada lesi aterosklerosis pada kelinci, dan PECAM-1 yang merupakan *addressin* untuk monosit dan neutrofil. VCAM-1 berperan penting dalam adesi limfosit, monosit dan eosinofil pada sel endotel melalui interaksi antara integrin β_1 . Ekspresi VCAM-1 pada sel endotel di tempat inflamasi di induksi oleh monokin.

Bila terdapat suatu antigen di jaringan, maka makrofag dan limfosit T jaringan akan memproduksi sitokin. Sitokin akan mengaktivasi sel endotel untuk mengekspresikan selektin-E, VCAM-1 dan ICAM-1 sehingga dapat berikatan dengan reseptornya pada limfosit T yang sudah di aktivasi. Proses migrasi sel ke jaringan terjadi melalui beberapa tahap yaitu: Tahap 1: Selektin-P dan selektin-E di ekspresikan oleh sel endotel beberapa saat setelah adanya induksi TNF- α . Selektin ini akan berikatan dengan leukosit, menimbulkan perlekatan yang lemah antara leukosit dengan sel endotel; Tahap 2: Aliran darah tidak dapat melepaskan ikatan ini, bahkan akan mendorong leukosit untuk menggelinding sepanjang endotel pembuluh darah; Tahap 3: Terjadi perlekatan yang lebih kuat antara leukosit dengan endotel karena adanya interaksi antara integrin leukosit (LFA-1, Mac-1) dengan ICAM-1. Ekspresi ICAM-

1 pada sel endotel di induksi oleh TNFa. Perlekatan ini makin kuat karena leukosit di aktivasi oleh faktor kemotaktik seperti leukotrin B₄, *platelet activating factor* dan IL-8, yang meningkatkan afinitas LFA-1 dan Mac-1 untuk ICAM-1. Kuatnya perlekatan antara leukosit dengan sel endotel menyebabkan sel berhenti menggelinding; Tahap 4 : Leukosit menembus dinding pembuluh darah dengan proses diapedesis melalui celah antar sel. Molekul adesi yang berperan pada tahap ini adalah LFA-1 dan Mac-1 yang di ekspresikan oleh leukosit, dan PECAM (CD31) yang di ekspresikan oleh leukosit dan sel endotel pada daerah antar .

Sel endotel juga memberikan respon terhadap mediator farmakologis yang dihasilkan oleh jaringan setempat seperti histamin. Respon yang terjadi adalah akibat terbukanya hubungan antar sel endotel, sehingga cairan dari pembuluh darah keluar ke jaringan, yang menimbulkan edema. Dalam waktu bersamaan leukosit juga keluar dari aliran dalam pembuluh darah ke jaringan, dimana hal ini merupakan respon inflamasi, yang menimbulkan gejala kemerahan.

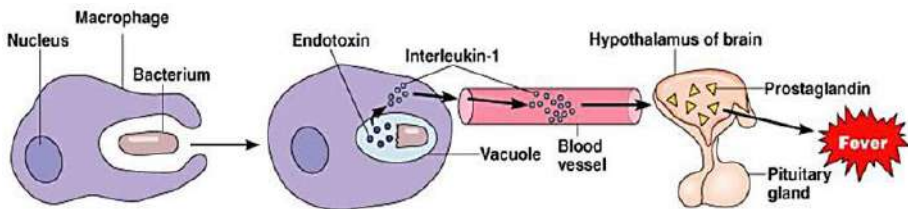
Beberapa mediator ikut terlibat pada proses inflamasi, disebut mediator inflamatori, yang merupakan molekul soluble yang berperan secara lokal ditempat terjadinya kerusakan jaringan atau infeksi, atau ditempat yang jauh, seperti IL-1, IL-6 dan TNF. Mediator-mediator yang diproduksi oleh sel mast, basofil dan trombosit seperti histamine dan *vasoactive amin* berperan pada inflamasi akut. Anafilatoksin yang berasal dari komponen-komponen komplemen merangsang pelepasan mediator-mediator sebagai reaksi umpan balik.

Inflamasi sering dibedakan atas inflamasi akut, yang meliputi proses-proses respon akut vaskuler dan seluler, dan inflamasi kronis, yang meliputi proses selama respon kronik seluler dan proses penyembuhan atau pembentukan sikatrik. Selama proses inflamasi beberapa komponen ikut terlibat seperti *acute phase protein* yang meliputi komplemen; demam, yang disebabkan aksi pirogenik pada hipotalamus; dan imunitas sistemik, yang merupakan hasil dari aktivasi limfosit pada jaringan limfoid sekunder.

Inflamasi adalah mekanisme untuk melawan patogen melalui aktivasi jaringan dan sel yang sangat kompleks. Namun inflamasi juga merupakan penyebab utama beberapa penyakit mulai dari penyakit kardiovaskular, penyakit terkait metabolisme, iabetes, penuaan dan auto-imun hingga

diabetes. Respon inflamasi normal fisiologis ditandai oleh peningkatan regulasi aktivitas inflamasi untuk meredam inflamasi yang terjadi ketika antigen pemicu menghilang. Bila ada faktor-faktor menghambat regulasi sistem imun seperti antigen asing yang menetap, faktor sosial, psikologis, lingkungan dan biologis tertentu maka inflamasi akan berlanjut menjadi kronis yang menimbulkan gejala klinis yang ditandai dengan perubahan komponen dan mediator inflamasi, seperti sitokin pro-inflamasi, sitokin anti-inflamasi, *nitric oxide* (NO), *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), *reactive oxygen species* (ROS) dan mediator farmakologis lain. Elfi dkk tahun 2021 meneliti tentang mediator eNOS sebagai penanda inflamasi pada penderita penyakit jantung koroner menemukan bahwa kadar eNOS lebih rendah pada penderita yang memiliki berbagai faktor risiko. Demikian juga dengan Darwin dkk yang melakukan penelitian terkait inflamasi akibat tinggi lemak darah, dimana ditemukan bahwa kadar eNOS pada penderita dislipidemia lebih rendah dari pada normal.

Demam



Gambar 6.6: Demam sebagai respon pada sistem imun alamiah
(Sumber: Mayer, 2013)

2. SISTEM IMUN ADAPTIF

Sistem imun adaptif, sering disebut juga sebagai respon imun adaptif berbeda dengan respon imun alamiah, karena respon imun adaptif terjadi melalui identifikasi dan pengenalan terlebih dahulu terhadap adanya stimulus misalnya virus atau bakteri. Sistem imun tubuh dapat membedakan secara spesifik mikroorganisme yang masuk. Karena itu respon imun adaptif disebut juga respon imun spesifik, dengan tiga utama yaitu spesifik, memori dan intensitas yang bervariasi. Pada kenyataannya, respon imun alamiah dan adaptif tidak terjadi secara terpisah, tetapi terjadi dengan saling melengkapi dan mempengaruhi satu sama lain.

Respon imun spesifik melibatkan berbagai komponen yang berinteraksi satu sama lain. Tergantung pada komponen utama yang berperan, respon imun spesifik terdiri dari respon imun humoral dan respon imun seluler.

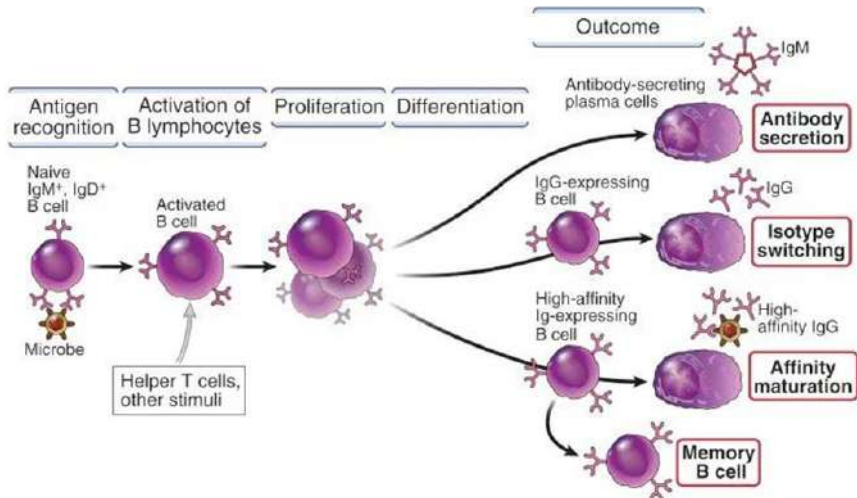
Respon imun humoral

Imunitas humoral juga disebut imunitas yang diperantarai antibodi. Dengan bantuan sel Th, sel B akan berdiferensiasi menjadi sel B plasma yang dapat menghasilkan antibodi terhadap antigen tertentu. Sistem imun humoral berhubungan dengan antigen dari patogen yang beredar bebas, atau di luar sel yang terinfeksi. Antibodi yang diproduksi oleh sel B akan berikatan dengan antigen, menetralkannya, atau menyebabkan lisis atau fagositosis. Respon imun humoral dimulai ketika antigen dari APC yang berasal dari tempat invasi mikroorganisme diangkut oleh pembuluh limf ke limfonodus, limpa, dan jaringan limfoid mukosa, dipresentasikan kepada sel T atau dikenali oleh limfosit B spesifik. Limfosit B spesifik bermigrasi dan terkonsentrasi di folikel dan zona marginal organ limfoid perifer ini. Limfosit B yang spesifik untuk suatu antigen mampu mengenali antigen secara langsung dengan menggunakan Ig yang terikat pada membrannya sebagai reseptor yang mengenali, tanpa memerlukan pemrosesan antigen.

Limfosit B naive mengekspresikan dua kelas antibodi terikat membran, IgM dan IgD, yang berfungsi sebagai reseptor untuk antigen. Didalam limfonodus, aktivasi limfosit B menghasilkan proliferasi dan diferensiasi limfosit B menjadi satu populasi (klon) dan sel plasma yang memproduksi antibodi spesifik dan limfosit B memori yang berumur panjang. Setiap klon limfosit, diprogram untuk memproduksi satu jenis antibodi yang spesifik terhadap antigen tertentu (*clonal selection*). Diferensiasi limfosit B terjadi dengan bantuan Th melalui sinyal sitokin IL-4 yang dihasilkan oleh limfosit T setelah diinduksi oleh (IL-) yang dihasilkan oleh APC. Sel Th dan sel B yang teraktivasi antigen bermigrasi dan berinteraksi satu sama lain di tepi folikel, di mana respons antibodi awal berkembang. Beberapa sel bermigrasi kembali ke folikel untuk membentuk pusat germinal, di mana respons antibodi yang lebih khusus diinduksi.

Satu sel B yang diaktifkan dapat menghasilkan beberapa ribu sel plasma, yang masing-masing dapat menghasilkan antibodi dalam jumlah banyak, dalam kisaran beberapa ribu molekul per jam. Dengan cara ini,

kekebalan humoral dapat mengimbangi mikroba yang berkembang biak dengan cepat. Selama diferensiasinya, beberapa sel B mungkin mulai memproduksi antibodi dari berbagai isotype (atau kelas) rantai berat yang memediasi fungsi efektor yang berbeda dan terspesialisasi untuk memerangi berbagai jenis mikroba. Proses ini disebut perpindahan isotype rantai berat.



Gambar 6.7: Fase respon imun humoral, dimulai dari pengenalan terhadap antigen, stimulasi oleh Th, sampai terjadinya proliferasi dan diferensiasi sel b menjadi sel plasma dan sel memori (Sumber: Owen et al, 2013)

Selama respon sel B terhadap infeksi, afinitas antibodi spesifik untuk protein mikroba meningkat dari waktu ke waktu. Proses ini disebut pematangan afinitas, untuk meningkatkan produksi antibodi dengan peningkatan kapasitas untuk mengikat dan menetralkan mikroba atau toksin. Antibodi yang disekresikan sebagai respon terhadap antigen memiliki spesifisitas yang sama dengan reseptor permukaan pada sel B naive yang mengenali antigen tersebut untuk memulai respon. Antibodi berikatan dengan antigen yang sesuai membentuk kompleks antigen-antibodi yang dapat mengaktivasi komplemen yang mengakibatkan hancurnya antigen tersebut. Mekanisme respon imun humoral terlihat pada gambar 6.7.

Pada respon imun humoral terdapat tiga elemen yang berperan pada pen dan genalan dan pengikatan antigen, yaitu: Antibodi, Reseptor sel TCR dan MHC.

Respon imun seluler

Imunitas seluler terjadi di dalam sel yang terinfeksi dan dimediasi oleh limfosit T. Antigen patogen diekspresikan pada permukaan sel atau pada sel penyaji antigen. Sel T pembantu melepaskan sitokin yang membantu sel T teraktivasi mengikat kompleks antigen MHC sel yang terinfeksi dan membedakan sel T menjadi sel T sitotoksik. Sel yang terinfeksi kemudian mengalami lisis.

Antibodi tidak dapat menjangkau mikroorganisme yang hidup dan berkembang biak intraseluler. Untuk menghancurkan mikroorganisme tersebut, sistem imunitas tubuh mengaktifkan fungsi limfosit T. Subpopulasi limfosit T yang disebut *T-helper* (Th) yang akan mengenali antigen mikroorganisme melalui MHC-klas II yang terdapat pada permukaan makrofag. Sinyal dari Th akan menginduksi limfosit untuk memproduksi sitokin yang disebut limfokin, seperti interferon yang membantu makrofag untuk menghancurkan mikroorganisme tersebut.

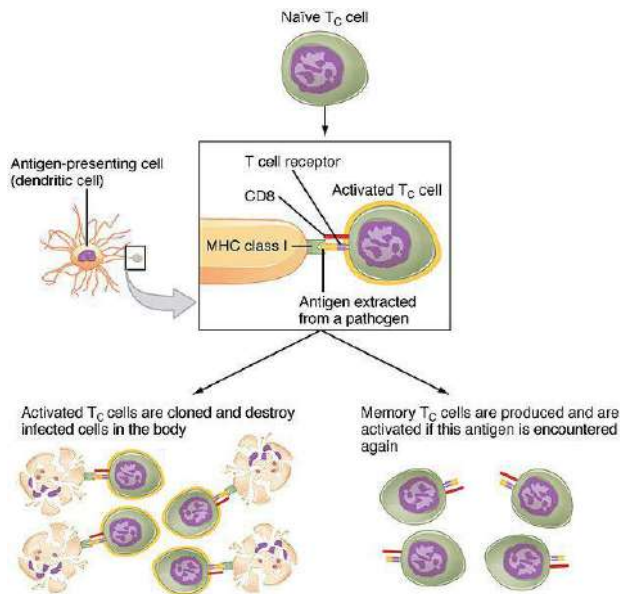
Tabel 6.2: Profil dan fungsi sitokin dari subset sel Th

Subset sel Th	Profil sitokin	Fungsi subset Th
Th1	IFN-g, IL-2	Aktivasi makrofag
		Aktivasi sel Tc
		Antagonis sel Th2
Th2	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10	Aktivasi dan maturasi limfosit B
		Antagonis sel Th1
Th3	IL-6, IL-10	Regulasi
Th0	IFN-g, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10	Bervariasi

Fungsi sel Th dalam membantu limfosit B adalah untuk terjadinya kontak antar sel melalui molekul *co-signal* (B7-Cd28, Cd40, molekul adesi). Hasil akhir dari aksi sel Th2 adalah: aktivasi dan ekspansi limfosit B, diferensiasi menjadi klon yang memproduksi antibodi. Subpopulasi limfosit yang bersifat sitotoksik yaitu *T-cytotoxic* (Tc) dapat menghancurkan sel target

yang mengandung mikroorganisme, yang antigennya dipresentasikan bersama MHC-klas I dipermukaan sel. Selain itu, Tc juga menghasilkan IFN-g yang mencegah penyebaran mikroorganisme ke sel lain. Respon imunseluler berlangsung melalui proses yang terjadi secara berurutan melalui interaksi berbagai subset limfosit, sel NK dan makrofag, yang dikendalikan oleh limfosit T-reg.

Respon imun seluler disebut sebagai *cell mediated immunity*, dimana imunitas diperantarai dan dimediasi oleh sel T spesifik antigen. Mekanisme respon imun seluler lebih kompleks dibandingkan dengan respon imun humoral. Sel T yang telah matang di timus memasuki jaringan limfoid melalui aliran darah. Antigen disajikan pada permukaan APC bersama dengan MHC kelas II yang memicu proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi Th dan Tc.



Gambar 6.8: Respon imun seluler, melalui ikatan Tc dengan kompleks antigen-MHC Klas I dipermukaan sel target (Sumber: Janeway et al, 2001)

Sel T helper merangsang sel B plasma untuk menghasilkan antibodi. Sedangkan sel Tc berperan untuk menghancurkan sel yang terinfeksi patogen melalui ikatan dengan kompleks antigen-MHC kelas I dengan proses apoptosis. Sel Tc selain memproduksi limfokin, juga memproduksi perforin yang dapat merusak membran sel dengan membentuk pori, dan granzyme yang berfungsi membunuh sel sasaran. Semua substansi non-spesifik ini bekerja dalam waktu singkat yaitu pada saat terjadi kontak antar sel. Disamping substansi-substansi non-spesifik tersebut, antibodi juga berperan pada respon imun seluler yaitu pada *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC). Skema respon imun seluler terhadap antigen terlihat pada gambar 6.8

Aktivasi limfosit T

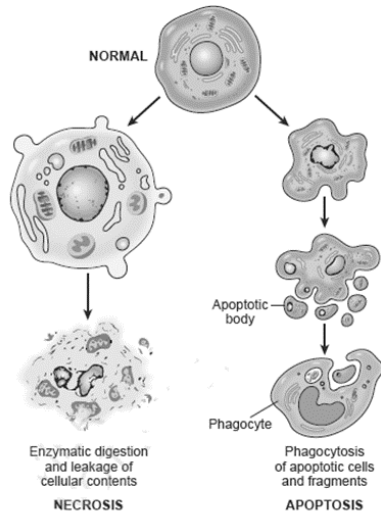
Sel utama yang berperan pada respon imun seluler adalah limfosit T *cytotoxic* atau sel Tc yang dapat mengaktifkan fungsi sitotoksitasnya apabila antigen dipresentasikan oleh MHC yang sesuai (*MHC-restricted*). Antigen yang berikatan dengan reseptor sel Tc akan mensekresi berbagai limfokin. Sel Tc yang teraktivasi, yaitu sel Tc yang telah terpapar oleh antigen dan diprogramkan untuk berproliferasi bila terpapar kembali dengan antigen yang sama, hanya akan berfungsi sebagai sitotoksik bila reseptor selnya berikatan dengan antigen. Pengikatan antigen dengan reseptor akan memberikan sinyal ke dalam sel untuk melakukan aktivasi.

Sel Tc yang sudah diaktivasi akan membunuh sel sasaran melalui kontak langsung dengan sel sasaran. Interaksi antara sel Tc dengan sel sasaran terjadi melalui molekul *leucocyte function antigen-1* (LFA-1) dengan molekul adhesi sel sasaran. Kontak antar-sel ini terjadi demikian erat yang menyebabkan membran kedua sel saling berhimpitan dan berlipat sehingga substansi yang dilepaskan oleh sel Tc hanya akan membunuh sel sasaran, tanpa merusak sel disekitarnya.

Pada proses pelepasan substansi, apparatus golgi dan *microtubular organizing complex* (MTOC) berperan untuk mengarahkan arah pelepasan substansi. Granula atau vesikel yang berisi perforin, TNF, limfotoksin dan NK *cytotoxic factors* didistribusikan pada tempat yang berada tepat pada area kontak antara sel sehingga substansi-substansi dapat dilepaskan secara efisien.

Proses pembunuhan sel sasaran oleh sel Tc terjadi dalam beberapa fase:

1. Kontak antar sel, meliputi interaksi antara TCR dengan peptide MHC-kelas I.
2. Sel Tc berikatan dengan sel sasaran.
3. Kematian sel sasaran
4. Substansi-substansi yang merupakan isi granul atau vesikel dilepaskan sehingga menyebabkan kerusakan sel sasaran



Gambar 6.9: Perbandingan proses kematian sel melalui mekanisme nekrosis dan apoptosis (Sumber: Parlow et al.,2001)

Proses pembunuhan sel sasaran oleh sel Tc berbeda dengan proses lisis sel oleh komplemen. Pada proses ini terjadi apoptosis yaitu fragmentasi DNA dan disintegrasi sel menjadi fragmen-fragmen. Apoptosis terjadi melalui mekanisme pengrusakan sel atau jaringan yang terorganisir. Sel sasaran menunjukkan degradasi kromatin menjadi fragmen-fragmen kecil yang terdiri atas beberapa pasang DNA. Fragmentasi DNA terjadi sebelum lisis sel yang dipengaruhi oleh Ca^{++} , Zn^{++} dan K^{+} . Fragmentasi DNA diduga terjadi karena aktivitas endonuklease yang terdapat didalam inti sel sasaran sendiri, sehingga aktivitas ini seolah-olah merupakan proses bunuh diri (*suicide*) dari sel sasaran (gambar 6.9). Setelah sel sasaran mati, sel Tc masih tetap berfungsi untuk membunuh sel sasaran lain melalui proses yang sama.

Kemampuan Sel Tc untuk membunuh sel sasaran ditentukan oleh hal-hal sebagai berikut:

1. MHC-kelas I merupakan antigen utama yang dapat dikenal oleh sel Tc, karena MHC-kelas I terdapat pada hampir seluruh sel dalam tubuh.
2. MHC-kelas I merupakan antigen utama yang dapat dikenal oleh sel Tc, karena MHC-kelas I terdapat pada hampir seluruh sel dalam tubuh.

Aktivasi sel NK dan makrofag

Populasi sel efektor yang berperan pada respon imun seluler adalah sel NK dan makrofag. Populasi sel NK sangat heterogen dan mampu membunuh bermacam-macam sel tumor dan sel yang terinfeksi virus. Sel NK dapat mensekresi IL-1 melalui stimulasi oleh IL-2, sehingga dapat membunuh banyak sel sasaran tanpa melalui pemaparan antigen. IL-3 yang diproduksi oleh limfosit t merangsang sel NK untuk memproduksi interferon yang akan meningkatkan aktivitas sel NK.

Sel NK dapat mengenal sel tumor atau sel yang terinfeksi virus sebagai sel sasaran karena ekspresi molekul glikoprotein pada permukaan sel yang berbeda dari sel normal. Glikoprotein akan bertindak sebagai lektin untuk mengikat sel NK melalui reseptor permukaan sel NK sehingga terjadi pelepasan factor sitotoksik (sitolisin atau perforin) yang berasal dari granul sel NK. Disamping itu didalam granul NK terdapat juga *serine protease* yang berfungsi sebagai factor sitotoksik dan *chondroitin sulfate A* yang tahan terhadap enzim protease untuk melindungi sel NK terhadap proses autolisis.

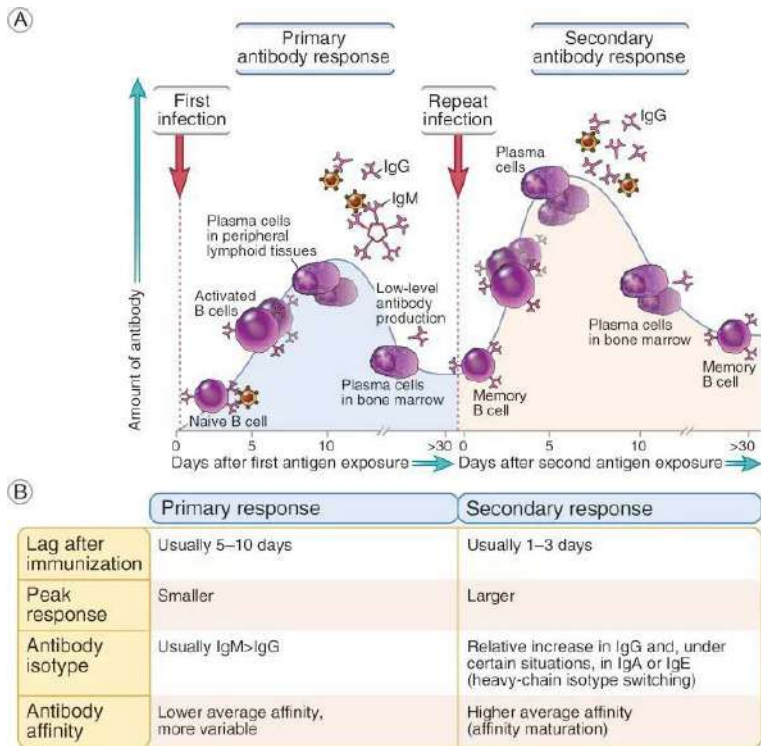
Makrofag merupakan sel yang terlibat dalam semua mekanisme respon imu, yang dimulai dari proses menangkap antigen, memprosesnya lalu mempresentasikannya bersama MHC-kelas II kepada sel Th. Dengan demikian makrofag berfungsi mengaktivasi limfosit T untuk memproduksi berbagai faktor kemotaktik yang dapat menarik lebih banyak sel-sel makrofag, limfosit dan granulosit. Disamping itu makrofag dapat meningkatkan proses inflamasi, membunuh sel tumor dan bakteri. Aktivitas makrofag dipengaruhi oleh *macrophage activating factor* (MAF), interferon- γ dan IL-3 yang desekresi oleh limfosit T.

Antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC).

Pada proses sitotoksik melalui mekanisme ADCC, sel *Killer* (sel K) yang identik dengan sel NK berperan untuk membunuh sel sasaran yang dilapisi oleh antibody. Proses sitotoksitas pada ADCC, molekul IgG melekat pada reseptor Fc di permukaan sel K, sedangkan Fab melekat pada sel sasaran. Dengan adanya antibodi pada permukaan sel sasaran, maka sel K dapat melakukan kontak yang erat dengan sel sasaran dan mengaktifkan sitolisis. Mekanisme sitolisis ini merupakan sitolisis ekstraseluler, yang terjadi bila sel sasaran berukuran terlalu besar untuk difagosit, misalnya parasit yang besar atau sel tumor. Selain itu proses sitolisis melalui ADCC berperan pada sel sasaran yang dilapisi oleh immunoglobulin, dimana sel sasaran dilindungi dari sitolisis oleh sel Tc.

Respon imun primer dan sekunder

Respon antibodi primer dan sekunder berbeda dalam beberapa hal, pada respon primer, sel B naive di jaringan limfoid perifer diaktifkan untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi dan sel memori. Beberapa sel plasma dapat bermigrasi dan bertahan di sumsum tulang untuk waktu yang lama. Dalam respons sekunder, sel B memori diaktifkan untuk menghasilkan antibodi dalam jumlah yang lebih besar, seringkali dengan pergantian kelas rantai yang lebih berat dan pematangan afinitas. Ciri-ciri respons sekunder ini terlihat terutama dalam respons terhadap antigen protein, karena perubahan sel B ini dirangsang oleh sel T penolong, dan hanya protein yang mengaktifkan sel T. Kinetika respon dapat bervariasi dengan antigen dan jenis imunisasi yang berbeda. Ig, Immunoglobulin. Respon imun sekunder terjadi mengikuti respon imun primer baik pada respon imun humoral maupun respon imun seluler. Respon imun sekunder umumnya terjadi lebih cepat dan kuat dibandingkan dengan respon imun primer karena telah terbentuknya limfosit T dan B *memory* dan adanya antibody yang tersisa. Antigen dapat dikenal oleh limfosit B spesifik yang berperan sebagai APC secara lebih efisien. Karena jumlah limfosit T dan B lebih banyak, maka kemungkinan untuk berinteraksi dengan antigen lebih besar sehingga titer antibodi menjadi lebih meningkat (gambar 6.10)



Gambar 6.10: Pembentukan antibodi pada respon imun primer dan sekunder (Sumber: Owen et al, 2013).

Antibodi yang tersisa dapat bereaksi dengan antigen, sehingga kompleks antigen-antibodi yang terbentuk lebih mudah ditangkap oleh APC untuk diproses. Selanjutnya terjadi stimulasi limfosit T dan B seperti mekanisme yang terjadi pada respon primer tetapi dengan kecepatan dan efisiensi yang lebih tinggi.

Regulasi respon imun

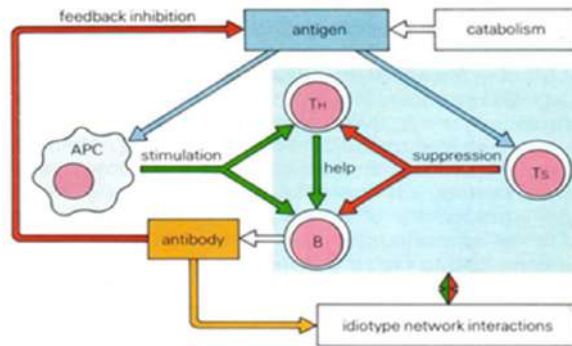
Pada respon imun, regulator utama adalah antigen, tetapi regulasi oleh komponen intrinsik dari sistem imun juga merupakan faktor yang berperan penting. Antigen sendiri dapat menginduksi dua tipe respon yang berbeda yaitu imunitas terhadap antigen dan toleransi terhadap antigen.

Regulasi respon imun terjadi terhadap efek antibodi, kompleks imun dan idiotip, melalui kontrol mekanisme humoral dan seluler. Tetapi

kontrol respon imun humoral lebih banyak diketahui dibandingkan dengan kontrol respon imun seluler.

Setelah terjadi respon imun, sel-sel yang spesifik terhadap antigen yang telah memicu terjadinya respon imun tersebut bertambah banyak, sehingga sel-sel efektor dapat bereaksi untuk menyingkirkan antigen. Antibodi yang terbentuk, akan mengikat antigen spesifik untuk dihancurkan atau dinetralkan. Penurunan jumlah antigen akan menyebabkan penurunan aktivitas sel imunokompeten, disamping itu antibodi sendiri dapat memberikan umpan balik terhadap antigen sehingga menurunkan aktivitasnya.

