



IMUNOLOGI

Tim Penulis:

**Prima Nanda Fauziah, Meillisa Carlen Mainassy, Inem Ode, Rangga Idris Affandi,
Fibe Yulinda Cesa, Faiqah Umar, Kadeq Novita Prajawanti, Martina Kurnia Rohmah,
Ami Febriza Achmad, Abdul Rahim, Bagus Dwi Hari Setyono,
Godeliva Adriani Hendra, Lulu Setiyabudi.**

IMUNOLOGI

Tim Penulis:

**Prima Nanda Fauziah, Meillisa Carlen Mainassy, Inem Ode, Rangga Idris Affandi,
Fibe Yulinda Cesa, Faiqah Umar, Kadeq Novita Prajawanti, Martina Kurnia Rohmah,
Ami Febriza Achmad, Abdul Rahim, Bagus Dwi Hari Setyono,
Godeliva Adriani Hendra, Lulu Setiyabudi.**

IMUNOLOGI

Tim Penulis:

**Prima Nanda Fauziah, Meillisa Carlen Mainassy, Inem Ode, Rangga Idris Affandi,
Fibe Yulinda Cesa, Faiqah Umar, Kadeq Novita Prajawanti, Martina Kurnia Rohmah,
Ami Febriza Achmad, Abdul Rahim, Bagus Dwi Hari Setyono,
Godeliva Adriani Hendra, Lulu Setiyabudi.**

Desain Cover:

Septian Maulana

Sumber Ilustrasi:

www.freepik.com

Tata Letak:

Handarini Rohana

Editor:

Evi Damayanti

ISBN:

978-623-459-486-7

Cetakan Pertama:

Juni, 2023

Tanggung Jawab Isi, pada Penulis

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

by Penerbit Widina Bhakti Persada Bandung

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

PENERBIT:

WIDINA BHAKTI PERSADA BANDUNG

(Grup CV. Widina Media Utama)

Komplek Puri Melia Asri Blok C3 No. 17 Desa Bojong Emas
Kec. Solokan Jeruk Kabupaten Bandung, Provinsi Jawa Barat

Anggota IKAPI No. 360/JBA/2020

Website: www.penerbitwidina.com

Instagram: @penerbitwidina

Telepon (022) 87355370

KATA PENGANTAR

Rasa syukur yang teramat dalam dan tiada kata lain yang patut kami ucapkan selain mengucap rasa syukur. Karena berkat rahmat dan karunia Tuhan Yang Maha Esa, buku yang berjudul *Imunologi* telah selesai di susun dan berhasil diterbitkan, semoga buku ini dapat memberikan sumbangsih keilmuan dan penambah wawasan bagi siapa saja yang memiliki minat terhadap pembahasan *Imunologi*.

Buku ini merupakan salah satu wujud perhatian penulis terhadap *Imunologi*. *Imunitas* seringkali dikaitkan dengan kemampuan tubuh seseorang dalam merespon adanya serangan dari luar tubuh, baik itu patogen maupun senyawa-senyawa asing lainnya (antigen) yang menimbulkan respon dalam tubuh. Ada banyak sekali sistem imun yang kompleks dan banyak berkontribusi untuk menciptakan kekebalan tubuh agar mampu melawan serangan sehingga tubuh bisa terhindar dari berbagai penyakit. Tentunya, setiap serangan akan melibatkan sistem imunitas yang berbeda-beda, sel dan molekul yang bertugas dalam memberikan sinyal perlawanan juga unik dan menarik.

Dalam buku ini banyak dibahas mengenai konsep dasar imunologi, imunitas adaptif dan innate. Ke -13 BAB disusun secara komprehensif dengan bahasa yang mudah dipahami. Selain itu dalam pembahasannya, perlu juga pemahaman lebih lanjut mengenai cara kerja sel B dan sel T dari mulai proses pengenalan, pematangan, hingga penyakit-penyakit yang mungkin terjadi apabila sel-sel atau molekul mengalami malfungsi sehingga menimbulkan penyakit salah satunya penyakit hipersensitif dan autoimun.

Akan tetapi pada akhirnya kami mengakui bahwa tulisan ini terdapat beberapa kekurangan dan jauh dari kata sempurna, sebagaimana pepatah menyebutkan “tiada gading yang tidak retak” dan sejatinya kesempurnaan hanyalah milik tuhan semata. Maka dari itu, kami dengan senang hati secara terbuka untuk menerima berbagai kritik dan saran dari para pembaca sekalian, hal tersebut tentu sangat diperlukan sebagai bagian dari upaya kami untuk terus melakukan perbaikan dan penyempurnaan karya selanjutnya di masa yang akan datang.

Terakhir, ucapan terima kasih kami sampaikan kepada seluruh pihak yang telah mendukung dan turut andil dalam seluruh rangkaian proses penyusunan dan penerbitan buku ini, sehingga buku ini bisa hadir di hadapan sidang pembaca. Semoga buku ini bermanfaat bagi semua pihak dan dapat memberikan kontribusi bagi pembangunan ilmu pengetahuan di Indonesia.

Juni, 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	iv
BAB 1 KONSEP DASAR IMUNOLOGI.....	1
A. Dasar Immunologi	3
B. Fagositosis.....	6
C. Antibodi dan Terapi Serum.....	6
D. Immunologi Serologi Metode Immunokromatografi.....	10
BAB 2 RESPON IMUN.....	13
A. Pengantar	13
B. Respon Imun Non Spesifik (<i>Innate Immunity</i>)	14
C. Respon Imun Spesifik	16
D. Komponen Sistem Imun	17
E. Fungsi Respon Imun	17
F. Penyimpanan Sistem Imun	18
G. Faktor Pengubah Mekanisme Imun.....	18
H. Penutup	20
BAB 3 SISTEM KEKEBALAN BAWAAN (<i>INNATE IMMUNITY</i>)	21
A. Pengantar	21
B. Komponen Sistem Imun Bawaan	22
C. Strategi Pengenalan Imun Bawaan	31
D. Penutup	33
BAB 4 <i>RESPONSE INNATE</i>.....	35
A. Pengantar	35
B. Reseptor Pengenalan Pola Dalam Imunitas Bawaan.....	35
C. Mediator Terlarut Dari Sistem Imun Bawaan	36
D. Respon Imun Bawaan Terhadap Patogen.....	39
E. Penutup	45
BAB 5 PENGENALAN ANTIGEN OLEH SEL B DAN SEL T	47
A. Pengantar	47
B. <i>Antigen Presenting Cells</i> (APC)	48
C. Pengenalan Antigen Oleh Sel B	49
D. Pengenalan Antigen Oleh Sel T	52
E. Penutup	54
BAB 6 PEMBENTUKAN RESEPTOR ANTIGEN DAN PRESENTASI ANTIGEN	55
A. Pengantar	55

B. Famili Reseptor Imun.....	56
C. Reseptor Antigen Permukaan Pada Sel B (BCR).....	60
D. Reseptor Antigen Permukaan Pada Sel T (TCR).....	64
E. Reseptor Sel NK.....	69
F. <i>Molekul Major Histocompatibility Complex (MHC)</i>	72
BAB 7 PEMATANGAN LIMFOSIT T.....	75
A. Pengantar.....	75
B. Pematangan Sel T.....	76
C. Seleksi Klonal.....	78
D. Aktivasi Sel T.....	79
E. Subset Sel T.....	82
F. Penutup.....	85
BAB 8 SISTEM IMUN ADAPTIF IMUNITAS YANG DIMEDIASI OLEH SEL T.....	87
A. Pengantar.....	87
B. Aktivasi Sel T.....	88
C. Persinyalan Reseptor Sel T.....	90
D. Fungsi Efektor Sel T.....	93
E. Sel T Memori.....	103
F. Efek Superantigen Pada Sel T.....	104
BAB 9 SISTEM IMUN HUMORAL.....	107
A. Pengantar.....	107
B. Antibodi.....	107
C. Tahapan dan Tipe Respon Imun Humoral.....	109
D. Respon Primer dan Respon Sekunder Pada Imunitas Humoral.....	111
E. Stimulasi Limfosit B Oleh Antigen.....	112
F. Peran Komplemen Dalam Aktivasi Sel B.....	114
G. Penutup.....	115
BAB 10 DINAMIKA RESPON IMUN SPESIFIK/ADAPTIF/ ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE.....	117
A. Pengantar.....	117
B. Mengenal Imunitas Adaptif.....	118
C. Karakteristik Respon Imun Spesifik/Adaptif.....	119
D. Komponen Respon Imun Spesifik/Adaptif.....	120
E. Komponen dan Struktur Antibodi.....	121
F. Dinamika Respon Antibodi.....	121
G. Respon Imun Memori.....	121
H. Ringkasan.....	122

BAB 11 SISTEM IMUN MUKOSA	123
A. Galt.....	126
B. Balt/Nalt.....	130
C. Respon Imun Pada Minor Malt	133
BAB 12 PERANAN SISTEM IMUN DALAM KESEHATAN DAN PENYAKIT	137
A. Pengantar	137
B. Cara Kerja Sistem Imun	137
C. Bagaimana Sistem Imun Bisa Salah?.....	138
D. Immunodefisiensi.....	138
E. Immunodefisiensi Primer	138
F. Immunodefisiensi Sekunder.....	139
G. Penyakit Autoimun	139
H. Patofisiologi Penyakit Autoimun	140
I. Cara Kerja Sistem Imun Pada Diabetes Melitus Tipe 2.....	141
J. Cara Kerja Sistem Imun Pada Diabetes Melitus Tipe 1.....	142
K. Penutup	142
BAB 13 REAKSI HIPERSENSITIVITAS DAN AUTOIMUN	145
A. Pendahuluan.....	145
B. Reaksi Hipersensitivitas Tipe I	147
C. Reaksi Hipersensitivitas Tipe II.....	151
D. Reaksi Hipersensitivitas Tipe III.....	153
E. Reaksi Hipersensitivitas Tipe IV	157
F. Autoimun.....	159
DAFTAR PUSTAKA.....	160
PROFIL PENULIS	166



KONSEP DASAR IMUNOLOGI

Keberadaan organisme, seperti tumbuhan, hewan dan manusia selalu dihadapkan dengan kondisi bahaya yang mengancam dari dunia luar. Ahli filsafat kuno yaitu Aristoteles di zaman kuno dan Paracelsus di zaman pembaharuan telah sampai pada suatu kesimpulan bahwa: "*hewan, tumbuhan termasuk manusia walaupun nampaknya sangat rumit karena terdiri atas beberapa unsur yang selalu terulang dalam tiap tubuh mahluk hidup*". Tahun 1858 Schleide dan Schwann mengemukakan suatu teori berdasarkan hasil-hasil penelitiannya dan teori ini dikenal dengan nama **teori sel**. Berdasarkan teori ini dikatakan bahwa "*semua mahluk hidup tersusun atau terdiri atas sel-sel*". Jadi semua mahluk hidup sebenarnya merupakan kumpulan dari sel-sel atau sel merupakan elemen dasar dari mahluk hidup. Teori sel ini merupakan teori yang sangat mendasar dalam pengembangan biologi sel termasuk di dalamnya dalam pengembangan imunologi.

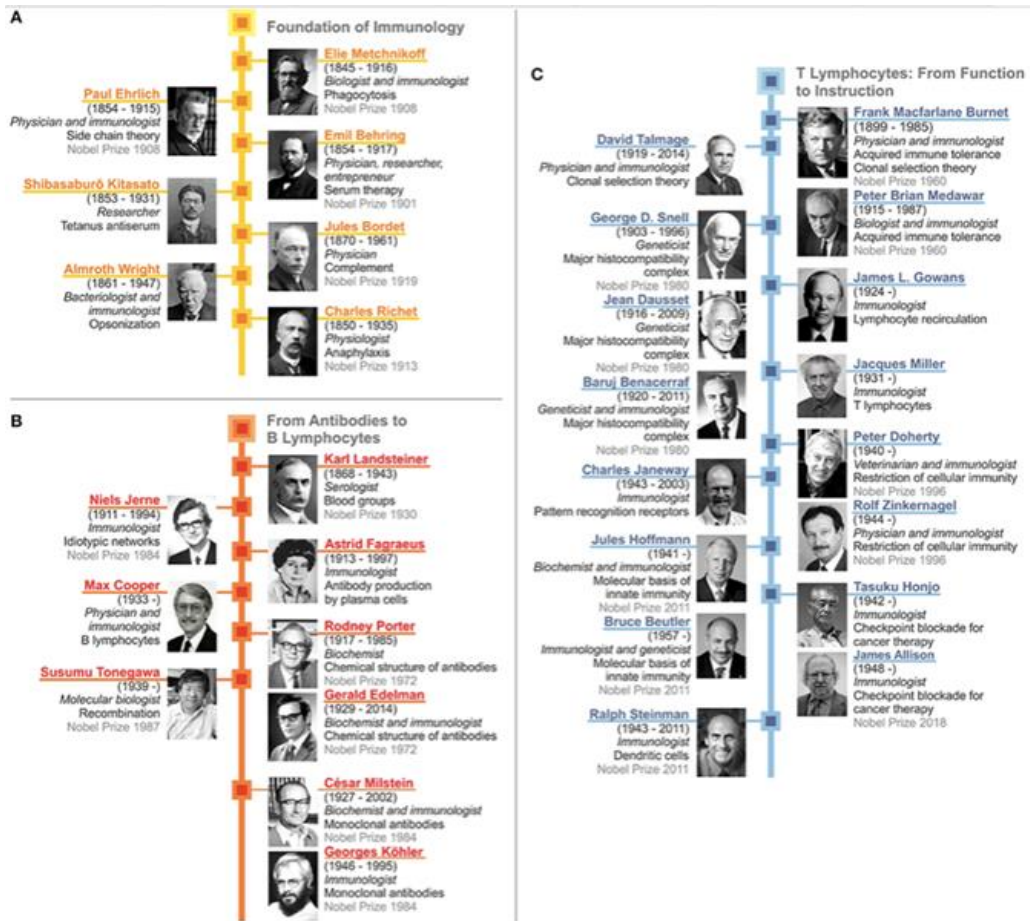
Imunologi merupakan salah satu cabang ilmu biologi yang mempelajari tentang sistem kekebalan tubuh organisme. Sejarah imunologi dimulai lebih dari seratus tahun yang lalu oleh Louis Pasteur yang dikenal dengan sebutan *the Father of Immunology*. Louis Pasteur merupakan orang pertama yang menunjukkan peran mikroorganisme dalam proses fermentasi yang berhasil mengisolasi dan memurnikan (pasteurisasi). Kemudian, Pasteur juga menemukan mikroorganisme dalam ulat sutera yang pada waktu itu sedang menimbulkan krisis sutera di Perancis. Robert Koch ilmuwan dari Jerman merupakan orang pertama yang mengisolasi bakteri antraks, namun yang membuktikan kemampuan antraks menimbulkan penyakit adalah Pasteur. Koch juga merupakan orang pertama yang mengisolasi bakteri tuberkulosis di tahun 1882. Pasteur meneliti imunisasi antraks, kolera ayam dan rabies. Robert Konch meneliti imunitas terhadap agen infeksi lainnya. Bidang imunologi dan beberapa dasar kedokteran modern dapat dikatakan terlahir dari dua orang ilmuwan tersebut di tahun 1880-an.

Di tahun 1880 sampai 1890 imunisasi menggunakan vaksin yang diatenuasikan dikembangkan di seluruh Eropa dan Amerika. Ilmuwan Jerman bernama Emil von Behring dan Paul Ehrlich, serta ilmuwan Jepang bernama Shibasaburo Kitasato mengembangkan anti-toksin dari serum kuda terhadap difteri yang digunakan sampai sekarang dan dikenal sebagai imunisasi pasif. Ilmuwan asal Jerman bernama Rudolf Kraus merupakan orang pertama yang menunjukkan reaksi presipitasi yang ditimbulkan oleh reaksi antara anti-toksin dalam serum dan bakteri.

Eli Metchnikoff di tahun 1845-1916 menemukan adanya *emovement* dan degradasi mikroorganisme oleh semacam sel fagosit yang kemudian dikenal dengan sebutan makrofag. Makrofag ini sebagai pertahanan lini pertama dan termasuk respon imun alami (*innate immunity*).

Di tahun 1900 mulai ditemukan bukti bahwa tubuh memiliki pertahanan atau kekebalan komprehensif terhadap infeksi dengan memproduksi antibodi. Ilmuwan Jerman bernama Hans Buchner menemukan molekul dalam darah yang dilanjutkan identifikasinya oleh ilmuwan asal Belgia bernama Jules Bordet dan molekul tersebut disebut sebagai aleksin dan komplemen. Jules Bordet dan Octave Gengou mengembangkan uji fiksasi komplemen yang dapat digunakan dalam reaksi antigen-antibodi. Di akhir tahun 1950 dan awal tahun 1960, struktur imunoglobulin dijelaskan oleh Rodney Robert Porter, setelah itu imunologi modern mulai bergerak sebagai pionir dalam penelitian medis.

Kemajuan pesat dalam biologi seluler dan genetika serta molekuler pada beberapa dekade ini telah memberikan banyak informasi mengenai jenis sel imun, reseptor, ligan, struktur subseluler, dan DNA. Model hewan juga telah banyak digunakan dan diutamakan mengingat mudahnya untuk mengimplementasikan eksperimen mengenai penyakit imun manusia misalnya pada mencit atau tikus. Kemudian dikenal sebagai imunologi klinis yang mulai banyak diminati di bidang kedokteran dan kesehatan.

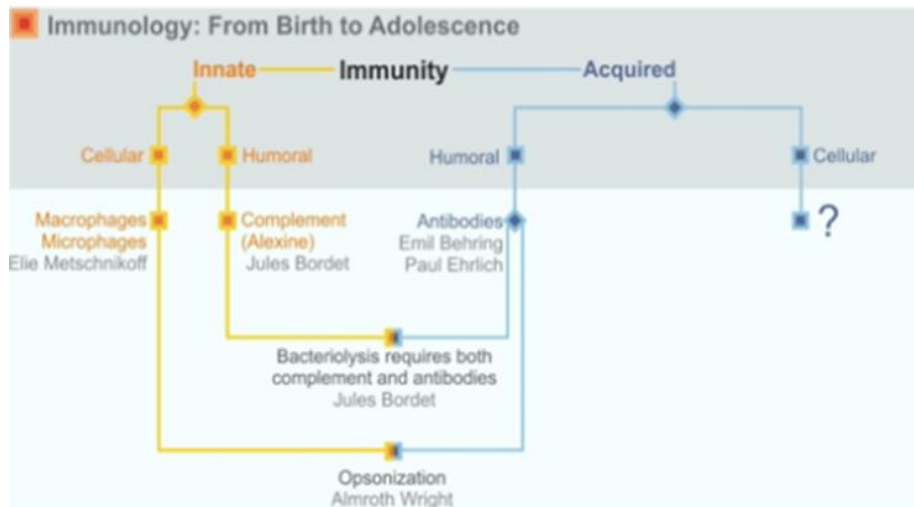


Gambar 1.1 Ilmuwan Berpengaruh di Bidang Immunologi (Kaufmann, 2019)

A. DASAR IMUNOLOGI

Imunologi dimulai pada kuartal terakhir di abad ke-19 dengan dua penemuan besar. Yang pertama adalah identifikasi sel fagosit oleh Elias Metchnikoff (1845–1916), yang menelan dan menghancurkan patogen yang menginfeksi. Hal inilah yang mendasari adanya mekanisme kekebalan bawaan (*innate immunity*). Penemuan kedua adalah identifikasi antibodi oleh Emil Behring (1854–1917) dan Paul Ehrlich (1854–1915), yang menetralkan racun mikroba. Ini menjadi dasar untuk kekebalan yang didapat (*acquired immunity*). Temuan ini juga menyebabkan perbedaan antara imunitas seluler dan humoral. Untuk alasan yang jelas, kekebalan humoral sering dianggap identik dengan kekebalan yang didapat, sedangkan sel dianggap terkait erat dengan kekebalan bawaan. Ini dilapisi oleh segregasi lebih lanjut antara spesifitas antigen unik dari imunitas yang didapat versus imunitas bawaan non-spesifik dari respon imun (Gambar 2). Pandangan dikotomis ini menyebabkan

kontroversi serta butuh beberapa waktu hingga berubah menjadi perspektif biner komplementer yang mempertimbangkan kekebalan bawaan dan kekebalan yang didapat sebagai 2 mekanisme yang saling berkaitan. Saat ini, dua mekanisme kekebalan bawaan antigen-spesifik yang diperoleh dan antigen-non spesifik paling baik dilihat sebagai konsep dengan aktivitas yang saling terkait, sebagian tumpang tindih, dan saling menguntungkan.



Gambar 1.2. Perkembangan Konsep Dasar Immunologi (Kaufmann, 2019)

Sejak kelahirannya, imunologi merupakan inti dari penelitian biomedis yang memberikan informasi penting tentang proses biologis dasar dan aplikasi klinis. Ini diakui oleh Hadiah Nobel Kedokteran pertama yang diberikan pada tahun 1901 kepada Emil Behring untuk terapi serum dalam ilmu kedokteran terapeutik, dan juga oleh Hadiah Nobel terbaru 2018 untuk penemuan terapi kanker melalui penghambatan regulasi imun negatif oleh Jim Allison di tahun 1948-an dan Tasuku Honjo di tahun 1942-an. Sementara penemuan Behring mengilustrasikan bagaimana aplikasi medis dapat merangsang penelitian dasar, penemuan Allison dan Honjo melambangkan aplikasi klinis sebagai hasil pemahaman mendalam tentang mekanisme biologis dasar.

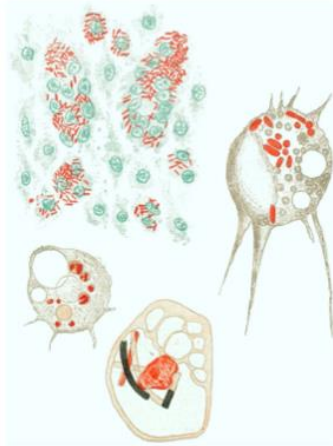
Imunologi muncul sebagai disiplin ilmu yang berkembang dari mikrobiologi medis. Penemuan Louis Pasteur (1822–1895), yang menegaskan dan melengkapi teori bakteri penyakit infeksi serta penelitian Robert Koch (1843–1910) tentang etiologi penyakit menular, terutama tuberkulosis, menimbulkan pertanyaan yang sangat penting: Apakah manusia adalah mangsa mikroba patogen yang tak berdaya atau dilengkapi dengan mekanisme pertahanan yang efisien untuk memerangi penyerangnya? Baik Pasteur maupun Koch menyukai anggapan bahwa manusia

tidak berdaya. Namun Metchnikoff, di Institut Pasteur di Paris sejak 1888, yang sebelumnya menemukan peran penting fagositosis dan pembunuhan intraseluler dalam pertahanan inang, dan Behring dan Ehrlich, peneliti independen muda di Institut Koch untuk penyakit menular di Berlin melakukan identifikasi dan menemukan bahwa ada peran penting antibodi dalam aktivitas toksik bakteri.

Seperti yang diketahui bahwa hasil infeksi bergantung pada interaksi erat antara patogen dan faktor inang, mungkin paling baik dijelaskan dengan istilah biologi infeksi.

Ketika Koch memulai langkah selanjutnya dalam karirnya di Berlin pada tahun 1878, ahli patologi Rudolf Virchow (1821–1902) adalah profesor paling terkemuka di klinik Charité. Virchow adalah penemu patologi seluler, yang menganggap bahwa semua penyakit adalah hasil dari malfungsi sel-sel tubuh kita. Oleh karena itu, gagasan Koch tentang etiologi penyakit menular yang didukung oleh teori bakteri Pasteur sangat dikritik oleh Virchow. Pada akhirnya, observasi Koch, yang didukung dengan baik oleh bukti eksperimen, menjadi paradigma yang diterima. Menurut ahli fisika dan filosof Amerika, Thomas Kuhn (1922-1996), ilmu pengetahuan normal berkembang selama bukti-bukti yang ada dapat diakomodasi dalam paradigma yang ada. Koch dan Pasteur memperkenalkan perubahan paradigma dengan menunjukkan bahwa penyerbu eksogen dapat menyebabkan penyakit tertentu, di luar penyakit yang disebabkan oleh disfungsi sel. Namun, keduanya mengabaikan peran imunitas inang sebagai mekanisme pertahanan yang penting. Pergeseran paradigma ini diprakarsai oleh Metchnikoff, Behring, dan Ehrlich. Hari ini kita memahami penyakit menular sebagai hasil dari interaksi antara inang dan patogen. Kita juga sekarang tahu bahwa imunologi memiliki lebih banyak peran daripada hanya pertahanan patogen, seperti pengawasan sel-sel ganas. Selain itu, sistem kekebalan yang disfungsi menyebabkan alergi, autoimunitas, atau peradangan kronis sehingga menggambarkannya sebagai pedang bermata dua

B. FAGOSITOSIS



Gambar 1.3. Penelitian Metchnikoff tentang fagositosis berbagai bakteri pathogen (Kaufmann, 2019)

Metchnikoff lahir pada tahun 1845 di bagian Rusia, yang sekarang menjadi milik Ukraina. Dia belajar zoologi dan menjadi ilmuwan keliling. Khususnya, saat bekerja di Zoological Station di Naples, dia mempelajari organisme sederhana dan mengidentifikasi sel-sel khusus yang didedikasikan untuk penyerapan nutrisi. Nutrisi ini dapat terkandung dalam partikel dan dengan demikian konsep fagositosis dipahami sebagai proses penyerapan partikel atau mikroba yang kaya akan makanan. Selain itu, dalam eksperimennya dengan larva bintang laut di Messina pada tahun 1883, Metchnikoff menemukan bahwa sel fagositik sangat motil dan bermigrasi ke tempat-tempat asing. Metchnikoff mengubah minat ilmiahnya dari zoologi menjadi patologi dan dengan cara ini menjadi salah satu ahli imunologi pertama. Dia menemukan fagosit pada vertebrata dan mulai menganalisis fungsi fagosit pada penyakit menular, seperti antraks, sepsis, dan tuberkulosis (Gambar 3). Berdasarkan penelitian ini, ia membedakan makrofag dari mikrofag (yang sekarang kita sebut neutrofil) menurut bentuk nukleusnya.

C. ANTIBODI DAN TERAPI SERUM

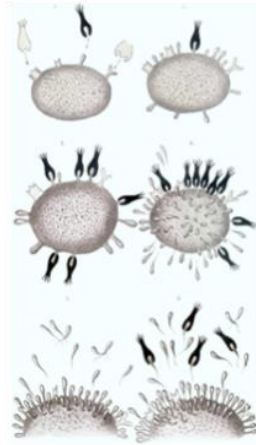
Ilmuwan bernama Behring lahir di provinsi Prusia Jerman, sekarang bagian dari Polandia, pada tahun 1854. Dia belajar kedokteran di akademi militer dan tertarik pada studi tentang aktivitas kuratif disinfektan pada infeksi bakteri. Selama percobaannya pada aktivitas antiseptik molekul kecil, bersama dengan peneliti tamu Jepang Shibasaburo Kitasato (1853–1931) di Institut Penyakit Menular di Berlin, ditemukan bahwa serum dari hewan yang terinfeksi mengandung aktivitas antibakteri yang spesifik dan berperan sebagai agen infeksi. Pada dasarnya, aktivitas itu ditujukan untuk melawan toksin bakteri. Penelitian bersama Behring

dan Kitasato sebagian besar berfokus pada tetanus dan toksinnya, yang ditulis tunggal oleh Behring diterbitkan tidak lama kemudian, menjelaskan perlindungan terhadap difteri dan toksinnya oleh antisera. Segera percobaan hewan ini diterjemahkan ke dalam studi manusia, yang mengungkapkan bahwa terapi serum bermanfaat dalam perlindungan terhadap difteri bila diberikan selama tahap awal infeksi atau bahkan selama penyakit. Behring bergabung dengan industri untuk memproduksi antisera dosis besar untuk digunakan manusia, sehingga mewujudkan ahli imunologi translasi dengan minat besar dalam aplikasi medis (Gambar 4). Terapi serumnya merupakan terobosan dan mendapatkan Hadiah Nobel Kedokteran pertama yang pernah diberikan pada tahun 1901.



Gambar 1.4. Produksi Serum Skala Besar untuk Melawan Toksin Difteri (Kaufmann, 2019)

Terapi serum lebih dari sekedar metode kuratif. Ini juga memberikan bukti yang mendukung gagasan etiologi bahwa penyebab penyakit menular sangat spesifik dan spesifisitas ini terkait dengan toksin yang diproduksi oleh patogen. Penyembuhan penyakit tertentu disertai dengan agen pencegah racun (antitoksik) tertentu, yang bersirkulasi dalam darah dan dapat memberikan perlindungan khusus terhadap racun pada individu lain. Terlepas dari semua penghargaan yang diterimanya, Behring tidak sepenuhnya puas dengan vaksinasi/ imunitas pasif. Dia membutuhkan waktu sekitar 20 tahun untuk menyelesaikan masalah vaksinasi aktif. Untuk menetralkan toksin difteri, Behring menghasilkan kompleks antigen-antibodi, yang merangsang produksi antibodi spesifik toksin pada manusia yang diimunisasi. Ini adalah awal yang penting, tetapi masih kurang optimal menuju vaksinasi aktif terhadap racun bakteri. Peneliti Prancis, Gaston Ramon (1886-1963), yang akhirnya memperkenalkan detoksifikasi dengan formaldehida untuk produksi murah vaksin yang aman melawan difteri dan tetanus, dan aluminium hidroksida sebagai tambahan untuk imunitas yang kuat.

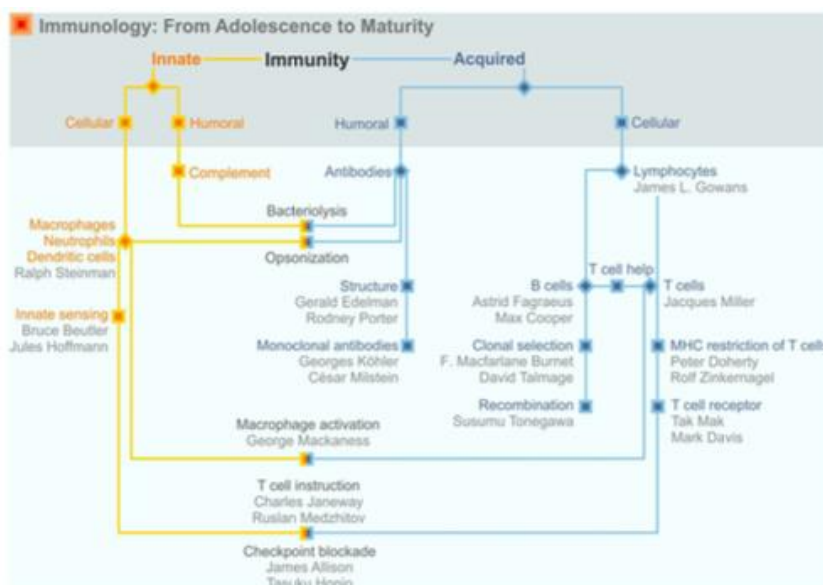


Gambar 1.5. Penelitian Ehrlich Mengenai Sekresi Antibodi Terhadap Antigen yang Berbeda (Kaufmann, 2019)

Sementara Behring adalah ahli imunologi translasi, yang memberikan kontribusi signifikan pada imunologi dasar, Ehrlich paling tertarik pada pemahaman mendalam tentang mekanisme dasar yang mendasari imunitas, dan memberikan kontribusi besar pada pengembangan klinis terapi serum. Ilmuwan Ehrlich yang kontribusinya memungkinkan produksi antisera skala besar dengan kualitas yang dapat direproduksi. Namun, Ehrlich menjadi paling terkenal karena penelitian dasar, dan ide-ide yang merangsang tentang, bagaimana sistem kekebalan bekerja. Dalam tesisnya, Ehrlich menggambarkan sel mast yang, seperti yang kita ketahui sekarang, merupakan efektor alergi yang kritis. Tetapi temuan terpentingnya terkait dengan antibodi. Dia meramalkan bahwa antigen, seperti toksin, merangsang produksi antibodi spesifik. Menariknya, mirip dengan Metchnikoff, Ehrlich mengambil sudut pandang nutrisi. Sel yang berbeda membutuhkan jenis nutrisi yang berbeda dan karenanya Ehrlich mendalilkan reseptor spesifik sebagai yang bertanggung jawab untuk penyerapan nutrisi. Dari sini ia menyimpulkan bahwa reseptor sel spesifik untuk toksin tertentu harus memenuhi kriteria serupa. Karena banyaknya racun yang dihasilkan selama infeksi, reseptor yang lebih spesifik diproduksi dan akhirnya disekresikan ke dalam serum (Gambar 1.5).

Pada dasarnya inilah inti dari teori membuat Ehrlich terkenal. Ehrlich menunjukkan bahwa air susu ibu menyusui membawa antibodi yang bermanfaat bagi bayi yang menyusui, sehingga memberikan tingkat kekebalan yang tinggi pada anak. Dia berspekulasi tentang peran toleransi terhadap diri sendiri dan risiko autoimunitas dan menciptakan istilah terkenal "*horror autotoxicus*". Dia mengungkapkan beberapa ciri biologis komplemen, yang awalnya ditemukan oleh ilmuwan Jerman, Hans Buchner (1850–1902), dan peneliti Belgia bernama Jules Bordet (1870–1961), yang menamakannya *alexine*. Namun, pada akhirnya, istilah

pelengkap yang diciptakan oleh Ehrlich berlaku. Bordet dan Buchner telah menunjukkan bahwa *alexine* labil terhadap panas. Buchner menggunakan serum dari hewan yang tidak diimunisasi, sedangkan Bordet memasukkan serum dari hewan yang diimunisasi dalam studinya dan membedakan *alexine* yang labil terhadap panas dari antibodi yang stabil terhadap panas. Ehrlich, bersama rekannya Richard Pfeiffer (1858–1945), lebih lanjut mendefinisikan aktivitas antibodi dan komplemen dengan mencampurkan serum yang tidak diobati dan serum yang dilemahkan oleh panas. Ehrlich meringkas temuan ini menjadi: kedua zat tersebut adalah (1) kekebalan tubuh spesifik yang diproduksi oleh imunisasi dan (2) zat yang biasanya termolabil, bahkan terkandung dalam serum normal.



Gambar 1.6. Imunologi: dari remaja hingga dewasa (Kaufmann, 2019)

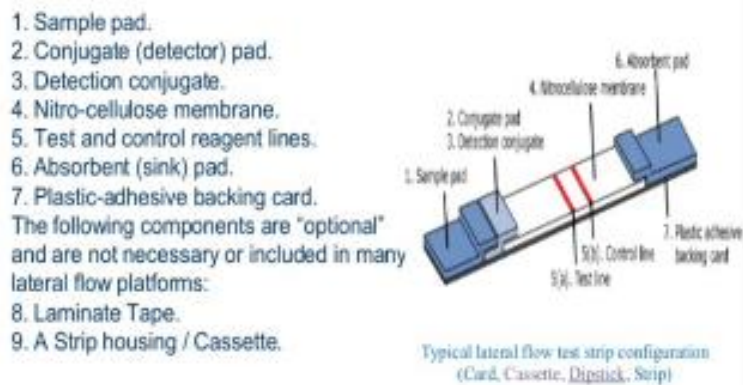
Pada tahun 1908 Ehrlich dan Metchnikoff bersama-sama dianugerahi Hadiah Nobel dalam Fisiologi atau Kedokteran sebagai pengakuan atas pekerjaan mereka pada temuan imunitas (kekebalan). Interaksi komplemen dan antibodi adalah respon pertama dalam pandangan dikotomi imunitas. Komplemen adalah bagian dari respon imun bawaan dan karenanya tidak spesifik. Lebih penting lagi, antibodi spesifik bekerja sama dengan komplemen nonspesifik.

Almroth Wright (1861–1947) ilmuwan Inggris menunjukkan bahwa antibodi secara khusus dapat memfasilitasi fagositosis bakteri. Ini sangat penting untuk pertahanan yang efisien terhadap patogen bakteri yang menghindari fagositosis, seperti bakteri yang dienkapsulasi (*pneumokokus*, *meningokokus*, dan *gonokokus*). Temuannya mengungkapkan bahwa untuk beberapa penyakit, antibodi spesifik

diperlukan untuk berinteraksi dengan fagosit untuk pertahanan inang yang optimal. Oleh karena itu, untuk pertama kalinya, faktor humoral spesifik dari respon imun yang didapat (antibodi) ditunjukkan untuk bekerja sama dengan antibodi non-spesifik dari respon imun bawaan seluler (makrofag dan neutrofil).

D. IMUNOLOGI SEROLOGI METODE IMUNOKROMATOGRAFI

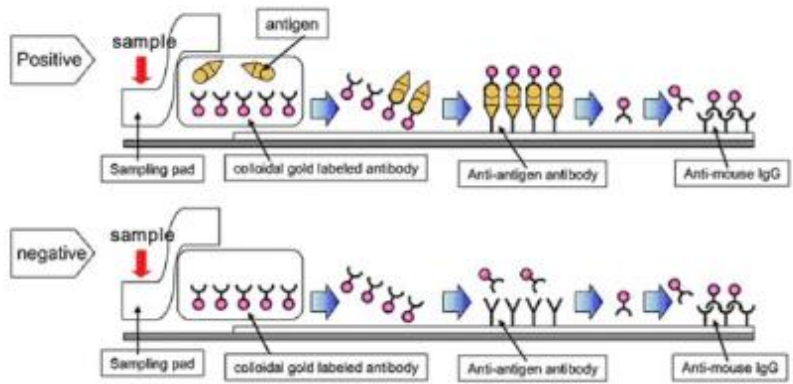
Pengembangan teknik pemeriksaan dalam bidang imunoserologi adalah Imunokromatografi, yang berasal dari kata “imunologi” dan “kromatografi”. Imunologi adalah cabang ilmu kesehatan yang mencakup studi tentang semua aspek dari sistem kekebalan tubuh terutama dalam pemeriksaan adalah mengidentifikasi antigen atau antibodi. Sedangkan kromatografi adalah teknik dalam memisahkan molekul berdasarkan perbedaan berat pola pergerakan antara fase gerak dan fase diam untuk memisahkan komponen (berupa molekul) yang berada pada larutan. Molekul yang terlarut dalam fase gerak, akan melewati membran nitroselulosa/kolom sebagai fase diam. Sehingga imunokromatografi adalah teknik untuk memisahkan dan mengidentifikasi antigen atau antibodi yang terlarut dalam sampel.



Gambar 1.7. Bagian Imunokromatografi (Khairinisa dan Hilmi, 2022)

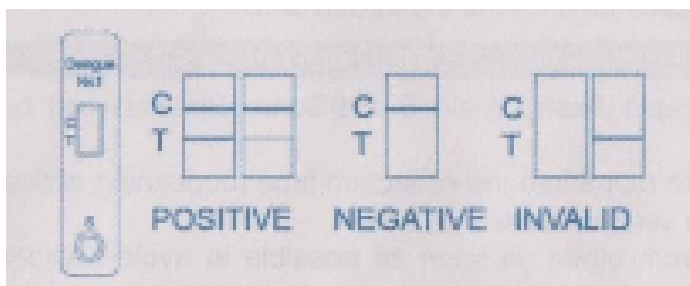
Pemeriksaan di laboratorium klinik yang menggunakan teknik ini misalnya pemeriksaan anti HIV- 1/2, HBsAg, Plasmodium/ Malaria, anti TBC, IgM/IgG Dengue, NS1 Ag Dengue, dan Ig M anti Salmonella. Selain untuk penyakit infeksi, teknik ini juga dapat digunakan untuk memeriksa senyawa lain seperti tes kehamilan, narkoba dalam urin, nikotin dalam urin. Metode ini dengan dasar *Enzyme Immuno Assay* dan tidak berbeda jauh dengan ELISA (*Enzim Linked Immunosorbent Assay*). Perbedaan yang terlihat adalah imunokromatografi dilakukan pada kertas kromatografi/ nitroselulosa sedangkan ELISA dilakukan

pada tabung/ plate mikrotiter. Kertas kromatografi pada imunokromatografi biasa disebut test strip, karena bentuknya seperti strip, baik dalam kaset atau tanpa kaset.



Gambar 1.8. Prinsip Imunokromatografi (Khairinisa dan Hilmi, 2022)

Adapun interpretasi meliputi: 1) Positif, yaitu terbentuk dua garis. Satu garis harus selalu muncul di daerah control (C), dan satu garis berwarna lainnya muncul di daerah tes (T). 2) Negatif, satu garis berwarna muncul di daerah kontrol (C). Tidak terdapat garis di daerah tes (T). 3) Invalid, garis kontrol tidak muncul. Volume sampel yang tidak tepat, atau yang prosedur tidak benar bisa menjadi penyebab hasil invalid. Coba ulangi pemeriksaan dengan menggunakan device yang baru. Interpretasi hasil dapat dilihat pada gambar berikut ini:



Gambar 1.9. Interpretasi Hasil Metode Imunokromatografi (Khairinisa dan Hilmi, 2022)

Keuntungan Metode Imunokromatografi:

1. Cepat, sehingga waktu yang dibutuhkan sangat singkat
2. Mudah didapat karena diperdagangkan secara komersil
3. Pasien dapat melakukan sendiri tanpa pergi ke RS, puskesmas, atau pada bidan setempat.

4. Hasil pemeriksaan mudah dibaca sehingga tidak perlu diragukan
5. Daya Stabilitas

Kelemahan Metode Imunokromatografi:

1. Hasil secara kualitatif, sehingga belum bisa menentukan kadar
2. Hasil bisa kurang sensitive atau kurang akurat dibandingkan metode pemeriksaan yang lain.



RESPON IMUN

A. PENGANTAR

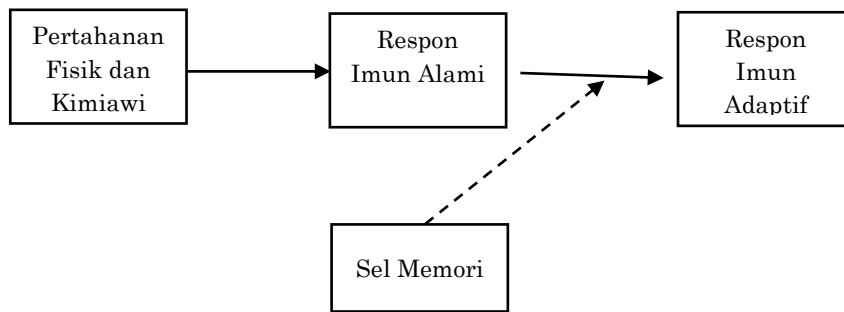
Sistem imun merupakan suatu fungsi kompleks yang memiliki peran dalam mempertahankan keseimbangan tubuh. Untuk melakukan fungsi imunitas, terdapat sistem limforetikuler yang merupakan kumpulan sel atau jaringan dalam tubuh misalnya pada sumsum tulang, kelenjar limfe, timus, dan lainnya. Jaringan ini merupakan kumpulan sel yang akan berespons terhadap rangsangan sesuai fungsi masing-masing (Roitt *et al.*, 2001; Abbas dan Lichtman 2003).

Konsep imunologi adalah suatu mekanisme faal yang terdapat pada manusia dan hewan sebagai kemampuan mengenal benda asing dimana sel akan melakukan netralisasi, menghilangkan, atau proses metabolisme sehingga dapat bersifat menguntungkan atau merusak jaringan sendiri. Konsep yang akan memengaruhi terdapatnya respons imun untuk mengenali keberadaan benda asing adalah sistem limforetikuler (Tizard 2004).

Tubuh akan mengalami rangsangan apabila terdapat zat yang dianggap benda asing oleh sel. Hal ini disebut antigen atau imunogen, sedangkan prosesnya merupakan suatu respons mengeluarkan antibodi. Antigen ialah kemampuan yang dapat menyebabkan terjadinya respons seluler tubuh ataupun humoral. Pada kondisi patologik dapat terjadi autoantibodi yaitu suatu kondisi dimana antibodi tidak dapat mengenali atau membedakan benda asing dari dirinya sendiri sehingga terbentuk zat yang anti jaringannya sendiri (Sharon 1998; Roitt *et al.*, 2001).

Respon imun merupakan suatu tanggapan atau respons tubuh berupa kejadian kompleks terhadap benda asing. Respons tubuh mencakup berbagai sel dan protein, yaitu makrofag, sel limfosit, komplemen dan sitokin. Beberapa tahap respon sistem imun ialah: a) deteksi dan pengenalan benda asing, b) komunikasi antar sel, c) rekrutmen dan koordinasi respon, dan 4) destruksi atau supresi invasi.

Ketika zat atau benda asing masuk maka tubuh akan melakukan 2 jenis respon imun yaitu respon imun non spesifik dan respon imun spesifik. Mekanisme tersebut merupakan suatu interaksi antara komponen yang terdapat di dalam sistem imun tubuh. Interaksi yang terjadi akan menghasilkan suatu aktivitas biologi yang serasi. Meskipun kedua respon imun berbeda mekanismenya namun saling meningkatkan efektivitas (Roit dan Delves 2001).



Gambar 2.1 Respons imun tubuh terhadap pathogen

B. RESPON IMUN NON SPESIFIK (*INNATE IMMUNITY*)

Respon imun non spesifik merupakan imunitas bawaan (*innate immunity*). Tubuh akan berespon terhadap benda asing yang belum pernah menginfeksi. Contohnya: proses fagositosis bakteri sebagai upaya mempertahankan diri. Fagositosis terjadi ketika sel dekat dengan partikel bakteri. Pada proses fagositosis terdapat makrofag, neutrofil, dan monosit yang juga berperan penting. Hal ini karena adanya pelepasan faktor leukotaktik atau kemotaktik dari bakteri, neutrofil, makrofag, atau komplemen (Roit dan Delves 2001; Roitt *et al.*, 2001). Selain kemotaktik, bakteri harus mengalami opsonisasi yaitu dilapisi immunoglobulin atau komplemen (C3b), sehingga dikenal fagosit. Bakteri masuk ke dalam sel secara endositosis dan terperangkap dalam fagosom, kemudian dihancurkan melalui proses oksidasi reduksi dan lisozim serta gangguan metabolisme bakteri (Abbas dan Lichtman 2003; Roit dan Delves 2001).