Regulasi respon imun meliputi inhibisi umpan balik oleh antibodi terhadap antigen melalui jalur interaksi idiotip. Antigen dipresentasikan oleh APC kepada limfosit B dan T. T_H yang sudah teraktivasi akan menstimulasi limfosit B spesifik untuk memproduksi antibodi. Antigen juga menstimulasi limfosit T-supresor (sel T_s) untuk mengatur aktivitas limfosit T dan B. Efek stimulasi antigen pada sistim imun dikurangi oleh kompleks dengan antibodi melalui proses katabolisme



Gambar 6.11: Model regulasi respon imun. (Sumber: Delves et al., 2017)

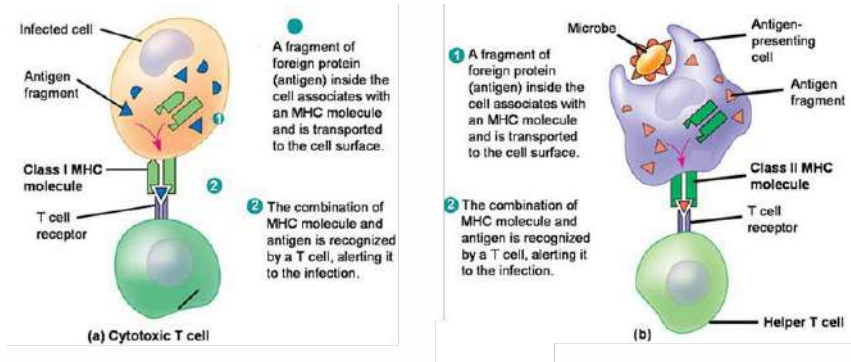
Penurunan aktivitas sel imunokompeten juga terjadi karena penangkapan kompleks antigen-antibodi yang terbentuk secara berlebihan oleh APC. Selain itu, kompleks antigen-antibodi dalam kondisi antibodi berlebihan akan terlindung dari proses proteolisis, yang akan menyebabkan mekanisme *antigen processing* terganggu sehingga aktivasi limfosit T terhambat (gambar 6.11).

Faktor lain yang berperan pada regulasi atau pengendalian respon imun adalah limfosit T. Regulasi terjadi dengan mekanisme penekanan respon imun yang diawali oleh aktivasi limfosit T-supressor-inducer yang memicu aktivitas sel Ts. Aktivasi T-supressor-inducer terjadi karena adanya kontak dengan antigen yang dipresentasikan oleh sel Ts melalui determinan I-J bersama dengan MHC-kelas II. Disamping itu juga terjadi melalui pengenalan idiotip pada reseptor sel Th oleh anti-idiotip pada sel Ts, atau interaksi antara anti-idiotip dengan antibody, karena anti-idiotip dalam keadaan tertentu dapat berfungsi sebagai antigen (*mimicry*). Interaksi antara idiotip dengan anti-idiotip memungkinkan sel Ts melakukan fungsi penekanan pada sel Th maupun limfosit B. Selain itu faktor-faktor penekan yang diproduksi oleh sel Ts dapat diikat oleh APC. Pengikatan itu akan menyebabkan sintesis Il-1 akan dihambat, sehingga kemampuan APC menjadi berkurang.

Major histocompatibility complex (MHC)

Respon imun terhadap protein antigen adalah terjadinya *antigen processing* oleh APC kemudian dipresentasikan kepada limfosit T, karena limfosit T hanya dapat mengenal antigen yang telah dipecah menjadi peptida yang pendek untuk dapat berhubungan dengan protein MHC pada permukaan sel. *Major histocompatibility complex* dipergunakan secara umum untuk semua spesies, sedangkan pada manusia disebut sebagai *human lymphocytes antigen* (HLA).

Berdasarkan distribusinya di jaringan dan struktur molekulnya, MHC dibagi atas dua kelas utama yaitu antigen MHC-kelas I dan antigen MHC-kelas II. Selain dari kedua kelas tersebut terdapat kelompok lain yang disebut MHC-kelas III, yang mencakup komponen C2 dan C4 dari komplemen dan faktor B dari properdin.



Gambar 6.12: MHC Klas I diekspresikan bersama antigen mikroba intra sel, untuk memicu respon imun seluler (a). MHC Klas II diekspresikan bersama antigen mikroba pada APC untuk memicu respon imun humoral (Sumber: Wiczorek et al, 2017).

Antigen MHC kelas I terdapat pada hampir semua sel berinti dengan jumlah bervariasi. Sel yang tidak berinti seperti eritrosit dan spermatozoa hanya memiliki sedikit sekali MHC-kelas I pada permukaannya, sedangkan permukaan sel-sel tropoblas plasenta pada manusia tidak mengekspresikan MHC atau HLA-A, B maupun C. Molekul MHC-kelas I terdiri dari rantai glikoprotein polimorfik dengan berat molekul 44.000, yang merupakan rantai berat yang terdiri dari tiga bagian yaitu bagian yang terletak ekstraseluler, bagian transmembran dan bagian intraseluler. Diduga bahwa bagian ekstraseluler membawa ciri antigen sedangkan bagian intraseluler merupakan bagian yang meneruskan sinyal-sinyal dari luar ke dalam sel. Antigen MHC-kelas II terutama terdapat pada permukaan sel imunokompeten yaitu makrofag atau sel prekursor yaitu monosit, sel-sel retikuloendotel, limfosit B dan limfosit T yang teraktivasi (Limfosit T-*resting* mengekspresikan sedikit sekali MHC-kelas II). Antigen MHC-kelas II terdapat pada permukaan sel spermatozoa, sel-sel intersisial dari ovarium dan pada permukaan sel-sel hemopoetik. Molekul antigen MHC-kelas II terdiri dari dua rantai yaitu a dan b. Rantai a tersusun dari glikoprotein dengan berat molekul 34.000 sedangkan rantai b tersusun dari glikoprotein dengan berat molekul 1.00. Rantai a dan b dirangkai satu sama lain secara non-kovalen.

Fungsi antigen MHC:

1. Menentukan kemampuan sistim imun seseorang untuk membedakan *self* dan *non-self*.
2. Molekul MHC mengatur interaksi antara bebrbagai jenis sel yang terlibat pada respon imun. Limfosit T hanya bereaksi dengan antigen asing kalau antigen tersebut diekspresikan bersama-sama dengan MHC pada permukaan APC.
3. Reaksi penolakan jaringan transplantasi allograft merupakan manifestasi kemampuan antigen MHC dalam pengenalan *non-self*
4. Menentukan kemampuan setiap individu untuk bereaksi terhadap antigen spesifik dan kecenderungan untuk menderita kelainan imunologik.

MHC-kelas I merupakan antigen utama yang berperan pada proses penolakan transplantasi dan proses sitolisis sel yang terinfeksi virus. Antigen ini bila diekspresikan bersama dengan MHC-kelas I yang sesuai, berperan sebagai antigen sasaran yang akan dikenal oleh limfosit Tc (CD8), sehingga Tc dapat membunuhnya. MHC-kelas II terutama berfungsi pada respon imun, imunosupresi, pengenalan self dan interaksi sel, sehingga disebut sebagai immune response associated antigen (Ia). Fragmen-fragmen antigen yang dihasilkan dari antigen processing akan dipresentasikan oleh APC bersama-sama dengan MHC-kelas II untu dikenali oleh limfosit Th (CD4) melalui TCR, dan akan mengirim sinyal kepada limfosit B untuk berproliferasi dan diferensiasi (Gambar 6.12)

Human lymphocytes antigen (HLA)

MHC pada manusia terdapat pada lengan pendek kromosom 6 dan menempati suatu segmen sepanjang empat centromer. Sejauh ini telah diketahui tujuh lokus genetik yang dinamakan HLA-A, HLA-B dan HLA-C untuk MHC-klas II dan HLA-A1, HLA-DR, HLA-DQ dan HLA- DP untuk MHC-kelas II. Pada setiap lokus dapat dijumpai satu atau lebih bentuk alternatif (alel) seperti: HLA-A1, HLA-DR1, HLA-DR4 dan lain-lain. Sampai saat ini telah dikenal 23 alel dari lokus HLA-A dan lebih dari 40 alel dari lokus HLA-B, dimana setiap alel menentukan produk yang merupakan molekul-molekul pada permukaan sel yang membawa ciri antigen.

Kombinasi alel pada setiap lokus kromosom tunggal yang biasanya diturunkan sebagai satu unit, disebut haplotip (haplotype). Setiap individu memiliki haplotip sesuai dengan kromosom yang diturunkan oleh orang tuanya, masing-masing satu haplotip dari ibu dan satu haplotip dari ayah.

Beberapa penyakit diduga berhubungan dengan HLA, seperti HLA-DR27 sering ditemukan pada penyakit spondilitis ankilosa, HLA-B27 sering ditemukan pada arthritis rheumatoid, dan HLA-DR3 ditemukan pada berbagai penyakit autoimun.

BAB VII

RESPON IMUN PADA INFEKSI

Salah satu prinsip fisiologi sistem imun adalah kemampuannya untuk mencegah terjadinya infeksi dari berbagai macam mikroorganisme. Hal ini terbukti pada penderita defisiensi sistem imun seperti AIDS yang mudah terjadi infeksi.

Setiap orang dihadapkan pada berbagai jenis mikroba disekitarnya yang setiap saat siap menyerang, tetapi tubuh berupaya untuk mempertahankan diri. Hasil akhir konfrontasi ini sangat bergantung pada hasil interaksi antara mikroorganisme dengan individu yang diserangnya.

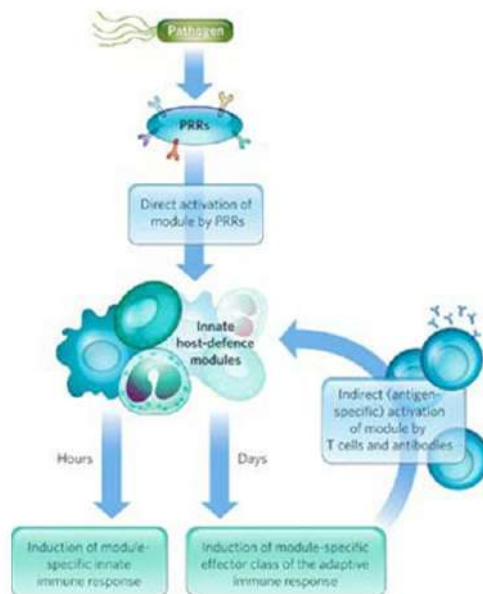
1. RESPON IMUN PADA INFEKSI BAKTERI

Sistem imun bawaan dan adaptif bekerja sama untuk melindungi host terhadap infeksi mikroba. Sistem kekebalan bawaan dapat mendeteksi patogen melalui pattern-recognition receptors (PRR) yang memicu aktivasi pertahanan antimikroba dan merangsang respons imun adaptif. Ada beberapa kelas PRR yang berbeda secara fungsional, salah satunya adalah Toll-like receptor (TLRs). Toll-like receptor adalah reseptor transmembran yang mengenali asam nukleat virus dan beberapa produk bakteri, termasuk lipopolisakarida dan asam lipoteichoic. Fungsi TLR dalam pertahanan antimikroba belum jelas, tetapi TLR diketahui menimbulkan respons inflamasi dan antimikroba setelah aktivasi oleh ligan mikrobanya. Sistem imun adaptif, pada gilirannya, mengaktifkan mekanisme efektor bawaan dengan cara spesifik antigen. Hubungan antara berbagai komponen kekebalan tidak sepenuhnya dipahami, tetapi kemajuan imunologi telah berkembang untuk lebih mengungkap sistem kekebalan dan fungsinya dalam pertahanan host atau inang.

Toll-like receptor mengaktifkan makrofag untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF, IL-1 β dan IL-6, yang mengkoordinasikan respon inflamasi lokal dan sistemik. TNF dan IL-1 β , pada gilirannya, mengaktifkan endotelium lokal untuk menginduksi vasodilatasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, memungkinkan protein serum dan leukosit direkrut ke tempat infeksi. Selain itu, peningkatan jumlah tissue factor pada endotel menyebabkan kaskade koagulasi lokal yang membantu mencegah penyebaran mikroba melalui darah.

Selanjutnya, IL-1 β , bersama dengan IL-6, mengaktifkan hepatosit untuk menghasilkan protein fase akut, termasuk kolektin dan pentraxin. Protein ini mengaktifkan komplemen dan mengopsonisasi patogen untuk fagositosis oleh makrofag dan neutrofil. Dengan cara ini, TLR secara tidak langsung menimbulkan respons antimikroba.

Sel dendritik berada di sebagian besar jaringan perifer berperan memantau lingkungan jaringan untuk keberadaan patogen dengan menggunakan berbagai PRR. Sel dendrit yang memfagosit patogen akan menyajikan peptida antigenik pada permukaan sel oleh molekul MHC kelas I dan/atau kelas II. PRR juga mengaktifkan dan menginduksi sel dendritik untuk memproduksi sitokin dan mengekspresikan sinyal permukaan sel dan untuk bermigrasi ke kelenjar getah bening melalui pembuluh limfatik yang mengalirkan tempat infeksi. Ketika sel dendritik ini mencapai kelenjar getah bening, mereka menyajikan antigen yang diturunkan dari patogen, bersama dengan sinyal yang diinduksi PRR (sitokin dan molekul terkait permukaan sel), ke sel T. Hal ini menyebabkan aktivasi sel T.



Gambar 7.1: Respon imun alamiah dan adaptif terhadap patogen, melalui pengenalan oleh PRR (Sumber: Medzhitov, 2007)

Mekanisme pertahanan host dapat diinduksi secara langsung, dengan keterlibatan PRR, atau secara tidak langsung, oleh sel T dan/ atau antibodi. Setiap modul dicirikan oleh mekanisme pertahanan antimikroba yang berbeda dan dapat menginstruksikan sistem imun adaptif untuk memasang respons yang melibatkan kelas efektor khusus modul. Setelah respon imun adaptif telah dimulai, itu menghasilkan aktivasi spesifik antigen dari modul imun bawaan yang sama yang menginstruksikan respon imun adaptif. Misalnya, makrofag dapat diaktifkan baik secara langsung oleh TLR atau secara tidak langsung oleh sel Th1, melalui IFN- γ , ligan CD40 dan sinyal lainnya. Eosinofil dapat diaktifkan baik secara langsung oleh PRR yang tidak teridentifikasi atau secara tidak langsung oleh sel Th2. Dan jalur klasik aktivasi komplemen dapat diinduksi baik secara langsung oleh pentraxin atau secara tidak langsung oleh antibodi. Aktivasi spesifik antigen dari modul pertahanan inang bawaan lebih efisien daripada aktivasi langsung dan sering diperlukan untuk pembersihan patogen (gambar 7.1)

Inflamasi adalah respon protektif untuk menjaga homeostasis jika dihadapkan pada infeksi, stres jaringan, dan cedera. Respon inflamasi tergantung pada jenis infeksi pemicu inflamasi (bakteri, virus, jamur atau parasit); sensor yang mendeteksi penginduksi inflamasi seperti TLR, NLR dan RLR; dan mediator inflamasi yang diinduksi oleh sensor, seperti sitokin, kemokin dan sistem komplemen.

Respon imun terhadap bakteri

Bakteri mempunyai dua cara atau tempat untuk bereplikasi yaitu bakteri ekstraseluler dan intraseluler. Setiap antigen yang dipaparkan atau dihasilkan oleh masing-masing bakteri tersebut dapat menginduksi respon imunitas yang berbeda-beda.

Mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dipengaruhi oleh struktur dinding sel dan patogenesis bakteri. Mikroba digolongkan dalam golongan bakteri gram-positif, gram-negatif, mikobakteria dan spirokheta. Lapisan luar bakteri gram-negatif yang terdiri atas lipid penting karena ia biasanya peka terhadap mekanismelisis oleh komplemen dan sel-sel sitotoksik tertentu, sedangkan untuk membunuh golongan yang lainnya umumnya diperlukan fagositosis.

Ada dua sifat patogenitas bakteri, yaitu sifat toksik tanpa invasif dan invasif tanpa toksisitas. Namun, sebagian besar bakteri mempunyai

sifat gabungan keduanya, yaitu sifat invasif disertai aktivitas toksin secara lokal dan produksi enzim-enzim yang merusak jaringan sehingga bakteri dapat menyebar. Contoh bakteri yang tidak invasif tetapi tidak toksik adalah *C. difteria* dan *V. cholerae*. Untuk melawan jenis bakteri ini neutralizing antibody sudah cukup, tetapi untuk membunuh sebagian besar jenis mikroba yang lain diperlukan mekanisme fagositosis. Bakteri gram negatif pada umumnya dapat dibunuh langsung oleh sel NK dengan cara melisis membran sel bakteri, sedangkan sel T-sitotoksik akan merusak membran sel yang terinfeksi bakteri intraseluler sehingga bakteri keluar dan dihancurkan dengan cara lain.

Respon imun terhadap infeksi bakteri ekstraseluler

Bakteri ekstraseluler mampu bereplikasi diluar sel seperti di sirkulasi atau jaringan konektif ekstraseluler. Antigen bakteri ini terdiri dari dua yaitu endotoksin yang merupakan produk sel seperti LPS dan eksotoksin yang merupakan produk sel seperti toksin. Eksotoksin dan endotoksin bakteri berperan penting pada patogenesis penyakit-penyakit infeksi bakteri yang spesifik. Eksotoksin merupakan faktor virulensi pada infeksi bakteri toksik. Respon imun yang terjadi langsung terhadap toksin dapat melindungi host dari penyakit.

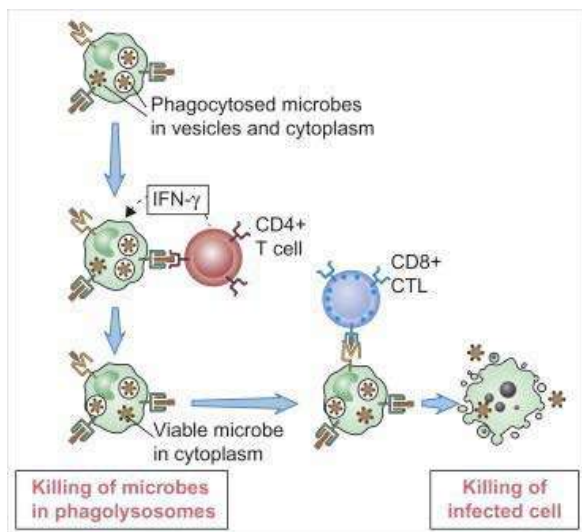
Mekanisme utama respon imun bawaan untuk membasmi bakteri adalah aktivasi sistem komplemen, fagositosis, dan respon inflamasi. Jalur alternatif dan lektin dari sistem komplemen berpartisipasi dalam opsonisasi bakteri dan mempotensiasi fagositosis mereka. Untuk fagositosis yang optimal diperlukan aktivasi beberapa reseptor permukaan dalam fagosit terutama TLR. Aktivasi reseptor ini menyebabkan inflamasi dengan merekrut leukosit ke tempat infeksi. Di sisi lain, respon imun adaptif humoral adalah pelindung utama terhadap bakteri ekstraseluler. Fungsi utamanya adalah untuk menghambat infeksi, melalui pelepasan antibodi yang spesifik dengan antigen dinding sel bakteri, serta toksin yang disekresikan oleh bakteri ekstraseluler tertentu. Antigen protein dari bakteri ekstraseluler juga mengaktifkan respon imun adaptif seluler, yang dimediasi oleh sel T CD4⁺. Sel T CD4⁺ ini menghasilkan sitokin yang menginduksi inflamasi lokal, meningkatkan fagositosis, serta aktivitas mikrobisida makrofag dan neutrofil. Sel Th17 juga terlibat dalam perekrutan monosit dan neutrofil, memicu inflamasi lokal. Demikian pula, ada induksi respon imun Th1 yang berkontribusi pada aktivasi makrofag dengan kapasitas fagositosis yang cukup dan produksi sitokin, seperti IFN- γ .

Respon imuni terhadap bakteri intraseluler

Respon imun bawaan terhadap bakteri intraseluler terdiri dari fagosit dan sel NK, interaksi di antaranya dimediasi oleh sitokin (IL-12 dan IFN- γ). Respon imun adaptif yang khas terhadap mikroba ini adalah imunitas yang diperantarai sel, di mana sel T mengaktifkan fagosit untuk mengeliminasi mikroba. Imunitas bawaan dapat mengontrol pertumbuhan bakteri, tetapi eliminasi bakteri membutuhkan imunitas adaptif. Bakteri intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, dan *Legionella pneumophila* bertahan di sel inang dengan mencegah pematangan fagosom, dengan mengganggu fungsi efektor mikrobisida sel inang atau dengan menghindari fagolisosom dengan cara masuk kedalam sitosol. Begitu berada di sitosol, bakteri seperti *Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*, dan *Burkholderia pseudomallei* dapat lolos dari deteksi melalui PRR permukaan dan fagosom/endosom dengan migrasi cepat dan dengan menginfeksi sel yang bersebelahan. Bakteri intrasel juga mengganggu pengenalan melalui PRR atau merusak pensinyalan, dengan demikian mengganggu induksi respons imun bawaan. Beberapa mekanisme bakterisida yang diinduksi oleh aktivasi PRR memicu induksi faktor virulensi oleh patogen intraseluler *Listeria*, *Shigella*, dan *Mycobacterium* dan oleh karena itu dapat meningkatkan patogenisitas bakteri. Beberapa bakteri seperti *Listeria monocytogenes* dan mikrobakteria dapat bereplikasi didalam sel. Hal ini menyebabkan bakteri ini bebas dari fagositosis. Dengan kata lain, sistem imunitas alami tidak berperan dalam mengeliminasi bakteri intraseluler. Berbeda dari bakteri ekstraseluler yang menginduksi imunitas humoral, bakteri intraseluler menginduksi timbulnya imunitas seluler.

Beberapa strain bakteri seperti basil tuberkulosa, lepra, organisme *listeria* dan *brucella*, menghindarkan diri dari kekuatan sistem imun dengan mengembangkan kehidupan intraseluler di dalam salah satu kekuatan sistem imun yaitu makrofag. Masuknya bakteri yang telah diopsonisasi dipermudah dengan melekatnya bakteri pada Fcy dan reseptor C3b untuk ditelan oleh fagosit, setelah masuk kebanyakan mampu menentang kemampuan makrofag dengan melumpuhkan mekanisme awal pembunuhan melalui berbagai cara. Kerjasama sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dalam pertahanan melawan mikroba intraseluler. Sel T CD4⁺ merespons antigen peptida terkait MHC kelas II yang berasal dari

bakteri intravesikular. Sel T ini menghasilkan IFN- γ , yang mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dalam fagosom. Sel T CD8⁺ merespons peptida terkait kelas I yang berasal dari antigen sitosol dan membunuh sel yang terinfeksi (gambar 7.2).



Gambar 7.2: Kerjasama sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dalam pertahanan melawan mikroba intraseluler (Sumber:Abas et al,2014)

2. RESPON IMUN TERHADAP INFEKSI VIRUS

Virus sering merupakan mikroorganisme intraseluler yang berreplikasi di dalam sel dengan menggunakan asam nukleat atau sintesis protein dari hospes. Beberapa virus dapat berikatan dengan molekul pada permukaan sel normal. Contohnya, HIV-1 (*human immunodeficiency virus-1*) yang berikatan dengan molekul CD4 pada limfosit T, *Epstein-Barr virus* (EBV) menempel pada reseptor komplemen tipe 2 pada limfosit B dan Rhinovirus yang menempel pada molekul ICAM.

Imunitas alami yang berperan terhadap virus ialah IFN- γ dan sel NK. IFN- γ diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus untuk menghambat replikasi virus. Sel NK merupakan sel utama yang dapat melisis sel yang terinfeksi virus tanpa tergantung pada molekul MHC.

Sistem imunitas spesifik melawan virus dapat dilakukan oleh kedua imunitas humoral dan seluler. Pada sistem imun humoral, antibodi spesifik

terhadap virus dapat menetralkan virus agar tidak menempel pada sel. Fagositosis berperan dalam membersihkan virus dengan opsonisasi. Perbandingan respon imun spesifik dan non- spesifik terhadap virus dan bakteri digambarkan sebagai skema padagambar 7.2.

Imunitas seluler terhadap virus dilakukan oleh sel sitotoksida. Pada mulanya, diperlihatkan bahwa sel sitotoksik terhadap virus dilakukan oleh hanya sel CD8. Namun diketahui bahwa sel CD4 pun mampu melakukan fungsi yang sama. Hanya, sel CD4 akan mengenal virus melalui MHC kelas II sedangkan sel CD8 melalui MHC kelas I. Dengan kata lain, sel yang terinfeksi oleh virus dan mengekspresikan MHC kelas II akan dilisis oleh sel CD4 yang mengekspresikan MHC kelas I akan dilisis oleh sel CD8. Diduga, aktivasi sel CD8 akan banyak dibantu oleh limfokin yang diproduksi oleh sel CD4. Namun pada kasus infeksi dengan virus choriomeningitis, kedua sel subset bekerja mandiri tanpa saling mempengaruhi dan sel CD8 merupakan kunci bagi sitolisis sel yang terinfeksi oleh virus tersebut. Bukti lebih jauh memperlihatkan bahwa respon terhadap virus ectromelia dilakukan oleh sel CD8 tanpa sel CD4. Jadi, kerjasama antara sel CD4 dan CD8 sangat bergantung pada macam virus yang menginfeksi.

3. RESPON IMUN TERHADAP INFEKSI JAMUR

Penyakit yang disebabkan oleh fungi biasanya akibat dari efektivitas relatif sistem pertahanan dan fungi itu sendiri. *Candida* merupakan fungi yang paling sering menyebabkan penyakit pada manusia. Sistem pertahanan hospes terhadap fungi dapat berupa sistem alami maupun spesifik.

Sistem imunitas alami terhadap fungi dapat berupa sel fagosit seperti monosit, makrofag dan sel polimorfonuklear. Fagositosis dapat dilakukan secara intraseluler maupun ekstraseluler. Kedua proses memerlukan pendekatan antara sel fagosit dan sel target. Opsonisasi berperan penting dalam proses fagositosis.

Sistem imunitas alami bukan sel fagosit seperti sel NK, sel sitotoksik alami dan sel T-non MHC restriksi. Sel NK dapat langsung membunuh sel target (fungi) atau secara tidak langsung. Secara tidak langsung, interaksi sel NK dan fungi menyebabkan aktivasi sel NK dan mengeluarkan limfokin seperti TNF, IFN- γ , atau GM-CSF. Sel killer alami mungkin tidak langsung membunuh fungi namun melalui limfokin seperti TNF- α .

Sistem imunitas seluler berperan paling penting dalam menghadapi fungi. Sebagai contoh ialah, *Histoplasma capsulatum*. Diketahui bahwa sel T CD4 berperan penting dalam proses inisiasi respon DTH. Karena sel ini mengenal antigen yang ada molekul MHC klas II maka fungi akan diproses oleh sel APC dan dipaparkan kembali oleh molekul MHC tersebut. Setelah aktivasi sel CD4 maka sel ini akan mengeluarkan limfokin IL-2 mungkin untuk aktivasi sel T lainnya. IFN- γ akan mengaktifkan sel makrofag anti-*Histoplasma* dan dapat meningkatkan ekspresi MHC klas II sel ini. Namun, sel T CD4 dapat diregulasi oleh sel T supresor. Sehingga, pada penderita pada fungi ini, diduga fungsi dan frekuensi sel supresor jauh dibanding normal.

4. RESPON IMUN TERHADAP INFEKSI PARASIT

Pada keadaan seimbang antara parasit dan hospes, parasit bukan merupakan masalah serius pada taraf populasi. Keseimbangan antara sistem imunitas hospes dan parasit merupakan suatu sistem yang kompleks. Setiap jenis parasit mempunyai heterogenitas yang sangat tinggi. Parasit masih mampu berkembang dengan baik meskipun respon imunitas telah bekerja dengan baik. Hal ini menyebabkan keadaan infeksi parasit yang kronis. Kedua sistem imunitas seluler dan humoral berperan dengan baik bergantung pada macam parasit. Limfokin berperan sebagai sinyal yang menentukan tipe efektor untuk mengulangi parasit.

Respon imun terhadap helminth

Cacing helminth merupakan organisme multiseluler yang menyebabkan kompleksitas sistem imunitas terhadap tiap macam cacing. Beberapa macam cacing helminth seperti *Schistosoma mansoni*, *Nippostrongylus brasiliensis* dan mikro filaria merupakan dari banyak cacing yang telah diketahui respon imunitasnya (meskipun masih dalam taraf seluler). Satu ciri infeksi oleh cacing ialah meningkatnya produksi IgE, sehingga menunjukkan adanya reaksi hipersensitivitas tipe cepat.

Infeksi *S. Mansoni* dan *N. Braciliensis* maupun infeksi filariasis menyebabkan adanya respon imunitas yang dilakukan oleh sel Th2. Sel ini akan memproduksi IL-4 yang akan membantu sel B untuk memproduksi IgE. Pada waktu infeksi *S.mansoni*, sel Th2 memproduksi IL-10 yang fungsinya menekan aktivasi dan proliferasi sel Th1. IL-5

yang diproduksi oleh sel Th2 akan menginduksi maturasi dan proliferasi eosinofil. Pada infeksi karena *S. mansoni* yang telah lanjut, respon IL-4 dan IL-5 menurun. Diduga, penurunan ini disebabkan oleh sel CD8.

Respon imun terhadap protozoa

Trypanosoma cruzi penyebab penyakit Chagas, *Leishmaniasis major* penyebab leishmaniasis kulit dan *Plasmodium falcifarum* penyebab malaria merupakan tiga dari banyak protozoa yang banyak mendapat perhatian dari peneliti. Kedua protozoa tersebut menginduksi respon imunitas yang berbeda-beda.

Efektor yang berperan penting dalam infeksi *T. cruzi* ialah makrofag, antibodi dan komplemen, ADCC (*antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*) dan sel T sitotoksik. *T. cruzi* akan dipagositosis oleh sel makrofag. Namun didalam sel tersebut, bentuk tripomastigot protozoa ini akan berubah menjadi bentuk amastigot yang dapat menghindari pembentukan pagosom sel dan terbebas dari serangan lisosom. Sehingga didalam sel, protozoa ini dapat berkembang bebas. Pada aktivasi makrofag karena IFN- γ , pagosom akan berdifusi dengan lisosom sehingga dapat menghancurkan protozoa ini. IFN α dan β dapat pula mengaktivasi sel NK untuk melisis langsung protozoa ini. TNF dapat menghambat relikasi protozoa ini didalam makrofag. IL-1 akan meningkatkan response sel T pada infeksi protozoa tersebut. Bentuk tripomastigot dapat dinetralkan oleh antibodi dengan cara komplemen aktivasi, ADCC dan meningkatkan daya penghancur makrofag.