Selain itu, terjadi reaksi inflamasi. Reaksi inflamasi terjadi karena pelepasan histamin oleh basofil dan mastosit, vasoactive amine oleh trombosit, serta anafilatoksin oleh komponen komplemen, sebagai reaksi dari mastosit dan basofil. Sel-sel polimorfonuklear (PMN) akan bergerak ke lokasi antigen serta meningkatkan permeabilitas dinding vaskuler yang mengakibatkan eksudasi protein plasma dan cairan. Proses ini dikenal dengan respon inflamasi akut (Abbas dan Lichtman 2003; Roit dan Delves 2001; Sharon 1998).

Respon imun non spesifik terdiri dari:

1. Pertahanan fisik/mekanik

Beberapa organ seperti kulit, selaput lendir, silia saluran pernafasan serta peristiwa batuk dan bersin akan menghalangi invasi bakteri patogen dari luar tubuh. Luka pada permukaan kulit dan selaput lendir dapat menyebabkan infeksi.

2. Pertahanan biokimia

Hasil sekresi mukosa saluran nafas, kelenjar sebaceous kulit, kelenjar kulit, telinga, spermin dalam semen berfungsi sebagai pertahanan tubuh secara biokimiawi. Selain itu, asam HCl pada cairan lambung, lisozim yang terdapat dalam keringat, ludah, air mata, dan air susu memberikan perlindungan terhadap bakteri gram positif. Air susu ibu mengandung laktoferin dan asam neuraminik yang memiliki sifat antibakterial terhadap *E. coli* dan *staphylococcus*. Lisozim yang dilepas oleh makrofag dapat menghancurkan bakteri gram negatif. Laktoferin dan transferin dalam serum dapat mengikat zat besi yang dibutuhkan oleh pseudomonas (Abbas dan Lichtman 2003; Roit dan Delves 2001).

3. Pertahanan humoral

Beberapa hal yang terlibat dalam pertahanan humoral, adalah

- a. Komplemen yang akan membuat fagosit aktif dan menghancurkan bakteri atau parasit sehingga
- b. Merusak membran sel bakteri. Komplemen termasuk faktor kemotaktik yang memudahkan makrofag mengenal dan melakukan fagositosis partikel bakteri.
- c. Interferon termasuk glikoprotein akan dilepaskan sebagai respons terhadap virus. Interferon bersifat antivirus yang menginduksi sel-sel terinfeksi sehingga menjadi resisten. Selain itu, interferon mengaktifkan *Natural Killer cell* (sel NK). Infeksi virus pada sel mengakibatkan munculnya keganasan. Perubahan sifat ini direspons oleh sel NK dengan cara membunuhnya.
- d. *C-Reactive Protein* (CRP) merupakan opsonin yang akan mengaktifkan komplemen. Pembentukan CRP terjadi saat tubuh mengalami infeksi yang akan mengalami peningkatan 100x lipat saat tubuh mengalami inflamasi akut. CRP memiliki peranan penting pada kekebalan non spesifik, karena Ca^{++} mengikat molekul pada bakteri dan jamur.

4. Pertahanan seluler

Fagosit/makrofag dan sel NK memiliki peran dalam sistem imun non spesifik seluler (Tizard 2004).

a. Fagosit

Sel mononuklear (monosit dan makrofag) dan sel polimorfonuklear seperti neutrofil berperan penting dalam pertahanan non spesifik. Dalam aktivitasnya sel fagosit melakukan interaksi dengan komplemen dan sistem imun spesifik. Antibodi sama seperti komplemen C3b dapat meningkatkan fagositosis (opsonisasi). Reseptor dari imunoglobulin pada fagosit memungkinkan antibodi yang mengikat antigen dapat dikenal fagosit.

b. *Natural Killer Cell* (Sel NK)

Merupakan sel populasi ketiga atau disebut sel non B non T (sel NBNT), yang dapat menghancurkan virus atau sel neoplasma dan interveron.

C. RESPON IMUN SPESIFIK

Muncul karena adanya antigen tertentu ketika tubuh pernah mengalami sakit sebelumnya. Respon imun ini diawali oleh aktivitas makrofag atau antigen presenting cell (APC) yang terlibat mekanisme antigen sehingga menyebabkan terjadinya interaksi dengan sel-sel imun. Sel-sel imun akan berproliferasi dan berdiferensiasi membentuk sel imunologik yang bereaksi dengan antigen (Abbas dan Lichtman 2003; Kubly *et al.*, 2002).

Pada respons primer, antigen dapat dimusnahkan oleh sel imun sehingga terjadi involusi, namun respons tersebut menyebabkan terbentuk kelompok sel yaitu memory cells yang dapat mengenali antigen tersebut. Jika suatu saat antigen tersebut masuk ke dalam tubuh, maka *memory cells* akan berproliferasi sehingga terjadi respons sekunder spesifik secara intensif dan cepat dibandingkan dengan respons imun primer (Abbas dan Lichtman 2003; Kubly *et al.*, 2002). Berikut merupakan mekanisme dalam respons imun spesifik:

1. Respon Imun Seluler

Respon imun seluler diperankan oleh limfosit T. *Major histocompatibility complex* (MHC) pada permukaan sel makrofag menyebabkan subpopulasi sel T atau sel T penolong (*T-helper*) mengetahui keberadaan mikroorganisme. Limfosit akan menghasilkan bermacam limfokin, seperti interferon yang membantu makrofag membunuh mikroorganisme asing. Subpopulasi limfosit T lain yaitu sel T-sitotoksik (*T-cytotoxic*) berperan dalam menghancurkan mikroorganisme intraseluler melalui MHC kelas I secara langsung (*cell to cell*). Sel T-sitotoksik juga menghasilkan gamma interferon yang mencegah penyebaran mikroorganisme ke dalam sel lainnya (Abbas dan Lichtman 2003; Roit dan Delves 2001).

2. Respon Imun Humoral

Respons imun humoral terjadi saat diferensiasi limfosit B menjadi populasi (klon) sel plasma dengan melepaskan antibodi spesifik pada peredaran darah. Pada respon imun humoral terdapat sel B memori yang dibentuk oleh respon imun

primer. Antibodi spesifik akan dibentuk oleh klon limfosit terhadap antigen (*clonal selection*). Antibodi ini akan berikatan dengan antigen membentuk kompleks akan mengaktivasi komplemen dan menghancurkan antigen tersebut. Limfosit B akan berdiferensiasi dan membentuk antibodi dengan bantuan sel T-penolong (*T-helper*). Sinyal yang dihasilkan melalui MHC maupun oleh makrofag akan merangsang produksi antibodi. Sel T penekan (*T-supresor*) akan menghasilkan antibodi yang seimbang dengan kebutuhan (Abbas dan Lichtman 2003; Roit dan Delves 2001).

D. KOMPONEN SISTEM IMUN

Sistem imun memiliki kemampuan respon imun nonspesifik, seperti fagositosis, dan kemampuan memberikan respons imun spesifik oleh sel dan jaringan limfoid dalam sistem limforetikuler (Kuby *et al.*, 2002). Sistem ini terdiri atas organ limfoid, yaitu:

1. Kelenjar timus
2. Kelenjar limfe
3. Limfa
4. Tonsil
5. Berbagai sel dan jaringan seperti:
 - a. Peyer's patches pada dinding usus
 - b. Jaringan limfoid yang membatasi saluran nafas dan urogenital
 - c. Jaringan limfoid dalam sum-sum tulang tulang dan darah

Pusat mekanisme respons imun pada sistem limforetikuler.

E. FUNGSI RESPON IMUN

Tiga fungsi utama sistem imun yaitu:

1. Pertahanan
Sistem imun melakukan fungsi pertahanan terhadap antigen seperti invasi mikroorganisme dan parasit dari luar. Hal yang dapat terjadi dalam melakukan fungsi pertahanan yaitu tubuh dapat terbebas dari antigen atau tubuh menjadi sakit karena antigen lebih kuat.
2. Homeostasis
Dalam melakukan fungsi ini, Terjadi proses degradasi dan katabolisme untuk membersihkan tubuh dari unsur seluler yang rusak. Contohnya: proses pembersihan sel darah yang telah masa hidupnya dalam tubuh.
3. Penjagaan (*surveillance*)
Merupakan pemantauan untuk mengenal perkembangan sel abnormal karena mutasi. Perubahan ini dapat terjadi secara spontan atau karena induksi zat kimia

tertentu, proses radiasi, atau infeksi virus. Fungsi penjagaan dalam sistem imun juga memantau perubahan dan membuang konfigurasi sel abnormal.

F. PENYIMPANAN SISTEM IMUN

Sistem imun dapat mengalami penyimpangan seperti sistem lainnya dalam tubuh berbentuk morfologis atau gangguan fungsional. Gangguan morfologis dalam tubuh seperti perkembangan kelenjar timus yang tidak normal sehingga menyebabkan defisiensi pada limfosit T. Sementara gangguan fungsional yang muncul merupakan respons imunologik karena keterlambatan mekanisme respon imun terhadap antigen. Contoh lain penyimpangan yang terjadi pada mekanisme respons imun yaitu reaksi alergi dan anafilaksis yang dapat mengakibatkan jaringan tubuh mengalami gangguan. Keadaan yang terjadi disebabkan oleh gangguan pada fungsi pertahanan sistem imun (Abbas dan Lichtman 2003; Sharon 1998).

Gangguan fungsi homeostatik pada sistem imun tubuh menyebabkan munculnya penyakit autoimun. Hal ini terjadi karena sistem imun pada tubuh hanya mengenali konfigurasi sendiri sebagai benda asing dari luar dan memberikan respons untuk jaringan tubuh.

Apabila fungsi *surveillance* mengalami gangguan maka pengawasan perkembangan sel-sel tubuh tidak maksimal sehingga pertumbuhan sel-sel abnormal tidak terkendali dan menyebabkan munculnya kelainan atau penyakit.

G. FAKTOR PENGUBAH MEKANISME IMUN

Hal-hal yang dapat memengaruhi perubahan mekanisme imun antara lain: faktor metabolik, lingkungan, gizi, anatomi, fisiologi, umur, dan mikroba (Kuby *et al.*, 2002).

1. Faktor Metabolik

Kondisi hipoadrenal dan hipotiroidisme dapat menyebabkan penurunan kemampuan terhadap infeksi karena fluktuasi hormon terhadap respons imun tubuh. Orang-orang dengan pengobatan steroid mudah mengalami infeksi bakteri maupun virus. Steroid dapat menyebabkan gangguan dalam produksi antibodi, proses fagositosis yang terhambat, dan proses peradangan. Golongan hormon steroid lainnya yaitu hormon kelamin seperti androgen, estrogen, dan progesteron diduga menjadi faktor pengubah respon imun tubuh. Hal ini tercermin pada perbedaan jumlah penderita penyakit imun laki-laki dan perempuan.

2. Faktor Lingkungan

Lingkungan hidup manusia dapat memengaruhi peningkatan jumlah penyebaran penyakit infeksi. Penularan infeksi umumnya terjadi pada masyarakat ekonomi lemah dengan taraf hidup kurang mampu. Penurunan

daya tahan tubuh atau kemampuan melawan infeksi karena rendahnya status gizi akan menyebabkan peningkatan jumlah penularan penyakit infeksi

3. Faktor Gizi

Kondisi gizi dapat memengaruhi status imun tubuh. Komponen nutrisi seperti protein, karbohidrat, lemak, vitamin, dan mineral diperlukan dalam pertumbuhan dan pemeliharaan kesehatan tubuh. Pembentukan imun tubuh memerlukan kandungan gizi yang cukup. Sebaliknya imunodefisiensi dapat terjadi karena kekurangan gizi.

4. Faktor Anatomi

Imunitas alamiah yang efektif terhadap rintangan fisik bersumber dari faktor anatomi. Hal ini merupakan pertahanan pertama untuk menghadapi invasi mikroba yang terdapat pada kulit dan selaput lendir yang melapisi bagian permukaan dalam tubuh. Kulit lebih efektif daripada selaput lendir. Permukaan kulit atau selaput lendir akan mengalami kerusakan pertama kali, yang memudahkan timbulnya infeksi suatu penyakit.

5. Faktor Fisiologis

Perubahan mekanisme sistem imun yang disebabkan oleh faktor fisiologis seperti getah lambung yang dapat menciptakan kondisi lingkungan tidak menguntungkan bagi bakteri patogen. Seperti halnya air kemih dapat menurunkan resiko infeksi oleh bakteri karena membilas saluran kemih. Kulit menghasilkan zat bakterisida. Zat protektif dalam darah yang dapat bereaksi secara non spesifik. Properdin dan interferon dapat menghalangi benda asing dari lura tubuh.

6. Faktor Umur

Perkembangan sistem imun manusia telah dimulai sejak embrio, sehingga efektivitasnya akan berkembang dengan penambahan umur. Meskipun demikian hal ini tidak berarti bahwa sistem imun bekerja maksimal pada usia lanjut. Malah sebaliknya, pada usia lanjut fungsi sistem imun mulai menurun dibandingkan dengan orang lebih muda, walaupun tidak mengalami gangguan pada sistem imunnya. Hal ini disebabkan oleh kemunduran biologik, yang secara umum berkaitan dengan menyusutnya kelenjar timus. Keadaan ini menyebabkan perubahan-perubahan respon imun seluler dan humoral. Keterlibatan sistem imun pada usia lanjut dapat meningkatkan resiko terjadinya kelainan misalnya penderita autoimun, penyakit ganas, sehingga mudah mengalami infeksi karena penyakit lain.

7. Faktor Mikroba

Perubahan mekanisme sistem imun karena berkembangnya koloni mikroba non patogen pada tubuh, baik luar maupun dalam tubuh memengaruhi sistem imun manusia. Misalnya perkembangan koloni mikroba yang dapat menghasilkan

produksi antibodi alami. Perkembangan bakteri patogen dapat dihambat oleh pertumbuhan flora normal pada tubuh. Selain itu penggunaan antibiotika diluar prosedur kesehatan yang tepat dapat menyebabkan terhambatnya pertumbuhan flora normal dan perkembangan bakteri patogen.

Proses pengobatan menggunakan antibiotika tanpa prosedur tepat, dapat menghambat pertumbuhan flora normal dan mendukung pertumbuhan bakteri patogen.

H. PENUTUP

Makhluk hidup memiliki kemampuan untuk mempertahankan kehidupannya tergantung faktor seperti, kondisi lingkungan, nutrisi, dan adaptasi terhadap masuknya organisme asing. Mekanisme pertahanan ini sudah berkembang baik dengan tujuan melindungi manusia dari *noxious agents* yaitu benda asing yang dapat bersifat infeksius maupun tidak.

Sistem imun tubuh yang bekerja dengan baik, akan melindungi tubuh terhadap paparan infeksi bakteri dan virus, serta menghancurkan benda asing lainnya. Jika sistem imun melemah maka kemampuan dalam melindungi tubuh menurun sehingga patogen dapat berkembang.



SISTEM KEKEBALAN BAWAAN (INNATE IMMUNITY)

A. PENGANTAR

Istilah kekebalan mengacu pada jumlah elemen dan mekanisme yang terlibat dalam proses perlindungan tubuh, dan imunologi terkait dengan bagaimana tubuh inang dapat membedakan elemen "*self*" dan "*non self*" dari agen lingkungan. Agen non-self dapat berupa mikroorganisme atau produknya, obat-obatan, makanan, bahan kimia, serta bahan yang berasal dari hewan seperti cilia (animal hair).

Innate immunity atau sistem kekebalan bawaan/alami merupakan sistem kekebalan non spesifik yang bereaksi terhadap semua benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Mekanisme fisiologis kekebalan bawaan/alami ada sejak lahir, dan responsnya terhadap berbagai agen non-self tidak spesifik, sehingga mekanismenya tidak menunjukkan spesifisitas, atau dengan kata lain tidak bergantung pada pengenalan spesifik terhadap benda asing.

Kekebalan bawaan mewakili respons cepat dan stereotip terhadap sejumlah besar rangsangan tetapi terbatas. Kekebalan bawaan diwakili oleh penghalang fisik, kimia, dan biologis, sel-sel khusus dan molekul terlarut, hadir pada semua individu, terlepas dari kontak sebelumnya dengan agen penyebab atau imunogen, dan tidak berubah secara kualitatif atau kuantitatif setelah kontak. Sistem kekebalan bawaan bergantung pada reseptor untuk mendeteksi patogen yang menyerang. Dalam beberapa menit setelah paparan patogen, sistem kekebalan bawaan mulai menghasilkan respons inflamasi protektif. Selain itu, imunitas bawaan memainkan peran sentral dalam mengaktifkan respon imun adaptif berikutnya (Cruvinel et al. 2010).

Sistem kekebalan bawaan berfungsi sebagai pertahanan awal terhadap bahan asing berbahaya. Bila sistem imun atau sistem kekebalan tubuh tidak berfungsi dengan baik, maka tubuh tidak akan mendapat proteksi yang semestinya. Sebagai

akibatnya, tubuh akan mudah jatuh sakit karena rentan terserang berbagai macam patogen, termasuk bakteri dan virus.

Pengetahuan tentang sistem imun penting sebagai dasar pemahaman terkait imunitas tubuh, hal-hal yang dapat melemahkan sistem imun dan upaya-upaya yang dapat dilakukan untuk peningkatan imunitas tubuh sebagai bentuk perlindungan terhadap tubuh dan juga sebagai upaya menjaga tubuh agar tetap sehat dan tidak mudah sakit.

B. KOMPONEN SISTEM IMUN BAWAAN

Komponen innate immunity terdiri dari pertahanan fisik, pertahanan biokimia, pertahanan biologis, pertahanan humoral dan pertahanan seluler.

1. Pertahanan fisik

Penghalang ini mencegah perlekatan dan penetrasi patogen infeksius ke tubuh inang. Komponen penghalang fisik terdiri dari epitel kulit, jaringan mukosa, silia, urin, air liur, dan air mata. Penghalang fisik pada epitel bekerja dengan menghambat masuknya mikroba, misalnya proses deskuamasi epitel kulit yang membantu pelepasan bakteri yang menempel di permukaan epitel. Selain itu gerakan cilia mampu menjaga saluran nafas dari infeksi mikroba dan gerakan peristalsis saluran pencernaan juga mampu menjaganya dari infeksi mikroorganisme.

2. Pertahanan biokimia

Pertahanan biokimia merupakan pertahanan yang terdiri dari zat-zat kimia yang akan menghalangi mikroba yang lolos dari pertahanan fisik. Pertahanan biokimia memiliki aktivitas antimikroba serta pH asam.

- Bahan kimia yang ditemukan dalam sekresi tubuh memberikan pertahanan alami terhadap patogen, seperti enzim hidrolitik dalam air liur, lisozim dalam air mata menghambat pertumbuhan bakteri Gram positif, asam sialat dalam lendir, pH rendah yang disekresi kelenjar sebaceous (asam organik), asam lemak mengganggu fungsi membran sel, poliamina tergantung pH yang ditemukan dalam sperma dan cairan mani, yang menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif, dan lain-lain.
- pH asam terdapat pada hampir semua sekresi fisiologis, misalnya urin, sekret vagina, dan HCl di lambung.

3. Pertahanan biologis

Flora normal yang terdapat pada kulit dan saluran pencernaan dapat mencegah perlekatan dan kolonisasi bakteri patogen dengan cara berkompetisi untuk

mendapatkan ruang dan nutrisi. Selain itu mereka juga mensekresi substansi toksik untuk mencegah adhesi bakteri pathogen pada permukaan sel.

Tabel. 3.2. Aktivitas Biologis Produk Sekretori Pada *Innate Immunity*

Produk	Mekanisme aksi
Asam organik	Mengandung pH rendah yang disekresi oleh kelenjar sebaceous: banyak mikroba yang rentan terhadap konsentrasi pH rendah.
Asam lemak	Mengganggu fungsi membran sel.
Saliva	Mengandung enzim yang merusak dinding dan membran sel mikroba serta menyebabkan kebocoran sitoplasma; juga mengandung antibodi yang mengopsonisasi mikroba dan dengan bantuan sel komplemen dapat melisis sel. Mengandung lisozim yang dapat melisis bakteri, terutama bakteri Gram positif dengan menghancurkan dinding sel bakteri.
Air mata	Mengikat besi dan mengganggu akuisisi mikroba. Denaturasi protein.
Lactoferrin	Mengganggu fungsi membrane sel.
HCl	Menghidrolisis protein membrane dan dinding sel. Menjebak partikel asing; kandungan asam sialat memblok penempelan virus influenza ke sel epitel.
Asam empedu	
Tripsin	
Mucus	Polyamine pada cairan mani menghambat pertumbuhan Gram bakteri positif
Sperma	

4. Pertahanan humoral

Mikroorganisme yang berhasil menembus epitel dan masuk ke jaringan atau sirkulasi darah akan dihalang oleh sel fagosit seperti protein plasma dan sistem komplemen yang secara bersamaan akan menyerang mikroorganisme tersebut. Faktor humoral berperan penting dalam inflamasi dimana terjadi pengumpulan sel-sel fagosit dan terjadinya penumpukan cairan dalam jaringan tubuh. Pertahanan humoral melibatkan molekul-molekul yang larut untuk melawan mikroba. Biasanya molekul yang bekerja adalah molekul yang berada disekitar daerah yang dilalui oleh mikroba.

- **Komplemen**
Komplemen berperan mengidentifikasi partikel asing/penyerang ke sel fagosit atau dikenal dengan opsonisasi. Tanpa proses opsonisasi oleh komplemen, pengenalan dan penghancuran partikel asing/penyerang seperti bakteri menjadi tidak efisien, selain itu komplemen juga berperan dalam peningkatan permeabilitas vaskuler.
Aktivasi komplemen didahului oleh (1) sintesis reaktan fase akut, mannan-binding lectin (MBL) oleh hepatosit yang diaktifkan interleukin-6; dan (2) kontraksi pembuluh darah yang dimediasi histamin/bradykinin sel endotel melalui interaksi dengan masing-masing reseptor tipe H1 dan B2, memperlebar celah di antara sel. Hal ini akan meningkatkan permeabilitas vaskular, dengan konsekuensi kebocoran protein darah, termasuk sistem komplemen dan MBL. Pengikatan komponen komplemen C3b dan MBL ke permukaan patogen invasif akan menginisiasi aktivasi jalur komplemen alternatif dan MBL. Kedua aktivator ini (C3b dan MBL) memiliki kemampuan intrinsik untuk mengenali dan mengikat permukaan mikroba patogen (Anderson dan Wadee, 2012).
- **Interferon**
Salah satu respon tubuh akibat adanya patogen adalah interferon (IFN). Interferon merupakan protein yang berperan dalam menghambat replikasi virus ke dalam sel. Interferon terbagi atas 2 yakni interferon tipe I yang terdiri dari IFN- α dan IFN- β yang berfungsi merespon infeksi virus dan interferon tipe II yaitu IFN- γ yang disintesis dalam respon akibat sel T dan sel NK yang teraktivasi
- **Sitokin**
Sitokin merupakan golongan protein yang berperan memediasi imunitas, produksi sel darah (hematopoiesis) dan peradangan (inflamasi). Beberapa sitokin diketahui sebagai agen antimikroba melalui opsonisasi bakteri. Sel utama penghasil sitokin yakni monosit yang menghasilkan monokin dan sel limfosit yang menghasilkan limfokin.
- **Lisozim**
Merupakan protein dasar dengan berat molekul rendah yang ditemukan dalam konsentrasi yang relatif tinggi di neutrofil serta di sebagian besar cairan jaringan, kecuali cairan serebrospinal, keringat, dan urin. Lisozim berfungsi sebagai enzim mukolitik, yang memecah gula pada peptidoglikan yang merupakan bagian struktural dinding sel bakteri Gram-positif sehingga menyebabkan lisisnya sel bakteri. Selain itu lisozim juga berperan dalam penghancuran intraseluler beberapa bakteri Gram-negatif (Abbas et al. 2007).