L. Major merupakan salah satu contoh protozoa *Leishmania* yang telah memberi banyak keterangan mengenai respon imunitas hospes terhadap parasit. Infeksi protozoa ini akan menyebabkan induksi sel Th1 yang berperan sebagai efektor respon imunitas. Sebaliknya, induksi sel Th2 justru akan menyebabkan hospes sangat suseptibel terhadap infeksi lanjut protozoa ini. IFN- γ produksi sel Th1 merupakan limfokin yang sangat poten mengaktivasi makrofag. TNF dengan bekerjasama dengan IFN- γ dapat pula mengaktivasi makrofag. IL-4 hasil dari sel Th2 merupakan mediator utama bagi suseptibilitas hospes terhadap protozoa ini dengan cara menghambat produksi IFN- γ oleh sel Th1, menghambat aktivasi makrofag dan menghambat migrasi sel Th1.

P. Falcifarum merupakan penyebab malaria pada manusia. Respon imunitas terhadap protozoa ini sangat kompleks karena tingginyavariasi antigennya, respon yang ditentukan oleh latar belakang genetikhospes dan tiap stadium siklusnya akan menginduksi sel efektor yangberbeda-beda.

Imunitas humoral berperan pula terhadap *P. Falcifarum*. Imunisasi dengan protozoa yang diiradiasi memberikan respon antibodi spesifik terhadap protein CS (circumsporozoite), dan antibodi ini dapat mencegah masuknya sporozoit kedalam liver. Namun, imunitas seluler merupakan respon utama terhadap protozoa ini, terutama pada stadium darah dan sporozoit. Kedua sel CD4 dan CD8 berperan pada respon terhadap protozoa ini. Diduga, sporozoit akan diproses oleh sel APC (seperti makrofag) dan fragmen antigennya (seperti CS) akan dipaparkan pada molekul MHC klas I dan II. Sel CD4 akan mengenal fragmen antigen pada MHC klas II sedangkan sel CD8 akan mengenal MHC klas I. Aktivasi sel CD4 akan mengeluarkan limfokin seperti IFN-g, TNF dan lain-lain. Limfokin ini akan pula membantusel CD8 untuk aktivasi. Sel CD8 akan mengenal frgamen antigen pada MHC klas I pada permukaan sel hepatosit dan melisis target melalui limfokin seperti TNF dan IFN. Sementara itu, limfokin yang berasal dari sel CD4 akan mengaktifkan sel makrofag untuk mengeluarkan produknya seperti IL-1, IL-6, oksigen radikal, nitrogen oksida dan TNFuntuk menghancurkan parasit.

Variasi antigen pada *P. falcifarum* dan perbedaan efektor sel menyebabkan pembuatan vaksinasi terhadap malaria masih sangat sulit. Namun, diketahui bahwa protein CS selalu muncul pada setiap stadium silkus protozoa ini dan mempunyai asam amino dengan homologi tinggi dari berbagai isolasi negara yang berbeda-beda. Sehingga, strategi vaksinasi ialah memberi antigen peptisida CS agarlangsung dikenal oleh sel CD4.

BAB VIII

DEFISIENSI IMUN

Penyakit defisiensi imun disebabkan menurunnya atau gagalnya fungsi salah satu atau lebih unsur sistem imun. Immunodefisiensi spesifik dapat melibatkan kelainan pada limfosit T atau limfosit B yang merupakan komponen sistem imun spesifik sedangkan kelompok imuno defisiensi yang lain adalah defisiensi imun non-spesifik yang melibatkan komponen-komponen sistem imun yang terutama terdiri atas sistem fagosit dan komplemen. Gejala klinik yang sangat menonjol pada immunodefisiensi adalah infeksi berulang atau berkeadekuat terhadap terapi antimikroba. Telah diketahui bahwa reaksi imunologik pada infeksi merupakan interaksi antara berbagai komponen dalam sistem imun yang sangat kompleks. Kelainan pada sistem fagosit, T dan limfosit B maupun kelainan dalam sistem komplemen dapat menampilkan gejala klinik yang sama sehingga sulit dipastikan komponen mana dari sistem imun yang mengalami gangguan. Namun ada kalanya ruang lingkup rencana kerja untuk menentukan diagnosis dapat dipersempit berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik serta memperhatikan jenis mikroorganisme penyebab infeksi. Interaksi antara komplemen, antibodi dan fagosit merupakan dasar mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi dengan kuman piogenik, sehingga gangguan pada salah satu dari tiga komponen diatas memberikan peluang untuk terjadinya infeksi berulang dengan jenis kuman itu. Penderita dengan defisiensi limfosit T biasanya menunjukkan kepekaan terhadap infeksi virus, protozoa dan jamur yang biasanya dapat diatasi dengan respons imun selular. Infeksi sistemik dengan mikroorganisme yang tidak lazim yang biasanya tidak virulen mengakibatkan gejala khas penyakit granulomatosa kronik. Atas dasar hal-hal tersebut di atas dapat diperkirakan jenis immunodefisiensi yang diderita. Namun demikian biasanta diperlukan suatu diagnosis yang lebih spesifik supaya terapi dapat diberikan secara lebih spesifik pula. Secara garis besar immunodefisiensi dibagi dalam dua golongan yaitu defisiensi imun primer dan defisiensi imun sekunder

1. DEFISIENSI IMUN PRIMER

Defisiensi imun primer pada umumnya merupakan akibat kelainan dalam respons imun bawaan yang dapat berupa kelainan dalam sistem fagosit dan atau komplemen, atau kelainan dalam diferensiasi dan fungsi limfosit

a. Kelainan atau disfungsi fagosit

Fagosit, yaitu PMN dan monosit-makrofag, merupakan populasi sel yang penting dalam mempertahankan tubuh terhadap bakteri piogenik dan mikroorganisme intraselular. Ada beberapa macam defek genetik fagosit, 2 di antaranya mempunyai makna klinik penting, yaitu *chronic granulomatous disease* (CGD) dan *leucocyte adhesion deficiency* (LAD)

Disfungsi sel-sel PMN pada CGD disebabkan gangguan metabolisme oksidatif akibat defisiensi enzim G6PD, ketidakmampuan NADPH-oksidas untuk bereaksi dengan substrat, gangguan rangsangan terhadap membran sel atau disfungsi sistem transport elektron dalam sel. Penderita CGD tidak mampu memproduksi radikal oksigen (O_2) dan hidrogen peroksida, sehingga sel itu tidak mampu membunuh kuman atau jamur yang ditelannya. Akibatnya adalah kuman itu tetap hidup di dalam sel fagosit dan mengakibatkan terjadinya respons imun selular terhadap mikroba intraselular tersebut dan terbentuknya granuloma.

Disfungsi PMN pada LAD disebabkan adanya gangguan pada reseptor permukaan fagosit yang dikenal sebagai reseptor komplemen CR3. reseptor ini kaedaan normal dapat berinteraksi dengan C3b yang melapisi (opsonisasi) mikroorganisme dan merupakan proses yang penting untuk berlangsungnya fagositosis. Pada LAD terjadi defek pada reseptor ini yang berakibat infeksi berat terutama pada mulut dan saluran cerna

CR3 terdiri atas rantai polipeptida alfa (CD11b) dan rantai beta (CD 18) dan pada LAD terdapat defek rantai beta secara genetik. Pada LAD juga terdapat defek *lymphocyte function associated antigen* (LFA-1) yang merupakan reseptor penting pada proses adhesi sel. Reseptor ini berinteraksi dengan molekul adhesi interselular (ICAM-1) pada permukaan sel endotel dan membran lain. Akibat defek LFA-1 fagosit penderita LAD tidak mampu melekat melekat pada dinding pembuluh darah tidak dapat menyebar cepat.

Disfungsi fagosit yang lain dapat berupa kelainan intrinsik yang antara lain disebabkan oleh defisiensi enzim yang diperlukan untuk pembunuhan kuman. Gangguan pada granula azurofil dalam sel

polimorfonuklear (PMN) menyebabkan sel PMN kekurangan enzim-enzim untuk metabolisme oksidatif, misalnya defisiensi lisozim pada sindrom Chediak-Higashi, defisiensi dan defisiensi laktoferin. Kelainan ini disebut defisiensi granula spesifik (*specific granules deficiency*). Penyebabnya belum diketahui pasti tetapi diduga pada penyakit ini faktor genetik juga memegang peranan penting.

Manifestasi klinik disfungsi fagosit yang umum adalah infeksi bakterial berulang kali, baik lokal maupun sistemik terutama infeksi oleh *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolyticus* atau *Candida*, dan jarang oleh virus. Pada penderita sering tampak infeksi berat tanpa peningkatan suhu dan tanpa peningkatan jumlah leukosit, mungkin juga timbul abses dingin

b. Defisiensi sistem komplemen

Berbagai jenis defisiensi dan gangguan fungsi komplemen sering dikaitkan dengan peningkatan kepekaan terhadap infeksi, karena komplemen diperlukan untuk opsonisasi, pembunuhan kuman dan terjadinya kemotaksis neutrofil. Walaupun komplemen tidak ada hubungan dengan kepekaan terhadap infeksi, tetapi dikaitkan dengan penyakit-penyakit lain, misalnya kecenderungan penyakit kompleks imun dan autoimun. Defisiensi komponen-komponen autosomalrecessive trait, kecuali defisiensi properdin yang diturunkan secara *X-linked* dan defisiensi inhibitor C1 yang diturunkan secara autosomal dominant

Defisiensi masing-masing komponen dalam sistem komplemen menunjukkan gejala klinik yang berbeda-beda. Walaupun dalam kepustakaan telah dilaporkan berbagai jenis penyakit atau sindrom yang dihubungkan dengan defisiensi komplemen hanya beberapa saja diantaranya yang relatif sering di jumpai.

Salah satu di antaranya adalah defisiensi inhibitor C1- esterase. Defisiensi inhibitor ini mengakibatkan aktivitas C1, C2 dan C4 secara terkendali yang berlebihan dan berakibat peningkatan permeabilitas dinding kapiler sehingga terjadi edema non- inflamasi lokal yang timbul berulang kali. Hal ini dijumpai pada sindrom edema *hereditary angioneurotic edema* (HAE). Ada 2 bentuk HAE yang dikenal yaitu tipe I dengan defegan inhibitor C1 sehingga tidak terbentuk transkripnya, sedangkan pada tipe II terjadi point mutation pada gen inhibitor C1 sehingga yang terbentuk adalah inhibitor-C1 sehingga yang terbentuk adalah Inhibitor C 1 yang cacat .

Difisiensi C1r C4 dan C 2 menimbulkan kegagalan dalam aktivasi C3 convertase. Kelainan ini adakalanya di jumpai pada penderita SLE. Hubungan yang pasti antara defisiensi komplemen dengan SLE belum di ketahui, namun diduga bahwa hal itu disebabkan ketidak mampuan sistem imunpenderita untuk menyingkirkan kompleks antigen-antibodi yang terdapat dalam tubuh secara efektif.

Penderita dengan difisiensi C3, C5, C6, C7, C8 dan C9 sering di jumpai namun pada umumnya penderita itu tampak sehat kecuali ada peningkatan kepekaan terhadap infeksi *Neisseria gonorrhoea* dan *Neisseria meningitidis*. Defisiensi C3 atau C5 menyebabkan gangguan opsonisasi mikroorganisme di samping gangguan penglepasan faktor kemotaktik sehingga proses fagositosis terganggu.

c. Defisiensi Limfosit T

Kelainan ini dapat berupa kelainan intrinsik sel B, kelainan fungsi sekresi imunoglobulin, atau kelainan intrinsik maupun fungsi sekresi. Ciri utama kelainan ini adalah penurunan kadar imunoglobulin serum yang bervariasi antara defisiensi semua kelas imunoglobulin hingga defisiensi imunoglobulin selektif .

Defisiensi imunoglobulin terjadi alami pada neonatus, yaitu apabila IgG yang berasal dari Ibu telah menghilang, dan hal ini terutama berbahaya bagi bayi yang lahir prematur karena pada umumnya sistem imun pada bayi prematur belum berfungsi sempurna. Neonatus pada umumnya mendapat perlindungan dari Ig yang berasal dari Ibu. IgA, IgM, IgD dan IgE tidak dapat melewati plasenta, sehingga bila dalam darah neonatus terdapat peningkatan kadar IgA atau IgM perlu dipikirkan bahwa Ig ini dibentuk sendiri oleh neonatus akibat infeksi intrauterin. IgG maternal mengalami katabolisme dengan waktu peruh sekitar 30 hari. Dalam waktu 3 bulan, bayi normal sudah mulai membentuk antibodi sendiri, walaupun antibodi terhadap kapsul polisakarida bakteri tidak terbentuk dalam jumlah memadai sebelum ia berumur 2 tahun. Pada umur 5- 6 bulan kadar IgG dalam darah bayi umumnya rendah sehingga pada usia ini bayi sangat peka terhadap infeksi.

Ada kalanya pada usia 5 – 6 bulan bayi mengalami infeksi saluran nafas berulang kali dan hal ini biasanya dihubungkan dengan defisiensi IgG. Kelainan ini disebut transient hypogammaglobulinemia. atau hipogamaglobulin fisiologi. Kelainan ini sering kali berubah menjadi

normal secara spontan pada umur 4 tahun. Penyebab imunodefisiensi ini belum diketahui pasti. Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa pada penderita transient hypogammaglobulinemia dijumpai jumlah sel B yang cukup tetapi fungsi sel T CD4+. Mungkin ketidak mampuan sel B membentuk imunoglobulin disebabkan tidak adanya bantuan dari sel T CD4+. Jumlah dan fungsi sel T CD4+ akan kembali normal setelah beberapa waktu.

Imunodefisiensi yang paling sering di jumpai adalah common variabel immunodeficiency (CVID) yang umumnya baru timbul setelah penderita dewasa, baik pria maupun wanita, ditandai dengan infeksi piogenik berulang kali. Dalam sumsum tulang terdapat sel B imatur dalam jumlah normal, tetapi pada sebagian penderita jumlah sel B dalam sirkulasi yang menampilkan Imunoglobulin permukaan (sIg = Surface immunoglobulin) menurun. Limfosit B tidak mampu berdiferensiasi menjadi sel plasma atau tidak mampu menderita ini juga dijumpai kelainan pada limfosit

T. Penyebab belum diketahui dengan pasti, namun beberapa pakar menduga kelainan ini disebabkan peningkatan jumlah atau aktivitas sel Treg atau Ts.

Pada agammaglobulinemia kongenital yang terutama di jumpai pada anak laki-laki (X- linked agammaglobulinemia), produk imunoglobulin umumnya tertekan dan dalam kelenjar limfe hanya terdapat sedikit folikel limfoid atau sel plasma.

Jumlah sel B dalam sirkulasi berkurang atau bahkan tidak ada sel B tetapi sel T biasanya normal. Diduga kelainan ini disebabkan tidak ada prekursor sel B dalam sumsum tulang sehingga dalam sumsum tulang tidak terdapat sel plasma dan dalam darah perifer tidak terdapat sel B beberapa peneliti dapat menemukan sel pre B dalam sumsum tulang dan dalam sirkulasi, tetapi sel pre B ini tidak mampu mensintesis imunoglobulin. Respons imun selular umumnya tidak terganggu, sehingga walaupun pada penderita sering dijumpai infeksi piogenik yang berat, infeksi dengan virus biasanya dapat diatasi dengan baik. Dalam serum tidak di jumpai IgA, IgM, IgD maupun IgE, tetapi IgG dapat dijumpai dengan kadar yang sangat rendah. Pada umur 6 –12 bulan, penderita dilindungi dengan IgG yang berasal dari Ibu, yang akan menurun kadarnya setelah beberapa bulan, sehingga penderita akan mengalami infeksi piogenik berulang kali.

Pada defisiensi imunoglobulin selektif, limfosit B tidak mampu memproduksi Imunoglobulin kelas tertentu atau Imunoglobulin tertentu yang diproduksi tidak berfungsi semestinya. Yang paling sering dijumpai adalah defisiensi IgA, dengan ciri infeksi saluran nafas atau saluran cerna. Umumnya pada kelainan ini tidak dijumpai kelainan imunoglobulin kelas lain maupun kelainan limfosit T, dan seringkali masih tampak sel B dengan sIg A. ini berarti bahwa sel B masih mampu memproduksi IgA tetapi tidak mampu mensekresikannya. Diduga hal ini disebabkan defisiensi komponen-komponen sekretorik atau mungkin juga defisiensi sel Th. Adanya anti- IgA dalam serum penderita menimbulkan dugaan bahwa anti-IgA berperan dalam proses penyakit ini, meski belum diketahui apakah anti-IgA menghambat produksi IgA ataukah tidak adanya IgA menyebabkan hilangnya toleransi sehingga tubuh memproduksi antibodi terhadap zat eksogen yang secara imunologik mirip IgA. Disgamaglobulinemia kelas lain misalnya IgM atau sub kelas IgG.

d. Defisiensi Limfosit B

Berbeda dengan penderita defisiensi imunoglobulin yang biasanya menderita infeksi berulang kali dengan kuman patogen yang berkapsul, penderita defisiensi limfosit T sangat peka terhadap infeksi virus, jamur dan kuman yang patogenitasnya rendah atau infeksi oportunistik. Sindrom di Goerge, Wiskott dan Aldrich dan chronic mucocutaneous candidiasis termasuk golongan kelainan ini

Sindrom di George ditandai dengan tidak terbentuknya kelenjar thymus sama sekali (aplasia) atau pembentukan thymus yang tidak lengkap (hipoplasia) pada saat embriogenesis. Karena itu cikal bakal limfosit tidak dapat berkembang menjadi limfosit T. Sebaliknya jaringan limfoid tetap terbentuk walaupun perkembangannya sedikit terganggu. Jumlah limfosit T dalam sirkulasi sangat sedikit dan fungsinya terganggu. Respon imun selular terganggu sehingga walaupun penderita dapat mengatasi infeksi mikroba piogenik, ia tidak mampu mengatasi infeksi virus bahkan tidak mampu mengatasi vaksinasi BCG. Dalam serum penderita masih dapat di jumpai imunoglobulin walaupun kadarnya sering berkurang. Hal ini menandakan bahwa pembentukan imunoglobulin tetap diperlukan bantuan limfosit T.

Pada Sindrom Wiskot-Aldrich dijumpai kelainan pada proses ekspresi antigen oleh makrofag. Penyakit ini merupakan penyakit imunodefisiensi yang X-linked dan dijumpai pada pria. Sindrom yang lengkap terdiri atas eksim, infeksi piogenik, infeksi oportunistik, disertai trombositopenia. Kadar IgA dan IgE meningkat, kadar IgG normal sedangkan kadar IgM umumnya sangat rendah. Dalam serum penderita kadang-kadang di jumpai antibodi limfositotoksik yang selektif terhadap limfosit T. Fungsi sel T pada penderita terganggu dan malfungsi ini lama makin progresif. Pada chronic mucocutaneous candidiasis sering di jumpai gangguan produksi migration inhibitory factor (MIF) dan mungkin juga gangguan produksi limfokin yang lain

Tabel 8.1 : Penyakit yang disebabkan defisiensi dari komponen-komponen sistem imun

DEFISIENSI	PENYAKIT	RESPON IMUN		INFEKSI	PENGOBATAN
		HUMORAL	SELULER		
KOMPLEMEN	DEFISIENSI C3	NORMAL	NORMAL	BAKTERIOGENIK	ANTIBIOTIK
SEL MIELOID	GRANULOMATOUS KRONIK	NORMAL	NORMAL	BAKTERI, MALARIA, JAMUR	ANTIBIOTIK
SEL B	AGAMAGLOBULINEMIA INF. BRUTON	↓	NORMAL	BAKTERI PIOPENIK, PNEUMOCYSTIS CARINII	GAMAGLOBULIN
SEL T	HIPOPLASIA TIMUS DI-GEORGE	↓	↓	VIRUS, CANDIDA	TRANSPL. TIMUS
STEM SEL	SCID	↓	↓	SEMUA MO	TRANSPL. SUM SUM TULANG

e. Defisiensi sel induk (stem cell)

Gejala yang ditunjukkan oleh defisiensi sel induk limfoid merupakan kombinasi kelainan limfosit B dan limfosit T adalah *severe combined immunodeficiency* (SCID). Gejala klinik pada penderita dengan kelainan ini disebabkan gangguan enzim recombinase yang sangat diperlukan untuk pembentukan reseptor sel B dan sel T. karena itu pada kelainan baik sel B maupun sel T tidak berhasil menjadi sel yang imunokompeten sehingga terjadilah imunodefisiensi selular maupun humoral. Pada penderita lain dapat di jumpai gangguan enzim adenosin deaminase pada sel B maupun T. Jenis lain yang lebih fatal adalah defisiensi sel induk pluripoten. Pada keadaan ini baik cikal bakal limfosit maupun cikal bakal sel mieloid tidak berkembang. Kelainan ini dikenal dengan istilah disgenesis retikular

f. Defisiensi MHC kelas II

Ketidak mampuan mengekspresikan MHC kelas II pada permukaan sel APC (makrofag dan sel B) diturunkan secara autosom resesif yang tidak berkaitan dengan lokus histocompatibilitas pada lengan pendek kromosom 6. anak yang menderita penyakit ini sering terkena infeksi berulang kali, terutama pada saluran cerna. Karena perkembangan sel T CD4⁺ bergantung pada seleksi positif oleh MHC kelas II dalam thymus, defisiensi MHC kelas II menunjukkan defisiensi sel T CD4⁺, yang juga mengakibatkan defisiensi antibodi

2. DEFISIENSI IMUN SEKUNDER

Golongan imunodefisiensi sekunder lebih sering dijumpai dan dapat disebabkan oleh berbagai faktor etiologik, misalnya malnutrisi, infeksi virus yang bersifat sitotoksik terhadap sel limfosit seperti yang dijumpai pada AIDS, defisiensi akibat sinar X, obat-obat sitotoksik dan krotikosteroid. Imunodefisiensi sekunder juga dapat terjadi akibat keganasan misalnya pada penyakit Hodgkin, leukemia limfositik kronik, mieloma dan penyakit Waldestrom, atau karena adanya hambatan pada proses imun seperti yang dijumpai pada penyakit lepra lepromatosis atau malaria. Namun masih banyak kasus imunodefisiensi sekunder yang belum diketahui sebabnya secara pasti.

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)

Imunodefisiensi sekunder yang paling banyak dibicarakan akhir-akhir ini adalah AIDS, yang disebabkan infeksi human immunodeficiency virus (HIV). Penularan HIV di Afrika terjadi melalui hubungan heteroseksual tetapi di bagian dunia yang lain penularan terutama terjadi melalui hubungan homoseksual walaupun transmisi heteroseksual juga makin lama makin meningkat. Selain itu penularan HIV dapat terjadi antara pencadu obat bius intravena dan dari ibu HIV positif kepada janin melalui transmisi fetomaternal. Segera setelah infeksi primer, sebanyak 1 diantara 100 sel T CD4⁺ mengandung virus. Respons imun semua dapat menurunkan jumlah virus, tetapi tidak lama virus dapat mengatasi perlawanan sisten imun dan berkembang dengan cepat dan menginfeksi lebih banyak sel T. Pengukuran jumlah sel T CD4⁺ merupakan parameter terbaik untuk mengetahui perjalanan penyakit. bila jumlah absolut CD4⁺

kurang dari 600/ul penderita mulai menunjukkan defisiensi imun selular dan menderita infeksi oportunistik. Pada awal perkembangan penyakit, sel B memperlihatkan proferasi poliklonal dan kadar imunoglobulin meningkat. Hasil pemeriksaan laboratorium yang khas pada penderita AIDS adalah penurunan jumlah dan fungsi limfosit T CD4+ peningkatan jumlah sel limfoid imatur dan aktivitas sel T CD8+ pada stadium akhir kadar imunoglobulin menurun secara drastis

Beberapa pakar menyatakan bahwa limfosit penderita AIDS kurang bereaksi terhadap rangsangan mitogen. Unsur yang paling penting dan sentral dalam patogenesis AIDS adalah gangguan pada sel TCD4+ khususnya yang tergolong T helper inducer, baik jumlah maupun fungsinya. HIV, sehingga HIV dapat melekat lalu masuk ke dalam sel dan merusaknya. Karena itu pada AIDS di jumpai penurunan jumlah limfosit CD4+ sedangkan CD8+ meningkat atau normal, sehingga rasio pada infeksi CD4+ / CD8+ menurun. Berbeda dengan penurunan rasio CD4 / CD8 yang dijumpai pada infeksi virus lain yang reversibel, penurunan rasio CD4/CD8 pada AIDS biasanya ireversibel. Penelitian Elvira tahun 2021 diketahui bahwa pada penderita HIV dengan TB, terdapat hubungan bermakna antara kadar protein-10 IFN- γ urin sebagai biomarker diagnosis TB paru aktif pada pasien HIV dengan kadar CD4 serum pada pasien koinfeksi TB-HIV dengan kekuatan korelasi sedang.

Pada AIDS juga di jumpai gangguan fagosit; dengan demikian imunodefisiensi selular pada AIDS tidak terbatas pada sel – sel limfoid. Monosit dan makrofag dapat terinfeksi oleh HIV bahkan sel – sel ini merupakan resevoir yang stabil bagi virus, karena sel – sel ini mempunyai masa hidup yang lama dan menyediakan dirinya untuk replikasi virus secara terus menerus. Sel – sel ini baru dapat dimusnakan virus kalau dibantu oleh limfokin yang diproduksi oleh Sel T.

Pada AIDS jumlah sel B yang mensekresi imunoglobulin bertambah. Hal ini diduga terjadi karena aktivitas dan proliferasi sel B secara poliklonal. Namun demikian ternyata imunoglobulin poliklonal yang diproduksi tidak berfungsi semestinya (*qualitatively defective*). Diduga hal ini disebabkan gangguan sel B secara intrinsik .

AIDS merupakan penyakit yang fatal. Kematian biasanya disebabkan pneumonia, dan 30% disebabkan oleh gangguan sistem saraf. Infeksi oportunistik biasanya disebabkan oleh *Pneumocystis Carinii*,

Candida, Cytomegalovirus (CMV) dan Toxoplasma. Penderita AIDS menunjukkan kepekaan terhadap sarkoma kaposi. Diagnosis ditegakkan dengan menemukan anti HIV dalam serum dengan cara ELISA yang dikonfirmasi dengan cara Western Blott

3. PEMERIKSAAN LABORATORIUM PADA DEFISIENSI IMUN

Salah satu gejala imunodefisiensi yang paling menonjol dan yang membawa penderita ke dokter adalah infeksi berulang atau berkelanjutan yang tidak dapat diatasi dengan terapi yang adekuat. Adanya infeksi berat tanpa demam disertai leukopenia atau infeksi dengan kuman yang pada dasarnya apatogen atau infeksi oportunistik, menimbulkan kecurigaan adanya imunodefisiensi. Namun, sering pula dijumpai jumlah leukosit yang normal tetapi tidak berfungsi adekuat, demikian juga gangguan dalam komponen-komponen lain dalam sistem imun yang tidak dapat dibedakan satu dengan yang lain secara klinik.

Dalam melakukan pendekatan diagnosis dengan pemeriksaan laboratorium, terdapat beberapa aliran di antara para pakar. Ada yang melakukan penilaian berdasarkan imunitas selular atau humoral, tetapi adapula yang melakukan pendekatan dengan cara lain. Salah satu di antaranya adalah yang dikemukakan pada konferensi di University of California Los Angeles (UCLA) pada tahun 1988, yang disusun secara tata-urut (algoritmis)³. Tata-urut pemeriksaan laboratorium mencakup uji penyaring maupun rencana terinci untuk mempelajari kelainan neutrofil serta uji penyaring untuk mempelajari fungsi limfosit B, T dan komplemen. Dalam menentukan tata urutan, ruang lingkup rencana kerja disesuaikan dengan kondisi penderita secara individual, misalnya umur, hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang lain. Pada bagan dibawah disajikan algoritme pemeriksaan laboratorium pada imunodefisiensi secara umum.

Uji saring

Kedalam kelompok uji penyaring termasuk : hitung leukosit, trombosit, retikulosit dan hitung jenis leukosit dengan memperhatikan morfologi eritrosit. dan leukosit, serta biakan kuman. Dari mikroorganisme yang dijumpai pada sediaan atau biakan seringkali dapat diduga letak gangguan pada sistem imun. Kuman piogenik biasanya menunjukkan kelainan fagosit, komplemen dan limfosit B, sedangkan virus atau jamur umumnya

menunjukkan kelainan imunitas selular (limfosit T). pemeriksaan hemoglobin, morfologi eritrosit dan retikulosit dilakukan dengan maksud menyaring adanya anemia hemolitik. Kemungkinan defisiensi glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD). Pada sindroma Wiskott-Aldrich sering dijumpai trombositopenia disertai eksim, sedangkan adanya neutrofil dengan granula abnormal (giant cytoplasmic granules) disertai albinisme menimbulkan dugaan sindrom Chediak-Higashi, defisiensi granula spesifik. Penemuan jumlah neutrofil kurang dari 1800/ul atau jumlah limfosit absolut kurang dari 1500/ul menimbulkan dugaan ke arah imunodefisiensi selular dan memerlukan pemeriksaan lebih lanjut.

Bila uji saring diatas tidak menunjukkan kelainan, pemeriksaan dilanjutkan dengan uji imunitas humoral, yaitu pengukuran kadar imunoglobulin (IgG, IgA, IgM, IgE), titer isohemaglutinin serta kadar komplemen terutama C3 dan C4, serta uji hemolitik CH50. Penurunan kadar imunoglobulin merupakan parameter kelainan sel B, sedangkan peningkatan kadar IgE menunjukkan sindrom hiper-IgE. Penurunan kadar dan fungsi komplemen berarti hipokomplementemia yang mungkin juga disebabkan ko-eksistensi penyakit autoimun disamping imunodefisiensi. Kelainan sel B dapat juga diamati di tingkat selular, dan pengujiannya dilakukan pada pemeriksaan lanjutan.

Pemeriksaan lanjutan

Bila hasil pengujian humoral normal, pertimbangkan kelainan pada sel T dengan melakukan uji imunitas selular. Uji kuantitatif saja seringkali tidak menunjukkan korelasi dengan fungsi sel. Uji imunitas selular kualitatif yang sering dilakukan adalah uji kulit dan uji fungsi limfosit, misalnya uji stimulasi limfosit dengan rangsangan mitogen (transformasi balst) atau pengujian migration inhibitory factor (MIF). Jumlah sel T dapat dihitung dengan berbagai cara di antaranya dengan mendeteksi petanda spesifik pada permukaan sel menggunakan antibodi monoklonal dengan prinsip imunofluoresensi. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan menggunakan mikroskop fluoresensi atau alat yang lebih canggih yang dapat memilah-milah setiap populasi dan subpopulasi limfosit secara otomatis berdasarkan penanda permukaannya (CD) yaitu dengan flowcytometer atau fluorescence activated. Pada penderita defisiensi sel T dapat di jumpai hasil uji kulit negatif jumlah sel T rendah atau hasil uji stimulasi negatif.

Untuk menguji limfosit B tingkat selular dapat digunakan prinsip yang sama, misalnya aktivitas dengan mitogen atau antigen, dan mengukur kadar antibodi yang diproduksi. Pada uji biosintesis ini yang diuji adalah kemampuan sel B yang telah distimulasi dan menjadi sel Plasma, untuk mensintesis atau mensekresi imunoglobulin. Hal ini dilakukan dengan mengukur kadar imunoglobulin yang disekresikan dengan cara radioimmunoassay, atau mempelajari imunoglobulin intrasitoplasmik yang diwarnakan dengan anti- imunoglobulin berlabel fluoresin di bawah mikroskop UV atau dengan flowcytometer.

Penilaian fungsi fagositosis dapat dilakukan bertahap sesuai dengan fase proses fagositosis, seperti diuraikan terdahulu, tetapi yang paling mudah adalah uji nitroblue tetrazolium (NBT). Uji NBT menguji kemampuan neutrofi untuk mereduksi NBT menjadi formazan yang berwarna biru. Hal ini menggambarkan kemampuan neutrofil untuk membentuk H₂O₂ dan superoksida, dengan demikian menggambarkan kemampuan membunuh kuman intraselular. Hasil uji NBT yang abnormal antara lain dijumpai pada chronic granulomatous disease (CGD). Untuk menilai fungsi neutrofil dapat juga dilakukan uji pembentukan superoksida dengan cara chemiluminescence. Uji motilitas atau kemotaksis juga dapat dilakukan baik in vivo dengan uji Rebuck skin window maupun un vitro menggunakan leukosit serta serum penderita dan serum kontrol. Hasil uji yang abnormal baik dengan menggunakan serum penderita maupun serum kontrol menunjukkan gangguan fagosit primer seperti di jumpai pada defisiensi granula spesifik. Apabial hasil abnormal hanya dijumpai dengan serum penderita sedangkan hasil pengujian denga serum kontrol berhasil normal, kemungkinannya defisiensi kemotaksis sekunder atau defisiensi komplemen.

Uji fungsi limfosit dapat juga dilakukan dengan mengukur kecepatan sintesis DNA, yaitu dengan menghitung jumlah serapan tritiated thymidine (3H-Tdr) dengan cara autoradiografi atau dengan menggunakan scintillation spectrophotometer. Akhir – akhir ini dapat digunakan metode flowcytometry untuk mengukur tingkat proliferasi sel dengan mendeteksi molekul permukaan pada sel teraktivasi. Penilaian fungsi limfosit maupun fungsi fagosit umumnya merupakan uji biologik dan bermacam – macam kelainan intrinsik cara ini umumnya hanya dapat mendeteksi gangguan yang lengkap, karena pada kelainan fungsi yang partial, hasil pengujian ini sulit ditafsirkan. Namun bila dilengkapi dengna anamnesis dan pemeriksaan fisik yang cermat, hasil pengujian di atas dapat digunakan untuk menunjang diagnosis secara lebih seksama.

BAB IX

HIPERSENSITIVITAS

Bila seseorang pernah terpapar pada antigen tertentu, maka pemaparan berikutnya dengan antigen yang sama menyebabkan respons imunologik sekunder dengan tujuan menyingkirkan antigen tersebut. Hal ini merupakan reaksi alami tubuh untuk mempertahankan diri. Namun, pada keadaan tertentu. Reaksi imunologik dapat berlangsung berlebihan sehingga menimbulkan kerusakan jaringan. Reaksi itu disebut reaksi hipersensitivitas. Reaksi hipersensitivitas dapat terjadi bila jumlah antigen yang masuk relatif banyak atau bila status imunologik seseorang, baik selular maupun humoral, meningkat.

Berdasarkan mekanisme reaksi imunologik yang terjadi, Gell dan Coombs membagi reaksi hipersensitivitas menjadi 4 golongan, yakni reaksi hipersensitivitas tipe I, II, III, IV, kemudian akhir-akhir ini dikenal satu golongan lain yang disebut tipe V atau stimulatory hypersensitivity. Reaksi Tipe I, II, III, dan IV terjadi karena interaksi antara antigen dengan reseptor yang terdapat pada permukaan limfosit sehingga termasuk reaksi selular. Sesuai dengan waktu yang diperlukan untuk timbulnya reaksi, reaksi tipe I, II, III dan IV disebut reaksi tipe segera (*immediate*), walaupun reaksi yang satu timbul lebih cepat dari yang lain, yaitu antara beberapa detik atau menit pada tipe I hingga beberapa jam pada tipe II dan III. Sebaliknya tipe IV disebut reaksi tipe lambat (*delayed type hypersensitivity reaction*) karena reaksi berlangsung lebih lambat dibandingkan tipe yang lain, yaitu umumnya lebih dari 12 jam. Walaupun demikian, dalam praktek, mekanisme reaksi hipersensitivitas tidak selalu berdiri sendiri atau terpisah satu dari yang lain, tetapi sering melibatkan lebih dari satu mekanisme reaksi imunologik.

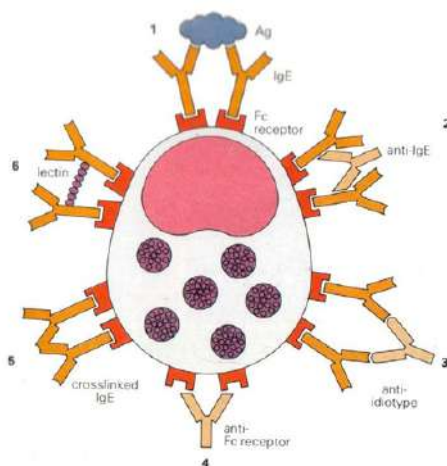
1. HIPERSENSITIVITAS TIPE I

Hipersensitivitas tipe I atau *immediate hypersensitivity* adalah reaksi yang dipicu oleh paparan ulang terhadap jenis antigen tertentu. Hipersensitivitas Tipe I berbeda dari tipe II, tipe III dan tipe IV, karena paparan oleh agen dapat melalui konsumsi, inhalasi, injeksi, atau kontak langsung. Kelainan klinis hipersensitivitas tipe I disebut dengan istilah atopi mencakup asma, eksim, hay fever, dan urtikaria.

Gejala ini biasanya muncul pada individu dengan anggota keluarga yang menunjukkan gejala yang sama, yaitu menunjukkan reaksi alergi segera setelah terpapar pada antigen lingkungan.

Peran IgE dan mediator lain

Faktor terpenting yang berperan pada reaksi anafilatik adalah IgE, yang disebut antibodi homostitotropik atau reagin. IgE mempunyai sifat khas yang tidak dimiliki oleh imunoglobulin kelas lain yang afinitas yang tinggi pada mastosit dan basofil melalui reseptor Fc pada permukaan sel bersangkutan yang mengikat fragmen Fc IgE. Sekali terikat, IgE dapat melekat pada permukaan mastosit dan basofil selama beberapa minggu dan IgE yang terikat inilah yang berperan besar pada reaksi anafilaktik. Selain IgE, IgG4 diketahui mempunyai kemampuan serupa, tetapi dengan afinitas yang jauh lebih rendah. Penelitian-penelitian terakhir mengungkapkan bahwa berbagai jenis limfokin dan sitokin dengan peran multi fungsi juga dilepaskan pada reaksi ini sebagai akibat aktivitas mastosit oleh IgE. IL-3 dan IL-4 mungkin mempunyai dampak autokrin pada sel mastosit bersangkutan dan substansi ini bersama-sama dengan sitokin yang lain meningkatkan produksi IgE oleh sel B. disamping itu beberapa jenis sitokin lain, termasuk produk golongan gen IL-8/IL-9, berperan dalam proses kemotaksis dan aktifitas sel-sel inflamasi di daerah terjadinya alergi.



Gambar 9.1: Faktor-faktor yang menyebabkan *crosslinked* dari reseptor Fc ϵ yang memicu proses degranulasi sel mast (Sumber: Delves *et al.*, 2017)

Apabil IgE yang berikatan dengan reptornya pada mastosit atau basofil, mengalami pemaparan ulang pada alergen spesifik yang dikenalnya, maka alergen akan diikat oleh IgE sedemikian rupa sehingga alergen tersebut membentuk jembatan antara 2 molekul IgE pada permukaan sel (*crosslinking*). *Crosslinking* hanya terjadi dengan antigen yang bivalen atau multivalen tetapi tidak terjadi dengan antigen yang univalen. *Crosslinking* yang sama dapat terjadi bila fragmen Fc-IgE bereaksi dengan anti IgE, atau bila reseptor Fc dihubungkan satu dengan lain oleh anti reseptor Fc. *Crosslinking* merupakan mekanisme awal atau sinyal untuk degranulasi sel mast atau basofil (gambar 9.1).

Segera setelah ada sinyal pada membran sel, terjadi serangkaian reaksi biokimia intraselular secara berurutan menyerupai kaskade, dimulai dengan aktivasi enzim metiltransferase dan serine esterase, diikuti dengan perombakan fosfatidilinositol menjadi *inositol triphosphat* (IP3), pembentukan diasilgliserol dan peningkatan ion Ca^{++} intrasitoplasmik. Reaksi-reaksi biokimia ini menyebabkan terbentuknya zat-zat yang memudahkan fusi membran granula sehingga terjadi degranulasi.

Degranulasi mengakibatkan pelepasan mediator-mediator yang sebelumnya telah ada di dalam sel misalnya histamin, heparin, faktor kemotaktik eosinofil (*neutrophil chemotactic factor*/NCF), *platelet activating factor* (PAF). maupun pembentukan berbagai mediator baru. Di antara mediator baru yang dibentuk adalah slow reacting substances of anaphylaxis yang terdiri atas substansi-substansi dengan potensi spasmogenik dan vasodilatasi yang kuat yaitu leukotrien LTB₄, LTC₄ dan LTD₄, di samping beberapa jenis prostaglandin dan tromboksan. Mediator-mediator tersebut mempunyai dampak langsung pada jaringan, misalnya histamin menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, penyempitan bronkus, edema pada mukosa dan hipersekresi. Jenis mediator baru yang dibentuk bermacam-macam tergantung populasi mastosit yang membentuknya, sehingga manifestasi kliniknya juga berbeda-beda.

Peran mastosit dalam reaksi alergi

Diketahui bahwa populasi mastosit merupakan populasi yang heterogen dan distribusinya dalam berbagai jaringan juga berbeda. Sel mastosit terdapat sekitar pembuluh darah dan dalam sebagian besar jaringan tubuh. Pada manusia sebagian besar mastosit terdapat dalam mukosa sepanjang saluran cerna dan pernafasan disebut *mucosal mast cell* (MMC) dan di jaringan lain seperti kulit disebut *connective tissue mast*

cell (CTMC). Struktur dan fungsi mastosit antara spesies yang satu dengan spesies yang lain, maupun mastosit yang berasal dari lokasi berbeda. Mastosit dalam dinding saluran cerna mempunyai jumlah dan ukuran granula yang lebih besar dibanding mastosit yang terdapat pada kulit. Sel MMC dan CTMC berasal dari sel induk yang sama, yang pada akhir perkembangannya menunjukkan perbedaan dalam fenotip, bergantung pada lingkungan lokal.

Granula mastosit mengandung beberapa jenis protease; dua di antaranya adalah trypase dan chymase. Protease ini mempunyai makna klinik cukup penting karena tryptase terbukti dapat menyebabkan respons berlebihan pada bronkhus edan chymase dapat merangsang peningkatan sekresi mukus oleh bronkus; keduanya merupakan ciri asma. Kedua jenis protease juga dapat merombak peptida intestinal vasoaktif yang merupakan mediator relaksasi bronkus.

Rangsangan pada mastosit untuk melakukan degranulasi terjadi bila ada crosslinking IgE oleh pengikatan IgE dengan molekul alergen atau molekul lain yang menyebabkan agregasi reseptor Fc. Degranulasi juga terjadi bila ada crosslinking antara reseptor Fc secara langsung, misalnya oleh pengikatan jenis lectin seperti PHA dan ConA. Hal ini dapat menjelaskan mengapa urtikaria dapat timbul setelah menyantap makanan yang banyak mengandung lectin, misalnya buah strawberi. Komponen lain yang juga dapat merangsang degranulasi mastosit adalah C3a dan C5a, obat-obat seperti ACTH sintetik, kodein dan morfin. Mastosit yang terdapat pada mukosa (MMC) memerlukan mediator untuk maturasi yang dilepaskan oleh sel T, yaitu IL-3 dan IL-4 dan untuk melepaskan mediator-mediator itu diperlukan interaksi langsung dengan sel T. Mediator-mediator ini yang diproduksi oleh sel T_{DTH} hanya dapat mengaktivasi mastosit selama beberapa jam, berbeda dengan IgE yang dapat mensensitisasi selama beberapa minggu.

Interaksi dengan antigen menyebabkan influks Ca^{++} ke dalam mastosit dan hal ini mengakibatkan terjadinya dua proses:

1. Eksositosis isi granula, di antaranya histamin
2. Induksi pembentukan mediator yang merangsang pembentukan prostaglandin dan leukotrien yang mempunyai dampak langsung pada jaringan lokal. Pada paru-paru ia segera menyebabkan konstriksi bronkus, edema dan hipersekresi mukus.

Faktor-faktor yang berpengaruh pada alergi

Di samping faktor genetik, ada beberapa faktor lain yang dapat berpengaruh pada alergi. Salah satu di antaranya adalah defisiensi sel T, terutama sel T-supresor. Pada penderita eksim atopik biasanya dijumpai defisiensi sel T $CD3^+CD8^+$. Respons sel T terhadap mitogen juga berkurang pada penderita atopik.

2. HIPERSENSITIVITAS TIPE II

Hipersensitivitas tipe II disebut *Antibody-mediated cytotoxic reaction (IgG or IgM antibodies)*. Penggolongan reaksi hipersensitivitas semula didasarkan atas perbedaan mekanisme kerusakan jaringan yang diakibatkannya. Baik reaksi tipe II maupun reaksi tipe III melibatkan IgG dan IgM. Perbedaannya adalah bahwa pada reaksi tipe II antibodiditujukan kepada antigen yang terdapat pada permukaan sel atau jaringan tertentu, sedangkan pada reaksi tipe III antibodi ditujukan kepada antigen yang terlarut dalam serum. Jadi pada reaksi tipe II, antibodi yang terdapat dalam serum bereaksi dengan antigen yang berada pada permukaan suatu sel atau yang merupakan komponen membran sel.

Seringkali suatu substansi berupa mikroba dan molekul-molekul kecil lain atau haptan, melekat pada permukaan sel dan bersifat sebagai antigen. Kompleks antigen-antibodi pada permukaan sel sasaran akan dihancurkan oleh sel efektor, misalnya oleh makrofag maupun oleh neutrofil dan monosit, atau limfosit T-sitotoksik dan sel NK sehingga mungkin dapat menyebabkan kerusakan sel itu sendiri. Pada keadaan ini sulit membedakan antara reaksi imun yang normal dengan reaksi hipersensitivitas.

Mekanisme kerusakan jaringan

Proses sitolisis dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu:

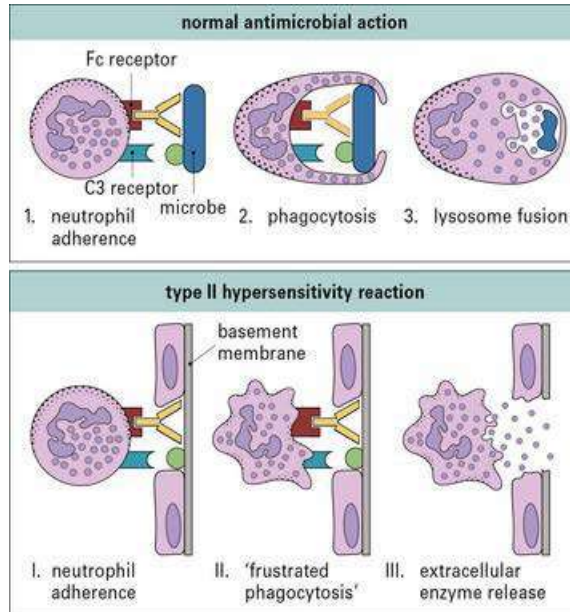
- a. Proses sitolisis oleh sel efektor. Pada proses sitolisis ini perlu ada kontak antara sel efektor dengan sel sasaran. Kontak ini terjadi melalui molekul imunoglobulin yang terikat oleh antigen pada permukaan sel sasaran, yang kemudian berinteraksi dengan reseptor Fc yang terdapat pada permukaan sel efektor, misalnya makrofag, neutrofil, eosinofil dan sel NK. Dengan demikian fragmen Fc merupakan jembatan antara sel efektor dengan sel sasaran (*opsonic adherence*).

- b. Proses sitolisis oleh komplemen. Proses sitolisis oleh komplemen terjadi karena Clq merupakan reseptor Fc yang larut dan pengikatannya pada kompleks antigen-antibodi yang terdapat pada permukaan sel merangsang aktivasi C3. Selanjutnya terjadi aktivasi komplemen melalui jalur klasik, yaitu aktivasi C5b-9 diikuti lisis sel sasaran secara langsung.
- c. Proses sitolisis oleh sel efektor dengan bantuan komplemen (*immune adherence*). Sel sasaran yang dilapisi komplemen dapat dirusak oleh sel efektor karena sel efektor memiliki reseptor untuk C3b dan C3d. Pengikatan C3b dan C3d melalui reseptor C3 pada permukaan sel efektor meningkatkan proses sitolisis oleh sel efektor.

Subkelas imunoglobulin yang berbeda menunjukkan kemampuan yang berbeda pula dalam hal interaksi dengan berbagai sel efektor dan sistem komplemen. Hal ini berkaitan dengan perbedaan karakteristik pengikatan pada jenis reseptor Fc yang berbeda satu dengan yang lain. Baik fragmen komplemen maupun IgG dapat bertindak selaku opsonin yang melapisi permukaan sel mikroba, atau sel lain sehingga sel efektor dapat lebih mudah menghancurkannya. Opsonisasi meningkatkan aktivitas lisosom fagosit, dan meningkatkan kemampuannya untuk melepaskan produk-produk oksigen reaktif, misalnya superoksida, sehingga hal itu juga meningkatkan kemampuan sel efektor untuk menimbulkan keadaan imunopatologik pada reaksi hipersensitivitas. Di samping itu antibodi yang terikat pada reseptor Fc pada permukaan sel efektor merangsang sel itu untuk melepaskan asam arakhidonik yang menghasilkan prostaglandin dan leukotrien yang terlibat dalam reaksi inflamasi. Beberapa unsur lain, misalnya C5a berfungsi sebagai faktor kemotaktik yang menarik sel efektor ke arah terjadinya inflamasi.

Sebagian besar patogen difagositosis dan dibunuh intralisosom, tetapi hal ini tidak mungkin dilakukan terhadap sel sasaran yang berukuran besar. Karena itu pada keadaan ini, fagosit atau sel efektor lain melepaskan mediator-mediator tertentu ke sekitarnya, misalnya protease dan kolagenase yang mampu merusak sel sasaran. Mekanisme sitolisis dengan bantuan antibodi yang dikenal sebagai ADCC bermanfaat untuk membantu sel sitotoksik menghancurkan sel sasaran yang berukuran terlalu besar untuk difagositosis. Selain itu mekanisme

sitolisis dengan bantuan antibodi bermanfaat untuk menghancurkan sel patologis, misalnya sel tumor; terutama apabila antibodi yang terbentuk justru melindungi permukaan sel sasaran dari serangan sel T sitotoksik secara langsung.



Gambar 9.2: Perbedaan mekanisme fagositosis normal dan *frustrated phagocytic* pada reaksi hipersensitivitas tipe II (Sumber: Janeway, 2001)

Kerusakan yang dimediasi neutrofil merupakan cerminan dari respon normal terhadap mikroba, dengan mekanismenya adalah berikut: neutrofil mengikat mikroba dengan mengaktifkan reseptor Fc dan C3, kemudian mikroba difagositosis dan dihancurkan setelah lisosom bergabung membentuk fagolisosom. Pada reaksi hipersensitivitas tipe II, sel host individu yang dilapisi dengan antibodi dapat difagositosis dengan cara yang sama, tetapi karena targetnya luas atau berukuran besar, misalnya membran basal, maka neutrofil gagal dalam upaya fagositosis, yang menyebabkan eksositosis dari isi lisosomnya sehingga menyebabkan kerusakan sel atau jaringan sekitarnya. Hal ini disebut sebagai *frustrated phagocytic*. (Gambar 10.2)

Kelainan klinis hipersensitivitas tipe II

Beberapa contoh reaksi hipersensitivitas tipe II adalah kerusakan pada eritrosit seperti yang terlihat pada reaksi transfusi, *hemolytic disease of the newborn* (HDN) akibat ketidaksesuaian faktor Rhesus (*Rhesus Incompatibility*), dan anemia hemolitik akibat obat serta kerusakan jaringan pada penolakan jaringan transplantasi hiperakut akibat interaksi dengan antibodi yang telah ada sebelumnya pada resipien.

a. Kerusakan pada eritrosit

Transfusi eritrosit kepada resipien yang mengandung antibodi terhadap eritrosit yang ditransfusikan dapat menimbulkan reaksi transfusi. Jenis reaksi tergantung pada kelas dan jumlah antibodi yang terlibat. Antibodi terhadap eritrosit sistem ABO biasanya terdiri atas antibodi kelas IgM. Antibodigolongan ini menimbulkan aglutinasi, aktivasi komplemen dan hemolisis intravaskular. Sistem golongan darah yang lain menimbulkan pembentukan antibodi kelas IgG dan pada umumnya IgG akan melapisi eritrosit kemudian menimbulkan reaksi tipe II. Hal serupa terjadi pada HDN dimana anti-D IgG yang berasal dari ibu menembus plasenta masuk ke dalam sirkulasi darah janin dan melapisi permukaan eritrosit janin kemudian mencetuskan reaksi hipersensitivitas tipe II. HDN terjadi apabila seorang ibu Rh⁻ mengandung janin Rh⁺. Sensitisasi pada ibu umumnya terjadi saat persalinan pertama, karena itu HDN umumnya tidak timbul pada bayi pertama. Baru pada kehamilan berikutnya limfosit ibu akan membentuk anti-D IgG yang dapat menembus plasenta dan mengadakan interaksi dengan faktor Rh pada permukaan eritrosit janin. Anemia hemolitik autoimun juga dapat dianggap reaksi hipersensitivitas tipe II karena eritrosit yang dilapisi auto antibodi lebih cepat dihancurkan oleh fagosit. Hal yang sama terjadi pada anemia hemolitik, agranulositosis atau purpura trombositopenia akibat obat. Pada kasus-kasus ini obat melekat pada permukaan sel bersangkutan menyusun kompleks antigen yang dapat menyulut pembentukan antibodi. Kompleks antigen-antibodi selanjutnya merangsang reaksi hipersensitivitas tipe II. Reaksi hipersensitivitas terhadap obat dapat timbul dalam berbagai bentuk. Selain reaksi tipe II, reaksi hipersensitivitas terhadap obat dapat timbul sebagai reaksi anafilaktik apabila melibatkan IgE. reaksi tipe III bila obat berinteraksi dengan protein, atau reaksi tipe IV pada obat yang digunakan topikal.

b. Kerusakan jaringan transplantasi hiperakut

Reaksi penolakan jaringan transplantasi secara hiperakut mungkin terjadi apabila resipien sebelumnya pernah terpapar pada antigen jaringan transplantasi tersebut sehingga sudah ada sensitisasi sebelumnya. Reaksi hiperakut dapat terjadi dalam waktu singkat, yaitu beberapa menit hingga 48 jam setelah tindakan transplantasi selesai. Antibodi yang terdapat dalam darah resipien dapat segera bereaksi dengan antigen yang terdapat pada permukaan jaringan transplantasi. Antibodi sistem ABO dapat terlibat dalam hal ini karena banyak sel jaringan mengandung antigen ABO. Mungkin juga antibodi yang terlibat adalah antibodi terhadap antigen MHC kelas I, bila sebelumnya resipien pernah terpapar pada jaringan transplantasi yang tidak sesuai (*incompatible*).

Reaksi ini hanya terjadi pada jaringan transplantasi yang mengalami revaskularisasi segera setelah transplantasi, misalnya transplantasi ginjal. Dalam waktu sam jam setelah revaskularisasi tampak infiltrasi neutrofil secara ekstensif dan disusul oleh kerusakan pembuluh darah glomerulus dan perdarahan. Deposit trombus terdapat dalam arteriol dan jaringan transplantasi mengalami kerusakan ireversibel. Faktor utama yang berperan dalam kerusakan jaringan adalah neutrofil dan trombosit yang berinteraksi dengan sel-sel melalui reseptor Fc, C3b dan C3d. Sel-sel itu melepaskan berbagai mediator, misalnya superoksida, enzim dan vasoactive amine, sehingga terjadi peningkatan permeabilitas kapiler dan kerusakan jaringan setempat.

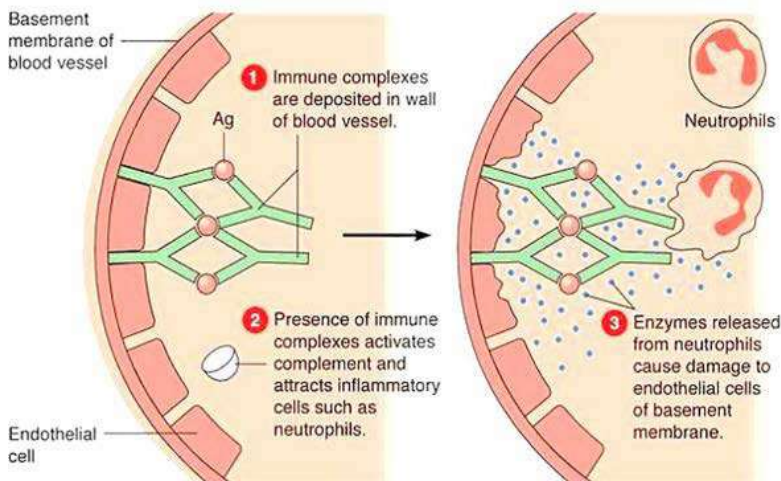
3. HIPERSENSITIVITAS TIPE III

Hipersensitivitas tipe III atau *Immune complex-mediated reaction* merupakan reaksi antibodi dengan antigen menghasilkan atau membentuk kompleks imun. Pada keadaan normal kompleks imun ini dieliminasi oleh jaringan retikuloendotelial melalui proses fagositosis oleh makrofag atau aktivasi komplemen. Namun dalam keadaan penyakit tertentu dimana kompleks imun terbentuk dalam jumlah besar dan disimpan di jaringan seperti pembuluh darah dari berbagai bagian tubuh, maka akan menimbulkan kerusakan jaringan akibat reaksi hipersensitivitas tipe III.

Faktor-faktor yang menyebabkan pembentukan kompleks imun dalam jumlah besar adalah: Akibat kombinasi infeksi kronis ringan dengan

respons antibodi yang lemah, sehingga menimbulkan pembentukan kompleks imun kronis yang dapat mengendap di berbagai jaringan.; komplikasi dari penyakit autoimun dengan pembentukan autoantibodi secara terus menerus yang berikatan dengan jaringan *self* ; kompleks imun terbentuk pada permukaan tubuh, misalnya dalam paru-paru, akibat terhirupnya antigen secara berulang kali.

Reaksi hipersensitivitas tipe III terjadi ketika kompleks imun mengaktifkan komponen C3a dan C5a dari sistem komplemen yang menyebabkan degranulasi sel mast sehingga melepaskan histamin yang meningkatkan permeabilitas pembuluh kapiler darah. Hal ini menyebabkan deposit atau pengendapan kompleks imun pada dinding pembuluh darah. C5a, C3a dan C5b67 bertindak sebagai faktor kemotik untuk menarik neutrofil ke pengendapan kompleks imun. Seperti pada mekanisme hipersensitivitas tipe II, neutrofil tidak mampu memfagositosis karena kompleks imun disimpan pada membran basal, sehingga neutrofil melepaskan enzim lisozim untuk menghancurkan kompleks imun. Enzim lisozim menyebabkan kerusakan jaringan di sekitar deposit kompleks imun (gambar 9.3).



Gambar 9.3: Respon inflamasi terhadap kompleks imun yang mengendap di jaringan pembuluh darah pada hipersensitivitas tipe III (Sumber: Janeway et al,2001)

Kelainan klinis hipersensitivitas tipe III

Manifestasi klinik akibat pembentukan kompleks imun *in vivo*, bukan saja bergantung pada jumlah absolut antigen dan antibodi, tetapi juga bergantung pada perbandingan relatif antara kadar antigen dengan antibodi. Dalam suasana antibodi berlebihan atau bila kadar antigen hanya relatif sedikit lebih tinggi dari antibodi, kompleks imun yang terbentuk cepat mengendap sehingga reaksi yang ditimbulkannya adalah kelainan setempat berupa infiltrasi masif dari sel-sel PMN, agregasi trombosit dan vasodilatasi yang kemudian menimbulkan eritema dan edema. Reaksi ini disebut reaksi Arthus. Agregasi trombosit dapat meningkatkan pelepasan vasoactive-amine atau mungkin juga menimbulkan mikrotrombus yang berakibat iskemia lokal. Dalam suasana antigen berlebihan, kompleks yang terbentuk adalah kompleks yang larut dan beredar dalam sirkulasi sehingga mungkin menimbulkan reaksi sistemik yang disebut serum sickness atau terperangkap di berbagai jaringan di seluruh tubuh dan menimbulkan reaksi inflamasi setempat seperti pada glomerulo-nefritis dan artritis.