- Protein fase akut

Konsentrasi protein fase akut meningkat secara dramatis selama infeksi. Produk mikroba seperti endotoksin dapat merangsang makrofag untuk melepaskan IL-1, yang merangsang hati untuk memproduksi berbagai protein fase akut dalam jumlah yang meningkat, yang konsentrasinya dapat meningkat lebih dari 1000 kali lipat. Salah satu protein fase akut berkarakteristik terbaik adalah protein c-reaktif, yang berikatan dengan residu fosforilkolin di dinding sel mikroorganisme tertentu. Kompleks ini sangat efektif dalam mengaktifkan jalur komplemen klasik. Juga termasuk dalam kelompok molekul ini adalah α 1-antitrypsin, α 2- makroglobulin, fibrinogen, dan protein serum amiloid A, yang semuanya bertindak untuk membatasi penyebaran agen infeksius atau merangsang respons inang (Abbas et al. 2007).

5. Pertahanan seluler

Pertahanan seluler melibatkan sel-sel imun dalam melawan mikroba. Sel-sel ini biasanya ditemukan dalam sirkulasi darah maupun di jaringan. Sel-sel yang berperan pada sistem pertahanan seluler antara lain neutrofil, basophil, eosinofil, monosit, makrofag, sel dendritik, sel mast dan sel NK (Natural Killer). Sel makrofag dan sel dendritik merupakan bagian dari antigen presenting cells (APC) yang akan mengekspresikan *Toll-like receptor* (TLR) untuk mengidentifikasi patogen spesifik yang dikenal dengan *Pathogen-associated molecular pattern* (PAMPs) seperti endotoksin lipopolisakarida pada membran sel bakteri.

a. Neutrofil atau polymorphonuclear neutrophils (PMNs)

Neutrofil (PMN) sering terlibat dalam eliminasi dan penghancuran bakteri ekstraseluler. Mereka mampu bermigrasi melalui dinding pembuluh darah ke daerah infeksi bakteri dan jaringan yang rusak. Butiran PMN mengandung berbagai defensin dan enzim hidrolitik yang membantu PMN menghancurkan bakteri melalui fagositosis. Selain itu, ketika banyak neutrofil dibawa ke area yang terinfeksi, mereka dapat dirangsang untuk melepaskan molekul beracun ke dalam jaringan di sekitarnya untuk membersihkan agen infeksi yang disebut degranulasi.

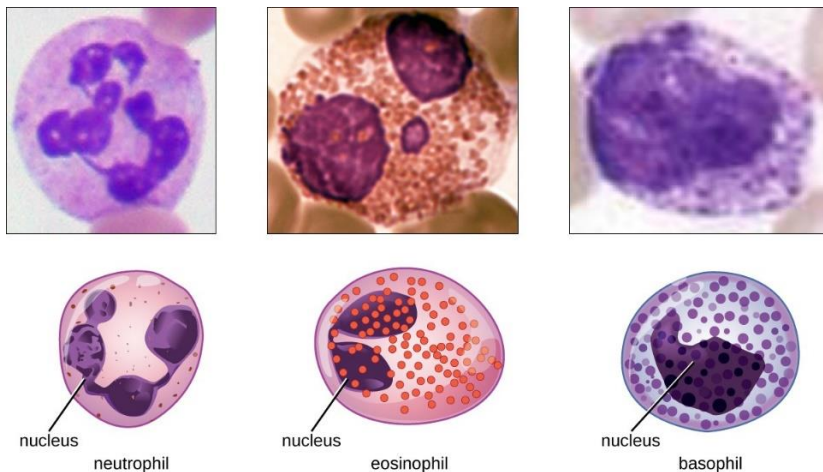
Saat neutrofil melawan infeksi, akumulasi leukosit dan puing-puing seluler menumpuk sehingga terbentuk nanah atau drainase purulen. Adanya nanah merupakan tanda bahwa pertahanan kekebalan telah diaktifkan melawan infeksi. Neutrofil memiliki nukleus dengan tiga hingga lima lobus dan butiran kecil berwarna ungu. Setiap lobus nukleus dihubungkan oleh seutas bahan tipis ke lobus lainnya (Gambar 3.2a).

b. Eusinofil

Eosinofil adalah granulosit yang melindungi dari protozoa dan cacing, mereka juga berperan dalam reaksi alergi. Butiran eosinofil mudah menyerap pewarna eosin, mengandung histamin, enzim degradatif, dan senyawa yang dikenal sebagai major basic protein (MBP) (Gambar 3.2a). MBP mengikat karbohidrat permukaan parasit, dan pengikatan ini dikaitkan dengan gangguan membran sel dan permeabilitas membran.

c. Basofil

Basofil memiliki butiran sitoplasma dengan ukuran yang bervariasi dan diberi nama sesuai dengan kemampuan butirannya untuk menyerap zat warna dasar metilen biru (Gambar 3.2a). Stimulasi dan degranulasi basofil dapat dihasilkan dari berbagai peristiwa yang memicu. Jenis sel ini penting dalam reaksi alergi dan respons lain yang melibatkan peradangan. Salah satu komponen butiran basofil yang paling melimpah adalah histamin, yang dilepaskan bersama dengan faktor kimia lainnya saat basofil distimulasi. Bahan kimia ini dapat bersifat kemotaktik dan dapat membantu membuka celah antar sel dalam pembuluh darah.

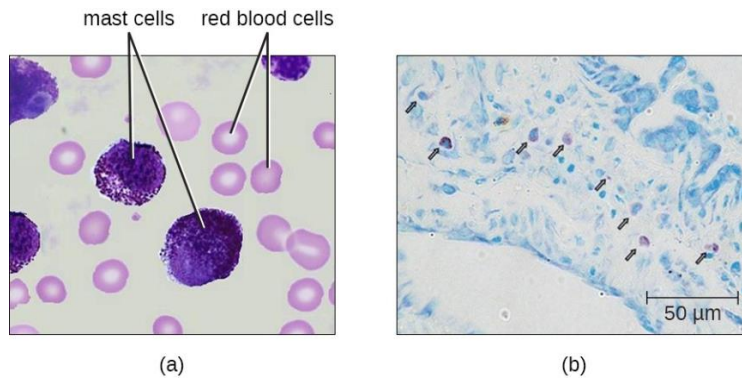


Gambar 3.2a. Morfologi neutrofil, eosinofil dan basofil
(Sumber: Parker et al. 2019)

d. Sel Mast

Sel mast berasal dari sel progenitor myeloid yang sama seperti neutrofil, eosinofil, dan basofil. Secara fungsional, sel mast sangat mirip dengan basofil, mengandung banyak komponen yang sama dalam butirannya (misalnya, histamin) dan memainkan peran serupa dalam respons alergi dan reaksi inflamasi lainnya. Namun, tidak seperti basofil, sel mast meninggalkan sirkulasi darah dan paling sering ditemukan berada di jaringan. Mereka sering dikaitkan dengan pembuluh

darah dan saraf atau ditemukan dekat dengan permukaan yang berhubungan dengan lingkungan eksternal, seperti kulit dan selaput lendir di berbagai bagian tubuh.

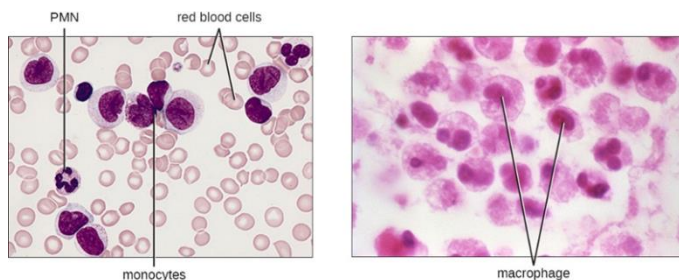


Gambar 3.2.b (a) sel mast dalam darah (b) sel mast bermigrasi dari darah ke berbagai jaringan. (Sumber: Parker et al. 2019)

e. Monosit

Monosit merupakan sel darah putih terbesar, memiliki nukleus yang tidak memiliki lobus, dan juga tidak memiliki butiran di sitoplasma (Gambar 3.2c). Namun demikian, mereka adalah fagosit yang efektif, menelan patogen dan sel apoptosis untuk membantu melawan infeksi.

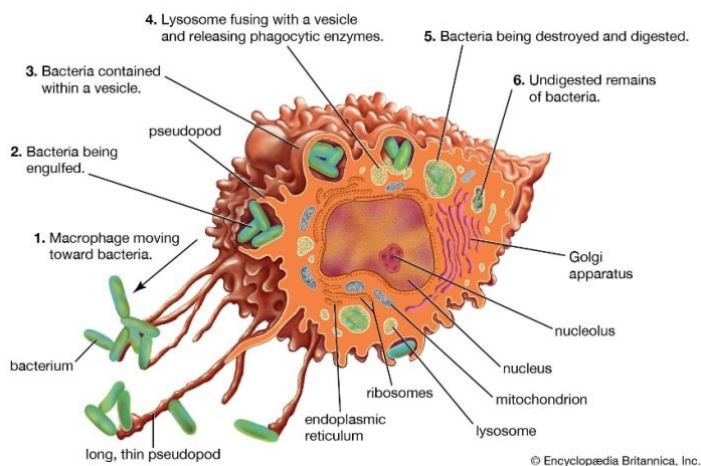
Ketika monosit meninggalkan aliran darah dan memasuki jaringan tubuh tertentu, mereka berdiferensiasi menjadi fagosit jaringan spesifik yang disebut makrofag dan sel dendritik. Monosit, makrofag, dan sel dendritik semuanya bersifat fagositik dan merupakan promotor penting dari respon imun melalui produksi dan pelepasan sitokin. Sel-sel ini menyediakan jembatan penting antara respons imun bawaan dan adaptif, seperti yang dibahas di bagian selanjutnya serta bab berikutnya.



Gambar 3.2c. Morfologi monosit. Ketika monosit meninggalkan aliran darah, mereka berdiferensiasi dan menjadi makrofag dengan sifat spesifik jaringan. (Sumber: Parker et al. 2019)

f. Makrofag

Hasil diferensiasi sel monosit menghasilkan makrofag. Makrofag memproses dan menghadirkan antigen melalui molekul MHC, sehingga merangsang respons yang dimediasi oleh T lymphocyte (TL). Terdapat 3 tipe sub populasi makrofag yang berfungsi sebagai aktivasi, perbaikan jaringan, dan makrofag regulator. Tipe pertama adalah makrofag klasik dengan aktivitas tumoricidal dan mikrobisidal, yang mengeluarkan sejumlah besar mediator dan sitokin proinflamasi, menghadirkan antigen ke TL, dan terlibat dalam respons imun seluler. Tipe kedua, diaktifkan oleh IL 4, terutama terlibat dalam perbaikan jaringan dengan merangsang fibroblas dan mempromosikan deposisi matriks ekstraseluler. Tipe ketiga akan mengarahkan aktivitas pengaturan melalui pelepasan IL-10, yaitu sitokin anti-inflamasi. Dalam peradangan, makrofag bertindak sebagai antigen presenting cell (APC), mempotensiasi aktivasi limfosit T dan Limfosit B dengan ekspresi molekul coestimulatory, dan melepaskan sitokin proinflamasi, seperti IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , dan kemokin. Mereka juga menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS), seperti anion superoksida, radikal hidroksil, hidrogen peroksida (H₂O₂), dan perantara nitrogen reaktif yang perwakilan utamanya adalah oksida nitrat (NO). NO diproduksi oleh inducible nitric oxide synthase (iNOS), yang diinduksi oleh aktivasi TLR sebagai respons terhadap PAMP, terutama adanya INF- γ . Beberapa mikroorganisme, seperti *Mycobacterium tuberculosis*, resisten terhadap aksi mikrobisida dan tetap hidup untuk waktu yang lama dalam fagosom makrofag. Makrofag ini menjadi besar dan berinti banyak (sel raksasa) dan, bersama dengan limfosit dan fibroblas yang menumpuk di sekitarnya, membentuk granuloma, yang merupakan upaya tubuh untuk mencegah penyebaran patogen (Cruvinel et al. 2010).



Gambar 3.2 d. Struktur makrofag
(Sumber: Perdue dan Humphrey, 2023)

g. Sel Dendritik

Sel dendritik, berperan khusus dalam menangkap dan menyajikan antigen ke limfosit, dianggap sebagai jembatan antara imunitas bawaan dan adaptif karena mereka tertarik dan diaktifkan oleh elemen respon bawaan dan memungkinkan sensitisasi limfosit T (TL) dari respon imun adaptif. Sel dendritik berada di jaringan perifer, seperti kulit, hati, dan usus, di mana mereka menangkap antigen dan menjadi aktif dan bermigrasi ke kelenjar getah bening regional, di mana mereka memproses dan menyajikan antigen protein atau lipid ke TL. Sel dendritik yang belum matang sangat efisien dalam menangkap antigen, sedangkan Sel dendritik yang matang sangat efisien dalam menghadirkan antigen. Antigen yang ditangkap diproses di dalam sel dan disajikan di permukaannya, terikat pada molekul MHC. Umumnya, antigen protein disajikan oleh molekul klasik MHC (kelas I dan II) yang merangsang $LT\alpha\beta$.

Sel dendritik adalah sel pertama yang tiba di tempat infeksi, bahkan sebelum neutrofil. Setelah kontak dengan antigen, sel dendritik menjadi aktif dan bermigrasi melalui pembuluh limfatik ke organ limfoid sekunder. Mereka dapat menerima sinyal dari sel NK, NK/T, dan TL dewasa, dan molekul proinflamasi seperti sitokin, prostaglandin, interferon, dan PAMPs. Sel dendritik mempertahankan antigen dalam organ limfoid untuk waktu yang lama, yang dapat berkontribusi pada memori imunologis. Sel-sel ini mengatur migrasi jenis sel imun lain di dalam kelenjar getah bening melalui sekresi kemokin dan mengatur diferensiasi, pematangan, dan fungsi TL dalam mode yang bergantung pada kontak dan dengan sekresi faktor terlarut. Oleh karena itu, sel dendritik sangat penting untuk inisiasi dan koordinasi respon imun adaptif (Cruvinel et al. 2010).

h. Natural Killer (NK) Cell

Natural Killer (NK) Cell atau sel pembunuh alami tidak menyerang organisme penyerang secara langsung, melainkan menghancurkan sel-sel tubuh sendiri yang telah menjadi kanker atau terinfeksi virus. Sel NK mengandung butiran yang mengandung bahan kimia sitotoksik. Sel NK mengenali sel dividing dengan mekanisme yang tidak bergantung pada kekebalan spesifik. Mereka mengikat sel-sel dividing dan memasukkan butirannya melalui membran luar ke dalam sitoplasma. Ini menyebabkan sel-sel dividing bocor dan mati. Sel NK adalah jenis limfosit yang berkembang dari sel induk hematopoietik dan matang di sumsum tulang dan hati (Perdue dan Humphrey, 2023).

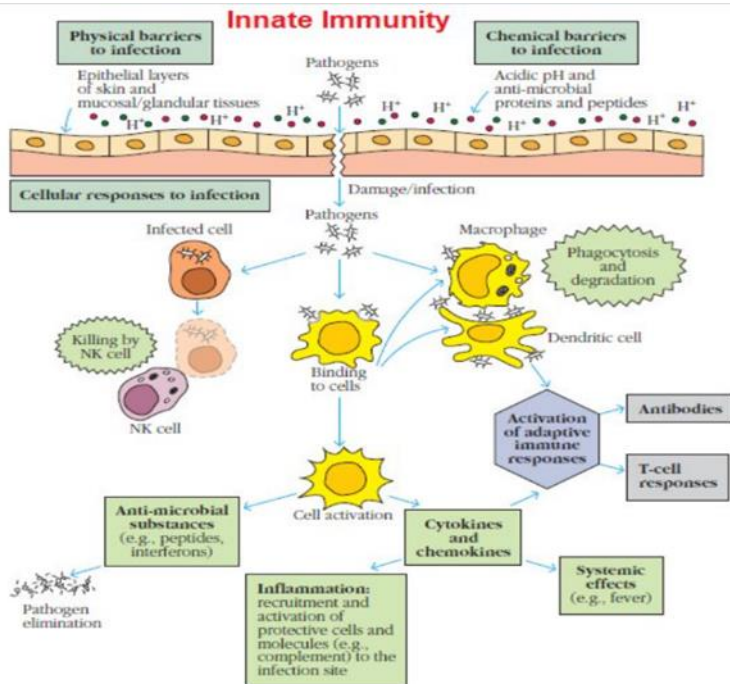
Menurut Abbas et al. (2007), sel NK mengenali perubahan pada sel yang terinfeksi virus dan menghancurkannya dengan mekanisme extracellular killing. Sel NK mengenali perubahan tingkat molekul MHC kelas I pada membran sel dari sel yang terinfeksi virus tertentu. Sel NK juga terlibat dalam pertahanan inang melawan

kanker dengan mekanisme yang serupa dengan yang digunakan untuk memerangi infeksi virus. NK meningkat dengan adanya interferon yang muncul untuk merangsang produksi sel NK dan juga meningkatkan NK membunuh sel target.

Tabel 3.2. Gambaran umum tentang ciri sistem kekebalan bawaan

Ciri	Sistem kekebalan bawaan
Elemen seluler	Sel hematopoietik (makrofag, sel dendritik, sel mast, neutrofil, eosinofil, sel NK, dan sel T NK): Sel non hematopoietik (sel epitel: kulit, saluran pernafasan, dan saluran pencernaan).
Elemen humoral	Protein komplemen, protein pengikat LPS, protein C-reaktif dan reaktan fase akut, peptida antimikroba, dan mannose-binding lectin
Karakteristik reseptor Ligands recognized	Reseptor identik (non klonal). Metabolik umum komponen mikroba atau konsekuensi biologi infeksi (misalnya, asam urat, efluks K ⁺ , dan penurunan regulasi MHC kelas I).
Jenis reseptor	Mengaktifkan: TLR, NLR, dan complement
Response time	Inhibitory: killer cell immunoglobulin-like receptors.
Memori imunologi	Segera. Tidak ada: responsnya sama setiap paparan.
Risiko autoreaktivitas	Imunitas non antisipatif. Rendah: reseptor yang toleran terhadap diri sendiri dipilih selama evolusi

Secara keseluruhan aksi imun bawaan diperantarai oleh penghalang fisik yang merupakan pertahanan pertama tubuh yang mencegah infeksi dengan menghalangi patogen memasuki tubuh. Penghalang biokimia memiliki aktivitas antimikroba serta pH asam. Patogen yang berhasil melewati penghalang fisik dan kimia karena kerusakan atau infeksi langsung pada lapisan sel epitel dapat bertahan hidup di ruang ekstraseluler (beberapa jenis bakteri, jamur, dan parasit) atau mereka menginfeksi sel (virus dan beberapa jenis bakteri), akhirnya bereplikasi dan menyebar ke bagian lain tubuh. Respons imun bawaan seluler terhadap serangan patogen berlangsung cepat, biasanya dimulai dalam beberapa menit setelah serangan. Respons ini dipicu oleh permukaan sel atau reseptor intraseluler yang mengenali komponen molekul patogen (Gambar 3.2).



Gambar 3.2e Mekanisme aksi innate immunity
(Sumber: Kumar 2021)

C. STRATEGI PENGENALAN IMUN BAWAAN

Strategi yang digunakan untuk pengenalan imun adalah fitur utama yang membedakan imunitas bawaan dan adaptif. Berbeda dengan repertoar reseptor antigen masif yang dihasilkan secara acak yang diekspresikan oleh limfosit T dan B, sistem imun bawaan bergantung pada sejumlah reseptor terbatas yang dikodekan germline yang ditentukan secara genetik yang mengenali struktur yang sangat terkonservasi yang diekspresikan oleh kelompok besar mikroba atau konsekuensi biologis umum infeksi. Patogen dapat berevolusi dengan cepat dan, pada prinsipnya, dapat menghindari deteksi oleh sistem kekebalan tubuh bawaan hanya dengan mengubah molekul mikroba yang ditargetkan. Namun, sistem kekebalan bawaan telah berevolusi untuk mengenali komponen mikroba yang penting untuk kelangsungan hidup dan virulensi mikroba dan dengan demikian kurang rentan terhadap modifikasi atau konsekuensi biologis umum dari infeksi.

Terdapat 3 strategi yang digunakan oleh sistem kekebalan bawaan untuk mengenali mikroorganisme penyerang (Tabel II). Pertama bergantung pada repertoar terbatas dari reseptor yang dikodekan germline untuk mengenali "mikroba bukan diri," struktur molekuler yang dilestarikan yang diekspresikan oleh berbagai macam mikroba. Charles Janeway menciptakan istilah reseptor pengenalan pola untuk secara kolektif menggambarkan reseptor ini dan *Pathogen-associated*

molecular pattern (PAMPs) untuk menunjukkan struktur mikroba yang dikenali oleh reseptor pengenalan pola.

Pendekatan kedua yang digunakan oleh sistem kekebalan bawaan adalah mendeteksi bahaya imunologi dalam bentuk kerusakan terkait pola molekuler (DAMP). DAMP mewakili konsekuensi metabolisme yang umum dari infeksi dan peradangan. DAMPs adalah molekul yang diregulasi dan dilepaskan selama lisis sel dan kerusakan jaringan yang terjadi dalam konteks peradangan menular dan steril. DAMP yang ditandai dengan baik termasuk protein kotak 1 kelompok mobilitas tinggi dan alarmin endogen lainnya, heat shock proteins, dan asam urat.

Pada strategi pengenalan imun bawaan ketiga, imun bawaan reseptor mendeteksi "kehilangan diri," molekul yang diekspresikan oleh sel sehat normal tetapi tidak diekspresikan oleh sel atau mikroba yang terinfeksi. Pengakuan sinyal-sinyal ini menunjukkan bahwa semuanya baik-baik saja, dan sinyal penghambat dikirimkan untuk mencegah aktivasi respon imun terhadap jaringan inang. Sistem penghambatan ini diilustrasikan dengan baik oleh sel NK. Reseptor penghambat yang spesifik untuk molekul MHC kelas I mandiri memainkan peran sentral dalam pengenalan diri yang hilang oleh sel NK, memastikan sel NK secara istimewa menyerang sel yang terinfeksi yang menurunkan regulasi protein MHC kelas I (Turvey dan Broide 2010)

Tabel 3. Strategi pengenalan kekebalan bawaan yang umum

Strategi kekebalan bawaan	pengenalan	Receptor families	Contoh spesifik reseptor	
			reseptor	ligan
1. Mendeteksi mikroba nonself pathogen molecular (PAMPs)	" " yaitu associated patterns	TLRs	TLR4	LPS
			TLR5	Flagellin (<i>extracellular</i>)
		NOD-like receptors	NOD2	<i>Muramyl dipeptide</i>
			IPAF	<i>Flagellin (intracellular)</i>
2. Mendeteksi metabolik umum dari infeksi sel (DAMPs)	"	<i>Collectin family</i>	MBP	<i>Microbial terminal mannose residues</i>
		NOD-like receptors	NLRP3 (atau NALP3)	Uric acid, K1 efflux, ATP
		RAGE family	RAGE	HMGB1, S100
		MHC class I-	KIR CD94- NKG2A	Self MHC class I (<i>inhibitory signal</i>) Self

3.	Mendeteksi “missing self”	<i>specific inhibitory receptors</i>	heterodimers	MHC class I (<i>inhibitory signal</i>)
----	------------------------------	--	--------------	--

D. PENUTUP

Imunitas bawaan adalah mekanisme non spesifik imunologis pertama untuk melawan infeksi. Respon imun ini cepat, terjadi beberapa menit atau jam setelah agresi dan dimediasi oleh banyak sel termasuk fagosit, sel mast, basofil dan eosinofil, serta sistem komplemen. Imunitas bawaan ada sejak lahir, tidak bergantung pada paparan sebelumnya terhadap mikroorganisme tertentu. Mekanisme pertahanan bawaan menunjukkan spesifisitas yang luas dan efektif melawan berbagai agen infeksi potensial.