Faktor-faktor yang berpengaruh terbentuknya kompleks imun

a. Ukuran kompleks imun

Untuk menimbulkan kerusakan atau penyakit, kompleks imun harus mempunyai ukuran yang sesuai. Kompleks imun berukuran besar biasanya dapat disingkirkan oleh hepar dalam waktu beberapa menit, tetapi kompleks imun berukuran kecil dapat beredar dalam sirkulasi untuk beberapa waktu. Ada dugaan bahwa defek genetik yang memudahkan produksi antibodi dengan afinitas rendah dapat menyebabkan pembentukan kompleks imun berukuran kecil, sehingga individu bersangkutan mudah menderita penyakit kompleks imun.

b. Kelas imunoglobulin

Pembersihan (clearance) kompleks imun juga dipengaruhi oleh kelas imunoglobulin yang membentuk kompleks. Kompleks IgG mudah melekat pada eritrosit dan dikeluarkan secara perlahan-lahan dari sirkulasi, tetapi tidak demikian halnya dengan IgA yang tidak mudah melekat pada eritrosit dan dapat disingkirkan cepat dari sirkulasi, dengan kemungkinan pengendapan dalam berbagai jaringan misalnya ginjal, paru-paru dan otak.

c. Aktivasi komplemen

Salah satu faktor penting lain yang turut menentukan manifestasi klinik adalah berfungsinya aktivasi komplemen melalui jalur klasik. Aktivasi komplemen melalui jalur klasik dapat mencegah pengendapan kompleks imun karena C3b yang terbentuk dapat menghambat pembentukan kompleks yang besar. Kompleks yang terlihat pada C3b akan melekat pada eritrosit melalui reseptor C3b, lalu dibawa ke hepar di mana kompleks itu dihancurkan oleh makrofag. Bila sistem ini terganggu, misalnya pada defisiensi komplemen, maka kompleks di atas akan membentuk kompleks yang berukuran besar dan memungkinkan ia terperangkap di berbagai jaringan atau organ. Telah diketahui bahwa kompleks imun yang dibentuk dalam suasana antigen berlebihan merupakan kompleks imun yang paling merusak apabila ia mengendap atau terperangkap dalam jaringan.

d. Permeabilitas pembuluh darah

Penyulut yang penting untuk pengendapan kompleks imun adalah peningkatan permeabilitas vaskular. Peningkatan permeabilitas vaskular dapat disebabkan oleh berbagai faktor, di antaranya oleh peningkatan pelepasan *vasoactive amine*. Semua hal yang berkaitan dengan pelepasan substansi ini harus dipertimbangkan, misalnya komplemen, mastosit, basofil dan trombosit yang dapat memberikan kontribusinya pada peningkatan permeabilitas vaskular.

e. Proses hemodinamik

Pengendapan kompleks imun paling mudah terjadi di tempat-tempat dengan tekanan darah tinggi dan ada turbulensi. Banyak kompleks imun mengendap dalam glomerulus di mana tekanan darah meningkat hingga 4 kali dan dalam dinding pencatangan arteri dan di tempat-tempat terjadinya filtrasi, seperti pada pleksus choroid di mana terdapat turbulensi.

f. Afinitas antigen pada jaringan

Tersapat beberapa jenis kompleks imun yang memilih mengendap di tempat-tempat tertentu, misalnya pada SLE sasaran pengendapan kompleks imun adalah ginjal. Pada artritis reumatoid kompleks

imun lebih suka mengendap dalam sendi dan walaupun selalu ada kompleks imun dalam sirkulasi, ia tidak mengendap di ginjal. Hal ini ditentukan oleh afinitas antigen terhadap organ tertentu.

4. HIPERSENSITIVITAS TIPE IV

Hipersensitivitas tipe IV atau *Cell-mediated, delayed hypersensitivity reaction* berbeda dengan reaksi hipersensitivitas tipe I, II dan III, karena reaksi ini tidak melibatkan antibodi tetapi melibatkan sel-sel limfosit. Pada percobaan binatang, hipersensitivitas jenis ini tidak dapat dipindahkan dari binatang yang satu kepada binatang yang lain dengan memindahkan serum, tetapi pemindahan hipersensitivitas dapat terjadi dengan memindahkan limfosit T. Limfosit adalah sel yang immunospesifik dan pada permukaannya mempunyai berbagai reseptor antigen, baik untuk antigen jaringan maupun untuk molekul-molekul kecil yang melekat pada membran sel dan kemudian bersifat sebagai antigen. Reaksi tipe IV yang juga disebut reaksi tipe lambat pada umumnya timbul lebih dari 12 jam setelah pemaparan pada antigen. Dikenal 4 jenis reaksi hipersensitivitas tipe lambat yaitu reaksi Jones-Mote, reaksi kontak, reaksi tuberkulin dan reaksi granuloma. Keempat jenis reaksi seringkali timbul secara berurutan atau tumpang tindih, sehingga seringkali reaksi yang terjadi tidak khas untuk jenis tertentu.

Kelainan klinis pada hipersensitivitas tipe IV

a. Reaksi Jones Mote

Reaksi Jones-Mote merupakan reaksi yang timbul hanya sebentar, mencapai puncaknya paling lambat setelah 24 jam dan kemudian berkurang atau menghilang. Reaksi Jones-Mote disebut juga cutaneous basophil hypersensitivity, karena menunjukkan infiltrasi basofil dalam jumlah besar di kulit. Mekanisme reaksi Jones-Mote dan manifestasi kliniknya hingga saat ini belum jelas.

b. Reaksi kontak (*contact hypersensitivity*)

Reaksi kontak ditandai dengan reaksi eksim pada tempat terjadinya kontak dengan alergen yang dapat berupa haptan seperti logam, zat warna maupun zat kimia. Haptan umumnya terlalu kecil untuk menjadi antigenik tetapi pada reaksi hipersensitivitas kontak, haptan menembus epidermis kemudian mengikat protein yang

disebut carrier protein. Hapten yang sejak lama dikenal sering menimbulkan hipersensitivitas pada hampir setiap individu adalah *dinitrochlorobenzene* (DNCB). Pengenalan oleh sel T adalah spesifik untuk konjugat *hapten-carrier* bersangkutan, dan tidak untuk masing-masing komponen.

Reaksi kontak terjadi dalam lapisan epidermis (berbeda dengan reaksi tuberkulin yang terjadi dalam lapisan dermis. Sel APC yang berperan dalam reaksi ini adalah sel Langerhans yang mengekspresikan CD1, MHC kelas II serta reseptor untuk Fe dan komplemen. Proses sensitisasi pada manusia berlangsung selama 10-14 hari. Segera setelah diabsorpsi, hapten berikatan dengan protein dan ditangkap oleh sel Langerhans yang kemudian bergerak melalui pembuluh limfe menuju bagian parakortikal kelenjar limfe. Dalam waktu 4 jam setelah pemaparan dengan DNCB, sel-sel Langerhans tampak dalam bagian parakortikal kelenjar limfe. Dalam kelenjar ini ia mempresentasikan konjugat hapten-carrier kepada limfosit $CD4^+$ yang menghasilkan populasi sel memory. Respons yang terjadi bergantung pada dosis hapten yang masuk; dosis yang sangat rendah tidak menimbulkan respons tetapi sebaliknya dosis yang melebihi dosis tertentu tidak meningkatkan respon.

Gejala pertama reaksi dapat terlihat setelah 4-8 jam dan mencapai puncaknya dalam 48-72 jam. Gejala awal menunjukkan sel-sel mononuklear sekitar kelenjar peluh, sebaceous, folikel dan pembuluh darah yang mulai menginfiltrasi epidermis. Dalam waktu 48-72 jam jumlah sel yang menginfiltrasi epidermis bertambah banyak dan terjadi edema. Sebagian besar sel yang ada adalah limfosit $CD4^+$, dengan sedikit $CD8^+$. Jumlah sel Langerhans (GDI^+) dalam epidermis bertambah dalam waktu 24-48 jam kemudian ia terlihat dalam lapisan dermis. Makrofag kemudian masuk kedalam infiltrat, demikian pula basofil dan mastosit.

Mekanisme patofisiologi yang mendasari reaksi ini telah banyak dipelajari. Pada saat sel Langerhans mempresentasikan *hapten-carrier* yang telah diproses kepada sel $CD4^+$ memory, terjadilah transduksi reseptor CD3 pada limfosit T disusun dengan pelepasan sitokin IL-2, IL-3, IFN- γ dan GM-CSF. Sel T juga mengekspresikan reseptor IL-2. Proliferasi sel T diinduksi oleh pengikatan IL-2 pada

reseptornya. IFN- γ dan TNF menginduksi sel-sel keratin dalam epidermis untuk mengekspresikan molekul adhesi intraselular (ICAM- 1) dalam waktu 24-48 jam setelah pemaparan. ICAM- 1 diperlukan untuk lokalisasi limfosit dan makrofag dalam kulit. IFN- γ merangsang sel keratin untuk mengekspresikan HLA- DR. Sel keratin yang teraktivasi ini melepaskan IL-1, IL-6 dan GM-CSF yang meningkatkan respons imun setempat. Reaksi mulai mereda setelah 48-72 jam. Penurunan reaksi diduga disebabkan pelepasan beberapa mediator, di antaranya prostaglandin E yang menghambat produksi IL-1 dan IL-2 disamping degradasi konjugat hapten-protein.

c. Reaksi tuberkulin

Seperti halnya reaksi kontak, reaksi tuberkulin juga mencapai puncaknya 48-72 jam setelah pemaparan. Reaksi ini dapat diikuti dengan reaksi yang lebih lambat yang ditandai dengan agregasi dan proliferasi makrofag membentuk granuloma yang menetap selama beberapa minggu. Ditinjau dari segi klinik jenis reaksi granuloma merupakan jenis reaksi imunologik selular yang paling patologik. Pemaparan ulang sel T memory pada kompleks antigen-MHC kelas II yang ditampilkan oleh APC merangsang sel T CD4⁺ untuk melakukan transreseptor merupakan sinyal yang diteruskan ke dalam sel sebagai instruksi untuk melakukan aktivitas. Ternyata bahwa sinyal yang sama dapat dicetuskan oleh interaksi antara antibodi terhadap kelenjar liroid dengan reseptor TSH atau interaksi antibodi tersebut dengan salah satu bagian reseptor sehingga menimbulkan rangsangan yang sama dengan yang dicetuskan oleh TSH, yaitu stimulasi sel kelenjar untuk berproliferasi dan memproduksi hormon. Karena itu reaksi semacam ini disebut *stimulatory hypersensitivity*.

5. REAKSI HIPERSENSITIVITAS BAWAAN

Selain reaksi-reaksi hipersensitivitas di atas, Roitt mengemukakan reaksi hipersensitivitas yang disebutnya innate hypersensitivity reaction. Ia menyatakan bahwa aktivasi komplemen secara berlebihan juga dapat menimbulkan kerusakan jaringan. Pada percobaan binatang terbukti bahwa endotoksin yang disuntikkan secara intravena mengaktivasi komplemen

demikian rupa hingga C3b yang terbentuk melapisi endotoksin dan kemudian melekat pada trombosit dengan cara immune-adherence. Kompleks C5,6,7 yang dibentuk kemudian merusak trombosit sehingga mengakibatkan aktivasi faktor-faktor pembekuan dan menimbulkan *disseminated intramuscular coagulation* (DIC). Hal yang sama dijumpai pada manusia, yaitu pada septikemia dengan kuman Gram-negatif atau infeksi ulang dengan virus *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) pada penderita yang telah mempunyai antibodi dengan titer tinggi.

BAB X

AUTOIMUNITAS

Penyakit autoimun adalah suatu kelainan dengan ciri ketidakmampuan sistem imun untuk membedakan sel atau jaringan tubuh sendiri (*self*) dari sel atau jaringan asing (*non-self*), sehingga jaringan tubuh sendiri dianggap antigen asing. Akibatnya timbul respon imun, baik respon selular, misalnya infiltrasi atau pengrusakan jaringan oleh limfosit T atau makrofag, maupun respon imun humoral dengan membentuk antibodi. Walaupun mekanisme efektor respon imun diatas dapat menjelaskan terjadinya penyakit autoimun, namun banyak jenis penyakit yang tidak diketahui mekanismenya.

Perlu ditekankan bahwa walaupun semua individu dapat diinduksi untuk menimbulkan respons autoreaktif, hanya sedikit diantara mereka yang menderita penyakit autoimun. Ada beberapa penjelasan yang pernah dikemukakan mengapa pada beberapa orang yang rentan reaksi autoreaktif itu berlanjut menjadi penyakit autoimun, yaitu :

1. Faktor atau substansi yang menginduksi respons autoreaktif tetap berada dalam tubuh sehingga terus menerus merangsang sel T,
2. Menyusul kerusakan jaringan, serangkaian reaksi autoreaktif dirangsang secara terus menerus melalui pelepasan antigen jaringan dan pemaparan sistem, imun pada antigen tersebut.
3. Tidak semua sel autoreaktif disingkirkan pada saat perkembangan, tetapi sebagian diantaranya dipertahankan dan dikendalikan secara ketat dalam keadaan anergi. Anergik akan terganggu apabila ada defek pada sistem pengendaliannya

Sebagian besar penyakit autoimun dikendalikan secara poligenik, namun tidak pernah ada kepastian bahwa individu dengan gen yang identik akan sama-sama menderita penyakit autoimun. Ini berarti bahwa harus ada faktor luar yang menginduksi penyakit ini.

1. ETIOLOGI AUTOIMUNITAS

Penyebab kelainan ini belum diketahui dengan pasti, namun para pakar sepakat bahwa penyebabnya merupakan multifaktor. Sebagian besar kelainan ini diinduksi oleh satu atau lebih substansi asing. Walaupun

demikian, jenis kelainan dikelompokkan dalam satu kelompok karena mempunyai berbagai aspek yang sama. Ada beberapa teori yang dianut mengenai mekanisme terjadinya penyakit ini, antara lain seperti yang dikemukakan oleh Roitt, Steinberg atau Patrick dan pakar-pakar lain seperti: teori pemaparan antigen (*sequestered antigen*), teori gangguan mekanisme homeostatik, stimulasi imunogenik, dan teori genetik.

Teori pemaparan antigen (*sequestered antigen*)

Pembentukan antigen didalam organ yang tertutup yang menyebabkan antigen itu terisolasi atau terkurung dan tidak mempunyai kesempatan mengadakan kontak dengan sistem limforetikuler. Selama antigen ini tidak terpapar pada sistem imun, tidak akan terjadi respon imun terhadapnya. Setiap peristiwa yang mengakibatkan antigen itu keluar dari organ dan terpapar pada sistem imun dapat menyulut terbentuknya autoantibodi. Untuk beberapa keadaan teori ini dapat dipakai, misalnya untuk pembentukan antibodi terhadap sperma atau antibodi terhadap lensa mata, namun beberapa penelitian membuktikan bahwa untuk keadaan lain ternyata bahwa pemaparan sistem imun terhadap estrak jaringan tertentu tidak segera menimbulkan pembentukan antibodi. Hal ini terutama berlaku bagi pengenalan antigen yang melibatkan sel T, yang menunjukkan bahwa pemaparan saja ternyata belum cukup untuk merangsang sistem imun, tetapi pemaparan itu harus disertai ekspresi antigen melalui APC serta berbagai mediator yang terlibat dalam respon imun.

Teori gangguan mekanisme homeostatik

Teori ini merupakan teori yang banyak dianut pada saat ini. Sel T dan sel B yang autoreaktif selalu ada dalam keadaan normal tetapi pada keadaan normal tubuh mempunyai mekanisme homeostatik yang melindunginya terhadap rangsangan oleh jaringan tubuh sendiri yang tidak dikehendaki (*self tolerance*)

Mekanisme *self tolerance* dalam keadaan normal adalah :

1. Penyingkiran sel autoreaktif saat berkembang
2. Penekanan respon yang tidak dikehendaki terjadi di kemudian hari.

Penyingkiran klon (clonal deletion) sel-sel autoreaktif umumnya terbatas pada klon sel yang mempunyai afinitas tinggi untuk berinteraksi dengan autoantigen. Namun mungkin saja proses penyingkiran itu sempurna sehingga sebagian kecil sel dengan afinitas tinggi terhadap autoantigen itu menetap. Kunci mekanisme ini adalah pengendalian terhadap sel T, baik sel Th (helper-inducer) maupun sel Ts yang autoreaktif tersebut diatas. Pengendalian dapat terjadi di timus (sentral) atau di parifer. Pengendalian terhadap sel-sel diatas dapat terganggu apabila sel T-penolong (helper-inducer) terganggu atau terkecoh, atau bila ada gangguan dalam pengaturan sistem pekan. Beberapa hal yang dapat mengganggu pengaturan homeostatik adalah

a. Reaksi silang dan *molecular mimicry*

Autoantigen dapat berubah apabila terjadi modifikasi struktur autoantigen, misalnya karena gangguan sintesis atau perombakan yang mengakibatkan terbentuknya epitop baru (*Neoantigen*) sehingga sel Th terpacu untuk melancarkan autoreaktivitas. Perubahan autoantigen juga dapat terjadi akibat penggabungan autoantigen dengan substansi dari luar misalnya virus, sehingga menimbulkan pengenalan asosiatif. Reaksi terjadi bukan saja terhadap virus tetapi juga terhadap autoantigen. Dalam hal ini seolah-olah autoantigen itu suatu haptan yang tidak dapat mencetuskan respons imun tanpa terikat pada carrier imunogenik. Reaksi sama dapat terjadi apabila kedalam tubuh masuk antigen yang mempunyai struktur molekul yang mirip autoantigen (*molecular mimicry*) sehingga terjadi reaksi silang. Hal ini misalnya terjadi pada demam reumatik. Antigen streptokokus diduga memiliki struktur molekul yang mirip dengan sel-sel jaringan jantung, sehingga dapat merangsang pembentukan antibodi terhadap berbagai komponen miokard dan katup jantung yang kemudian menyebabkan kerusakan pada jaringan tersebut.

b. Gangguan mekanisme pengaturan oleh jaring idiotip anti- idiotip

Telah diketahui bahwa jaringan (network) idiotip-anti idiotip turut berperan dalam mengatur sistem imun. Pada keadaan normal jaringan idiotip-anti- idiotip itu merupakan interaksi self-self dalam arti mengatur respon imun demikian rupa hingga mekanisme berfungsi secara tepat, tetapi mekanisme pengaturan itu dapat terganggu, misalnya bila ada virus. Reaksi autoimun dapat terjadi

bila epitop pada virus kebetulan menunjukkan struktur yang sama dengan idiotip pada reseptor T atau B autoreaktif. Hal ini yang sama juga dapat terjadi bila idiotip pada antibodi yang pembentukannya dirangsang oleh virus, menunjukkan struktur yang sama dengan idiotip pada sel T dan B autoreaktif, atau merupakan anti-idiotip bagi reseptor T dan B. reaksi autoimun mungkin juga terjadi bila anti virus merangsang terbentuknya anti idiotip yang bereaksi sebagai autoantibodi terhadap reseptor virus yang terdapat pada permukaan sel.

Virus yang menginfeksi sel yang memproduksi hormon dapat menyulut pembentukan anti hormon yang dapat merusak sel bersangkutan. Dia lain pihak anti hormon dapat menyulut pembentukan anti-idiotip yang dapat merangsang reaksi sitotoksik yang ditujukan terhadap sel-sel yang memiliki reseptor hormon tersebut. Dengan demikian dapat dijelaskan bagaimana virus dapat menyelut pembentukan anti-idiotip yang bereaksi silang dengan jaringan normal, sehingga menimbulkan penyakit autoimun. Mungkin pula molecular mimicry yang diuraikan diatas turut berperan bersama-sama dengan idiotip dan menghasilkan reaksi autoimun.

c. Kesalahan ekspresi MHC kelas II

Pada beberapa keadaan, autoantigen leluasa terpapar pada limfosit dalam sirkulasi. Walaupun demikian, seperti telah disebut diatas, ternyata pemaparan saja belum cukup untuk menimbulkan reaksi, tetapi pemaparan itu harus disertai penampilan antigen melalui MHC kelas II. Tanpa ditampilkan melalui MHC kelas II, autoantigen itu tetap tidak dapat dideteksi oleh limfosit sehingga sistem imun tetap tenang (*immunologically silent*). Dalam keadaan normal autoreaktifitas yang potensial inidapat dicegah karena distribusi MHC kelas II hanya terbatas pada beberapa jenis sel, misalnya makrofag, sel B dan sel T, namun ekspresi antigen MHC kelas II ini dapat diinduksi oleh berbagai faktor. Salah satu diantaranya adalah infeksi virus. Apabila oleh salah satu sebab MHC kelas II diekspresikan di permukaan, maka autoantigen menjadi potensial untuk merangsang autoimunitas. Dalam berbagai percobaan terbukti bahwa sel kelenjar tiroid dalam biakan jaringan dapat

dirangsang untuk menampilkan HLA-DR pada permukaan sel. Percobaan lain menunjukkan bahwa sel kelenjar tiroid pada penderita tirotoksikosis Grave's dapat bereaksi dengan anti HLA-DR, yang merupakan bukti bahwa pada penyakit ini HLA-DR ditampilkan pada permukaan sel

d. Kegagalan mekanisme pengaturan sistem penekanan

Pada dasarnya semua peristiwa yang menimbulkan defek pada sistem penekanan dapat menimbulkan gangguan pada mekanisme homeostatik. Kelainan pada sel T-supresor baik yang nonspesifik maupun spesifik terhadap antigen atau yang spesifik terhadap idiotip dapat merangsang sel T-helper untuk bereaksi terhadap self. Rangsangan juga menyebabkan sel T-helper kurang peka terhadap stimulasi penekanan

Stimulasi imunogenik

Beberapa jenis mitogen dikenal sebagai aktivator poliklonal karena dapat merangsang sel B secara nonselektif. Karena itu stimulasi ini disebut juga stimulasi nonimunogenik. Berbagai produk yang berasal dari mikroba misalnya lipopolisakarida, enzim proteolitik demikian pula berbagai jenis virus termasuk virus Epstein Barr (EBV) ternyata dapat merangsang limfosit untuk membentuk antibodi poliklonal secara langsung tanpa memerlukan bantuan sel T penolong. Stimulasi ini terjadi oleh interaksi langsung dengan sel B atau dengan cara menginduksi sel T atau makrofag untuk mensekresi faktor-faktor nonspesifik sehingga B terangsang untuk membentuk autoantibodi. Autoantibodi yang dibentuk pada proses ini umumnya terdiri atas IgM, dan biasanya menghilang setelah mikroba atau produk mikroba penyebab pembentukan antibodi tersebut disingkirkan.

Teori genetik

Bahwa faktor genetik turut berperan dan memudahkan terjadinya penyakit autoimun di dukung oleh hasil berbagai penelitian. Penyakit autoimun cenderung dijumpai pada sejumlah anggota keluarga tertentu. Tirotoksikosis lebih sering dijumpai pada kembar identik dibanding kembar non-identik. Walaupun tidak ada faktor genetik tunggal yang bertanggungjawab terhadap terjadinya autoimunitas, faktor genetik utama yang berkaitan dengan penyakit autoimun adalah MHC kelas II.

Telah terbukti bahwa ada korelasi yang kuat antara beberapa jenis penyakit autoimun dengan spesifitas HLA tertentu misalnya : HLA-DR3 dengan penyakit Addison's HLA-DR4 dengan artritis reumatoid

2. PATOGENESIS PENYAKIT AUTOIMUN

Berdasarkan uraian diatas tampak bahwa sebab terjadinya respons autoimun bermacam-macam. Walaupun belum ada bukti-bukti yang memastikan patogenesis penyakit autoimun, tetapi diduga kerusakan jaringan terjadi dengan beberapa mekanisme. Pada hekekatnya ketiga mekanisme yang diuraikan di bawah bekerja sama untuk menimbulkan keadaan patologik:

1. Kerusakan akibat destruksi sel

Kerusakan jaringan disebabkan reaksi autoantibodi dengan struktur permukaan sel, baik yang utuh maupun yang telah berubah atau mengalami modifikasi. Destruksi biasanya terjadi bila ada komplemen seperti yang terjadi pada anemia hemolitik autoimun, atau mungkin juga melalui sitotoksitas selular dengan bantuan antibodi (antibody dependen cell mediated cytotoxicity/ADCC), seperti yang terjadi pada tiroiditis hashimoto. Kadang-kadang autoantibodi terhadap reseptor sel tertentu merangsang atau menghambat fungsi sel tanpa merusaknya, misalnya autoantibodi pada tirotokikosis Grave's yang menimbulkan rangsangan pada kelenjar sehingga terjadi hipertiroid, atau yang menimbulkan hambatan mitotik dan mengakibatkan atrofi kelenjar

2. Kerusakan akibat pembentukan kompleks imun

Kerusakan jaringan diawali dengan pembentukan kompleks yaitu kompleks autoantibodi-autoantigen yang kemudian menyulut aktivitas komplemen, granulosit dan monosit. Selanjutnya proses ini menyebabkan kerusakan jaringan sistemik seperti pada SLE maupun lokal seperti pembentukan arthus pada reumatoid

3. Kerusakan akibat reaksi imunologik seluler

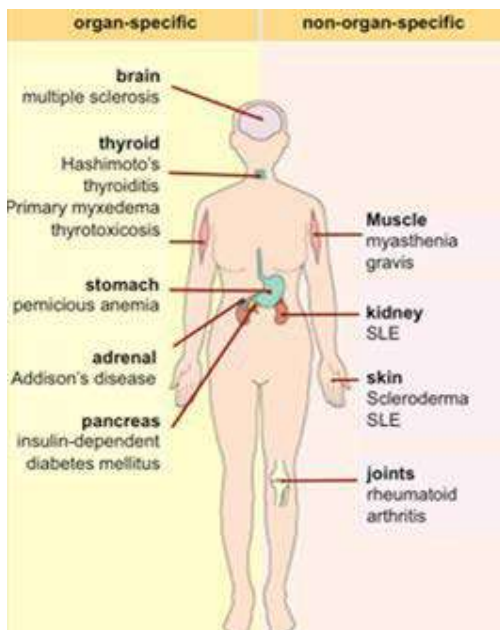
Kerusakan jaringan terjadi karena sel T sitotoksik yang tersensitisasi merusak sel atau jaringan secara langsung atau melalui produksi limfokin oleh sel T yang menyulut respons inflamasi

3. SPEKTRUM PENYAKIT AUTOIMUN

Penyakit autoimun dapat dianggap sebagai golongan penyakit yang kalau disusun berurutan membentuk spektrum. Pada ujung spektrum yang satu terdapat penyakit autoimun yang spesifik organ (*organ specific*), misalnya tiroiditis Hashimoto, myxedema primer, anemia pernisirosa. Pada ujung spektrum yang lain terdapat penyakit autoimun yang tidak dispesifikasikan organ, misalnya SLE, sklerodem, dermatomiosifik artritis reumatoid. Ditengah-tengah adalah golongan penyakit yang kerusakanannya cenderung spesifik organ tertentu tetapi autoantibodi yang dibentuk tidak spesifik organ tersebut, misalnya anemia hemolitik autoimun, *idiopathic thrombocytopenic purpura* (ITP), sirosis bilier primer. Pada umumnya ada kecenderungan seseorang menderita lebih dari satu jenis penyakit autoimun, dan biasanya penyakit-penyakit itu terdapat dalam spektrum yang sama, misalnya SLE sering disertai artritis reumatoid. Bahkan seringkali terjadi tumpang tindih antara hasil pemeriksaan serologis, misalnya pada penderita tiroiditis dengan antibodi terhadap kelenjar tiroid sering dijumpai antibodi terhadap perietal lambung. Hal ini bukan merupakan reaksi silang karena antibodi terhadap tiroid tidak akan bereaksi dengan sel-sel parietal lambung demikian pula sebaliknya antibodi terhadap sel parietal tidak dapat bereaksi dengan sel-sel kelenjar tiroid.

Penyakit autoimun organ spesifik

Beberapa contoh penyakit autoimun yang sering dijumpai dari golongan spesifik organ, adalah yang termasuk penyakit autoimun endokrin. Diduga autoimunitas diawali dengan proses inflamasi (mungkin akibat infeksi) dalam kelenjar endokrin. Sel-sel inflamasi menghasilkan interferon dan sitokin lain yang menginduksi ekspresi MHC kelas II pada permukaan sel endokrin. Kesalahan dalam ekspresi MHC kelas II atau pengenalan kompleks MHC antigen oleh sel-sel sistem imun secara tidak tepat mengakibatkan autoantigen dianggap sebagai asing. Sel endokrin berfungsi sebagai APC bagi protein selnya sendiri yang dikenal dengan sel T dan sel B autoreaktif yang mengakibatkan destruksi sel-sel sistem imun. Mekanisme lain yang juga mungkin terjadi adalah interaksi idiotip anti-idiotip seperti uraian diatas.



Gambar 10.1: Penyakit Autoimun organ spesifik dan non-organspesifik (Sumber: Delves et al, 2017)

Penyakit autoimun organ spesifik

Beberapa contoh penyakit autoimun yang sering dijumpai dari golongan spesifik organ, adalah yang termasuk penyakit autoimun endokrin. Diduga autoimunitas diawali dengan proses inflamasi (mungkin akibat infeksi) dalam kelenjar endokrin. Sel-sel inflamasi menghasilkan interferon dan sitokin lain yang menginduksi ekspresi MHC kelas II pada permukaan sel endokrin. Kesalahan dalam ekspresi MHC kelas II atau pengenalan kompleks MHC antigen oleh sel-sel sistem imun secara tidak tepat mengakibatkan autoantigen dianggap sebagai asing. Sel endokrin berfungsi sebagai APC bagi protein selnya sendiri yang dikenal dengan sel T dan sel B autoreaktif yang mengakibatkan destruksi sel-sel sistem imun. Mekanisme lain yang juga mungkin terjadi adalah interaksi idiotip anti-idiotip seperti uraikan diatas Adanya autoantibodi spesifik organ tertentu digunakan sebagai parameter untuk menunjang diagnosis. Dari berbagai jenis penyakit autoimun spesifik organ, diantaranya adalah: tiroiditis Hashimoto, tirotoksis Grave's, dan sindroma mixedema primer (tiroiditis atrofik.)

Tiroiditis Hashimoto

Gambaran klinik tiroiditis Hashimoto bermacam-macam; mungkin di jumpai pembesaran kelenjar dan kelainan fungsi. Sebagian besar penderita menunjukkan eutiroid, tetapi dapat juga menunjukkan hipotiroid atau hipertiroid (Hashitoksikosis). Pada penyakit ini dijumpai berbagai jenis autoantiroksin maupun antibodi terhadap kompleks koloid non-tiroglobulin

Anti-tiroglobulin dengan titer 1/10 di jumpai pada sekitar 60% penderita, sedangkan anti-mikrosom dengan titer 1/10 dijumpai pada 94% penderita. Titer yang sangat tinggi, misalnya 1/1280 untuk anti-tiroglobulin dan 1/6400 untuk anti-mikrosom jarang di jumpai pada penyakit lain selain tiroiditis hashimoto atau tirotiksikosis Grave. Disamping itu terdapat infiltrasi limfosit, makrotag dan sel plasma dalam kelenjar bahkan sering kali infiltrasi itu mendesakhampir seluruh struktur jaringan kelenjar, dan sensitisasi terhadap antigen tiroid.