RESPONSE INNATE

A. PENGANTAR

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

Tujuan utama sistem imun bawaan adalah: (1) mencegah masuknya patogen ke dalam tubuh melalui penghalang fisik dan kimia; (2) menghindari penyebaran infeksi melalui sistem komplemen dan faktor humoral lainnya; (3) menghilangkan patogen melalui mekanisme fagositosis dan sitotoksitas; dan (4) mengaktifkan sistem imun adaptif melalui sintesis beberapa sitokin dan pengarahan antigen ke sel T dan sel B

B. RESEPTOR PENGENALAN POLA DALAM IMUNITAS BAWAAN

Patogen yang menyerang manusia sebagai inang dikendalikan oleh sistem kekebalan, baik bawaan maupun adaptif. Sistem imun adaptif yang dimediasi oleh sel T dan B, mengenali patogen dengan afinitas tinggi melalui penataan ulang reseptor tertentu. Namun, pembentukan respon imun adaptif ini seringkali tidak cukup cepat untuk membasmi patogen, dan juga melibatkan proliferasi sel, aktivasi genetik, dan sintesis protein. Dengan demikian, pertahanan tercepat dari mekanisme inang disediakan oleh sistem imun bawaan yang telah mengembangkan kemampuan untuk mengenali patogen yang menyerang dan dengan demikian secara efektif menghilangkannya sehingga tidak menyebabkan kerusakan pada sel inang.

Pengenalan patogen terjadi melalui sel-sel yang terlibat dalam respon imunitas bawaan oleh molekul nonspesifik yang umumnya digunakan bersama oleh sebagian besar patogen yang disebut PAMP (*pathogen-associated molecular patterns* atau pola molekuler patogen terkait). PAMP adalah produk yang sangat awet dan diproduksi oleh banyak mikroorganisme. PAMP ini tidak menunjukkan struktur spesifik dengan variabilitas antigenik dan sel inang tidak memiliki pola molekuler yang sama dengan patogen sehingga dapat menghasilkan pengenalan sistem imun yang mampu membedakan antara diri sendiri dan yang lain. Beberapa contoh PAMP adalah lipopolisakarida (IPS), peptidoglikan (PGN), asam lipoteikoat, sitosin fosfor-guanin yang tidak termetilasi (CpG), virus RNA beruntai ganda, dan komponen dinding sel ragi yang disebut manan. IPS mewakili komponen utama bakteri gram-negatif, sedangkan PGN mewakili komponen utama bakteri gram-positif.

Namun, patogen bukan satu-satunya penyebab kerusakan sel dan jaringan. Trauma, peristiwa vaskular, bahkan keadaan fisiologis maupun keadaan sakit adalah penyebab kerusakan lainnya. Ketika ini terjadi, protein intraseluler yang disebut "alarminas" dikeluarkan yang dianggap sebagai subkelompok DAMP (*damage-associated molecular patterns* atau pola molekuler kerusakan terkait) dalam jumlah besar. Ini terjadi dengan mengidentifikasi perubahan pada struktur inang sendiri yang menunjukkan tanda-tanda kerusakan dan kemudian memperbaiki dan membuang jaringan yang rusak. DAMP termasuk di dalamnya yaitu setiap molekul endogen yang mengalami perubahan keadaan yang berhubungan dengan cedera jaringan sehingga memungkinkan sistem imun diberi tahu bahwa kerusakan telah terjadi dan nantinya akan memunculkan respon imun.

C. MEDIATOR TERLARUT DARI SISTEM IMUN BAWAAN

Pada imunitas bawaan, sejumlah besar mediator terlarut seperti sitokin, kemokin, dan sistem komplemen memiliki peran yang penting. Semua mediator ini memberikan perlindungan pada fase awal kontak dengan patogen dan bertanggung jawab untuk mencegah infeksi yang berpotensi membahayakan.

1. Sistem Komplemen

Sistem komplemen telah dianggap sebagai respon efektor dari sistem imun bawaan yang mampu mengeliminasi berbagai macam patogen termasuk bakteri, virus, dan parasit. Sistem komplemen terdiri dari protein plasma yang hadir sebagai protein tidak aktif. Setelah aktivasi, produk yang dihasilkan dari sistem komplemen mengarahkan sel dari sistem imun ke lokasi kerusakan untuk mengeliminasi patogen melalui opsonisasi atau penghancuran langsung. Aktivasi sistem komplemen terjadi melalui tiga jalur: (1) jalur klasik untuk antigen-antibodi kompleks; (2) jalur bolak-balik melalui hidrolisis spontan C3; dan (3) jalur lektin di

mana gula tertentu dikenali pada permukaan patogen melalui Iektin pengikat mannososa atau *mannose-binding Iectin* (MIB). Setelah diaktifkan, jalur sistem komplemen menghasilkan enzim multimolekul kompleks yang memotong ke C3 dan membentuk C3a dan C3b. Fragmen C3b yang dihasilkan berikatan dengan C3 convertase untuk membentuk C5 convertase dan setelah terbentuk, kompleks ini memotong C5 untuk membentuk C5a dan C5b. Kemudian, C5b mulai mengikat komponen komplemen C6, C7, C8, dan C9 untuk membentuk kompleks serangan membran yang merupakan pori litik untuk dimasukkan ke dalam membran patogen. Karena sistem komplemen menggunakan beberapa jalur aktivasi, ia memiliki kemampuan untuk memaksimalkan jumlah patogen yang dapat dikenalnya dan dengan demikian mengeliminasi keragaman yang besar ini. Selain itu, sistem komplemen bertanggung jawab untuk menghilangkan sel-sel apoptosis yang terjadi melalui penyimpanan sejumlah kecil molekul C3b yang memfasilitasi penghapusan sel-sel ini oleh makrofag.

2. Sitokin

Sitokin membentuk jaringan molekuler yang disintesis dan dilepaskan oleh berbagai jenis sel. Molekul-molekul ini bertindak dengan cara parakrin dan endokrin melalui reseptornya yang mengekspresikan sel target. Molekul-molekul ini disintesis dan dilepaskan sebagai respon terhadap beberapa kerusakan atau pengenalan struktur spesifik patogen melalui reseptornya (misalnya PAMP). Awalnya sitokin didefinisikan berdasarkan aktivitas yang dilakukannya, di antara aktivitas tersebut adalah mengatur sistem kekebalan tetapi juga menjalankan fungsi efektor pada sel, efek ini tidak hanya terjadi pada tingkat lokal tetapi juga terjadi melalui jaringan atau sistem. Sitokin terlibat dalam mengatur homeostasis organisme tetapi ketika produksinya atau jalur pensinyalannya dalam sel tidak teratur, homeostasis dapat ini diubah. Sitokin dapat diklasifikasikan menjadi lima kelompok: sitokin tipe I (termasuk sitokin dari II-2 hingga II-7; II adalah interleukin), sitokin tipe II (interferon dan sitokin dari keluarga II-10), sitokin tipe III (keluarga TNF atau *tumor necrosis factor*), tipe IV sitokin (keluarga II-1, seperti II-1, II-18, II-36, II-37, dan II-38), dan sitokin tipe V (keluarga II-17 yang mencakup II-17E). Sitokin dapat meningkatkan level sistemik pada beberapa kondisi patologis, baik akut maupun kronis, molekul-molekul ini mengerahkan efeknya dengan mengikat reseptornya, di mana translasi sinyal diberikan yang mengarah pada ekspresi gen dan akhirnya dapat mengatur fungsi sel target. Pola sitokin yang dilepaskan dari sel terutama bergantung pada sifat stimulus antigenik dan tipe sel yang distimulasi. Sitokin mengkompromikan leukosit untuk merespon stimulus mikroba dengan mengatur secara positif ekspresi molekul adhesi pada sel endotel dan memperkuat pelepasan molekul seperti spesies oksigen reaktif dan nitrogen, histamin, serotonin,

serta turunan asam arakidonat yang diatur pelepasannya dari sitokin. Di sisi lain, sitokin dapat mendukung terjadinya apoptosis dengan mengikat reseptor yang mengandung domain kematian, misalnya TNF reseptor 1(R1).

3. Kemokin

Kemokin atau sitokin kemotaktik adalah molekul kecil yang merupakan keluarga besar peptida (60-100 asam amino) yang secara struktural berkaitan dengan sitokin. Fungsi utamanya adalah untuk merangsang migrasi leukosit. Kemokin disekresi sebagai respon terhadap beberapa sinyal seperti sitokin proinflamasi, di mana mereka memainkan peran penting dalam merekrut monosit, neutrofil, dan limfosit secara selektif. Molekul-molekul ini ditentukan oleh adanya empat residu sistein yang kekal dan membentuk dua ikatan disulfida (Cys1-Cys3 dan Cys2-Cys4) serta diklasifikasikan menjadi empat famili berdasarkan jumlah asam amino antara dua sistein pertama: CXC-(α), CC-(β), CX3C-(δ), dan C-(γ) menurut nomenklatur sistematis. Kemokin CXC dan CC dibedakan menurut posisi dua sistein pertama yang berdekatan (CC) atau dipisahkan oleh asam amino (CXC). Keluarga kemokin CC adalah yang terbesar dan dapat dibagi lagi menjadi beberapa subfamili. Salah satunya adalah protein kemotaktik monosit (MCP atau *monocyte chemotactic protein*). Subfamili ini ditandai dengan mengarahkan monosit ke jaringan yang rusak setelah iskemia yang disesuaikan dengan lima anggotanya: CCL2 (MCP-1), CCL8 (MCP-2), CCL7 (MCP-3), CCL13 (MCP-4), dan CCL12 (MCP-5). Kemokin lain dalam kelompok ini adalah protein inflamasi makrofag atau *macrophage inflammatory protein* (MIP)-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), dan RANTES (CCL5). Famili kedua terdiri dari kemokin CXC; prototipe kemokin ini adalah IL-8 (CXCL8); kemokin ini menarik sel polimorfonuklear ke tempat peradangan akut. CXCL8 juga dapat mengaktifkan monosit dan mengarahkannya ke cedera pembuluh darah. Famili ketiga terdiri dari satu anggota yaitu Fraktalkine (CX3CL1) yang merupakan salah satu dari dua kemokin transmembran dan memiliki dua isoform, satu berikatan dengan membran dan yang lainnya adalah bentuk larut. Menurut isoformnya, kemokin ini mungkin memiliki fungsi yang berbeda. Bentuknya yang menempel pada membran berfungsi sebagai molekul adhesi untuk sel yang mengekspresikan CX3CR1, sedangkan bentuk larutnya memiliki aktivitas kemotaksis yang kuat. Famili keempat hanya memiliki satu anggota yaitu limfotoksin (XCL1); kemokin ini mirip dengan anggota keluarga CC dan CXC, tetapi kurangnya dua dari empat residu sistein merupakan karakteristik dari kemokin ini. Fungsi kemotaktiknya adalah untuk limfosit dan bukan untuk monosit dan neutrofil seperti halnya kemokin kemotaktik lainnya.

D. RESPON IMUN BAWAAN TERHADAP PATOGEN

Mekanisme fisiologis imun bawaan ada sejak lahir dan responnya terhadap berbagai agen patogen relatif tidak spesifik, sehingga mekanisme ini tidak menunjukkan spesifitas, atau dengan kata lain tidak bergantung pada pengenalan spesifik terhadap agen benda asing (penghalang pertahanan tunggal akan memberikan perlindungan terhadap berbagai patogen potensial). Mekanisme pertahanan ini terdiri dari dua jenis "humoral" seperti protein komplemen dan seluler yang melibatkan sel fagosit. Penghalang mekanis dapat mencegah penempelan dan penetrasi patogen infeksius ke tubuh inang, contohnya seperti kulit, lendir, silia, batuk dan bersin, urin, air liur, air mata, muntah, dan diare. Berbagai zat yang ditemukan dalam sekresi tubuh memberikan pertahanan alami terhadap mikroorganisme yang menyerang tubuh disajikan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1. Aktivitas Biologis Produk Sekretori Penting dalam Respon Imun Bawaan

Produk	Mekanisme Aksi
Asam organik	Ditemukan pada pH rendah dalam sekresi kelenjar sebacea, banyak mikroba yang rentan terhadap konsentrasi rendah
Asam lemak	Mengganggu fungsi membran sel mikroba
Air liur	Mengandung enzim yang merusak dinding dan membran sel mikroba serta menyebabkan kebocoran sitoplasma. Mengandung juga perlindungan yang mengopsonisasi mikroba dan dengan partisipasi komplemen dapat melisis sel
Air mata	Mengandung lisozim yang melisis bakteri terutama bakteri gram positif dengan cara menghancurkan dinding sel bakteri
Laktoferin	Mengikat besi sehingga dapat mengganggu akuisisi mikroba dari metabolit esensial ini
HCl	Denaturasi protein
Asam empedu	Mengganggu fungsi vital membran sel
Tripsin	Menghidrolisis protein membran dan dinding sel
Lendir	Menjebak partikel asing. Kandungan asam sialat menghalangi penempelan virus influenza ke sel epitel
Spermin	Poliamina dengan pH fisiologis ditemukan dalam sperma dan cairan mani yang berfungsi menghambat pertumbuhan bakteri gram positif

Zat kimia yang ditemukan dalam sekresi tubuh memberikan pertahanan alami terhadap patogen, seperti enzim hidrolitik dalam air liur, lisozim dalam air mata yang menghambat pertumbuhan bakteri gram positif, asam sialat dalam lendir, pH rendah dalam sekresi kelenjar sebaceous (asam organik), asam lemak yang dapat mengganggu fungsi membran sel, poliamina dengan pH fisiologis yang ditemukan dalam sperma dan cairan mani dapat menghambat pertumbuhan bakteri gram negatif. pH asam terdapat pada hampir semua sekresi fisiologis, misalnya urin dan sekret vagina, serta HCl di lambung.

1. Fagositosis

Fagositosis merupakan proses dimana partikel asing seperti bakteri ditelan dan dicerna oleh sel fagosit (Gambar 4.1). Fagositosis membutuhkan energi yang dihasilkan melalui metabolisme glukosa. Sel fagosit meliputi neutrofil (leukosit polimorfonuklear, PMN), yaitu granulosit yang bersirkulasi dalam darah dan bermigrasi dengan cepat sebagai respon terhadap invasi oleh mikroorganisme dan monosit yang berdiferensiasi menjadi makrofag ketika bermigrasi ke jaringan yang berada di semua jaringan tubuh. Sebagai contoh yaitu sel Kupffer di hati adalah makrofag, histiosit dalam jaringan ikat adalah makrofag, dan sel mikroglial adalah makrofag pada sistem saraf.

Pergerakan sel fagosit meliputi gerakan amoeboid dan kemotaksis. Gerakan amoeboid yaitu pergerakan sel fagosit masuk dan keluar dari pembuluh darah dan keluar jaringan yang disebut diapedesis. Kemotaksis yaitu pergerakan sel fagosit menuju sel atau organisme lain melalui aliran sitoplasma sebagai respon terhadap zat kimia yang disebut kemotaksin (Tabel 4.2).

Tabel 4.2. Faktor Kemotaksis untuk Leukosit Polimorfonuklear (PMN)

Kemotaksin	Sumber	Uraian
N-formilmetionin	Bakteri	Mengaktifkan metabolisme asam arakidonat
Endotoksin	Bakteri	Mengaktifkan jalur alternatif komplemen
Leukotrien	Asam arakidonat	Produk dari jalur lipoksigenase
C5a	Komplemen	Menyebabkan degranulasi PMN
Fibrinopeptida	Fibrinogen	Dihasilkan melalui jalur fibrinolitik
Histamin	Sel mast	Meningkatkan permeabilitas kapiler
Faktor pengaktif platelet atau <i>Platelet-activating factor</i> (PAF)	Sel mast, PMN	Mengumpulkan trombosit dan menyebabkan pelepasan serotonin dan histamin

Faktor kemotaktik eosinofil	Sel mast	Peptida dilepaskan pada degranulasi
Limfokin	Limfosit	Beberapa dapat mengganggu pergerakan sel (misalnya, faktor penghambat migrasi; MIF)

Penelanan dan pembentukan vakuola terjadi ketika ada kontak dengan sebuah partikel, sel fagosit menelannya dan mengelilingi partikel tersebut dengan bagian dari membran selnya. Setelah fagosit menelan partikel, membran yang menutupi partikel terjepit dan bergerak ke dalam sitoplasma sel lalu membentuk vakuola fagosit atau fagosom. Lisosom yang merupakan kantong enzim yang terikat dengan membran, bergabung dengan fagosom untuk membentuk fagolisosom.

Penghancuran intraseluler terjadi di dalam fagolisosom di mana bahan yang ditelan dihancurkan oleh enzim hidrolitik di lisosom. Lisosom mengandung dua jenis granula yaitu yang pertama granula primer disebut juga granula azurofilik karena diwarnai biru tua dengan pewarnaan Wright. Granula primer mengandung banyak enzim hidrolitik seperti mieloperoksidase, lisozim, dan protein dasar (kationik) yang kaya akan arginin. Granula primer ini mewakili sekitar 33% dari semua granula lisosom. Lalu yang kedua ada granula sekunder mewakili sekitar 67% dari semua granula lisosom dan termasuk di dalamnya yaitu alkali fosfatase, laktoferin, dan lisozim. Granula sekunder melepaskan isinya ke fagosom terlebih dahulu, umumnya sebelum vakuola benar-benar terjepit. Isi granula sekunder sebagian dikeluarkan ke ruang interstisial yang disebut eksositosis atau regurgitasi. Ketika proses eksositosis dipercepat, granula primer dilepaskan ke ruang ekstraseluler yang menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan. Mekanisme degranulasi fagosit lainnya yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan yaitu endositosis terbalik yang disebabkan oleh kompleks imun yang terdeposit pada membran dasar, kematian sel neutrofil, dan perforasi membran sel oleh zat kristal yang tertelan seperti monosodium urat pada pasien dengan asam urat.

Isi granula lisosom berperan penting dalam memecah bahan yang tertelan dan membunuh mikroorganisme. Isi granula tersebut menghancurkan partikel asing dengan dua mekanisme. Pada mekanisme pertama, bagian tertentu membunuh mikroorganisme dengan mekanisme bebas oksigen yaitu menggunakan enzim hidrolitik termasuk cathepsin, glikosidase, fosfatase, fosfolipase, dan arilsulfatase. Zat kimia ini menurunkan zat reaksi lambat anafilaksis (SRS-A). Cara lain menggunakan protein kationik (bukan enzim tetapi peptida dasar yang mengandung arginin dalam jumlah besar dalam bentuk polipeptida misalnya histon nuklir) yang membunuh mikroba melalui cara berinteraksi dengan enzim mikroba esensial dan protein transpor. Cara lainnya dapat menggunakan lisozim,

yakni suatu mukopeptidase yang menyerang dinding sel bakteri. Cara terakhir menggunakan laktoferin yang bekerja dengan cara mengikat besi. Mekanisme kedua melalui senyawa mikrobisida lainnya yang dihasilkan oleh mekanisme dengan bergantung pada oksigen yang meliputi senyawa mikrobisida yang merupakan hasil dari *respiratory burst* yang beriringan dengan fagositosis.

Pada *respiratory burst* selama fagositosis, peristiwa yang akan terjadi yaitu konsumsi oksigen meningkat, *hexose monophosphate shunt* (HMPI) distimulasi, produksi hidrogen peroksida (H_2O_2) meningkat di mana H_2O_2 adalah oksidator reaktif yang membunuh mikroba, anion superoksida, oksigen singlet, dan radikal hidroksil diproduksi, serta dengan adanya metabolit oksigen toksik seperti H_2O_2 , mieloperoksidase mengkatalisis peroksidasi toksik dari berbagai mikroorganisme.

Selain penghancuran intraseluler, sel fagosit mensekresi berbagai senyawa yang memiliki efek perlindungan dalam tubuh. Diantaranya adalah faktor-faktor yang mempengaruhi diferensiasi sel (misalnya faktor perangsang koloni), faktor sitotoksik (misalnya faktor nekrosis tumor), enzim hidrolitik (proteinase seperti kolagenase, lipase, dan fosfatase), pirogen endogen (interleukin-1; II-1), komponen komplemen C1 sampai C5, dan properdin dan faktor B, D, I, dan H dari jalur alternatif, interferon alfa, berbagai protein plasma dan faktor koagulasi, metabolit oksigen seperti H_2O_2 dan anion superoksida, serta metabolit asam arakidonat seperti prostaglandin, tromboksan, dan leukotrien.

2. Oponisasi

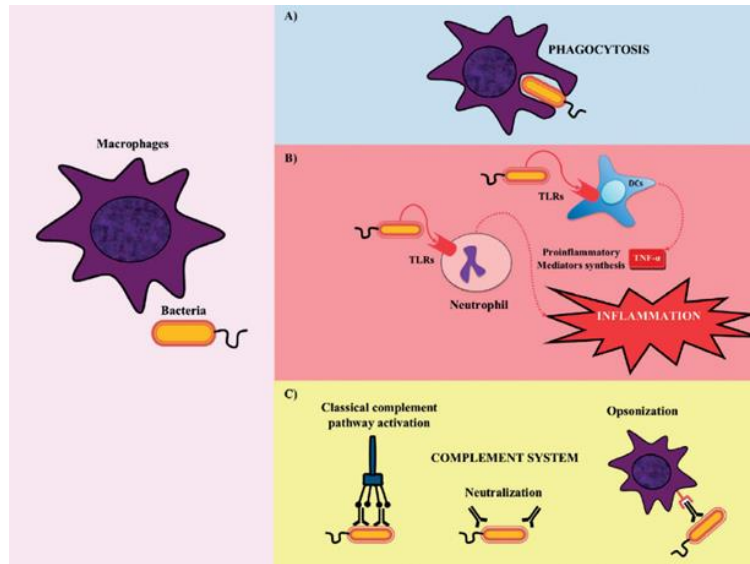
Oponin adalah zat yang mengikat partikel dan membuatnya lebih rentan terhadap fagositosis. Fagositosis dapat terjadi dalam sistem yang sangat sederhana. Misalnya, jika neutrofil, saline, dan bakteri digabungkan maka fagositosis akan terjadi. Fagositosis dapat ditingkatkan dengan adanya serum atau plasma karena konstituen darah mengandung oponin.

Oponin yang ditemukan dalam serum yaitu produk komplemen kaskade, antibodi, fibronectin, leukotrien, dan tuftsin. Fibronectin adalah glikoprotein yang berperan melakukan oponisasi dan bertindak seperti lem yang menyebabkan neutrofil dan targetnya saling menempel. Leukotrien merupakan turunan dari asam arakidonat yang bersifat kemotaktik. Tuftsin merupakan produk pecahan tetrapeptida dari molekul mirip IgG yang disebut leukokinin dan ditemukan di limpa. Tuftsin berperan merangsang aktivitas kemotaktik dan fagositik.

3. Respon Imun Bawaan Terhadap Bakteri

Pada infeksi oleh bakteri ekstraseluler, inang memicu serangkaian respon untuk memerangi patogen dan mencegah penyebarannya. Mekanisme utama respon imun bawaan untuk memusnahkan bakteri adalah aktivasi sistem komplemen, fagositosis,

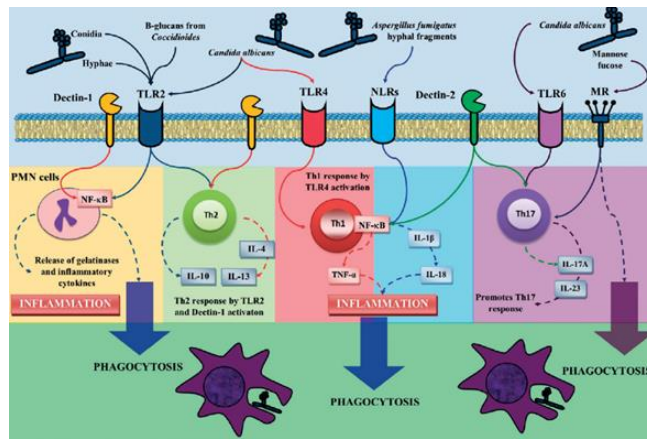
dan respon inflamasi (Gambar 4.1). Respon imun bawaan terhadap bakteri dimediasi oleh fagosit dan sel NK (*natural killer*). Jenis fagosit yang terlibat adalah neutrofil dan juga makrofag. Sel NK diaktifkan pada jenis infeksi ini dan berperan dengan merangsang produksi sitokin IL-12 oleh DC (*dendritic cell* atau sel dendritik) dan makrofag. Selain itu sel NK juga menghasilkan IFN- γ (interferon gamma) yang mendorong kematian bakteri intraseluler fagositik.



Gambar 4.1. Respon Imun Bawaan Terhadap Bakteri.
 (A) Fagositosis, (B) Respon Inflamasi, dan (C) Partisipasi Sistem Komplemen

4. Respon Imun Bawaan Terhadap Jamur

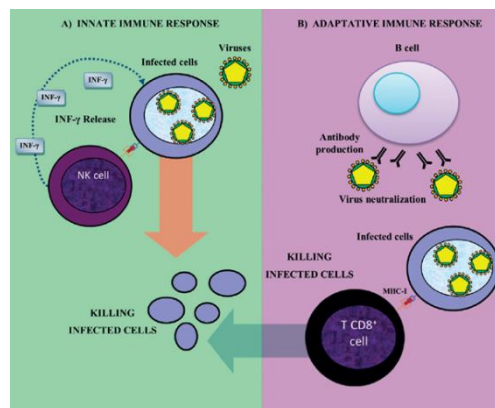
Imunitas terhadap jamur membutuhkan penerahan dan aktivasi fagositosis yang dimediasi melalui faktor-faktor yang menginduksi molekul inflamasi seperti sitokin proinflamasi dan kemokin. Interaksi PRR (*pattern recognition receptor* atau reseptor pengenalan pola) dengan struktur jamur memainkan peran penting dalam pengendalian infeksi terhadap patogen ini karena interaksi tersebut menentukan pembentukan profil sitokin atau kemokin yang memengaruhi respon imun. Misalnya, interaksi *Candida albicans* dengan TIR4 atau TIR2 masing-masing menghasilkan respons Th1 atau Th2. Oleh karena itu, interaksi dari struktur jamur yang berbeda dan PRR menghasilkan respon polarisasi yang berbeda terhadap satu atau yang lain tergantung pada profil sitokin yang dapat dihasilkan setelah interaksi tersebut (Gambar 4.2).



Gambar 4.2. Respon Imun Bawaan Terhadap Jamur

5. Respon Imun Bawaan Terhadap Virus

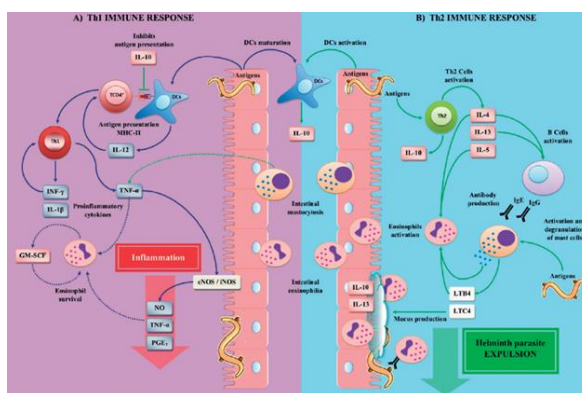
Pada proses infeksi, respon inang yang paling umum adalah menghasilkan inflamasi. Virus dengan tidak adanya kerusakan sitopatologis pada tahap awal infeksi menghambat induksi respon protein fase akut karena monosit awal tidak diaktifkan. Sebaliknya, adanya sel NK dalam melawan virus memainkan peran penting dalam pertahanan inang. Sel NK mengenali sel yang terinfeksi oleh virus dengan cara yang tidak tergantung antigen kemudian mengerahkan aktivitas sitotoksik dan dengan cepat menghasilkan IFN- γ dalam jumlah besar yang berperan dalam aktivasi sel imun adaptif. Interferon tipe I adalah sitokin utama yang bertanggung jawab untuk mempertahankan inang manusia dari infeksi virus. Telah diketahui bahwa interferon tidak mengerahkan efek antivirus yang dimilikinya dengan tindakan langsung pada virus, tetapi membantu aktivasi gen yang menghasilkan produksi protein antivirus yang berperan sebagai mediator dalam penghambatan replikasi virus serta memediasi efek sel T penekan (Gambar 3.3).



Gambar 4.3. Respon Imun Terhadap Virus. (A). Respon Imun Bawaan, (B) Produksi Antibodi diarahkan Melawan Antigen Virus

6. Respon Imun Bawaan Terhadap Parasit

Pada bagian ini akan berfokus pada respon imun terhadap parasit cacing karena terdapat berbagai macam parasit dan setiap siklus hidupnya sangat kompleks. Hal ini karena lebih dari 1 miliar orang saat ini terinfeksi cacing parasit di seluruh dunia dan menjadikan parasit cacing sebagai salah satu agen infeksi paling umum yang bertanggung jawab atas banyak penyakit pada hewan dan manusia. Parasit cacing menyebabkan infeksi kronis dan berkaitan dengan penurunan regulasi yang signifikan dari respon imun. Penghalang pertahanan pertama selama infeksi parasit cacing usus adalah lapisan lendir yang dikeluarkan oleh usus inang. Antigen parasit cacing mampu menginduksi pematangan DC yang mengarah ke ekspresi MHC kelas II, kemudian mendorong pengembangan respon imun seluler tipe Th1 (Gambar 4.4A). Antigen parasit cacing juga menginduksi respon imun Th2 (Gambar 4.4B) melalui sel T CD4+ dan aktivasi DC yang menyebabkan sekresi sitokin Th2 sehingga dapat memicu reaksi hipersensitivitas langsung serta mendorong pengusiran parasit cacing dari usus.

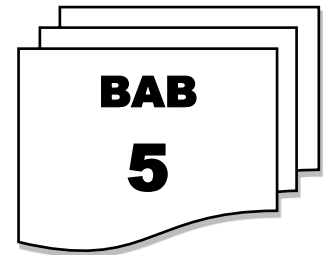


Gambar 4.4. Respon Imun Terhadap Parasit Cacing
(A) Respon Imun Th1, (B) Respon Imun Th2

E. PENUTUP

Respon imun bawaan merupakan respon terhadap antigen yang dapat timbul walaupun tubuh sebelumnya tidak/belum pernah terpapar antigen. Respon imun ini telah ada dan berfungsi sejak dilahirkan. Respon imun ini berfungsi memberikan respon dini terhadap antigen dan menginduksi terjadinya respon imun selanjutnya yaitu respon imun spesifik (respon imun adaptif). Mengingat fungsinya sebagai respon dini terhadap antigen, maka tentu saja komponen yang berperan sebagai pertahanan utama dan pertama adalah pertahanan fisik dan kimiawi, contohnya seperti enzim lisozim dalam air mata dan berbagai sekresinya, bakteri komensal, kulit, asam lemak, flora normal dalam vagina, mukus, silia, perubahan pH dalam saluran pencernaan, dan traktus urinarius. Selain pertahanan pertama, respon

imun bawaan juga membutuhkan peranan dari apa yang dinamakan sebagai pertahanan kedua yang diperankan oleh berbagai jenis protein dalam darah, mediator inflamasi, sitokin, sel-sel polimorfonuklear (PMN), *natural killer* (NK) cells, *dendritic cells* (DC), makrofag, dan juga neutrofil.



PENGENALAN ANTIGEN OLEH SEL B DAN SEL T

A. PENGANTAR

Antigen didefinisikan dengan zat apapun (molekul) yang mampu menginduksi respon imun spesifik (humoral atau seluler) terhadap zat tersebut, atau dapat dikenali oleh sel imun seperti antibodi atau limfosit (Berzofsky, Howe and Olkhanud, 2022). Antigen juga merupakan salah satu senyawa 'asing' yang mampu menembus sistem pertahanan tubuh lini pertama yakni kulit, membran mukosa, dll. Pada dasarnya, antigen adalah semua senyawa *non-self* yang tidak diinginkan oleh tubuh untuk berada di sana. Contohnya adalah sel bakteri patogen yang menyebabkan terjadinya infeksi pada tubuh dan debu yang merupakan salah satu antigen juga -namun non-patogen- yang tetap akan direspon oleh tubuh saat berhasil masuk ke dalam sistem pertahanan tubuh. Antigen yang mampu menembus pertahanan tubuh ini, nantinya akan berlanjut untuk berperang bersama sel-sel imun yang lain di sistem *innate*. Dari contoh tersebut, dapat juga digolongkan bahwa antigen ini berasal dari berbagai macam mikroorganisme, salah satunya adalah bakteri, virus, protozoa, fungi; dan yang non-mikroorganisme bisa berupa molekul, polutan, debu, senyawa pada makanan tertentu dan lainnya.

Pada kasus antigen yang berhasil menembus pertahanan lini kedua ini, yaitu sistem kekebalan tubuh bawaan (*innate*), maka sel-sel yang berperang antara lain adalah sel mast, makrofag, eosinofil, neutrofil, *natural killer*, beserta dengan sistem komplemen lainnya. Selain sel-sel yang bertugas melawan tersebut, ada salah satu sel penting yang bertugas untuk memberikan informasi, disebut dengan *antigen presenting cells* (APC). Sel ini merupakan salah satu sel terpenting yang bertugas untuk mengenali antigen dan mempresentasikannya kepada sel B maupun sel T sehingga dapat aktif untuk menyerang. Beberapa sel yang mampu bertugas sebagai APC diantaranya sel dendritik dan makrofag. Faktanya, ternyata sel dendritik dan

makrofag banyak ditemukan di organ kulit, karena kulit merupakan salah satu organ yang memisahkan antara bagian dalam tubuh dengan lingkungan luar yang seringkali terpapar oleh beberapa antigen (Honda, Egawa and Kabashima, 2019). Keduanya, makrofag dan sel dendritik memiliki struktur dan susunan sel yang mampu bertugas untuk mengenalkan antigen kepada sel-sel imun adaptif, yang termasuk lini ketiga pertahanan tubuh, yaitu sel B dan sel T. Pengenalan inilah yang akan dibahas dalam bab ini dan terbagi menjadi 3 bagian utama, pemaparan lebih lanjut tentang APC, pengenalan antigen oleh sel B, dan pengenalan antigen oleh sel T.

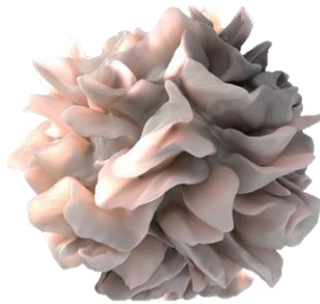
B. ANTIGEN PRESENTING CELLS (APC)

Dalam sel imun, terdapat sel yang bertugas secara khusus untuk mengenali antigen. Sel ini disebut dengan *antigen presenting cells* (disingkat APC). Dari namanya tentu dapat diketahui bahwa *presenting* artinya adalah mempresentasikan, dimana kegiatan presentasi juga bisa diartikan sebagai proses untuk memaparkan sesuatu. Pemaparan pada bahasan imunologi ini bermula pada saat antigen masuk ke dalam sel imun innate kemudian ditangkap (disini juga sering dikenal dengan istilah *capture* dalam beberapa istilah ilmiah) oleh sel APC diantaranya makrofag dan sel dendritik. Sel yang identik dikenal sebagai APC sebenarnya adalah sel dendritik sedangkan makrofag banyak dikenal sebagai sel fagosit yang dapat bertugas untuk 'memakan' antigen. Namun, kedua sel ini ternyata memiliki fungsi yang sama, yakni sebagai presenter yang memaparkan bagian antigen yang telah dikenalnya kepada sel imun adaptif.

Dendritik, (berbeda dengan sel dendrit yang ada di sistem saraf) dikenal secara luas sebagai sel APC. Secara lebih spesifik dalam golongannya, sel dendritik merupakan salah satu sel APC yang professional. Makna professional dan non-professional muncul sebagai kategori APC karena bermaksud untuk membedakan bahwa ada salah satu molekul pengenalan antigen yang dibawa pada sel tersebut. Secara umum, sel APC yang professional memiliki molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas II dan ko-stimulatori yang bertugas sebagai stimulator untuk aktivasi respon imun primer dan sekunder. Sel APC dengan kategori golongan ini juga memiliki molekul MHC kelas I, namun bedanya dengan sel yang non-professional selain dari molekulnya, dapat juga dibedakan dari asal sel nya. Sel APC berasal dari hematopoietik yang berasal dari sumsum tulang; namun untuk sel APC yang tidak professional

Mekanisme kerja sel APC dalam 'mengolah data' atau selanjutnya disebut dengan proses antigen-nya, pertama-tama sel tersebut akan memecah antigen menjadi peptida kemudian dimunculkan di permukaan sel APC melalui ikatan dengan molekul MHC kelas II yang nantinya akan berinteraksi dan dapat dikenali

oleh reseptor dari sel T. Dalam aktivasi imunitas adaptif, perlu professional APC yang berperan, diantaranya termasuk sel dendritik, makrofag, dan sel B. Sel dendritik *follicular* secara khusus merupakan sel APC yang dapat dikenali hanya oleh sel B (Cruse, Lewis and Wang, 2004). Sel B dan sel T memiliki keunikannya sendiri dalam mengenali antigen tersebut. Sel B *naïve* (pada tahapan belum mengenali antigen sama sekali; bentuk asli) mampu untuk mengenali protein antigen, sedangkan sel T hanya mampu mengenali peptida (bagian kecil dari protein) sehingga dalam aktivasinya dibutuhkan bantuan dari APC professional yang mempresentasikan antigen melalui molekul MHC kelas II.



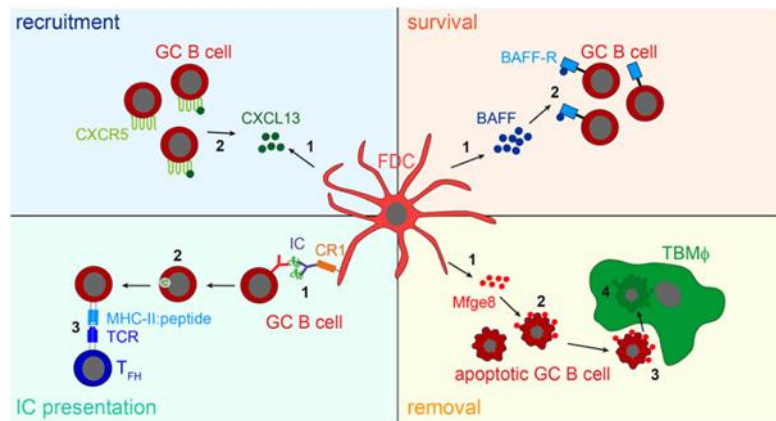
Gambar 5.1. Sel Dendritik menggunakan *focused ion beam scanning electron microscopy (FIB-SEM)* (National Cancer Institute by Bliss (NLM) & Subramaniam, 2010)

C. PENGENALAN ANTIGEN OLEH SEL B

Sel B atau dikenal sebagai limfosit B merupakan salah satu sel imun yang berperan di sistem imun adaptif. Bagian dari limfosit B yang dapat mengenali antigen adalah reseptornya, yaitu immunoglobulin (Ig) yang tersusun dari protein. Ig dapat dihasilkan oleh sel B dengan jumlah yang sangat banyak berdasar dari spesifitas antigennya dan setiap sel B akan memproduksi Ig menurut antigen yang dikenalnya. Immunoglobulin yang terikat pada membrane sel B akan memiliki *B-cell receptor* (BCR) yang berfungsi untuk ikatan antara antigen dan reseptor sel B (Janeway, Travers and Walport, 2001). Pada bab ini akan dijelaskan secara khusus tentang pengenalan antigen oleh sel B melalui aktivasi sel B oleh sel APC khusus yaitu sel dendritik folikel (FDC).

Dalam proses pengenalan antigen oleh sel B, terlebih dahulu sel B harus diaktifkan atau dapat melalui proses aktivasi. Salah satu sel yang penting dalam aktivasi ini adalah sel dendritik *follicular* (FDCs). FDCs merupakan sel stroma yang terletak di folikel primer dan di pusat germinal (GC) pada organ limfoid sekunder (SLO) dan organ limfoid tersier (TLO). Sel ini memiliki peran penting dalam aktivasi sel B serta yang tidak kalah penting yaitu maturasi afinitas dari reseptor sel B, yakni

antibodi. Selain itu, dikarenakan adanya FDC mampu untuk mempertahankan antigen asli dalam folikel sel B dalam waktu yang lama, maka sel ini juga bertugas untuk membentuk anti-genom sel B dalam SLO dan TLO (Kranich and Krautler, 2016).



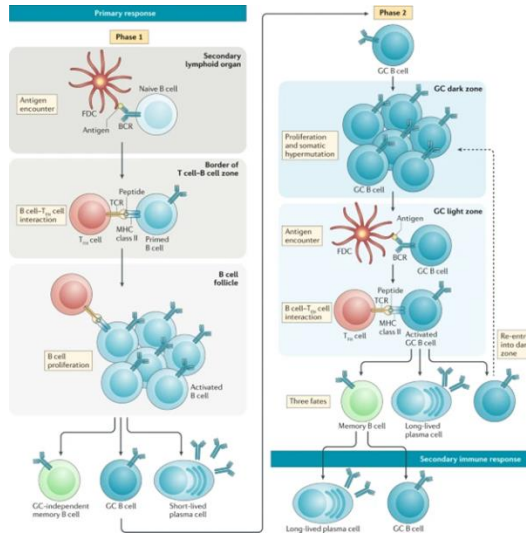
Gambar 5.2 Sel dendritik folikel (FDC) sebagai aktivator sel B (Kranich and Krautler, 2016)

Pada Gambar 5.2 ditunjukkan bahwa ada beberapa peran dan tahapan pengaruh dari FDC dalam mempresentasikan antigen dan mengaktivasi sel B. Proses pertama yaitu *recruitment* dimana proses ini akan mensekresikan CXCL13 yang akan menarik sel B. Setelah itu, sel B yang berasal dari pusat germinal (*GC B cells*) akan menerima kemokin tersebut di reseptornya yaitu CXCR5 sehingga akan ditarik ke sel folikel B. Pada tahapan *survival*, FDC akan mengeluarkan faktor aktivasi sel B, yaitu BAFF yang berguna dalam fungsi FDC sebagai regulator untuk Sel B.

Pada tahapan *IC presentation* atau dalam hal ini disebut dengan *immune-complex* (IC), merupakan salah satu proses tahapan dimana FDC dapat membantu sel B untuk mempresentasikan antigen. Cara presentasi antigen tersebut melalui reseptor CR1 yang ada pada FDC. Adanya proses ini menyebabkan adanya IC kemudian memicu sel B untuk dapat teraktivasi. Pengenal ini diperantarai oleh reseptor sel B atau BCR yang akan memperantarai antigen masuk ke dalam sel melalui proses endositosis. Antigen yang telah dikenali dan masuk ke dalam sel B melalui proses ini selanjutnya akan dipecah menjadi peptida dan akan dipresentasikan ke permukaan sel B melalui MHC kelas II. Adanya MHC kelas II ini akan direspon oleh sel T helper yang akan mengaktivasi sel B tersebut agar melanjutkan ke tahap proliferasi dan diferensiasi. Tahapan ini sangat penting karena pada saat kondisi sel B normal, maka seharusnya mampu berikatan dengan baik dengan FDC dan pada akhirnya sel B mampu mengenalkan kepada sel T helper. Namun, akan berbeda kondisinya apabila sel B ini tidak mampu berinteraksi dengan sel T helper, maka

secara otomatis sel akan diprogramkan untuk apoptosis karena BCR yang tidak berfungsi optimal untuk sebagai perantara masuknya antigen ke dalam sel.

Adanya BCR dengan kualitas yang tidak baik akan dilanjutkan ke tahapan selanjutnya, yakni *removal*. Pada tahapan ini, sel B yang tidak berfungsi baik itu akan diperintahkan untuk apoptosis dan sebagai upaya tubuh untuk mencegah autoimunitas, maka sel-sel tersebut akan dihilangkan oleh FDC melalui sekresi protein pengikat sel apoptosis Mfge8. Sel-sel yang terapoptosis ini nantinya akan terfagositasi kemudian dikenali oleh makrofag untuk dicerna.

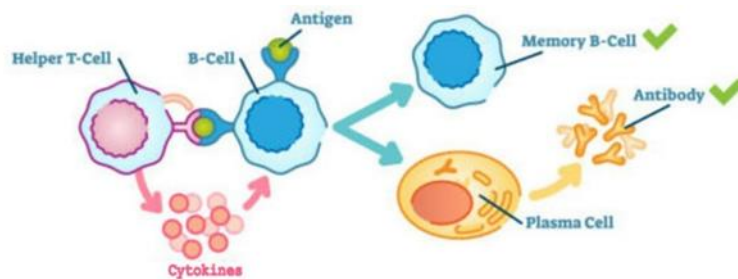


Gambar 5.3. Fase Aktivasi Sel B (Akkaya, Kwak and Pierce, 2020)

Pada proses aktivasi sel B, sel T helper berperan penting sebagai inisiator dari proses tersebut. Setelah ada bantuan dari sel T helper, maka sel B naïve akan teraktivasi dan menjadi sel B yang aktif dan berproliferasi. Sel B yang aktif ini nantinya juga akan berdiferensiasi menjadi 3 macam bentuk sel B diantaranya GC-independent sel B memori, GC-sel B dan sel plasma. Tahapan ini termasuk dalam tahap pertama. Pada tahap kedua, sel B akan memasuki fase seleksi di zona gelap terlebih dahulu. Adanya sel yang mengalami hipermutasi pada sel B akan terseleksi kembali di zona terang yakni pada saat sel tidak mampu mengenali antigen dengan baik melalui ikatan dengan FDC serta tidak dikenali oleh sel T helper, maka sel tersebut akan dikembalikan ke zona gelap. Sel B yang dapat melakukan fungsinya dengan baik akan menghasilkan sel plasma yang akan menghasilkan antibodi spesifik yang mampu menyerang protein antigen dengan salah satu caranya yaitu opsonisasi. Setelah adanya penyerangan, sel memori nantinya akan kembali

menghasilkan sel plasma dan sel B secara otomatis apabila ada antigen asing yang masuk (Gambar 5.3).