Walaupun autoantibodi tampaknya mempunyai peran penting dalam menimbulkan kelainan, ternyata bahwa respons imun selularlah yang terutama menimbulkan keadaan patologik. Telah dibuktikan bahwa pada keadaan ini terjadi peningkatan aktivitas sel T sitotoksik dan produksi limfokin oleh limfosit T. besar kemungkinan bahwa autoantibodi dibentuk karena adanya kerusakan sel akibat respons imun selular. Tetapi limfosit T sendiri tidak bersifat sitotoksik terhadap sel kelenjar tiroid; karena itu diduga bahwa disini berperan sitotoksitas dengan bantuan antibodi (ADCC). Antibodi atau kompleks autoantigen melekat pada sel folikular dan sel itu selanjutnya dirusakoleh sel K yang mempunyai reseptor untuk fragmen Fc antibody.

Tirotoksis Grave's

Penyakit grave's yang juga dikenal sebagai toxic goiter atau *exophthalmic goiter* timbul sebagai akibat produksi antibodi yang merangsang tiroid. Ciri penting dari penyakit ini adalah adanya antibodi terhadap antigen tiroid yang merangsang fungsi tiroid dan berikatan dengan reseptor TSH; terdapat ekspresi MHC kelas II pada permukaan thyroid dan tanpa oftalmopati dan dermopati (LATS) atau *thyroid stimulating antibody* (TSAb). Antibodi ini dapat bereaksi dengan reseptor TSH yang terdapat pada permukaan kelenjar tiroid. Interaksi antara TSAb dengan reseptor itu menyebabkan aktivitas

yang sama seperti aktivitas yang dihasilkan oleh rangsangan TSH, yaitu produksi hormon tiroid melalui sistem adenylase. Diduga TSAb berikatan dengan salah satu bagian reseptor TSH atau molekul yang terdapat pada reseptor. Reaksinya analog dengan stimulasi limfosit; limfosit B dengan reseptor imunoglobulin apabila ada induksi pada reseptor tersebut oleh antigen maupun oleh anti – imunoglobulin. Reaksi ini disebut juga reaksi hipersensitivitas tipe V. Penelitian Elvira tahun 2021, pada pasien penyakit Grave's dengan kadar autoantibodi yang meningkat, berhubungan dengan gangguan toleransi autoantigen spesifik tiroid dan tingginya kadar IL-17 dan TGF- β dibanding kontrol normal. hipertiroidi yang berasal dari Ibu itu telah menghilang karena katabolisme. Ada dugaan bahwa pembesaran kelenjar tiroid pada penyakit Grave's disebabkan reaksi antar antibodi dengan reseptor pertumbuhan (*growth receptor*). Hal ini menyebabkan sel kelenjar berproliferasi yang dapat dinyatakan dengan hiperaktivitas metabolik

Tabel 9.1: Autoantibodi terhadap jaringan pada penyakit autoimun organ spesifik dan non-organ spesifik

PENYAKIT	JARINGAN	ANTIBODI THDP
ORGAN SPESIFIK		
THYROIDITIS HASHIMOTO	TIROID	TIROGLOBULIN
THYROTOXICOSIS / GRAVES	TIROID	RESEPTOR TSH
ANEMIA PERNISIOSA	SEL PARIETAL GASTER	SEL PARIETAL, FC INTRINSIK, FC INTRINSIK B12
ADDISON	KEL. ADRENAL	SEL ADRENAL
IDDM / JUVENILE DM	PANGKREAS	PL2 LANGERHANS
MYASTENIA GRAVIS	OTOT	ASETILCHOLIN
AIHA	ERITROSIT	ERITROSIT
ITP	TROMBOSIT	TROMBOSIT
NON ORGAN SPESIFIK		
SIROSIS BILIER PRIMER	HEPAR	ANTIGEN MITOKHONDRIA
SINDROMA GOOD PASTEUR	PULMO, GINJAL	MEMBRANA BASALIS
SJOGREN'S SYNDR	KEL. LAKRIMAL, SALIVA	MITOKHONDRIA, IgG
ARTRITIS REUMATOID	SENDI	IgG, ANTIGEN NUKLEAR
SLE	GINJAL, KULIT, OTAK, PULMO	ANTIGEN NUKLEAR, MIKROSOM, IgG DLL

Sindroma mixedema primer (Tiroiditis Atrofik)

Sebaliknya dari tirotoksikosis Grave's serum penderita mixedema primer mengandung antibodi yang mampu menghambat aktivitas mitogenik TSH, sehingga pertumbuhan dan fungsi tiroid terganggu. Telah diketahui bahwa dalam serum orang normal terdapat sejenis

imunoglobulin *thyroid growth immunoglobulin* (TGI). yang mampu merangsang proliferasi kelenjar tiroid Beberapa peneliti dapat menunjukkan bahwa dalam serum penderita penyakit tiroid atrofik dapat di jumpai anti-TBI yang menghambat aktivitas TGI

Dari uraian tampak bahwa ada perbedaan yang jelas antara respons autoimun pada kelainan tiroid satu dengan yang lain, mulai respons imun yang menyebabkan kerusakan sel, stimulasi metabolik, peningkatan pertumbuhan atau hambatan mitotik. Dengan aneka ragam kombinasi respons imun itu dapat menimbulkan berbagai bentuk kelainan tiroid. Respons yang melibatkan antigen tiroglobulin dan mikrosom menyebabkan kerusakan jaringan, sedangkan respons yang lain dapat merangsang atau menghambat aktivitas metabolik atau pembelahan sel tanpa merusaknya. Hashitoksikosis merupakan kombinasi antara tiroiditis Hashimoto dengan tirotoksikosis

Dinagnosis laboratorium penyakit tiroid

Walaupun respons autoimun dapat terjadi humoral maupun selular, tetapi pada saat ini respons imunologik humoral mempunyai arti lebih penting untuk diagnosis laboratorium. Pada umumnya pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi antibodi dilakukan dengan cara aglutinasi, *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA), imunofluorensi atau *radioimmunoassay*

Penyakit autoimun non-organ spesifik

Golongan penyakit autoimun yang tidak spesifik organ dan paling sering dijumpai adalah systemic lupus erythematosus (SLE) dan artritis reumatoid.

***Systemic lupus erythematosus* (SLE)**

Systemic lupus erythematosus adalah penyakit autoimun sistemik dengan peradangan multiorgan seperti persendian, kulit, otak, paru-paru, ginjal, dan pembuluh darah, ditandai dengan produksi autoantibodi terhadap asam nukleat dan protein pengikatnya, yang mencerminkan hilangnya toleransi terhadap *self*. Hilangnya toleransi dengan disregulasi imun berkaitan dengan faktor genetik, dan lingkungan. Penyebab SLE belum jelas, namun berbagai faktor seperti faktor genetika bersama

dengan faktor lingkungan terbukti berperan pada kejadian penyakit ini. Penelitian pada kembar identik, jika salahsatu menderita SLE, 24% yang lain dapat menderita kelainan yang sama yang. Hormon seks wanita, sinar matahari, merokok, kekurangan vitamin D, dan infeksi tertentu juga diyakini meningkatkan risiko SLE.

Pada penderita yang secara genetik menunjukkan predisposisi untuk SLE dapat di jumpai gangguan sistem regulasi sel T dan fungsi sel B, yang dapat diinduksi oleh berbagai hal. Gejala awal yang menetap adalah adanya anergi terhadap antigen yang umum (*recall antigen*). Diduga hal ini timbul akibat adanya inti limfosit T yang menyebabkan limfopenia dan kepekaan terhadap infeksi oportunistik. Defisiensi sel T penekan merupakan gangguan imunitas selular yang paling menonjol. Sebaliknya sel B menjadi hiperaktif karena tiadanya pengendalian oleh sel T penekan, atau aktivitas berlebihan melalui pembentukan *B-cell-growth- faktor* (BCGF).

Respon imun bawaan yang menyimpang berperan penting dalam patogenesis SLE, dimana cedera jaringan melalui pelepasan sitokin inflamasi serta aktivasi sel T dan B autoreaktif yang menyimpang, dengan yang terakhir menyebabkan produksi autoantibodi. Asam nukleat autoantigenik dan protein pengikatnya diperlukan untuk aktivasi spesifik antigen *self* dari limfosit autoreaktif. Autoantigen yang berikatan dengan autoantibodi secara langsung dapat mengaktivasi sel imun bawaan melalui penyerapan kompleks yang dimediasi reseptor Fc.

Hilangnya toleransi sel B pada SLE, menyebabkan produksi ANA oleh sel plasma. Lebih dari 90% pasien SLE mengalami peningkatan titer serum ANA, rata-rata 2-3 tahun sebelum onset klinis SLE, dan 30-70% pasien SLE mengalami penyakit ginjal karena akumulasi kompleks imun di glomerulus. Kompleks imun mengaktivasi jalur komplemen alternatif dan perekrutan makrofag proinflamasi dan sel dendritik ke glomeruli melalui sinyal kemotaktik yang meningkatkan produksi sitokin inflamasi dan mengaktifkan subset sel T autoreaktif melalui presentasi antigen dan kostimulasi.

Sel T helper CD4⁺ memainkan beberapa peran kunci dalam patogenesis SLE. Sel T helper 1 (Th1) bertanggung jawab untuk produksi sitokin pro-inflamasi, seperti interferon- γ (IFN- γ), yang merangsang sel dendritik dan myeloid untuk memproduksi IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α , dan BAFF yang menyebabkan lingkaran pro-inflamasi secara terus-meneru. Sel Th2

menghasilkan sitokin IL-4 dan IL-5 yang menginduksi pergantian kelas isotipe antibodi menjadi autoantibodi patogen dengan afinitas tinggi. Sel Th17 juga menginduksi sel B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma sel plasma yang memproduksi autoantibodi patogen dan hiperaktivasi sel myeloid yang mendorong inflamasi sistemik. Sel B dapat mengaktifkan sel T autoreaktif melalui presentasi antigen dan kostimulasi dan menghasilkan sitokin termasuk IL-6, suatu sitokin pro-inflamasi yang mampu memicu inflamasi dengan menghambat pembentukan sel T regulator penekan autoimun (Treg). Penelitian Elvira dkk pada tahun 2020, mendapatkan bahwa terdapat korelasi positif antara sitokin pro-inflamasi IL-17 dan sitokin anti-inflamasi IL-10 pada penderita SLE peningkatan IL-10 pada penderita SLE aktif.

Manifestasi klinis SLE umumnya terjadi pada berbagai organ dan jaringan di seluruh tubuh dan terutama di tandai dengan vaskulitis sistemik yang tidak diketahui sebabnya. Karena faktor etiologi belum diketahui pasti, maka diagnosis penyakit ditegakkan berdasarkan adanya sejumlah gejala klinik dan data laboratorium. Untuk membakukan cara penentuan diagnosis, American Rheumatism association, yaitu bahwa diagnosis SLE dipastikan apabila di jumpai sedikitnya 4 kriteria dari daftar kriteria diagnostik

Diagnosis laboratorium SLE

Uji serologik yang bermakna untuk diagnosis SLE adalah :

1. Penentuan anti nuclear antibody (ANA)

Pada penderita dapat dijumpai hasil uji ANA positif, namun hasil ANA positif tidak spesifik untuk SLE karena ANA positif dapat pula di jumpai pada penyakit autoimun lain. Walaupun demikian, ANA positif dengan titer tinggi merupakan indikasi untuk SLE, dan pada penderita dengan titer ANA tinggi harus dilakukan pemeriksaan lanjutan

2. Penentuan antibodi terhadap double stranded DNA (a-ds DNA)

Hasil uji a-ds DNA positif spesifik untuk SLE, tetapi cara pengujian ini tidak terlalu sensitif karena sekitar 20 % penderita SLE aktif mungkin tidak menunjukkan a-ds DNA. Peningkatan titer a-dsDNA sesuai dengan progresivitas SLE

3. Penentuan antibodi terhadap extractable nuclear antigen(ENA)

Komponen protein nukleus yang tidak tergolong histone dikenal sebagai ENA. E extractable nuclear antigen yang terdiri dari berbagai jenis antigen mempunyai makna klinik karena dapat membedakan penyakit reumatoid yang satu dari yang lain. Antibodi terhadap ENA menunjukkan pola (speckled) bercak pada pemeriksaan imunofluoresensi, tetapi frekuensi hasil positif berbeda-beda tergantung substrat yang digunakan. Beberapa macam ENA yang dikenal adalah antigen SM (SM adalah Inisial nama penderita pertama yang menampilkan antigen ini), antigen nuclear ribonucleoprotein (NRNP) dan antigen SS- B. antibodi terhadap SM, apabila ada, sangat spesifik untuk SLE, tetapi sayang sekali hanya 25% penderita SLE menunjukkan antibodi ini. Antibodi terhadap NRNP dijumpai pada 40% penderita anti-NRNP tidak membentuk anti -DNA dan mempunyai prognosis baik

Artritis Reumatoid

Artritis reumatoid atau Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun kronis, kompleks, dan heterogen, ditandai Hal ini ditandai dengan adanya inflamasi yang berlangsung lama pada sendi diarthrodial, mengakibatkan poliartritis simetris dan hipertrofi membran sinovial dengan kerusakan sendi yang progresif, destruksi tulang dan kartilago serta deformitas. Kompromi autoimun bersifat sistemik, menyebabkan manifestasi ekstra-artikular. Komorbiditas sering terjadi, oleh karena itu, kecacatan, gangguan kualitas hidup, dan kematian dini lebih tinggi dari pada populasi umum. Faktor genetik human lymphocyte antigen class II (HLA-II) berperan pada patogenesis penyakit ini. Prediksi risiko RA adalah salah satu tantangan utama pengobatan secara individual, dan menggunakan interaksi gen-lingkungan, pengukuran sitokin, dan deteksi autoantibodi.

Kelainan sendi yang dijumpai pada artritis reumatoid terjadi akibat pertumbuhan sel-sel sinovial yang merusak tulang dan tulang rawan. Membran sinovial menjadi hiperselular karena akumulasi sejumlah besar limfosit dalam berbagai stadium aktivitas, sel plasma dan makrofag. Semua sel imun menunjukkan aktivitas yang tinggi dan interaksi antara sel-sel tersebut menyebabkan pembentukan

imunoglobulin dan faktor reumatoid. Interaksi antara faktor reumatoid dengan Fc-IgG dan C1q membentuk kompleks, yang bila terdapat dalam sendi akan mengawali terjadinya reaksi arthus. Sel-sel polimorfonuklear akan melepaskan enzim lisozom, termasuk proteinase dan kolagenase yang dapat merusak tulang rawan sendi. Kompleks itu juga akan merangsang sel-sel sinovial yang mirip makrofag untuk melakukan fagositosis. Sebaliknya makrofag merangsang limfosit T untuk melepaskan berbagai limfokin, salah satu diantaranya adalah fibroblast tik yang menarik granulosit ke tempat terjadinya kerusakan. Makrofag yang teraktivasi melepaskan berbagai mediator di antaranya plasminogen, interleukin-1 dan prostaglandin E2 (PGE2) yang dapat mengaktivasi osteoklas sehingga terjadi resorpsi tulang dan mengakibatkan penyakit lebih parah.

Proses inflamasi kronis pada sinovium menyebabkan hiperplasia yang membentuk panus, dan peningkatan aktivitas osteoklastogenik. Peradangan kronis ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear terutama termasuk limfosit, monosit/makrofag, dan sel dendritik. Membran sinovial berkembang menjadi organ limfoid sekunder, dimana pada germinal diproduksi faktor reumatoid dan autoantibodi. Akibatnya terjadi peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi dan kemokin, yang berperan pada perekrutan sel baru dan kerusakan sendi yang progresif. Penelitian Darwin tahun 2004 yang dilakukan pada hewan coba artritis reumatoid mendapatkan bahwa molekul adesi ICAM, VICAM dan selektin-L meningkat pada fase inisiasi, fase aktif dan fase kronik dari RA. Sitokin pro-inflamasi TNF- α semua fase dari RA, dan IL-1 meningkat paling tinggi pada fase aktif. Hal ini mengindikasikan bahwa molekul adesi dan sitokin pro-inflamasi berperan pada patogenesis RA terutama pada fase aktif.

Proses perusakan kartilago secara langsung dapat terjadi karena peningkatan aktivitas matrix metaloproteinase (MMPs), yang dihasilkan oleh fibroblas dan subpopulasi seluler lainnya pada permukaan pannus-kartilago. Sel-sel dalam infiltrat inflamasi, terutama sel T, mengaktifkan proses osteoklastogenesis yang mengarah pada peningkatan proses resorptif tulang yang menyebabkan osteopenia juxta-artikular dan munculnya erosi.

Diagnosis laboratorium artritis reumatoid

Terdapat beberapa cara uji laboratorium yang sering digunakan untuk menunjang diagnosis artritis reumatoid, beberapa diantaranya adalah:

1. Penetapan faktor reumatoid

Ciri utama yang menentukan artritis reumatoid adalah adanya antiglobulin yang disebut faktor reumatoid, yaitu suatu autoantibodi terhadap fragmen Fc dari IgG. Sebagian besar faktor reumatoid terdiri atas molekul IgM yang dapat dideteksi dengan cara aglutinasi lateks. Mungkin juga faktor reumatoid terdiri atas molekul IgG yang tidak dapat dideteksi dengan cara aglutinasi, sehingga dianggap seronegatif, tetapi dapat dideteksi dengan cara yang lebih sensitif misalnya dengan cara RIA. Hasil negatif palsu mungkin dijumpai bila binding sites IgM terhalang (blocked) sehingga reaksi faktor reumatoid IgM dengan IgG membentuk kompleks yang larut dan tidak menimbulkan aglutinasi. Namun, kasus yang benar-benar seronegatif juga ada, yaitu bila artritis reumatoid terjadi agamaglobulinemia.

Terbentuknya anti-G diduga merupakan akibat autosensitisasi IgG. Anti-imunoglobulin atau faktor reumatoid diproduksi sebagai reaksi terhadap IgG yang mengalami perubahan konfigurasi. Perubahan konfigurasi atau struktur IgG telah terbukti disebabkan glikosilasi abnormal pada fragmen Fc dari IgG. Akibat perubahan struktur pada fragmen Fc ini maka fragment Fc dan IgG dianggap asing sehingga pembentukan anti IgG.

2. Penetapan Antibodi antinuklear

Antibodi antinuklear (ANA) seperti yang dijumpai pada SLE juga dapat di jumpai pada artritis reumatoid. Sebab terbentuknya ANA belum diketahui pasti, namun beberapa hipotesis menyatakan bahwa pembentukan ANA disebabkan limfosit B yang hipotesis dan aktivasi klon yang reutoreaktif baik karena gangguan limfosit Ts, maupun stimulasi poliklonal terhadap sel B oleh mikroba atau virus. Akhir- akhir ini terungkap bahwa dalam serum penderita dapat di jumpai suatu antibodi yang ditujukan terhadap antigen nukleus limfosit yang terinfeksi dengan virus Epstein-Barr. Antibodi ini bereaksi dengan nukleus limfosit normal

BAB XI

REAKSI PENOLAKAN JARINGAN TRANSPLANTASI

Transplantasi adalah tindakan mentransfer sel, jaringan, atau organ dari satu tempat ke tempat lain, biasanya antara individu yang berbeda. Transplantasi diawali oleh Daedalus yang melarikan diri dari penjara di Crete dengan melakukan transplantasi dengan sayap burung agar dapat terbang. Ia berhasil melakukan transplantasi xenograft sehingga dapat terbang dan mendarat di Yunani. Tetapi anaknya Icarus gagal dengan transplantasinya, karena perlekatan transplantnya meleleh akibat temperatur. Keadaan ini dicatat sebagai kasus pertama dari reaksi penolakan transplantasi hiperakut. Hal yang berbeda adalah riwayat Mary pada zaman Bizantium yang mengalami kerusakan lengannya, kemudian dilakukan perbaikan secara anatomis dan fisiologi. Keberhasilan perbaikan ini bukan hanya oleh karena keahlian operator saja, akan tetapi karena jaringan yang dipakai adalah jaringan sendiri atau autograft.

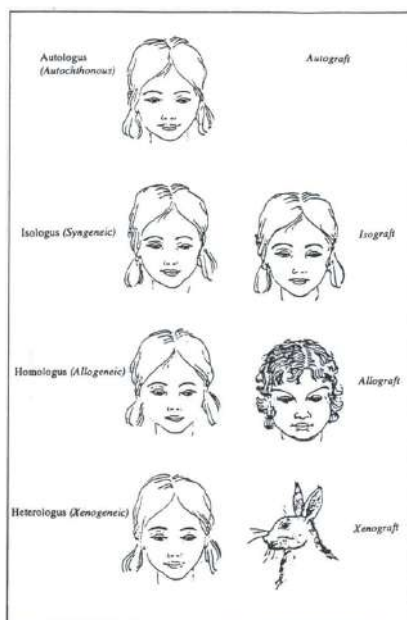
Transplantasi organ atau jaringan merupakan tindakan klinik sangat penting yang bertujuan mengganti fungsi organ atau jaringan yang rusak karena proses patologis yang ireversibel seperti kerusakan ginjal, hati, jantung, paru-paru, atau pankreas). dari donor. Namun, sistem imun menjadi penghalang untuk transplantasi karena sistem imun memiliki mekanisme yang rumit dan efektif untuk menolak agen asing.

Transplantasi yang dilakukan antar manusia dilakukan pada tahun 1950 an, yaitu transplantasi ginjal dari donor manusia pada resipien manusia lain. Transplantasi pada spesies yang sama tapi genetik berbeda ini merupakan transplantasi alograft dan dari eksperimen ini diketahui bahwa kegagalan transplantasi merupakan penolakan atau rejeksi dari transplantasi yang dapat dikontrol dengan menekan aktifitas sistem imun mempergunakan obat-obatan yang bersifat immunosupresif. Pada transplantasi yang dilakukan antara subjek yang identik secara genetik seperti pada orang kembar monozigot yang disebut syngraft, tidak terjadi penolakan atau rejeksi organ transplantasi.

Walaupun mekanisme reaksi penolakan jaringan transplantasi yang pasti belum diketahui, banyak kemajuan telah dicapai dalam khususnya identifikasi berbagai jenis antigen yang diduga bertanggung jawab dalam mengawali respon aloreaktif, disamping menentukan berbagai

strategi untuk mencegah dan mengendalikan reaksi penolakan jaringan merupakan reaksi imunologik, dan dasar imunologik penolakan ini di buktikan dengan percobaan binatang. Sellimfoid berperan dalam proses penolakan, dibuktikan dengan adanya akumulasi sel-sel mononukler dalam jaringan transplan ditolak. Invasi PMN dan limfosit termasuk sel plasma terlihat pada jaringan segera setelah tranplantasi, sedangkan trombosis dan destruksi jaringan dapat dilihat dalam waktu 3-4 hari. Di lain pihak, jaringan tranplantasi mampu mengaktivasi semua unsur yang terlihat dalam pengaturan respons imun.

1. NOMENKLATUR TRANSPLANTASI



Gambar 11.1 : Jenis-jenis transplantasi

Transplantasi jaringan dari satu bagian tubuh ke bagian lain pada orang yang sama (autologus) merupakan transplantasi autograft. Organ atau jaringan yang ditransplantasikan bukan jaringan yang dianggap asing, karena itu tidak menimbulkan reaksi penolakan. Jaringan dari donor yang secara genetik identik dengan resipien (syngeneic), seperti pada kembar identik atau binatang yang dibiakkan dilaboratorium

merupakan transplantasi isograft. Organ atau jaringan transplant tidak mengekspresikan antigen asing pada permukaannya yang dapat membangkitkan respons imun pada resipien, sehingga tidak ditolak. Di lain pihak, organ atau jaringan yang berasal dari spesies yang sama tapi genetik berbeda (allograft), merupakan transplantasi allogeneic yang dapat mengekspresikan alloantigen yang dianggap asing oleh resipien sehingga bila tidak diberikan imunosupresi dapat menimbulkan reaksi penolakan. Organ atau jaringan yang berasal dari spesies yang berbeda (xenograft) adalah transplantasi xenogeneic, yang menyebabkan penolakan transplant dengan sangat cepat (*hyperacute graft rejection*), proses penolakan dapat terjadi baik melalui interaksi dengan IgM yang secara alamiah ada dalam darah resipien maupun melalui respons imun selular yang berlangsung cepat (gambar 11.1).

Berbagai kendala dalam melaksanakan transplantasi terutama disebabkan ketidakcocokan donor dengan resipien secara genetik. Hal yang perlu dipertimbangkan pada reaksi penolakan jaringan adalah kemungkinan bahwa jaringan transplan mempunyai antigen yang tidak dimiliki oleh resipien sehingga sistem imun resipien bereaksi dengan jaringan tersebut dan mengakibatkan terjadinya reaksi *host versus graft* (HvGD). Lain halnya pada transplantasi sumbu tulang alogeneik dimana jaringan sumbu tulang yang ditransplantasikan mengandung banyak limfosit T yang imunokompeten. Apabila resipien tidak mampu melawannya, sel-sel imunokompeten yang berasal dari donor akan merusak jaringan atau sel resipien sehingga terjadi reaksi *host versus graft* (HvGD). Ketidakmampuan penolakan jaringan oleh resipien ini dapat disebabkan hubungan grafik antara donor dengan resipien atau penurunan imunokompetensi resipien akibat imunosupresi.

2. ASPEK GENETIK TRANSPLANTASI

Antigen yang terdapat pada bermacam-macam jaringan menentukan cocok tidaknya jaringan tersebut satu dengan yang lain. Spesifisitas antigen yang terlibat dalam reaksi penolakan jaringan dikendalikan secara genetik. Individu-individu yang secara genetik identik, misalnya kembar satu telur, dapat saling menukar organ masing-masing tanpa menimbulkan reaksi penolakan.

Dari berbagai jenis antigen, yang paling penting pada transplantasi adalah antigen MHC kelas I maupun MHC kelas II, yang apabila tidak sesuai satu dengan lain akan menimbulkan penolakan jaringan transplantasi dengan tingkat kekuatan dan kecepatan yang berbeda-beda. Dari berbagai penelitian telah dibuktikan bahwa suatu lokus pada kromosom yang disebut locus-H-2 merupakan bagian dari gen yang mengendalikan antigen transplantasi MHC. Distribusi MHC tidak merata pada semua sel. Molekul MHC kelas I biasanya diekspresikan pada sebagian besar sel berinti, sedangkan MHC kelas II hanya dijumpai pada APC, yaitu sel-sel dendritik, makrofag teraktivasi, sel B dan pada beberapa spesies juga dapat dijumpai pada sel T teraktivasi dan endotel vaskular.

Eksresi MHC dikendalikan oleh sitokin, di antaranya yang paling kuat adalah IFN-gama dan TNF. Sitokin ini dapat merangsang ekspresi MHC pada sel-sel yang biasanya hanya mengekspresikan MHC secara lemah. Penemuan terakhir menyatakan adanya antigen transplantasi lain di luar MHC kelas I dan II, dan tidak tergolong antigen H-2, yang disebut *minor histocompatibility antigens*. Pada mencit antigen transplantasi ini telah ditemukan dalam jumlah tertentu walaupun lokasinya yang tepat pada kromosom belum diketahui, tetapi diduga antigen ini tersebar pada beberapa gen secara random. Diketahui bahwa minor histocompatibility antigen, dalam fungsinya berinteraksi dengan MHC kelas I dan MHC kelas II dan dapat dikeal oleh sel T aloreaktif dalam konteks MHC-nya sendiri (self MHC). Salah satu contoh *minor histocompatibility antigen* adalah antigen H-Y pada pria yang diketahui ada hubungannya dengan molekul MHC pada permukaan sel T tetapi tidak pada sel B. Mungkin juga reseptor insulin dapat bersifat sebagai *minor histocompatibility antigen*. Walaupun secara umum reaksi antigen minor itu lemah, istilah "minor" dalam hal ini tidak berarti bahwa antigen ini selalu bereaksi lemah. Kombinasi beberapa antigen minor dapat menimbulkan reaksi penolakan jaringan yang, bahkan *minor histocompatibility antigen* merupakan sumber terjadinya reaksi penolakan jaringan transplantasi yang paling penting pada manusia, walaupun dilakukan dengan kesesuaian MHC.

3. MEKANISME REAKSI PENOLAKAN

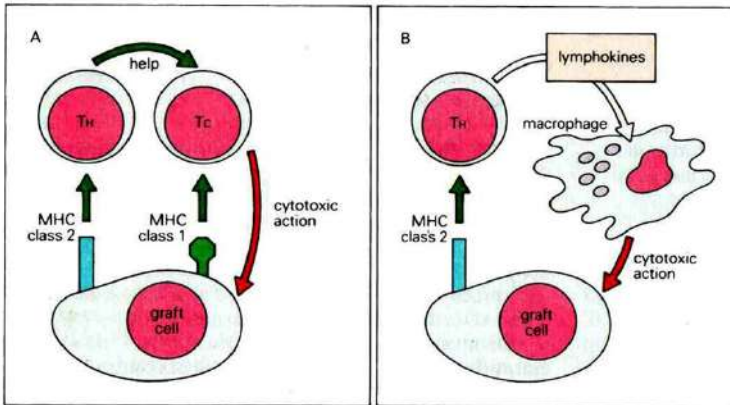
Jaringan transplantasi yang tidak dilalui aliran limfe darah, umumnya tidak akan ditolak. Hal ini dibuktikan oleh Medawar pada tahun 1948 yang menyatakan bahwa transplantasi. Transplantasi sel-sel neuro atau

jaringan medula adrenal di otak pada penderita penyakit Parkinson di harapkan berhasil mengatasi gejala penyakit ini. Walaupun mekanisme penolakan jaringan tranplantasi belum diketahui secara pasti, banyak bukti-bukti yang menyatakan peran limfosit T, baik limfosit CD4+ maupun CD8+, limfosit B dan berbagai produk yang dihasilkan di antaranya IL-1, IL-2, IFN dan TNF yang berinteraksi satu dengan lain untuk menghasilkan reaksi penolakan.