Secara sederhana, pada Gambar 5.4 ditunjukkan bahwa sel T-helper adalah salah satu sel yang akan membantu supaya sel B naïve dapat teraktivasi menjadi sel B yang mampu untuk berproliferasi dan berdiferensiasi. Sel B yang telah teraktivasi akan menjadi 3 sel baru, sel B, sel B memori dan plasma sel yang tentunya hanya spesifik dihasilkan sesuai dengan antigen yang telah dikenalkan oleh FDC. Sehingga, apabila ada serangan dari antigen yang sama di kemudian hari, tubuh sudah mampu untuk menghalau karena memiliki sel B memori spesifik yang nantinya akan berubah menjadi sel B dan sel plasma yang mana respon imun kedua setelah paparan dari antigen ini akan lebih cepat dari respon sebelumnya. Oleh karena itu, imunisasi berusaha untuk membentuk imun sel B memori berdasar dengan antigen yang diinginkan untuk dikenali agar apabila nantinya ada serangan, tubuh sudah mengenali dan dapat melakukan perlawanan lebih cepat.



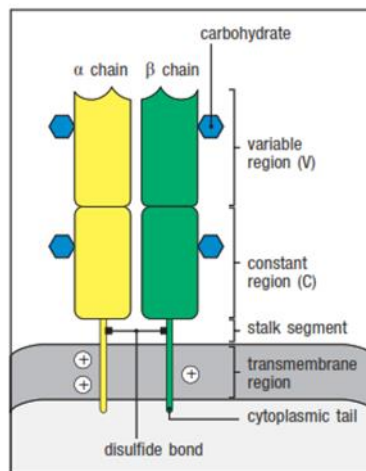
Gambar 5.4. Aktivasi Sel B oleh sel T Helper menghasilkan Sel Memori, Sel Plasma yang membentuk Antibodi (Sumber: <https://cytologicsbio.com/role-of-t-cells-and-b-cells-in-immunity/>)

D. PENGENALAN ANTIGEN OLEH SEL T

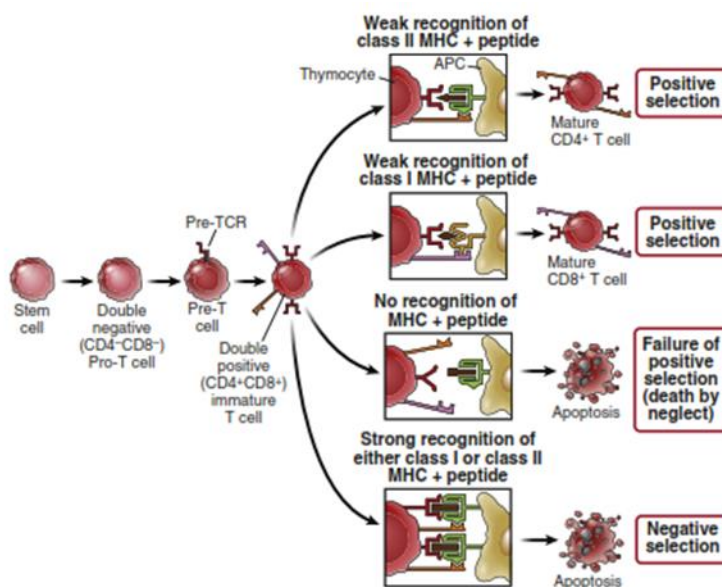
Pada sel B, antigen dikenalkan oleh FDC kemudian diaktifkan oleh sel T helper. Pada saat sudah aktif, salah satu sel B yang teraktivasi, yakni sel plasma akan menghasilkan antibodi dimana antibodi tersebut mampu untuk secara langsung berinteraksi dengan antigen spesifik tersebut. Berbeda dengan sel T, sel ini hanya dapat mengenali antigen asing yang terdapat pada permukaan dari sel yang telah terinfeksi oleh antigen tersebut. Antigen asing ini terekspresikan dalam bentuk potongan peptida dari antigen yang berasal dari protein (Janeway, Travers and Walport, 2001).

Sama halnya seperti sel B, sel T juga memiliki reseptor yang disebut dengan T-cell receptor (TCR) yang dibagi menjadi $TCR\alpha$ dan $TCR\beta$. Kedua reseptor ini terdiri atas rantai polipeptida yang berbeda. Sel T hanya memiliki bagian ikatan dengan antigen saja (*antigen-binding site*) dan tidak memiliki reseptor yang dapat

mensekresikan antibodi seperti yang dimiliki oleh sel B (Murphy and Weaver, 2016). Pada Gambar 5.5 dapat terlihat bahwa reseptor sel T terdiri dari rantai glikoprotein transmembrane yang memiliki rantai α dan β . Bagian luar selnya terdiri dari 2 bagian domain, yaitu *variabel region* (V) dan juga *constant region* (C). Bagian *stalk segment* yang pendek dan tergambar pada gambar tersebut menghubungkan antara membran luar dan tersusun atas residu sistein yang membentuk ikatan disulfida. Adapun muatan yang dimiliki oleh sel tersebut adalah dua muatan positif pada sisi α dan memiliki hanya 1 muatan positif pada bagian β .



Gambar 5.5 Struktur Reseptor pada Sel T ((Murphy and Weaver, 2016).



Gambar 5.6 Seleksi Sel T berdasarkan pengenalannya dengan MHC (Abbas, Lichtman and Pillai, 2019)

Proses yang terjadi pada Gambar 5.6 ini terjadi di timus, dimana maturasi yang dilakukan di bagian organ ini khusus untuk pematangan sel T. Pada proses maturasi ini, hasil akhir yang diharapkan adalah sel T yang mampu mengenali antigen dengan sempurna baik itu spesifik untuk MHC kelas I saja atau MHC kelas II saja. Selain keduanya, maka sel ini tidak akan lulus seleksi dan secara otomatis akan diinisiasi untuk apoptosis.

Proses maturasi ini dimulai saat ada *stem cell* yang akan berkembang menjadi sel *double negative* (CD4⁻ CD8⁻) Pro-T-Cell. Pada proses maturasi ini, sel T sudah memiliki reseptor namun belum matang yang disebut dengan pre-TCR. Dalam proses ini, baik bagian α maupun β yang tidak tersusun dengan sempurna akan secara otomatis mati (apoptosis). Seleksi positif terjadi pada saat sel T dikenalkan antigen oleh APC. Sel T yang baik harus mampu mengenali MHC kelas I dan yang lolos pada tahapan ini disebut dengan CD4⁺ atau sel T helper, sedangkan untuk yang mengenali MHC kelas II akan disebut dengan sel CD8⁺ atau sel T sitotoksik. Sel yang tidak mampu untuk mengenali MHC dan peptide sama sekali maka gagal di seleksi positif. Sedangkan apabila sel tidak dapat membedakan antara MHC kelas I dan MHC kelas II dalam artian dapat mengenali keduanya, maka sel T ini juga tidak bisa lanjut di tahap maturasi selanjutnya, sehingga sel tersebut akan apoptosis pada tahapan seleksi negatif. Sel T yang siap selanjutnya akan berproliferasi dan segera menuju ke tempat dimana dia ditujukan.

E. PENUTUP

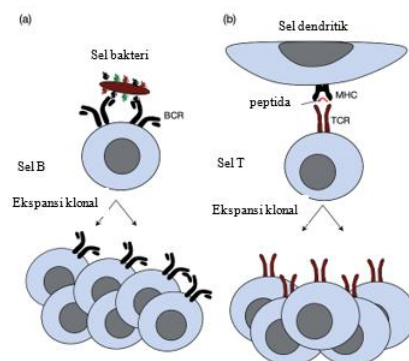
Dalam bab ini telah dijabarkan kurang lebih terkait dengan pengenalan antigen oleh sel B dan sel T yang berbeda untuk prosesnya. Pada intinya, sel limfosit ini yang bekerja secara khusus untuk sistem imun adaptif perlu dikenalkan terlebih dahulu oleh APC melalui potongan antigen yang dipresentasikan oleh sel dendritik atau sel yang terinfeksi dalam MHC kelas I maupun MHC kelas II. Setiap sel memiliki keistimewaan masing-masing, terlebih sel T memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi CD4⁺ dan CD8⁺ dalam pengenalan antigennya, sedangkan untuk sel B akan berdiferensiasi menjadi sel B, sel plasma yang akan menghasilkan antibodi spesifik dan juga sel B memori yang sangat penting bagi mengingat untuk serangan berikutnya. Pengenalan ini dimaksudkan untuk menghasilkan sel B dan sel T yang berkualitas sehingga saat prosesnya benar tidak menyebabkan penyakit autoimun.

BAB 6

PEMBENTUKAN RESEPTOR ANTIGEN DAN PRESENTASI ANTIGEN

A. PENGANTAR

Interaksi limfosit dengan antigen terjadi melalui pengikatan pada reseptor permukaan antigen spesifik sel khusus yang berfungsi sebagai unit pengenalan. Pada sel B, interaksi yang terjadi cukup mudah karena imunoglobulin yang terikat membran berfungsi sebagai reseptor antigen (Gambar 6.1a). Sel T menggunakan reseptor antigen khusus, yang juga diekspresikan pada membran plasma, namun reseptor sel T (TCR) secara fundamental berbeda dengan reseptor sel B (BCR); TCR tidak dapat mengenali antigen bebas seperti yang dilakukan imunoglobulin. Hampir keseluruhan sel T hanya dapat mengenali antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC melalui ikatan peptida (Gambar 6.1b).



Gambar 6.1 Pertemuan sel B dan sel T dengan antigen memiliki perbedaan mendasar. (a) pada sel B, imunoglobulin terikat membran berperan sebagai reseptor sel B (BCR) terhadap antigen. (b) sel T memiliki reseptor antigen spesifik yang juga diekspresikan pada membran plasma. Mayoritas sel T hanya dapat mengenali antigen ketika dipresentasikan oleh molekul MHC melalui ikatan peptida. Stimulasi produktif BCR dan TCR menyebabkan aktivasi limfosit pembawa reseptor, diikuti oleh ekspansi klonal dan diferensiasi sel efektor (Peter, J. et al, 2017).

B. FAMILI RESEPTOR IMUN

Reseptor imun merupakan sebuah kompleks famili reseptor yang unik yang umumnya tersusun atas superfamili protein membran integral imunoglobulin (Ig) yang terlibat pada proses rekognisi ligan, yang berasosiasi dengan protein pensinyalan transmembran lainnya yang memiliki komponen motif tirosin pada ekor sitoplasmiknya. Sedangkan komponen pensinyalan umumnya terpisah dari protein yang terlibat dalam rekognisi ligan, pada beberapa kelompok famili tersebut, reseptor terdiri atas sebuah untai tunggal yang memiliki domain ekstraseluler yang terlibat pada rekognisi ligan dan ekor sitoplasmiknya mengandung residu tirosin yang terlibat pada proses pensinyalan. Protein pensinyalan pada famili reseptor imun terletak dekat dengan famili tirosin kinase non-reseptor Src, yang memiliki jangkar lipid N-terminal yang membantu melekatkannya pada bagian dalam membran plasma.

Komponen tirosin sitoplasmik yang bermotif pada famili protein pensinyalan reseptor imun dibagi menjadi dua tipe utama, yaitu salah satu berperan sebagai pengaktif motif dan lainnya bersifat inhibitoris. Imunoreseptor tirosin berbasis pengaktifasi motif (*immunoreceptor tyrosine-based activation motifs/ITAMs*) ditemukan pada reseptor sel yang terlibat pada aktivasi sel dan memiliki sekuen $YxxL/I(x)_6$ - $sYxxL/I$, dimana Y menandakan residu tirosin, L untuk leusin, I untuk isoleusin, dan x menunjukkan variasi asam amino. Kedua residu tirosin pada motif ITAMs dapat difosforilasi oleh famili kinase Src pada saat reseptor imun diaktivasi. ITAMs dengan tirosin terfosforilasi akan merekrut sebuah tirosin kinase famili Syk/ZAP-70, yang mengandung domain SH2 tandem yang masing-masing berikatan dengan satu atau dua motif YxxL/I ITAMs. Pengikatan Syk atau kinase ZAP-70 dengan sebuah ITAM terfosforilasi menyebabkan perubahan konformasi yang mengaktifkan kinase, mengarah pada rangkaian peristiwa pensinyalan tambahan yang mengaktifkan respon seluler, dan rangkaian pensinyalan pada reseptor-reseptor ini kemungkinan memiliki motif dengan kandungan tirosin yang berbeda disebut imunoreseptor tirosin berbasis penghambat motif (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif/ITIM*), yang memiliki konsensus sekuen $V/L/IxYxxL$, dimana V mewakili valin, ITIM terfosforilasi akan merekrut tirosin fosfatase atau fosfatase lipid inositol yang merupakan enzim yang menghilangkan residu fosfat dari gugus fosfotirosin atau dari fosfat lipid tertentu dan dengan demikian menangkal aktivasi reseptor imun berbasis ITAM.

Anggota kelompok famili reseptor imun mencakup reseptor antigen pada sel B dan sel T, reseptor Fc pada sel sumsum tulang dan sel *mast*, serta reseptor pengaktif dan inhibitor pada sel NK, sel T, dan sel B. Reseptor imun teraktivasi sering membentuk kompleks dengan ITAM yang mengandung protein yang terlibat pada transduksi sinyal. Protein pensinyalan ini mencakup untai ζ dan kompleks reseptor

protein CD3 sel T (TCR), protein $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$ yang berasosiasi dengan reseptor antigen sel B, beberapa komponen reseptor Fc, dan reseptor pengaktivasi NKG2D pada sel NK. Banyak reseptor inhibitoris, termasuk PD-1 pada sel T, CD22 pada sel B, $Fc\gamma RII B$ pada sel B dan sel lainnya, dan beberapa reseptor inhibitoris sel NK, mengandung ITIM pada domain sitoplasmiknya.

Reseptor imunoglobulin (Ig) dan TCR termasuk ke dalam superfamili *eponymous* Ig (*IgSF*, superfamili protein berukuran besar pada permukaan sel dan protein solubel yang terlibat pada proses rekognisi, pengikatan, dan adhesi sel). Interaksi Ig dan antigen terjadi di paratopik (set residu asam amino pada Ig yang menjadi tempat pengikatan antigen), dan epitopik yang merupakan set residu asam amino yang berinteraksi dengan sebuah paratopik. Sehingga reseptor antigen limfosit tidak mengenali antigen, namun dapat mengenali epitop yang mengenali antigen tersebut. Hal ini memungkinkan sel untuk melakukan diskriminasi antigen yang serupa, yang masing-masing dapat dilihat sebagai kumpulan epitop. Hal ini juga memungkinkan reseptor yang sama untuk berikatan dengan antigen divergen yang memiliki epitop yang sama atau ekuivalen, sebuah fenomena yang disebut sebagai *reaktivitas-silang*. Walaupun Ig dan TCR mengenali antigen yang sama, namun keduanya melakukan rekognisi dengan cara yang berbeda. Ig cenderung mengenali antigen utuh dalam bentuk solubel, sehingga mengidentifikasi epitop permukaan secara khusus, yang sering memiliki struktur konformasi yang tidak bersebelahan dalam urutan primer antigen. Sebaliknya, TCR mengenali fragmen-fragmen antigen, baik permukaan maupun internal, yang telah diproses oleh sel penyaji antigen (APC) terpisah dan kemudian terikat pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I atau kelas II.

Rangkaian pensinyalan reseptor antigen sel B dan sel T dikarakterisasi oleh sejumlah peristiwa:

- Ligasi reseptor umumnya melibatkan kluster reseptor ligan multivalen dan menyebabkan aktivasi sebuah famili kinase Src. Ligasi reseptor juga dapat menginduksi pembukaan ekor untai polipeptida sitoplasmik yang merupakan bagian dari reseptor. Proses pembukaan ini (perubahan konformasi) memungkinkan residu tirosin yang sebelumnya tersembunyi dari motif ITAM sitosol menjadi tersedia untuk fosforilasi oleh sebuah famili Src kinase
- Famili kinase Src teraktivasi memfosforilasi tirosin yang tersedia pada protein pensinyalan ITAM yang merupakan bagian dari kompleks reseptor.
- Dua tirosin terfosforilasi dalam satu ITAM dikenali oleh famili tirosin kinase Syk dengan domain SH2 tandem yang masing-masing berikatan dengan fosfotirosin ITAM.

- Rekrutmen famili tirosin kinase Syk ke ITAM terfosforilasi menghasilkan aktivasi kinase dan fosforilasi tirosin berikutnya pada protein adaptor dan enzim yang mengaktifkan jalur pensinyalan tertentu di area hilir reseptor imun.

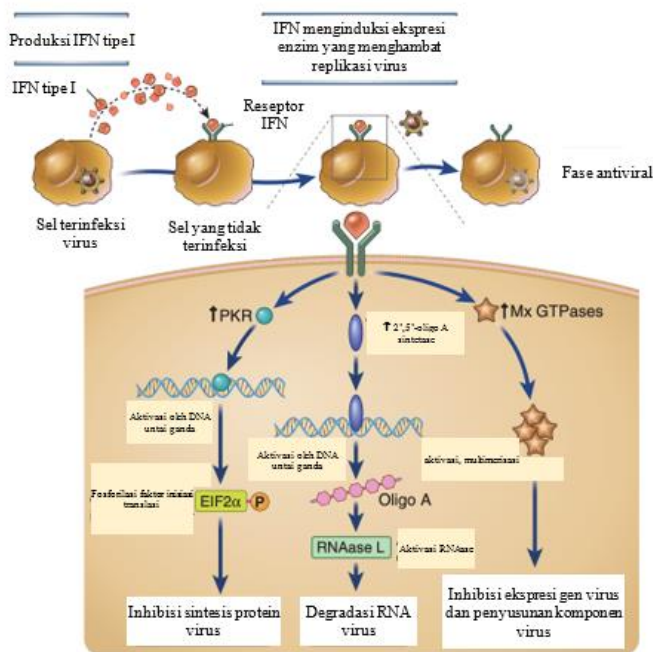
Perubahan kekuatan pensinyalan TCR dan BCR mempengaruhi respon limfosit selama tahapan perkembangan dan aktivasinya. Dengan kata lain, keberadaan sejumlah molekul pensinyalan teraktivasi yang berbeda yang diinduksi oleh reseptor antigen-terligasi diinterpretasikan secara berbeda oleh limfosit. Misalnya, selama perkembangan limfosit, pensinyalan reseptor antigen yang lemah diperlukan untuk kelangsungan hidup klon yang mengekspresikan reseptor fungsional (seleksi positif), dan pensinyalan kuat diperlukan untuk menginduksi apoptosis klon yang memiliki reseptor antigen reaktif (seleksi negatif).

Pensinyalan reseptor antigen disesuaikan dan dimodulasi oleh tiga mekanisme yang unik untuk kelas reseptor tersebut:

- **Penggunaan ITAM secara progresif.** Salah satu cara yang mempengaruhi jumlah keluaran sinyal yang berbeda dihasilkan oleh reseptor antigen berupa perbedaan fosforilasi jumlah tirosin ITAM setelah pengikatan reseptor. Kompleks TCR memiliki 6 rantai pensinyalan dan 10 ITAM, dan peningkatan jumlah ITAM dapat terfosforilasi dengan pengikatan antigen yang lebih kuat atau lebih lama ke TCR. Oleh karena itu, jumlah ITAM yang terfosforilasi dapat memberikan interpretasi sitosolik tentang afinitas antigen yang berikatan dengan TCR, dan afinitas antigen dapat mempengaruhi sifat respon seluler pada berbagai tahap diferensiasi dan aktivasi. BCR hanya memiliki dua ITAM, tetapi karena jumlah ini meningkat ketika banyak BCR dihubungkan secara silang oleh antigen multivalen, tingkat ikatan silang oleh antigen dapat menentukan jumlah ITAM yang mungkin digunakan dan dengan demikian menghasilkan respon berbeda terhadap afinitas dan valensi antigen yang berbeda.
- **Peningkatan aktivasi seluler oleh ko-reseptor.** Ko-reseptor adalah protein pensinyalan transmembran pada limfosit yang dapat memfasilitasi aktivasi reseptor antigen dan secara bersamaan mengikat kompleks antigen yang sama yang dikenali oleh reseptor antigen. Ko-reseptor membawa serta enzim pensinyalan yang terhubung dengan ekor sitoplasmiknya, sehingga dapat memfasilitasi fosforilasi ITAM dan aktivasi reseptor antigen ketika antigen menarik ko-reseptor ke sekitar area reseptor antigen. Ko-reseptor pada sel T adalah protein CD4 dan CD8 yang membatasi dua kelompok subset yang berfungsi secara berbeda. Reseptor komplemen tipe 2 (CR2/CD21) merupakan ko-reseptor pada sel B.

- **Modulasi pensinyalan oleh reseptor inhibitoris.** Reseptor inhibitoris utama pada sel T termasuk CTLA-4 dan PD-1, sedangkan reseptor inhibitoris esensial pada sel B diantaranya adalah CD22 dan FcγRIIB.

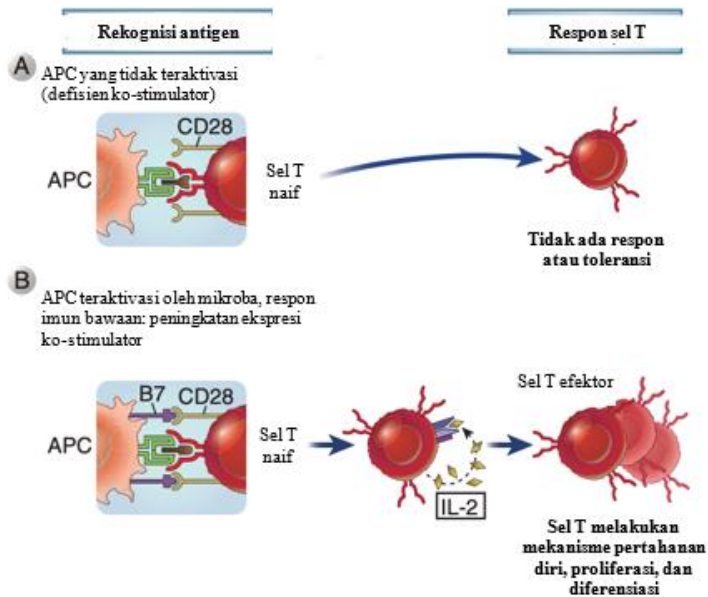
Selain itu, sinyal reseptor antigen, pada keadaan tertentu dapat bekerja sama dengan sinyal berupa protein yang disebut reseptor ko-stimulator yang dapat mempengaruhi kontrol proses aktivasi limfosit. Reseptor ko-stimulator berperan sebagai sinyal kedua untuk limfosit (rekognisi limfosit berperan sebagai sinyal pertama) dan memastikan respon imun terpicu secara optimal akibat patogen infeksius dan substansi yang menyerupai mikroba, yang merupakan agen yang menginduksi atau mengaktivasi ko-stimulator (Gambar 6.2 dan Gambar 6.3).