Peran limfosit T

Dari berbagai percobaan telah terbukti bahwa limfosit T memegang peran penting pada patogenesis penolakan jaringan transplantasi, seperti thymectomy pada masa terjadinya pada anak-anak dengan defisiensi timus. Pemeriksaan terhadap jaringan transplantasi kulit yang ditolak, memperlihatkan pola infiltrasi sel yang serupa dengan infiltrasi yang terjadi pada reaksi hipersensitivitas tipe lambat (delayed hypersensitivity), di mana sel efektor yang berperan adalah limfosit T CD4+. Sel CD4+ diketahui dapat memudahkan terjadinya kerusakan jaringan bukan saja melalui produksi sitokin IFN- α dan IFN- β , tetapi juga melalui respon imun selalu dengan perantaraan MHC kelas II. Ada beberapa bukti yang menyatakan keterlibatan limfosit T CD4+ dan MHC kelas II dalam memacu kerusakan jaringan, yaitu :

- a. Rekonsiliasi limfosit CD4+ kepada tikus atau mencit pasca-thymectomy atau pasca-iradiasi, akan mengembalikan kemampuan reaksi penolakan apabila padanya dilakukan transplantasi jaringan alogenis
- b. MHC kelas II (H-2-b) ada kalanya menunjukkan mutasi pada ekson pada kedua gen I-A beta. Mutasi ini mengakibatkan perubahan koformasi A- beta, sehingga dianggap sebagai aloantigen oleh sel T. Apabila jaringan dengan mutasi MHC kelas II ini ditransplantasikan ia akan ditolak oleh sel T bersangkutan.
- c. Bila antibodi CD8 digunakan secara *in vivo* untuk merusak limfosit CD8+ pada resipien, maka jaringan transplantasi yang ditolak adalah jaringan yang menunjukkan perbedaan dalam MHC kelas I. Walaupun limfosit CD4+ merupakan ujung tombak reaksi penolakan jaringan. Limfosit CD8 memegang peran penting pada reaksi penolakan jaringan dengan MHC kelas I yang inkompatibel.



Gambar 11.2: Reaksi penolakan jaringan transplant melalui mekanisme sitotoksik oleh sel Tc dan makrofag (Sumber: Janeway et al, 2001).

Beberapa percobaan membuktikan hal itu : a) umur jaringan tranplantasi dapat di perpanjang pada binatang percobaan dengan defisiensi limfosit T CD8+ ;b) Klon limfosit T CD8+ dapat merusak jaringan atau tumor yang memiliki aloantigen spesifik; c) Limfosit T CD8+ yang juga memegang peran penting pada penolakan jaringan seperti disebut di atas, limfosit T CD8+ yang belum tersensitisasi (naïve) tidak memiliki kemampuan itu.

Untuk melaksanakan fungsinya, sel CD8+ yang belum tersensitisasi (naïve) tidak memiliki kemampuan itu. Untuk melakukan fungsinya, sel CD8+ perlu dibantu oleh sel CD4+, tetapi sekali tersensitisasi, CD8+ dapat melaksanakan perannya dengan baik. Bagaimana peran limfosit T CD4+ dan CD8+ masing-masing dalam proses penolakan jaringan digambarkan oleh Waldman dengan percobaan yang membuktikan bahwa pemberian anti CD8 pada mencit selama 30 hari tidak mampu mempertahankan jaringan transplantasi. Jaringan transplantasi dapat dipertahankan lebih lama apabila yang diberikan adalah anti-CD4, tetapi pemberian kedua jenis antibodi bersama-sama ternyata lebih efektif.

Aplikasi antibodi monoklonal terhadap antigen permukaan sel limfosit telah memperjelas peran limfosit pada reaksi penolakan jaringan. Dengan menggunakan antibodi monoklonal dapat dibuktikan bahwa sebanyak 50-90 % sel limfosit yang ditemukan dalam infiltrat

terdiri atas sel-sel dengan penanda permukaan CD3⁺ dan CD6⁺, yang membuktikan bahwa sel-sel tersebut adalah sel T. Di antara populasi limfosit tersebut perbandingan limfosit CD4⁺ dalam darah, banyak peneliti membuktikan bahwa pada reaksi penolakan transplantasi ginjal terjadi peningkatan jumlah limfosit CD8⁺. Pada reaksi penolakan transplantasi ginjal yang irreversible, terdapat peningkatan limfosit CD8⁺ dalam darah maupun di daerah perivaskular jaringan transplantasi dengan perbandingan limfosit CD4⁺/CD8⁺. Rasio CD4⁺/CD8⁺ yang lebih tinggi biasanya di jumpai pada reaksi penolakan yang reversibel dengan terapi yang tepat.

Peran Sitokin

Walaupun berbagai percobaan telah membuktikan peran limfosit T CD4⁺ pada reaksi penolakan reaksi itu melibatkan berbagai proses lain, di antara APC dan produk produk yang di hasilnya. APC yang turut mengaktifasi reaksi penolakan jaringan dapat berasal dari donorterdapat dalam jaringan transplantasi sebagai penumpang berupa sel dendritik interstisial, yang secara langsung dapat mengaktifasi limfosit CD4⁺ resipien melalui IL-1 yang dilepaskannya. IL-1 tidak hanya penting untuk mengaktifasi limfosit CD4⁺, tetapi juga merangsang limfosit CD8⁺ dan limfosit B. APC yang berasal dari resipien terdapat dalam pembuluh limfe, menangkap antigen yang dilepaskan oleh jaringan transplantasi kemudian mempresentasiakn kepada limfosit T sehingga terjadi aktivasi secara tidak langsung. Aktivasi langsung limfosit T resipien oleh sel dendritik yang berasal dari donor lebih efektif di banding aktivasi tidak langsung melalui APC resipien, karena dapat limfosit resipien dapat tersensitisasi dengan MHC donor alogenik. Namun demikian limfosit T dapat memproduksi sitokin yang diperlukan untuk prolifertasi dan diferensiasikan sel lain yang terlibat dalam reaksi penolakan. Limfokin yang paling penting dalam proses rejeksi seluler adalah IL-2 yang diperlukan untuk aktivasi T-sitotoksin, dan IFN. Produksi lokal sitokin, seperti IFN-gama, TNF-alfa, dan TNF-beta sebagai respons inflamasi terhadap jaringan transplantasi dapat mempengaruhi ekspresi MHC kelas I maupun kelas II pada permukaan jaringan. Tingkat ekspresi MHC pada permukaan jaringan transplantasi akan meningkat sehingga memudahkan sel efektor untuk merusaknya. Sitokin juga memegang peran penting pada proses rekrutmen sel lain ke daerah inflamasi, aktivasi makrofag dan pengrusakan jaringan secara langsung melalui reaksi hipersensitivitastipe lambat (gambar 10.1)

Tidak semua bagian dari jaringan transplantasi perlu dirusak untuk penolakan. Sel sasaran yang paling penting adalah sel-sel endotel pembuluh darah kapiler dan sel-sel parenkim yang khas seperti sel-sel tubuli ginjal, sel Langerhans dan sel-sel oto jantung. TNF- α dan IFN- γ dapat meningkatkan ekspresi molekul adhesi pada permukaan sel endotel. Hal ini diperlukan agar leukosit dapat melekat pada dinding pembuluh darah sebelum ia bermigrasi ke dalam jaringan.

Peran Antibodi

Dahulu dianggap bahwa antibodi tidak memegang peran dalam proses penolakan jaringan transplantasi, tetapi hasil berbagai penelitian terakhir membuktikan sebaliknya. Pada reaksi penolakan jaringan secara hiperakut yang dapat terjadi dalam waktu beberapa menit setelah transplantasi (*hyperacute rejection*) dapat dibuktikan adanya antibodi spesifikasi terhadap MHC. Besar kemungkinan bahwa resipien telah tersensitisasi sebelumnya terhadap MHC donor melalui berbagai cara misalnya transfusi, kehamilan berulang kali atau penolakan jaringan transplantasi sebelumnya. Sehubungan dengan itu, pada setiap resipien saat ini dilakukan uji saring untuk mendeteksi ada tidaknya antibodi terhadap MHC donor. Antibodi yang telah dibentuk sebelumnya menyebabkan aktivasi komplemen, merusak dinding vaskular sehingga menyebabkan sel dan cairan keluar dari pembuluh darah. Reaksi ini ditandai dengan adanya hemoragi, agregasi trombosit dalam pembuluh darah, terbentuknya mikrotrombi, dan tanda-tanda aktivasi komplemen dengan dilepaskannya C3a dan C5a yang dapat merusak sel yang ditransplantasikan.

Reaksi penolakan dini akut (*acute early rejection*) yang terjadi dalam waktu 10 hari setelah transplantasi, ditandai dengan infiltrasi sel dan pecahnya kapiler sebagai akibat reaksi hipersensitivitas yang melibatkan limfosit T. Reaksi penolakan lambat akut (*acute late rejection*) terjadi setelah 11 hari pada resipien yang biasanya telah mendapat obat imunosupresi. Pada jaringan transplan dijumpai deposit imunoglobulin yang mungkin menyebabkan kerusakan sel melalui reaksi ADCC. Kedua jenis reaksi akut ini terutama disebabkan aktivasi primer limfosit T disusul oleh aktivasi mekanisme efektor yang lain. Reaksi penolakan kronik (*late rejection*) umumnya memakan waktu beberapa bulan hingga beberapa tahun. Reaksi ini dapat terjadi akibat beberapa hal, misalnya reaksi selular yang lemah atau akibat reaksi kompleks imun. Yang terakhir dibuktikan

dengan adanya deposit kompleks antigen- antibodi pada permukaan jaringan transplantasi yang ditolak.

Berdasarkan hal-hal diatas, terbukti bahwa aksi dan interaksi antara respons imun seluler dan humoral perlu dipertimbangkan dalam mempelajari reaksi penolakan jaringan transplantasi.

Proses Penolakan

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 mengsensitisasi limfosit T. Partikel-partikel antigen ini ditangkap oleh fagosit lalu diproses dan dipresentasikan melalui MHC kelas II kepada limfosit CD4+. Cara sentiasa yang lain adalah melalui sel donor yang mengekspresikan MHC kelas II, khususnya sel dendritik, yang merupakan sel APC yang sangat poten. Sel-sel ini dapat masuk kedalam kelenjer limfe dan merangsang respons aloreaktif.

2. Fase sentral.

Fase ini melibatkan aktivasi sel-sel efektor. Pada fase ini terjadi aktivitas migrasi limfosit yang meningkat melalui endotel, proliferasi limfosit T dalam daerah parakorteks dan pembentukan folikel limfoid primer. Limfosit Tc yang spesifik terhadap antigen jaringan transplantasi dapat ditemukan dalam waktu 48 jam setelah tindakan transplantasi. Pada fase ini juga dijumpai aktivasi limfosit T dan sel B dalam limpa dan kelenjar limfe.

3. Fase eferen.

Setelah aktivasi dalam kelenjar-kelenjar limfoid, maka limfosit T, B dan monosit masuk kedalam jaringan transplantasi melalui pembuluh darah dan merusak jaringan dengan berbagai cara, bergantung pada sifat inkompatibilitas, jenis jaringan dan apakah jaringan itu merupakan jaringan transplantasi primer atau sekunder.

4. APLIKASI KLINIS TRANSPLANTASI Transplantasi sum-sum tulang

Transplantasi sumsum tulang saat ini merupakan tindakan medis yang banyak dilakukan untuk mengatasi penyakit-penyakit tertentu, misalnya keganasan hematologik, defisiensi imun dan kelainan genetic yang melibatkan system hemopoetik. Pada transplantasi sumsum tulang kita memindahkan sel-sel hemopoetik pluripoten dari donor yang mampu membentuk semua unsur selular darah dan sistem imun. Transplantasi sumsum tulang, seperti halnya jaringan transplantasi yang lain, dapat membuktikan respons yang berakibat penolakan sumsum tulang yang ditransplantasikan. Tetapi perbedaan utama antara transplantasi sumsum tulang dengan transplantasi organ lain adalah bahwa jaringan transplantasi mengandung sel T imunokompeten yang dapat bereaksi dengan antigen resipien dan menyebabkan reaksi graft versus host (GvH disease).

Relevansi MHC dengan transplantasi sumsum tulang sama dengan relevansinya dengan transplantasi organ lain, yaitu interaksi antara sel-sel resipien yang imunokompeten dengan sel-sel transplan melalui MHC yang diekspresikan. Pada transplantasi sumsum tulang juga ada peran minor histocompatibility antigen pada reaksi penolakan. Inkompatibilitas dalam antigen eritrosit ABO menyebabkan reaksi hemolitik, tetapi tidak terlalu mempengaruhi keberhasilan transplantasi sumsum tulang, kecuali kalau resipien mempunyai titer anti-ABO terhadap eritrosit donor yang tinggi.

Pada transplantasi sumsum tulang untuk mengatasi keganasan hematologik, seperti leukemia, sejak beberapa tahun terakhir dikenal istilah graft versus leukemia (GvL) yang merupakan reaksi yang menguntungkan pada terapi leukemia. Berbagai percobaan telah mengungkapkan beberapa hal penting, misalnya bahwa relaps lebih sering terjadi setelah transplantasi singenik dibanding transplantasi alogenik, dan bahwa GvHD ada hubungannya dengan penurunan resiko relaps sehingga GvHD dianggap mempunyai dampak anti-leukemia. Upaya mengurangi risiko terjadinya GvHD dengan menyingkirkan limfosit T dari sumsum tulang donor ternyata meningkatkan kemungkinan relaps. Ada bukti bahwa berbagai mekanisme anti-leukemik terjadi setelah transplantasi sumsum tulang pada leukemia, baik yang melibatkan interaksi MHC maupun yang tidak.¹¹ Reaksi yang tidak melibatkan MHC terutama diperankan oleh sel

NK (CD3- CD16+/CD56+TcR-), dan sel LAK (hyphokine activated killer cells).; efek sitotoksik terjadi akibat dilepaskannya granula sitotoksik sel NK kepada sel sasaran, atau secara tidak langsung melalui IFN- α , IFN-g dan TFN- α yang diperkuat dengan IL-2 jumlah sel NK meningkat dalam darah penderita setelah transplantasi sumsum tulang dan pembentukan sel-sel LAK juga meningkat. Reaksi yang melibatkan MHC, seperti halnya reaksi aloimun yang ain diperkirakan oleh limfosit T CD4+ dan CD8+. Ada juga kemungkinan bahwa inkompatibilitas minor turut memegang peran pada reaksi GvL.

Percobaan-percobaan di atas membuktikan bahwa respon imun merupakan mekanisme yang penting bagi keberhasilan eradikasi leukemia.

Seleksi Donor

Sumsum tulang yang digunakan dapat merupakan sumsum tulang autolog, singenik, atau alogenik, tergantung keadaan. Sumsum tulang dapat berasal dari penderita sendiri (transplantasi autolog) yang biasanya dilakukan pada penderita keganasan hematologik. Pada keadaan ini sum-sum tulang diperoleh dari penderita dalam remisi. Sumsum tulang dapat diberi obat anti-neoplastik ex vivo atau antibodi monoclonal untuk mencegah atau mengurangi risiko relaps.

Sumsum tulang dapat diperoleh dari kembar identik (transplantasi singenik). Sumsum tulang ini merupakan sumber jaringan transplan yang paling ideal, karena tidak ada kemungkinan disparitas genetic dan tidak ada kemungkinan terjadi aloreaksi yang mengakibatkan penolakan jaringan transplantasi maupun graft versus host disease (GvHD), selain itu kemungkinan adanya keganasan pada donor sangat kecil. Walaupun demikian, sumsum tulang kembar identik tidak dapat digunakan untuk transplantasi pada penyakit tertentu.

Sumsum tulang dapat berasal dari donor yang mempunyai MHC dengan genotip atau haplotip yang sama dengan resipien (transplantasi alognik). Kecocokan genetic MHC kelas I dan MHC kelas II dapat dijumpai pada saudara sekandung dengan kemungkinan 25%. Transplantasi sumsum tulang dengan donor yang sesuai secara genotip mengurangi risiko reaksi aloimun, seperti GvHD, dan respons imun setelah transplantasi biasanya optimal. Bila tidak ada donor dengan genotip sama, dapat digunakan

donor dengan haplotip yang cocok. Tingkat disparitas donor-resipien yang haplo-identik bergantung pada kesesuaian non-shared haplotype, misalnya bila alel HLA-A, HLA-B dan HLA-Dw dari non-shared haplotype ternyata identik, maka disparitasnya adalah 0-antigen, tetapi bila ketiganya berbeda, maka disparitasnya adalah 3-antigen.

Disparitas donor-resipien juga bergantung pada apakah MHC donor dan resipien homozigot atau heterozigot. Bila MHC donor dan resipien keduanya heterozigot, maka ada disparitas dua arah, baik untuk rejeksi maupun GvHD. Bila donor mempunyai MHC homozigot dan resipien heterozigot, maka ada disparitasnya untuk GvHD tetapi tidak untuk rejeksi, sedangkan bila donornya yang heterozigot dan resipien homozigot yang terjadi adalah rejeksi dan bukan GvHD.

Transplantasi sumsum tulang juga dapat dilakukan dengan donor tanpa hubungan keluarga. Pada keadaan ini kemungkinan disparitas MHC lebih tinggi, sehingga resiko GvHD juga lebih besar, karena itu donor dan resipien sebaiknya diuji kecocokannya dalam sebanyak mungkin antigen MHC termasuk yang minor untuk mencegah reaksi GvH. Peran inkompatibilitas minor dalam menimbulkan GvH dibuktikan dengan meningkatnya insidens GvH bila jenis kelamin donor dan resipien tidak sama, dan didapatnya klon sel T spesifik terhadap H-Y pada resipien pria yang mendapat sumsum tulang donor wanita.

Graft versus host disease (GvHD)

GvHD terjadi khususnya bila resipien tidak memiliki kemampuan untuk menolak transplantasi, sehingga sel-sel donor yang imunokompeten tetap hidup dan mempunyai cukup waktu tersensitisasi dengan sel-sel resipien, kemudian teraktivasi dan merusak sel-sel resipien.

Beberapa jenis jaringan lebih sering terkena GvHD, diantaranya sisa sel hemopoetik resipien, sel-sel epitel kulit, mukosa, saluran cerna dan hepar. Kematian dapat terjadi akibat aplasi sumsum tulang, gagal hati, enteritis, imunodefisiensi progresif atau infeksi sekunder. Pada percobaan binatang telah dibuktikan bahwa resiko GvHD dapat dikurangi dengan pemberian obat-obat immunosupresif pasca transplantasi, atau menyingkirkan limfosit T dari sumsum tulang donor dengan antibodi monoklonal terhadap limfosit T.

5. PEMANTAUAN TRANSPLANTASI SECARA IMUNOLOGIS

Penetapan subset limfosit pada transplantasi ginjal dilakukan untuk memantau dampak terapi immunosupresif terhadap sistem imun dan menunjang evaluasi ada tindakanya penolakan jaringan transplantasi. Pada umumnya dilakukan penetapan jumlah sel T dengan menggunakan pan-T marker, yaitu CD3, serta CD4 dan CD8. harus pula dilakukan perhitungan jumlah dan hitung jenis leukosit untuk menentukan jumlah absolut subset limfosit tersebut. Penetapan jumlah limfosit biasanya dilakukan beberapa hari sekali, terutama bila mekanisme kerja obat immunosupresif adalah menekan limfosit pada transplantasi diperlukan untuk mengetahui apakah penolakan transplantasi disebabkan oleh respons imun seluler. hal ini dapat diketahui bila dilakukan penetapan jumlah sel CD4+ dan CD8+ secara periodik. Bila rasio CD4/CD8 relatif tinggi dari pada 1 dan pada biopsi dijumpai kerusakan interstisial, dapat diduga bahwa terjadi penolakan jaringan transplantasi oleh sistem imun. Hal ini dapat diatasi dengan pemberian steroid. Sebaliknya bila rasio CD4/CD8 rendah < 0.5 dan biopsi menunjukkan kerusakan glomerular dan vaskular, maka penolakan jaringan mungkin disebabkan oleh hal lain, misalnya infeksi, dan untuk mengatasinya dilakukan pengurangan dosis obat immunosupresif. Pada keadaan-keadaan itu penetapan CD4 dan CD8 digunakan sebagai pedoman untuk memberikan terapi.

Penetapan subset limfosit sebelum transplantasi sumsum tulang dilakukan untuk menentukan ada tidaknya sel dalam sumsum tulang donor yang mungkin menyebabkan reaksi GvH. Setelah transplantasi, yaitu 1,2,3,6 bulan pasca transplantasi penetapan subset diperlukan untuk mengetahui apakah transplantasi berhasil memperbaiki sistem imun penderita. Populasi limfosit pertama yang muncul pasca-transplantasi adalah sel NK yang mengekspresikan CD8+ dan CD16+ tetapi tidak mengekspresikan CD3. Kemudian muncul sel T dengan penanda CD3+ CD4+ atau CD3+ CD8+. Sel-sel ini fungsional aktif dan berfungsi menggantikan limfosit resipien.

BAB XII

IMUNOLOGI TUMOR

Imunologi tumor perlu dipelajari dan diteliti dengan tujuan untuk mengetahui hubungan respon imunologi antara host dan tumor atau kanker, dan menggunakan pengetahuan tentang respon imun terhadap tumor dalam diagnosis, profilaksis, dan pengobatan. Hal-hal yang menunjukkan adanya peranan sistem imun pada kanker ditunjang oleh beberapa pengamatan sebagai berikut :

1. Beberapa tumor tertentu dapat sembuh spontan.
2. Dari pemeriksaan otopsi ditemukan insiden keganasan tertentu, 40 kali lebih tinggi dibanding dengan kejadian dalam klinik.
3. Pada penderita dengan defisiensi imun atau yang mendapat pengobatan imunosupresi, ditemukan keganasan 200 kali daripada yang diperkirakan.
4. Tumor terjadi lebih sering pada orang dengan supresi sistem imun dibanding dengan orang normal. Kebanyakan tumor dalam hal ini berupa keganasan limfoproliferatif.
5. Prevalensi tumor pada orang yang mendapat radiasi adalah 100 kali lebih besar dibanding dengan orang normal dan orang dengan supresi sistem imun.

1. ANTIGEN TUMOR

Transformasi maligna suatu sel dapat disertai dengan perubahan fenotipik sel normal dan hilangnya komponen antigen permukaan atau timbulnya neoantigen yang tidak ditemukan pada sel normal atau perubahan lain pada membran sel. Perubahan-perubahan tersebut dapat menimbulkan respon sistem imun.

Ada tumor yang tidak banyak menimbulkan perubahan pada antigen sel sehingga pejamu tidak memberikan respon imun yang diharapkan. Disamping itu ada pula tumor yang tidak menimbulkan respon imun sama sekali, yang disebut *immunological escape*. Antigen spesifik tumor kadang-kadang sulit untuk diketahui karena antigen tersebut tidak ditemukan pada sel asalnya, tetapi dibentuk sel yang lain.

Pembagian antigen tumor

a. Berdasarkan penanda serologis, antigen tumor terdiri dari:

1. Antigen kelas I adalah antigen yang hanya ditemukan pada tumor yang bersangkutan dan tidak pada sel normal atau keganasan lain.
2. Antigen kelas II adalah antigen yang juga ditemukan pada tumor lain. Sekarang antigen tersebut juga ditemukan pada beberapa sel normal dan oleh karena itu antigen tersebut disebut diferensiasi autoantigen.
3. Antigen kelas III adalah antigen yang ditemukan pada berbagai sel normal dan ganas. Antigen kelas III lebih sering ditemukan dibanding dengan antigen kelas I dan kelas II.

b. Berdasarkan penyebabnya

1. Antigen tumor yang timbul akibat bahan kimia atau fisik yang karsinogen.

Antigen tumor yang ditimbulkan bahan kimia, mempunyai spesifisitas antigen masing-masing. Jadi tumor-tumor yang timbul dari sel tunggal yang ditransformir memiliki antigen sama, sedang berbagai tumor yang ditimbulkan oleh bahan karsinogen yang sama, mempunyai antigen yang berbeda satu dari yang lain. Demikian pula dengan tumor yang ditimbulkan akibat radiasi. Oleh karena antigen tumor yang ditimbulkan bahan kimia dan fisik tidak menunjukkan reaksi silang, maka cara-cara yang berdasarkan respon imun dalam diagnosis dan pengobatan tumor tersebut sulit diterapkan atau tidak mungkin.

2. Antigen tumor yang dicetuskan virus

Tumor yang ditimbulkan virus onkogenik DNA atau RNA menunjukkan reaksi silang yang luas. Setiap virus tersebut mencetuskan ekspresi antigen yang sama yang tidak bergantung atas asal jaringan atau spesies.

Bukti bahwa limfoma Burkitt, karsinoma nasofaring dan leukemia sel T yang ditimbulkan virus yaitu ditemukannya *tumor associated antigen (TAA)* yang berbeda dari antigen virion. Antigen tersebut biasanya *shut off* selama pematangan, tetapi diekspresikan kembali

akibat deregulasi gen pejamu atau pengaruh virus onkogenik.

3. Antigen onkofetal

Banyak tumor mengekspresikan dirinya melalui permukaannya atau produknya yang dilepas kedalam darah yang mungkin ada dalam kadar rendah sekali yang tidak ada pada jaringan/orang normal. Produk tersebut dapat ditunjukkan dengan antisera spesifik yang dibuat dalam binatang yang allogeneic atau xenogeneic.

Contoh antigen onkofetal tersebut adalah carcinoembryonic antigen (CEA) yang ditemukan dalam serum penderita dengan kanker saluran cerna, terutama kanker kolon. Antigen CEA dapat dilepas kedalam sirkulasi dan ditemukan dalam serum penderita dengan berbagai neoplasma. Kadar CEA yang meningkat (diatas 2,5 mg/ ml) ditemukan dalam sirkulasi penderita dengan kanker kolon, kanker pankreas, beberapa jenis kanker paru, kanker mammae dan lambung. CEA telah pula ditemukan dalam darah penderita non-neoplastik seperti emfisema, kolitis ulseratif, pankreatitis, peminum alkohol dan perokok. Antigen onkofetal lainnya ialah alpha-fetoprotein (AFP) yang ditemukan dengan kadar tinggi dalam serum fetus normal, eritroblastoma testis dan hepatoma.

4. Antigen tumor spontan

Tumor spontan adalah tumor yang timbul dengan sebab yang belum diketahui. Sampai sekarang antigen permukaan pada kebanyakan tumor spontan hanya dapat ditemukan dengan bantuan serum allogeneic atau xenogeneic. Dengan adanya teknik cangguh, antibodi telah dapat ditemukan pada beberapa tumor antara lain melanoma

2. RESPON IMUN TERHADAP TUMOR

Efektor imun humoral dan selular yang dapat menghancurkan sel tumor in vitro. Pada umumnya, destruksi sel tumor melalui mekanisme tersebut lebih efisien bila sel tumor ada dalam suspensi. Destruksi tumor sulit dibuktikan pada tumor yang padat.

Respon imun alamiah pada tumor

Imunitas alamiah terhadap sel tumor terjadi dengan kemampuan sel untuk melisis sel tumor secara spontan, tanpa melalui proses sensitisasi sebelumnya. Sel efektor pada respon alamiah terhadap sel kanker atau sel tumor adalah sel fagosit mononuklear, sel PMN dan sel NK. Sel-sel tersebut berbeda dengan sel Tc yang memiliki memori dan memerlukan presentasi MHC sebagai mediator. Proses sitolisis terjadi terhadap bermacam-macam sel sasaran. Mekanisme yang terjadi adalah dengan mengaktifkan makrofag, sel PMN dan sel NK yang akan menyebabkan sitostasis, sel menjadi lisis, dan menghambat pertumbuhan sel. Pada respon imun alamiah terhadap sel tumor tidak terbentuk antibodi terhadap antigen tumor spesifik (gambar 12.1).

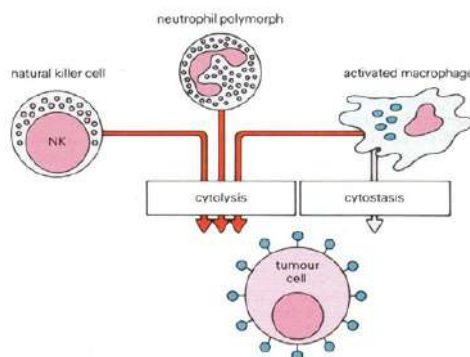
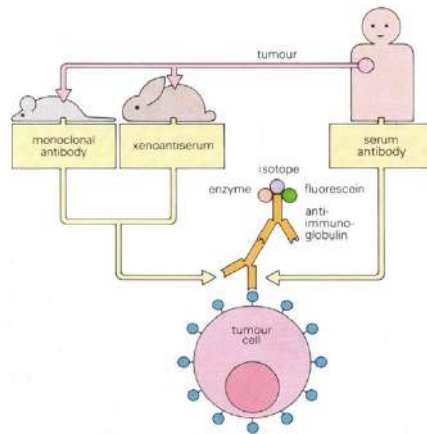


Fig.18.9 Natural immunity to tumours. Natural immunity

Gambar 12.1 : Imunitas alamiah terhadap sel tumor (Sumber: Bellanti, 2012)

Peranan antibodi pada imunitas tumor

Meskipun pada tumor, imunitas selular lebih banyak berperan daripada imunitas humoral, tetapi tubuh membentuk juga antibodi terhadap antigen tumor. Antibodi tersebut ternyata dapat menghancurkan sel tumor secara langsung atau dengan bantuan komplemen, atau melalui sel efektor ADCC yang memiliki reseptor Fc misalnya sel K dan makrofag (opsonisasi) atau dengan jalan mencegah adhesi sel tumor. Pada penderita kanker sering ditemukan kompleks imun, tetapi pada kebanyakan kanker sifatnya masih belum jelas.



Gambar 12.2 : Pendeteksian antigen tumor dengan bantuan antibodi
(Sumber: Delves et al, 2017)

Dengan bantuan antibodi monoklonal terhadap leukosit dan subpopulasinya, sifat seluler dari infiltrat inflamasi dapat dianalisa lebih baik. Antibodi dapat ditemukan dalam serum penderita kanker atau pada binatang yang distimulasi dengan sel tumor atau sel kanker (gambar 12.2)

Antibodi diduga lebih berperan terhadap sel yang bebas (leukemia, metastase tumor) terhadap tumor yang padat, mungkin dengan membentuk kompleks imun dan dengan demikian mencegah sitotoksitas sel T.

Peranan selular pada imunitas tumor

Perkembangan sel limfoid yang tidak terkendalikan dapat mengakibatkan kelainan limfoproliferatif, yang ada pada umumnya tergolong keganasan, misalnya leukemia, limfoma dan diskasia sel plasma. Perkembangan mutakhir dalam imunologi telah meningkatkan pengetahuan dan memperluas wawasan kita tentang diferensiasi leukosit dan asal-usul sel leukemik. Pada saat ini telah dimungkinkan untuk menentukan stadium diferensiasi limfosit dan granulosit dengan menggunakan antibodi monoklonal spesifik yang dapat mengidentifikasi imunofenotip atau penanda permukaan sel leukosit yang dikelompokkan dalam berbagai clusters of differentiation. Selain itu perkembangan bioteknologi dan penggunaan probe molekuler memungkinkan identifikasi rearrangement DNA imunoglobulin maupun reseptor sel TCR yang juga dapat digunakan sebagai penanda diferensiasi serta mendeteksi adanya transformasi sel di tingkat molekuler

Pada pemeriksaan patologi-anatomik tumor, sering ditemukan infiltrat sel-sel yang terdiri atas sel fagosit mononuklear, limfosit, sedikit sel plasma dan sel mastosit. Meskipun pada beberapa neoplasma, infiltrat sel mononuklear merupakan indikator untuk prognosis yang baik, tetapi pada umumnya tidak ada hubungan antara infiltrasi sel dengan prognosis. Sistem imun yang nonspesifik dapat langsung menghancurkan sel tumor tanpa sensitisasi sebelumnya. Efektor sistem imun tersebut adalah sel Tc, fagosit mononuklear, polimorf, sel NK.

Sel T yang diaktifkan dapat diketahui dengan pemeriksaan laboratorium seperti :

1. Proliferasi sel T yang diukur dengan H thymidin
2. Produksi limfokin yang diuji dengan leucocyte migration inhibition (LMI)
3. Fungsi efektor dengan uji sitotoksitas

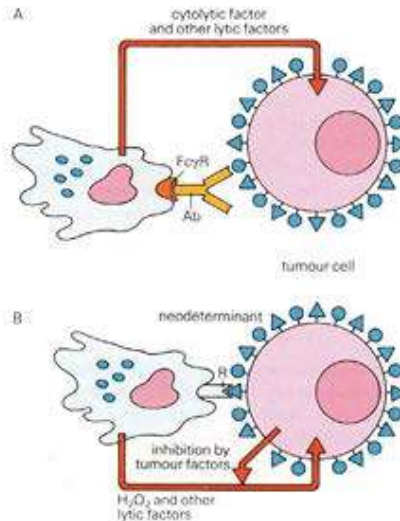
Aktivasi sel T melibatkan sel Th, Ts, dan Tc. Sel Th penting pada pengerahan dan aktivasi makrofag dan sel NK. Limfokin-limfokin yang penting adalah : MIF, MAF, CFM, LT, TF, IFN, dan TNF yang dapat membunuh sel tumor.

Destruksi sel tumor in vitro oleh sel T spesifik dapat terjadi baik pada tumor yang padat maupun yang tidak. Banyak bukti-bukti yang menunjukkan bahwa yang berperan disini adalah sel Tc. Meskipun sel Th berpartisipasi dalam induksi dan regulasi sel Tc, destruksi tumor terjadi atas pengaruh sel Tc yang memiliki spesifisitas terhadap antigen permukaan sel tumor. Interleukin, interferon dan sel T mengaktifkan pula sel NK.

Reaksi makrofag terhadap tumor terjadi melalui dua cara, yaitu dengan pengenalan antigen sel target oleh antibodi dan ikatan terjadi melalui Fcγ receptor (FcγR) dari makrofag. Beberapa sel tumor kehilangan faktor inhibisi yang menyebabkan aktivasi sitotoksik yang non-spesifik dari makrofag (gambar 12.3).

Makrofag biasanya tidak menunjukkan sitotoksitas yang jelas, kecuali bila diaktifkan limfokin, endotoksin, RNA, dan IFN. Aktivasi ditandai dengan adanya perubahan morfologik, biokimiawi dan fungsi sel. Makrofag yang diaktifkan biasanya menjadi sitotoksik nonspesifik terhadap sel tumor in vitro. Makrofag dapat pula berfungsi sebagai efektor pada ADCC terhadap tumor. Disamping itu makrofag dapat menimbulkan

efek negatif berupa supresi yang disebut makrofag supresor. Hal tersebut dapat disebabkan oleh tumor itu sendiri atau akibat pengobatan. Makrofag menunjukkan pula interaksi dengan sel NK.



Gambar 12.3 : Aktivasi makrofag terhadap sel tumor. A: Ikatan FcγR dengan antigen tumor mengaktifkan faktor sitolisis, dan B: Faktor inhibisi yang mengaktifkan faktor sitotoksik, proteinase sitolisis dan H₂O₂ (Sumber: Parslow et al.,2001)

Kanker dapat luput dari pengawasan sistem imun tubuh bila timbangan faktor-faktor yang menunjang pertumbuhan tumor lebih berat dibanding dengan faktor-faktor yang menekan tumor.

Faktor-faktor yang mempengaruhi luputnya tumor dari pengawasan sistem imun tubuh adalah sebagai berikut:

1. Kinetik tumor (sneaking trough)

Pada binatang yang diimunisasi, pemberian sel tumor dalam dosis kecil akan menimbulkan tumor, tetapi yang besar akan ditolak. Sel tumor tersebut dapat menyelinap (sneak trough) yang tidak diketahui tubuh dan baru diketahui bila tumor sudah berkembang lanjut dan diluar kemampuan sistem imun untuk menghancurkannya.

2. Modulasi antigenik

Antibodi dapat mengubah atau memodulasi permukaan sel tanpa menghilangkan determinan permukaann

3. Masking antigen

Molekul tertentu, seperti sialomusin, yang sering diikat permukaan sel tumor dapat menutupi antigen dan mencegah ikatan dengan limfosit. Sialomucin tersebut dapat dihancurkan dengan neuraminidase *V. cholerae*.

4. Shedding antigen/pelepasan antigen

Antigen tumor yang dapat dilepas dan larut dalam sirkulasi, dapat mengganggu fungsi sel T dengan mengambil tempat pada reseptor antigen. Hal itu dapat pula terjadi dengan kompleks imun antugen antibodi.

5. Toleransi

Virus kanker mammae pada tikus disekresi dalam air susunya, tetapi bayi tikus yang disusunya toleran terhadap tumor tersebut. Infeksi kongenital oleh virus yang terjadi pada tikus-tikus tersebut akan menimbulkan toleransi terhadap virus tersebut dan virus sejenis.

6. Limfosit yang terperangkap

Limfosit spesifik terhadap tumor dapat terperangkap didalam kelenjar limfe. Antigen tumor yang terkumpul dalam kelenjar limfe yang letaknya berdekatan dengan lokasi tumor, dapat menjadi toleran terhadap limfosit setempat, tetapi tidak terhadap limfosit kelenjar limfe yang letaknya jauh dari tumor.

7. Faktor genetik

Kegagalan untuk mengaktifkan sel efektor T dapat disebabkan oleh karena faktor genetik.

8. Faktor penyekat

Antigen tumor yang dilepas oleh sel dapat membentuk kompleks dengan antibodi spesifik yang dibentuk pejamu. Kompleks tersebut dapat menghambat efek sitotoksitas limfosit pejamu melalui 2 cara, yaitu dengan mengikat sel Th sehingga sel tersebut tidak dapat mengenal sel tumor dan memberikan pertolongan sel Tc.

9. Produk tumor

Prostaglandin yang dihasilkan tumor sendiri dapat mengganggu fungsi sel NK dan sel K. Faktor humoral lain dapat mengganggu respon inflamasi, kemotaksis, aktivasi komplemen secara nonspesifik dan menambah kebutuhan darah yang diperlukan tumor padat.

10. Faktor pertumbuhan

Respon sel T bergantung pada interleukin. Gangguan pada makrofag untuk memproduksi IL-1, kurangnya kerjasama diantara subset-subset sel T dan produksi IL-2 yang menurun akan mengurangi respon imun terhadap tumor.

3. IMUNODIAGNOSIS

Untuk menunjang diagnosis dan klasifikasi keganasan limfoprolifera-tif perlu ditentukan asal-usul sel (apakah sel itu sel B atau sel T) dan stadium diferensiasinya dengan identifikasi fenotif (immunophenotyping), dan membuktikan bahwa sel itu berproliferasi secara monoklonal. Pembuktian ini dilakukan dengan menentukan monoklonalitas sel maupun imunoglobulin yang disekresikan.

Limfosit B dapat membentuk berbagai antibodi dengan jenis dan spesifitas yang terbatas. Hal ini dimungkinkan karena variasi dalam penyusunan gen imunoglobulin juga tidak terbatas. Pada saat perkembangan cikal bakal limfoid menjadi sel B, gen pembentuk imunoglobulin yang potensial harus melakukan rearrangement DNA imunoglobulin untuk menghasilkan produk atau imunoglobulin sesuai dengan yang dibutuhkan. Pada mulanya gen yang menentukan pembentukan imunoglobulin terdiri atas beberapa segmen yang letaknya terpisah satu dari yang lain sepanjang kromosom 14 untuk lokus rantai-H, pada kromosom 2 untuk lokus rantai kappa dan kromosom 22 untuk rantai lambda. Penyusunan gen imunoglobulin yang fungsional terjadi di tingkat DNA dengan melakukan rearrangement segmen-segmen yang terpisah itu menjadi gen yang pada akhirnya bertanggung jawab dalam pembentukan imunoglobulin yang disekresikan.

Pada gene-rearrangement ini khas untuk satu sel dan diturunkan kepada sel-sel keturunannya. Rearrangement gen imunoglobulin berlangsung menurut urutan tertentu; rearrangement gen rantai-H mu mendahului rearrangement rantai-L, dan rearrangement rantai-L kappa mendahului

rantai-L lambda. Rearrangement gen rantai-H kadang-kadang dijumpai pada sel non-B tetapi rearrangement gen rantai-L khas dan hanya dijumpai pada sel B, sehingga rearrangement klonal rantai-L merupakan indikator yang paling sensitif untuk keganasan sel B.

Proliferasi sel secara monoklonal akan menghasilkan sel-sel yang menunjukkan pola rearrangement gen yang sama dan selanjutnya memproduksi imunoglobulin dengan struktur dan sifat yang identik dalam hal susunan rantai-H dan rantai-L, spesifisitas, kecepatan migrasi dan sifat-sifat lain. Imunoglobulin ini dikenal sebagai protein-M atau paraprotein dan biasanya tersusun atas satu kelas rantai-H baik rantai gama, alfa, mu, delta atau epsilon maupun subkelasnya, dan satu jenis rantai-L yaitu kappa atau lambda, sehingga merupakan imunoglobulin yang homogen. Monoklonalitas imunoglobulin dapat diidentifikasi baik dengan mengevaluasi L-chain pada sel B dengan imunophenotyping, maupun imunoglobulin serum dengan elektroforesis dan imuno elektroforesis.

Penentuan monoklonalitas sel T tidak dapat dilakukan dengan imunophenotyping, tetapi dengan menentukan pola rearrangement gen reseptor sel T (TcR) dengan teknik Southern blot atau teknik biologi molekuler yang lain. Imunodiagnosis tumor dapat dilakukan dengan dua tujuan yaitu menemukan antigen spesifik terhadap sel tumor dan mengukur respon imun hospes terhadap sel tumor.

Sel tumor dapat ditemukan dalam sitoplasma. Ciri-ciri suatu tumor dapat ditentukan dari sitoplasma, permukaan sel atau produk yang dihasilkan/dilepasnya yang berbeda baik dalam sifat maupun dalam jumlah dari orang normal. Petanda tumor mempunyai sifat antigen yang lemah, dan adanya antibodi monoklonal telah banyak membantu dalam imunodiagnosis sel tumor dan produknya. Sampai dengan sekarang, imunodiagnosis kanker belum dapat dipraktekkan untuk menemukan tumor dini, tetapi mungkin mempunyai arti penting diklinik dalam memonitor progresi atau regresi tumor tertentu.

Pemeriksaan laboratorium

1. Penentuan monoklonalitas sel

Proliferasi monoklonal limfosit B dapat dinyatakan dengan adanya sIg dan cIg monoklonal, tetapi mungkin juga dijumpai imunoglobulin yang tidak lengkap yang hanya terdiri atas satu jenis

rantai-H atau satu jenis rantai-L. Identifikasi ini dapat dilakukan dengan cara imunofluoresensi. Cara ini cukup sensitif dan mudah dilakukan dan penafsiranpun tidak sulit, namun ada kalanya hasilpenentuan monoklonalitas dengan cara ini meragukan atau tidak memberikan kepastian. Dalam hal demikian diperlukan cara lain yang lebih sensitif; salah satu diantaranya adalah penentuan DNA dengan rearrangement gen imunoglobulin monoklonal. Penentuan DNA ini mempunyai kelebihan di atas pemeriksaan lain karena proliferasi monoklonal dapat dideteksi sekalipun tidak terdapat penanda fenotip yang khas pada permukaan sel seperti rantai-L kappa atau rantai L-lambda monokloonal.

2. Menentukan monoklonalitas imunoglobulin

Imunoglobulin monoklonal atau protein-M dapat dijumpai dalam serum atau urin. Untuk identifikasi protein-M dalam cairan tubuh umumnya diperlukan beberapa jenis test laboratorium, karena tidak ada uji tunggal yang dapat mendeteksi dan mengidentifikasi semua kelainan imunoglobulin sekaligus.

Salah satu sifat protein-M adalah mobilitas elektroforetik yang sama dan terbatas dari molekul-molekulnya sehingga pada elektroforesis molekul-molekul itu memupuk pada satu tempat dan pada carik elektroforesis tampak sebagai pita yang sempit dengan densitas yang tinggi. Pada scanning dapat dilihat suatu puncak yang runcing dengan dasar sempit di daerah gamaglobulin yang disebut M-spike. Elektroforesis dapat dilakukan sebagai penyaring ada tidaknya protein-M pada penderita-penderita yang dicurigai.

Ada kalanya elektroforesis tidak memberikan hasil yang diharapkan, misalnya M-spike kecil yang mungkin tertutup oleh kadar komponen beta dan gamaglobulin yang meningkat. Rantai-L monoklonal seringkali tidak tampak pada elektroforesis. IgD dan IgE monoklonal jarang menimbulkan M-spike demikian pula protein-M pada heavy chain disease. Karena itu perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan. Identifikais protein-M harus dilanjutkan dengan menentukan kelas imunoglobulin dan tipe rantai-L dengan cara imunoelektroforesis dengan menggunakan antiserum monospesifik. Pada imunoelektroforesis protein-M tampak menunjukkan penebalan setempat, scooping, bulging, bifurkasi

atau distorsi pada garis presipitasi salah satu kelas imunoglobulin dan salah satu rantai-L, kappa atau lambda. Distorsi semacam ini tidak pernah tampak pada beberapa kelas imunoglobulin atau rantai kappa dan lambda secara bersamaan. Penetapan kelas imunoglobulin maupun tipe rantai-L perlu karena masing-masing kelas maupun tipe rantai-L menunjukkan prognosis yang berbeda. Bila pada imunoelektroforesis tampak distorsi pada rantai-L tanpa distorsi pada IgG, IgA maupun IgM, IEP hendaknya dilakukan untuk menetapkan adanya protein-M kelas IgD atau IgE. Cara yang sama dapat diterapkan untuk menentukan protein-M dalam urin. Bila elektroforesis menunjukkan M-spike tetapi imunoelektroforesis dengan anti-kappa dan anti-lambda tidak menyatakan adanya rantai-L monoklonal, perlu dipertimbangkan kemungkinan adanya rantai-H monoklonal yang terdapat pada heavy chain disease. Imunoelektroforesis kemudian dapat dilakukan dengan menggunakan anti serum terhadap rantai-H

3. Imunofluoresensi dan flowcytometry

Imunoglobulin monoklonal pada permukaan sel dalam sumsum tulang atau darah tepi perlu ditentukan terutama bila diduga ada mieloma nonsekreterik Protein-M non-sekreterik dapat ditentukan dengan teknik imunofluoresensi mikroskopik maupun flowcytometry. Dengan teknik ini dapat ditentukan monoklonalitas populasi sel yang berproliferasi, dengan menentukan rasio kappa/lambda. Pada keadaan normal rasio kappa/lambda menetap sekitar 2:1. Pada proliferasi monoklonal terjadi produksi berlebihan dari salah satu rantai-L, sehingga rasio kappa/lambda berubah. Teknik flow cytometry lebih sensitif dan dapat mengukur rasio rantai-L lebih tepat karena jumlah sel yang dievaluasi dapat beberapa ribu bahkan beberapa puluh ribu sekaligus. Barlogi dan kawan-kawan yang melakukan teknik flowcytometry dengan pewarnaan imunofluoresensi untuk mengevaluasi sel-sel dengan Ig intrasitoplasmik monoklonal menyatakan bahwa metode ini mampu mendeteksi sel plasma yang jumlahnya hanya 1% dari populasi sel yang dihitung.

Penafsiran

Fenotip yang ditampilkan pada sel menyatakan asal-usul sel dan stadium maturasinya. Penampilan PCA-1 pada permukaan sel menyatakan limfosit B pada stadium diferensiasi lanjut seperti yang dijumpai pada makroglobulinemia Waldenstrom. Sel yang menampilkan PC-1 dapat dipastikan sebagai sel plasma.

Monoklonalitas dipastikan dengan penampilan hanya salah satu rantai-L, yaitu kappa atau lambda menetap sekitar 2:1. Pada proliferasi monoklonal terjadi produksi berlebihan dari salah satu jenis rantai-L sehingga rasio kappa/lambda tersebut berubah.

Beberapa bentuk gemopati monoklonal dapat dijumpai. Pada mieloma IgG, sekitar 75% penderita memproduksi rantai-L berlebihan yang kemudian diekskresikan melalui urin sebagai protein Bence Jones, atau dirombak. Protein-M dijumpai pada 99% penderita mieloma multipel. Pada sebagian kecil penderita tidak dijumpai protein-M dalam serum walaupun gejala klinik jelas menunjukkan gejala penyakit ini. Pada keadaan ini mungkin sel plasma dapat membentuk imunoglobulin tetapi tidak mampu mensekresikannya. Bentuk ini dikenal sebagai bentuk nonskretorik. Sebanyak 50% protein-M merupakan IgG, 20% IgA sedangkan IgD kurang dari 1%, dan sangat jarang dijumpai protein-M kelas IgE. Kira-kira 5% protein-M merupakan krioglobulin yang bersifat mudah mengendap pada suhu rendah dan larut kembali bila suhu ditingkatkan.

Jenis protein-M seringkali turut menentukan prognosis. Berbagai penelitian membuktikan bahwa penderita dengan IgG monoklonal mempunyai prognosis yang lebih baik dibandingkan penderita dengan IgA monoklonal. Penderita dengan protein Bence Jones dalam urin menunjukkan keadaan lebih parah dibandingkan penderita tanpa protein Bence Jones, dan dalam hal ini penderita dengan rantai-L lambda prognosisnya lebih buruk dibandingkan penderita dengan rantai kappa. Pada 10-15% penderita timbul amiloidosis yang dapat menyebabkan gagal ginjal. Fibril amiloid ternyata mengandung rantai-L sebagai komponen utama.

4. PENCEGAHAN

Imunisasi terhadap virus onkogenik diharapkan dapat mencegah tumor yang diinduksi virus tersebut. Hal ini telah berhasil dilakukan pada kucing untuk mencegah leukemia dan sarkoma. Pada manusia telah

pula banyak dilaporkan percobaan-percobaan imunisasi dengan dosis subletal sel tumor yang replikasinya sudah dihambat, sel tumor yang sudah diubah dengan enzim, ekstrak antigen dari permukaan sel tumor. Hasilnya masih memerlukan evaluasi lebih lanjut.

5. IMUNOTERAPI

Dalam 20 tahun terakhir berbagai usaha telah dilakukan untuk mengobati tumor dengan cara imunologik. Sampai sekarang cara itu belum menunjukkan hasil efektif, baik yang diberikan sendiri atau yang diberikan bersamaan dengan kemoterapi, radioterapi atau operasi.

Usaha ini diatujukan untuk memperoleh imunitas terhadap tumor secara spesifik dengan menggunakan berbagai preparat antigen tumor atau secara nonspesifik untuk membantu respon imun terutama makrofag dengan berbagai limfokin seperti interferon, IL-2, dan tumor necrosis factor (TNF) yang ditujukan terhadap regresi tumor.

Akhir-akhir ini telah digunakan lymphokine activated killer cells (LAK). Sel tersebut diproduksi in vitro dengan jalan membiakkan sel limfosit dari penderita (atau yang diperoleh dari tumor) dengan IL-2. Selanjutnya limfosit tersebut diinfuskan kebalik kepada penderita.

Usaha lain yang telah dilakukan antara lain dengan toksin seperti ricin atau isotop radioaktif yang diikat dengan antibodi monoklonal tumor spesifik yang dapat menghantarkan toksin atau bahan radioaktif ke sel tumor. Efek imunotoksin ini masih perlu dibuktikan lebih lanjut.

DAFTAR KEPUSTAKAAN

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology Philadelphia : Elsevier Saunder, 2012
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, and Walter P. Molecular Biology of the Cell, 4th edition. New York: Garland Science; 2002.
- Campbell NL, and Jane B. Biology, 8th Edition. Pearson, California .2008
- Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A. Rheumatoid arthritis. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013
- Aryal S. Autoimmunity: From Bench to Bedside , 2021
- Bellanti, JA (Ed). Immunology IV: Clinical Applications in Health and Disease. I Care Press, Bethesda, MD, 2012
- Bevington SL, Cauchy P, Withers DR, Lane PJL and Cockerill PN. T Cell Receptor and Cytokine Signaling Can Function at Different Stages to Establish and Maintain Transcriptional Memory and Enable T Helper Cell Differentiation. *Front. Immunol.*, 2017;8:1-14.
- Cohen IR and Efroni S. The Immune System Computes the State of the Body: Crowd Wisdom, Machine Learning, and Immune Cell Reference Repertoires Help Manage Inflammation. *Front. Immunol.*, 2019.10:1-10
- Darwin E, Kajian molekul adesi ICAM, VCAM-1 dan Selektin-L pada artritis reumatoid fase inisiasi, aktif dan kronik (penelitian eksperimental laboratoris pada tikus putih *Rattus norvegicus*). Disertasi, UNAIR 2004
- Darwin E; Elfi EF and Dachriyanus. Effect of arginine on IL-6, IL-17 and TGF- β levels in high-fat diet-induced hypercholesterolemia rat. *Journal of Young Pharmacists*;, 2017; 9, (1) : 83-86.
- Darwin E, Murni AW and Nurdin AE . The Effect of Psychological Stress on Mucosal IL-6 and *Helicobacter pylori* Activity in Functional Dyspepsia. *Acta Med Indonesia - Indones J Intern Med*, 2017;49: 99-104.
- Darwin E, Elfi EF, Decroli ED and Elvira D. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase with Dyslipidemia in Coronary Heart Disease. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020 Aug 12; 8(A):537-542.

- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR and Roitt M. Roitt's Essential Immunology. 13.th ed. Wiley Backell, Oxford. 2017
- Dorward D, McMahon G and McManus H. Anatomy of the Immune System Inflammation and immunology
- Duarte JH. Functional switching, Nature Immunology, 2016; 17: 12-18
- Elfi EF, Decroli ED, Nasrul E, Yanwirasti and Darwin E. The Risk Factors of Coronary Heart Disease and its Relationship with Endothelial Nitric Oxide Synthase. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2021; 9(B):451-456.
- Elvira D. The Role of T-Regulatory Expression in Autoimmune Thyroid Disease and its Association with Thyroid Antibody. Journal of Autoimmune Disorders, 2016; .2 (19): 1-4
- Elvira.D. Increased Serum Levels of Interleukin-17 and Transforming Growth Factor-B in Patients with Grave's' Disease. Conference International Conference on Tropical Medicine and Infectious Diseases (ICTROMI), 2017
- Elvira D, Rengganis I, Hidayat R and ShatriH. The Comparison of Interleukin-17 and Interleukin-10 with Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2020; 8(B):793-797
- Elvira D. Association of Urinary Interferon Gamma Protein-10 Levels and Low Levels of Cluster of Differentiation 4 Serum in Patients with Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus. Open Access Macedonian Journal of Medical. 2021 Sep 07; 9(A):707-710
- Fenggen Yan Xiumei Mo Junfeng Liu Siqu Ye Xing Zeng Dacan Chen. Molecular Medicine Reports., 2017 : 7175-7184
- Firestein GS and McInne IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Immunity, 2017; 46, (2)21 : 183-196
- Forthal DN. Functions of Antibodies. Microbiol Spectrum. 2014; 15; 2(4): 1-17.
- Gasteiger G, D'Ousaldo A, Schubert D.A, Weber A, Bruscia E.M, and Hartl D. Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. J Innate Immun 2017;9:111-125

- Gaudino SJ and Kumar P. Cross-Talk Between Antigen Presenting Cells and T Cells Impacts Intestinal Homeostasis, Bacterial Infections, and Tumorigenesis. | *Front Immunol.* 2019; 10; 1-14
- Germain RN. T-cell development and the CD4–CD8 lineage decision. *Nature Reviews Immunology*, 2002; 2: 309–32
- Gethin G. Understanding the inflammatory process in wound healing. *British Journal of Community Nursing*, 2013;17 (sup3): 11-19
- Hampton HR and Chtanova T. Lymphatic Migration of Immune Cells. *Front. Immunol.*, 2019. 10: 1-10
- Holmgren J and Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nature Medicine*, 2005; 11,45–53
- Humagain H. Phagocytosis, an example of endocytosis. *Immunology, Microbiology. On line science note.* 2018
- Janeway CA, Jr, Travers P, Walport M, and Shlomchik MJ. *The Immune System in Health and Disease. Immunobiology*, 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
- Jaumouillé V and Grinstein S. Molecular Mechanisms of Phagosome Formation. *American Society for microbiology Journal*, 2021
- Kabat AM, Pott J and Maloy KJ. The Mucosal Immune System and Its Regulation by Autophagy. *Front. Immunol.*, 2016 :1-11
- Owen J and Punt J. *Kuby Immunology*. 7th ed., 2013
- Kumar BV, Connors Tand. Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*. 2018; 48(2): 202–213.
- Mayer G. Cytokines and immunoregulator. *Microbiology and Immunology*. 2016
- McGhee JR and Fujihashi K. Inside the Mucosal Immune System. *Plos Biology*, 2012
- Morgan C. Hunter¹, iAlvaro Teijeira² and eCornelia Halin^{1*}. T Cell Trafficking through Lymphatic Vessels. *Front. Immunol.*, 21 December 2016

- Murphy K, Travers T, Walport M and Janeway C. Janeway's immunobiology. New York : Garland Science, ©2012.
- Nigam Y and Knight J. The lymphatic system 2: structure and function of the lymphoid organs. *Nursing Times* [online], 2020; 116.11: 44-48.
- Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M and Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World Journal of Pediatrics*, 2020.16: 19-30
- Peng J, Tang Y, and Huang Y. Gut health: The results of microbial and mucosal immune interactions in pigs. *Animal Nutrition*, 2021;7 (2): 282-294
- Pillai S. Birth pangs: the stressful origins of lymphocytes. *J Clin Invest.* Pulendran B and Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science*, 2005;115(2):224-227.
- Shahaf G, Zisman-Rozen S, Benhamou D, Melamed D and Mehr R. B Cell Development in the Bone Marrow Is Regulated by Homeostatic Feedback Exerted by Mature B Cells. *Front.Immunol.*, 2016.
- Schroeder, Jr, HW and Cavacini L. Structure and Function of Immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.*,2010; 125(202): 41- 52.
- Shi N, Li N, Duan X and Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, 2017; 4(17): 1-7
- Tucker W. LeBien, Thomas F. Tedder. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood*, 2008; 112 (5): 1570-1580
- van Kempen M.J.P, Rijkers G.T, and van Cauwenberge P.B.. The Immune Response in Adenoids and Tonsils. *International Archives of Allergy and Immunology.* *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:8-19
- Warrington R, Watson W, Kim HL and Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* volume 7, Article number: S1 (2011): 1-8
- Wieczorek M, , Jana Sticht ET, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F and Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation *Front. Immunol.*2017;8: 1-11
- Yunna C, Mengru H, Lei W, and Weidong C, Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology.* 2020; 877: 79-88

RIWAYAT HIDUP PENULIS

1.	Nama Lengkap	:	Prof. Dr. dr. Eryati Darwin,PA(K)
	Jabatan Fungsional	:	Guru Besar Fakultas Kedokteran Unand
	Alamat Rumah	:	Jl.Veteran no.13 A. Padang 20116
	Alamat Kantor	:	Fakultas Kedokteran Unand, Jl.Perintis Kemerdekaan no.94. Padang 25127
	Email	:	eryatidarwin@med.unand.ac.id

Riwayat Pendidikan :

	1. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang
	2. Institut für Experimentelle Immunologie Philipps Universität. Marburg- West Germany
	3.Program Pascasarjana Ilmu Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya
	4. Brevet : Pakar Anatomi
	5. Brevet : Pakar Anatomi Konsultan

2.	Nama Lengkap	:	Dr.dr. Eka Fithra Elfi, SpJP(K), FIHA
	Jabatan Fungsional	:	Dosen Bagian Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
	Alamat Rumah	:	Wisma Indah VI No. A 10 Padang,25155
	Alamat Kantor	:	Bagian Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Unand/RSUP Dr. M. Djamil Jln. Perintis KemerdekaanPadang
	Email	:	ekafithra@yahoo.com

Riwayat Pendidikan :

	1. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang
	2. Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Unversitas Andalas

	3. Pendidikan Konsultan Kardiologi: Peripheral and Interventional Cardiology, Institut Jantung Negara, Kuala Lumpur Malaysia
	4. Program Pascasarjana S3 Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

3	Nama Lengkap	:	Dr.dr. Dwitya Elvira, SpPD, K-AI FINASIM
	Jabatan Fungsional	:	Dosen Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
	Alamat Rumah	:	Jl.Veteran no.13 A. Padang 20116
	Alamat Kantor	:	Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Unand/RSUP Dr. M. Djamil Jln. Perintis Kemerdekaan Padang
	Email	:	dwitya.elvira@yahoo.com

	Riwayat Pendidikan : 1. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 2. Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas		
--	--	--	--