Gambar 6.2 IFN tipe I (IFN- α , IFN- β) diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus sebagai bentuk respon terhadap pensinyalan TLR intraseluler dan sensor RNA virus lainnya. IFN tipe I berikatan dengan reseptor sel tetangga yang tidak terinfeksi virus dan mengaktivasi jalur pensinyalan JAK-STAT. Hal ini menginduksi ekspresi gen yang produknya menginterferensi replikasi virus. IFN tipe I juga berikatan dengan reseptor sel terinfeksi dan menginduksi ekspresi gen yang produknya meningkatkan suseptibilitas sel terhadap mekanisme kematian sel yang dimediasi CTL. PKR, protein kinase yang diaktivasi oleh RNA rantai ganda (Abul K. Abbas. et al, 2018).

Tidak seperti ko-reseptor, reseptor ko-stimulatorik tidak berikatan dengan komponen pada ligan yang sama yang dikenali oleh reseptor antigen. Luaran sinyal hilir reseptor ko-stimulatorik terintegrasi dengan sinyal yang berasal dari reseptor antigen, dan kumpulan sinyal ini bekerja sama untuk mengaktifkan limfosit

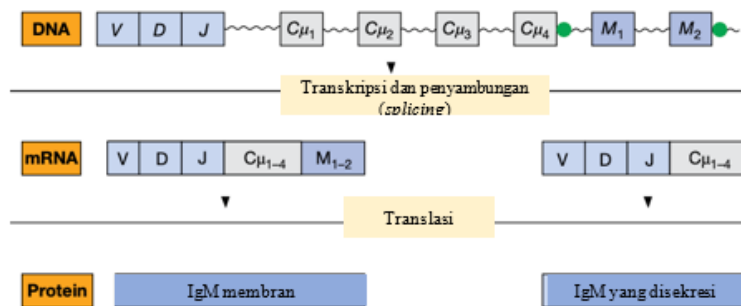
sepenuhnya. Prototipe reseptor ko-stimulatorik adalah CD28 pada sel T, yang diaktifkan ketika berikatan dengan molekul ko-stimulatorik B7-1 (CD80) dan B7-2 (CD86) yang diekspresikan oleh sel penyaji antigen (APC).



Gambar 6.3 Fungsi ko-stimulator pada proses aktivasi sel T. (A). Sel penyaji antigen (APC) yang sedang istirahat (umumnya sel dendritik yang mempresentasikan antigen diri) mengekspresikan beberapa ko-stimulator atau tidak sama sekali, sehingga gagal mengaktifkan sel naif. Rekognisi antigen tanpa kostimulasi menyebabkan sel T menjadi tidak responsif [toleran]. (B) Mikroba dan sitokin yang diproduksi selama respon imun bawaan mengaktivasi APC untuk mengekspresikan ko-stimulator, seperti molekul B7. APC (umumnya mempresentasikan antigen mikroba) menjadi mampu mengaktivasi sel T naif. APC teraktivasi juga memproduksi sitokin seperti IL-12, yang menstimulasi diferensiasi sel T naif menjadi sel T efektor (Abul K. Abbas. et al, 2018).

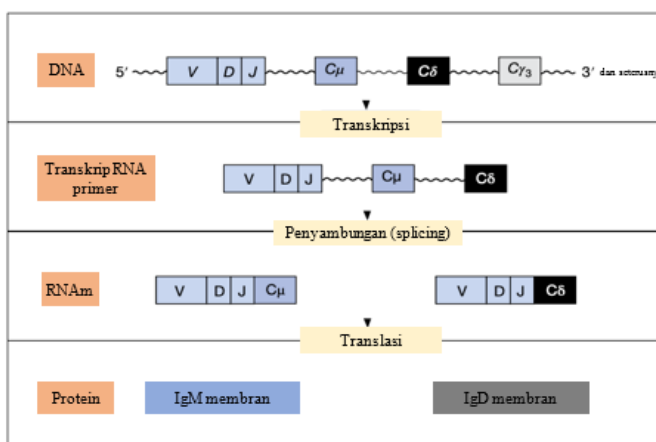
C. RESEPTOR ANTIGEN PERMUKAAN PADA SEL B (BCR)

Pewarnaan imunofluoresensi pada sel B menggunakan anti-immunoglobulin berlabel (anti-Ig) menunjukkan bahwa Ig membran paling awal merupakan kelas IgM. Setiap individu sel B berkomitmen untuk memproduksi hanya satu spesifisitas antibodi, sehingga dilakukan transkripsi gen VJ κ (atau λ) dan VDJC μ individu sel B disusun ulang. Ig dapat disekresikan atau ditampilkan pada permukaan sel B melalui mekanisme *splicing diferensial* dari transkrip pra-RNA m yang mengkode immunoglobulin tertentu. Transkrip RNA rantai inti μ awal mencakup urutan pengkodean untuk daerah transmembran hidrofobik yang memungkinkan IgM untuk “duduk” pada membran tempat IgM bertindak sebagai BCR, tetapi jika IgM tersebut disambungkan, molekul antibodi dapat disekresikan dalam bentuk solubel (Gambar 6.4).



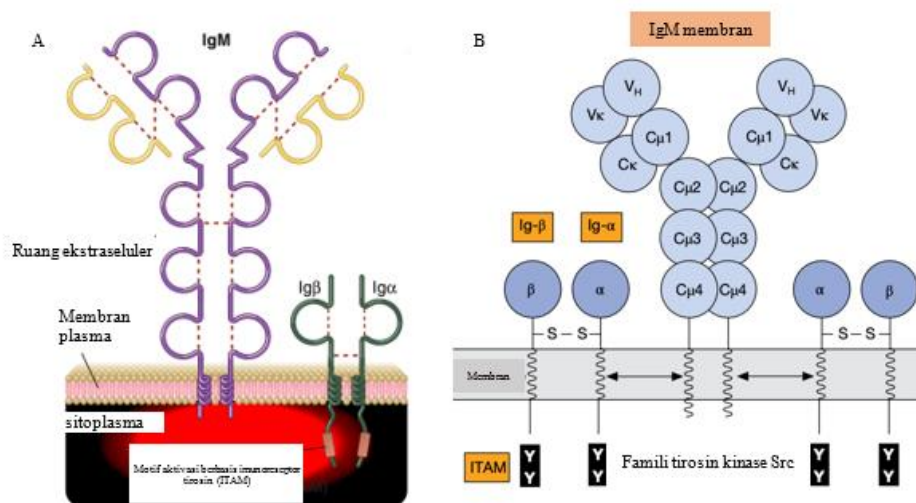
Gambar 6.4 mekanisme penyambungan (splicing) pada pergantian dari bentuk IgM membran ke IgM yang disekresi. Pemrosesan alternatif menentukan apakah sebuah IgM membran atau sekresi pada subunit protein penyusun imunoglobulin μ diproduksi. Jika terminasi transkripsi atau pemotongan terjadi pada intron antara $C\mu 4$ dan $M1$, maka akan digunakan sinyal tambahan $C\mu 4$ poli-A (AAUUAAA), sehingga bentuk IgM sekresi diproduksi. Jika transkripsi berlanjut hingga ekson membran, maka $C\mu 4$ dapat disambungkan ke sekuen M, menghasilkan sinyal tambahan $M2$ poli-A digunakan. Sekuen hidrofobik yang dikodekan oleh ekson $M1$ dan $M2$ kemudian menambatkan reseptor IgM ke area membran plasma. Untuk menyederhanakan, sekuen leader telah dihilangkan. Simbol antara $C\mu 1$ hingga $C\mu 4$ berupa garis bergelombang merupakan intron (Peter, J. et al, 2017).

Saat sel B mengalami maturasi, sel B mengekspresikan BCR menggunakan IgD permukaan dengan spesifisitas yang sama. IgM permukaan fenotip IgD sel B ini melimpah di zona mantel limfosit pada folikel limfoid sekunder dan terbentuk melalui *splicing* diferensial transkrip tunggal yang mengandung segmen VDJ, $C\mu$, dan $C\delta$ yang menghasilkan baik IgM atau IgD membran (Gambar 6.5). Saat sel B semakin matang, isotype lain seperti IgG dapat digunakan pada BCR.



Gambar 6.5 Reseptor IgM dan IgD permukaan membran dengan spesifisitas identik muncul pada sel yang sama melalui proses splicing diferensial dari komposit transkrip RNA primer. Sekuen leader tidak tampak pada gambar (Peter, J. et al, 2017).

IgM dan IgD membran yang merupakan reseptor antigen sel B naif memiliki ekor sitoplasmik pendek yang hanya mengandung tiga asam amino (lisin, valin, dan lisin). Ekor ini memiliki ukuran yang sangat kecil untuk melakukan transduksi sinyal yang dihasilkan setelah rekognisi antigen. Sinyal yang dimediasi Ig dikirim oleh dua molekul lain yang disebut $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$ yang terikat disulfida satu sama lain dan diekspresikan di dalam sel B yang secara non kovalen berasosiasi dengan Ig membran (Gambar 6.5). Protein ini memiliki fungsi dalam sel B yang mirip dengan fungsi protein CD3 dan ζ pada pensinyalan TCR. Protein tersebut mengandung motif ITAM pada ekor sitoplasmiknya, sehingga diperlukan untuk pengangkutan molekul Ig membran ke permukaan sel, dan bersama dengan Ig membran membentuk kompleks BCR. Ekor $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$ secara fisik terasosiasi dengan famili tirosin kinase Src, termasuk Lyn, Fyn, dan Blk. Kompleks BCR pada sel B yang berganti kelas, termasuk sel B memori, mengandung Ig membran yang mungkin berasal dari kelas IgG, IgA, atau IgE (Gambar 6.6).



Gambar 6.6 Kompleks reseptor antigen sel B. (A) IgM dan IgD membran pada permukaan sel B matur berasosiasi dengan molekul $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$ invarian, yang mengandung ITAM pada ekor sitoplasmiknya, memiliki fungsi sebagai mediator pensinyalan (Abul K. Abbas. et al, 2018). (B) $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$ heterodimer dikode oleh gen mb-1 dan B29. Kedua heterodimer ditunjukkan oleh $Ig\alpha$ yang berasosiasi dengan IgM untai μ yang membentang di area membran. Domain Ig ekstraseluler berwarna biru. Setiap kotak yang mengandung tirosin (Y) memiliki urutan struktur umum yaitu Tyr.X2 Leu.X7.Tyr.X2.Ile dimana X bukan merupakan residu terkonservasi, disebut sebagai imunoreseptor tirosin berbasis pengaktivasi motif (ITAM). Untuk aktivasi sel B, urutan ITAM bertindak sebagai transduser sinyal melalui kemampuannya untuk melakukan asosiasi dan difosforilasi oleh serangkaian tirosin kinase. (Peter, J. et al, 2017).

Studi terbaru menunjukkan bahwa banyak BCR dengan $Ig\alpha/\beta$ heterodimer terasosiasi, tidak berdifusi bebas di dalam membran plasma, tetapi tertahan di dalam zona spesifik oleh sitoskeleton aktin. Sitoskeleton aktin tidak melakukan

kontak dengan BCR secara langsung tetapi menghubungkan reseptor ke dalam zona “pengurungan” melalui interaksi dengan membran ezrin. Alasan adanya restriksi difusi bebas BCR diperlukan untuk mencegah pembentukan mikrokuster BCR secara spontan. Hal ini tampaknya merupakan struktur yang dapat mentransmisikan sinyal ke sel B yang mewakili stimulus aktivasi. Kluster kecil BCR terdiri atas 50-500 molekul. Memang, depolimerisasi sitoskeleton aktin saja tampaknya cukup untuk memungkinkan sinyal aktivasi sel B yang lemah agar terjadi secara spontan, tanpa persyaratan antigen apa pun, sehingga pembatasan berbasis sitoskeleton diperlukan dan bertindak sebagai “penangkap pengaman” yang termasuk pemicu BCR. Tampaknya sinyal BCR yang lemah diperlukan untuk perkembangan sel B, sebab gangguan pada fase ini mengakibatkan kematian sel B yang sedang berkembang. Agaknya, sebuah fraksi kecil dari kumpulan BCR yang didifusikan secara bebas di dalam membran plasma menghasilkan pensinyalan lemah ini.

Aktivasi sel B mengharuskan banyak BCR yang terlepas dari zona “kurungan” dan direkrut ke dalam kluster mikro, sebuah peristiwa terjadi akibat adanya perubahan konformasi yang diinduksi antigen pada area dengan jumlah antibodi konstan, sehingga memungkinkan asosiasi diri pada membran. Stimulasi BCR yang lebih efektif juga dicapai melalui ikatan silang antara BCR dengan kompleks ko-reseptor yang ada pada sel B matur (Tabel 6.1). Aktivasi sel B melalui stimulasi BCR tunggal sangat mungkin, tetapi aktivasi ini cenderung menyebabkan produksi IgM berafinitas rendah dan jauh lebih tidak disukai daripada ko-stimulasi melalui kompleks ko-reseptor BCR. Ko-reseptor dapat mengenali antigen yang telah dimodifikasi oleh komponen sistem imun lainnya. Secara umum, kompleks ko-reseptor dan ko-reseptor dapat dibagi menjadi reseptor dengan regulasi pensinyalan BCR yang memberi umpan positif dan umpan negatif. Dengan demikian hasil akhir dari pensinyalan melalui BCR tidak hanya bergantung pada sinyal yang ditransduksi melalui $Ig\alpha/\beta$ heterodimer, tetapi juga pada bagaimana sinyal-sinyal ini dirasakan oleh sel yang berhubungan dengan sinyal yang disebarkan oleh berbagai ko-reseptor yang terlibat secara bersamaan.

**Tabel 6.1 Reseptor sel B (BCR) dan molekul ko-reseptornya
(Robert R, et al. 2019)**

Molekul	Massa molekul	Letak pada Kromosom	Fungsi
BCR			
mIgM (μ_2L_2)	180 000	14 (IgH; 14q.32) 2 (Lgk; 2p12) 22 (Igl; 22q11.2)	Rekognisi antigen
Ig α (CD79a)	47 000	19 (19q13.2)	Transduser sinyal
Ig β (CD79b)	37 000	17 (17q23)	Transduser sinyal
Ko-reseptor			
CD21	140 000	1 (1q32)	Ko-reseptor pengaktivasi, ligan untuk C3d, EBV, dan CD23
CD19	95 000	16 (16p11.2)	Ko-reseptor pengaktivasi, transduser sinyal
Fc γ RIIIB (CD32)	40 000	1 (1q23-24)	Ko-reseptor penghambat, reseptor dengan afinitas rendah untuk IgG
CD22	140 000	19 (19q13.1)	Ko-reseptor penghambat, molekul adhesi, dan transduser sinyal

D. RESEPTOR ANTIGEN PERMUKAAN PADA SEL T (TCR)

Sel T berinteraksi dengan antigen melalui sebuah mekanisme yang berbeda dari cara sel B berinteraksi dengan antigen; hampir semua reseptor pada sel T tidak dapat berinteraksi langsung dengan antigen solubel, namun dapat mengenali fragmen-fragmen antigen yang dimobilisasi pada alur sempit di permukaan molekul MHC. Molekul MHC berikatan dengan fragmen peptida 8-20 asam amino pendek yang mewakili sampel "kontrol kualitas" dari protein yang diekspresikan sel pada waktu tertentu, atau tipe molekul yang telah diinternalisasi melalui fagositosis, tergantung pada jenis molekul MHC. Dengan cara ini, sel T dapat secara efektif memeriksa keadaan yang sedang terjadi, secara antigenik, di dalam sel pada saat tertentu dengan mensurvei kisaran peptida yang disajikan oleh molekul MHC. Perbedaan utama lainnya antara reseptor sel B dan sel T yaitu sel T tidak dapat mengeluarkan molekul reseptornya dengan cara yang sama seperti sel-sel B yang dapat mengalihkan produksi Ig dari bentuk terikat pada membran ke bentuk Ig yang disekresikan. Di samping perbedaan-perbedaan ini, reseptor sel T secara

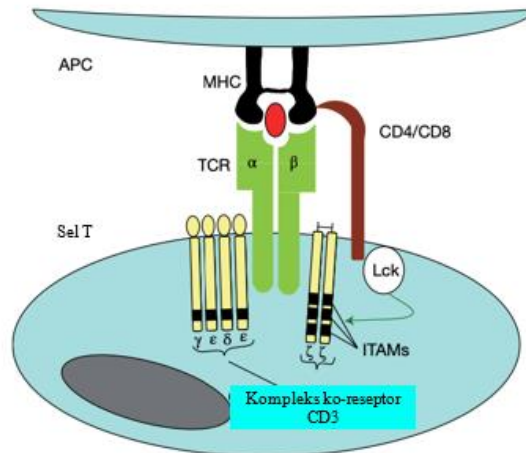
struktural sangat mirip dengan antibodi karena sel T juga dibangun dari modul lipatan imunoglobulin.

Fungsi praktis dari reseptor TCR adalah untuk memungkinkan sel T memeriksa permukaan sel dan mencari peptida asing. Jika sel T menemukan kombinasi peptida dan MHC yang cocok untuk TCR-nya, sel T akan diaktifkan, kemudian menjalani ekspansi klonal dan berdiferensiasi dengan sel T matur yang mampu bergabung dengan mekanisme imunitas terhadap agen infeksius yang memiliki peptida-peptida asing. Pada kenyataannya, probabilitas kejadian tersebut sangat rendah, karena TCR dibentuk sedemikian rupa agar memiliki variasi reseptor yang sangat beragam, masing-masing reseptor memiliki spesifisitas tertentu terhadap kombinasi peptida-MHC tertentu. Selain itu, karena mayoritas peptida yang disajikan pada molekul MHC pada suatu waktu akan berasal dari antigen diri (kecuali sel penyaji antigen terinfeksi mikroorganisme), sehingga mengurangi kemungkinan bertemunya sel T dengan kombinasi peptida diri yang sempurna bersama molekul MHC untuk memicu respon.

TCR merupakan reseptor terikat membran yang terdiri atas dua ikatan silang rantai disulfida yaitu α dan β . Setiap rantai mengalami perlipatan membentuk dua domain menyerupai Ig, salah satu domain memiliki struktur invarian dan lainnya memiliki variabilitas yang sangat tinggi, sehingga struktur TCR α dan β menyerupai fragmen Ig-Fab. Pada kedua domain tersebut memiliki 3 area hipervariabel (atau area determinasi komplementer, *complementarity determining regions/CDR*). Plastisitas *loop* CDR merupakan faktor penting, karena memungkinkan TCR membentuk cetakan disekitar struktur kombinasi molekul MHC-peptida yang beragam. CDR1 dan CDR2 pada TCR memegang peranan penting untuk melakukan kontak dengan molekul MHC sendiri, sedangkan CDR3 akan melakukan kontak dengan peptida. Sehingga sangat jelas bahwa CDR adalah komponen rekognisi pada reseptor, oleh karenanya memiliki variabilitas yang beragam.

Selain TCR, mayoritas sel T perifer juga mengekspresikan protein membran lain, yaitu CD4 dan CD8 yang berperan sebagai ko-reseptor untuk molekul MHC. CD4 merupakan sebuah rantai polipeptida tunggal yang mengandung empat domain menyerupai Ig yang terbungkus rapat membentuk batang panjang dan diproyeksikan pada permukaan sel T. Ekor sitoplasmik CD4 berperan penting pada pensinyalan TCR karena daerah ini secara konstitual terikat oleh protein tirosin kinase. Kinase Lck menginisiasi kaskade transduksi sinyal yang mengikuti pertemuan antara sel T dengan antigen (Gambar 6.7). CD8 memegang peranan serupa dengan CD4, dan juga mengikat dan merekrut kinase Lck menuju kompleks TCR, namun CD8 memiliki struktur khusus yang berbeda. CD8 adalah sebuah disulfida terikat heterodimer rantai α dan β , dimana setiap rantai memiliki domain

serupa Ig yang terhubung ke polipeptida panjang terglykosilasi yang diproyeksikan pada permukaan sel T.



Gambar 6.7 Kompleks reseptor sel T (TCR), yang ditemani oleh ko-reseptor CD4 dan CD8, merekognisi antigen peptida yang disajikan oleh MHC. Sinyal aktivasi TCR dipropagasi melalui kompleks ko-reseptor CD3, yang tersusun atas rantai CD3 γ , ϵ , δ , dan ζ . Ko-klauster CD4 atau CD8 yang secara konstitutif terikat dengan kinase Lck, bersama dengan kompleks TCR memfasilitasi sinyal propagasi yang diinisiasi Lck melalui fosforilasi imunoreseptor tirosin berbasis pengaktivasi motif (ITAMs) di dalam rantai CD3 ζ (Peter, J. et al, 2017).

Molekul CD4 dan CD8 memegang peranan penting untuk rekognisi antigen oleh sel T, karena kedua molekul ini menentukan apakah sebuah sel T dapat mengenali antigen yang disajikan oleh molekul MHC yang sumber antigen peptidanya diperoleh secara intraseluler (**MHC Kelas I**), atau ekstraseluler (**MHC kelas II**). Hal ini memiliki implikasi fungsi utama bagi sel T, sebagaimana limfosit teraktivasi karena bertemu dengan antigen yang disajikan oleh molekul MHC kelas I (sel T CD8+) invariabel menjadi sel T sitotoksik, dan sel yang diaktivasi oleh peptida yang disajikan oleh molekul MHC kelas II (sel T CD4+) menjadi sel T-helper.

Terdapat dua kelas sel T reseptor (TCR), yaitu reseptor $\gamma\delta$ yang sering disebut *TCR1* dan reseptor $\alpha\beta$ yang sering disebut *TCR2*. Sel $\gamma\delta$ menyusun 1-5% sel T yang bersirkulasi di dalam darah dan organ periferal pada hewan dewasa, namun sel tersebut lebih umum ditemukan pada jaringan yang kaya akan sel epitel, seperti kulit, saluran cerna, saluran reproduksi, dan paru-paru yang mencakup 50% dari populasi sel T. Tidak dapat dipungkiri bahwa sel $\gamma\delta$ merupakan sel unik diantara populasi sel T. Tidak seperti sel T $\alpha\beta$, sel T $\gamma\delta$ tidak membutuhkan penyajian antigen oleh molekul MHC, dan diduga dapat mengenali antigen solubel yang serupa

dengan sel B. Karena sifat sel T $\gamma\delta$ yang tidak bergantung pada molekul MHC, maka mayoritas sel T $\gamma\delta$ tidak mengekspresikan ko-reseptor MHC CD4 dan CD8 (Tabel 5.2).

Tabel 6.2 Perbandingan antara sel T $\alpha\beta$ dan sel T $\gamma\delta$ (Peter, J. et al, 2017)

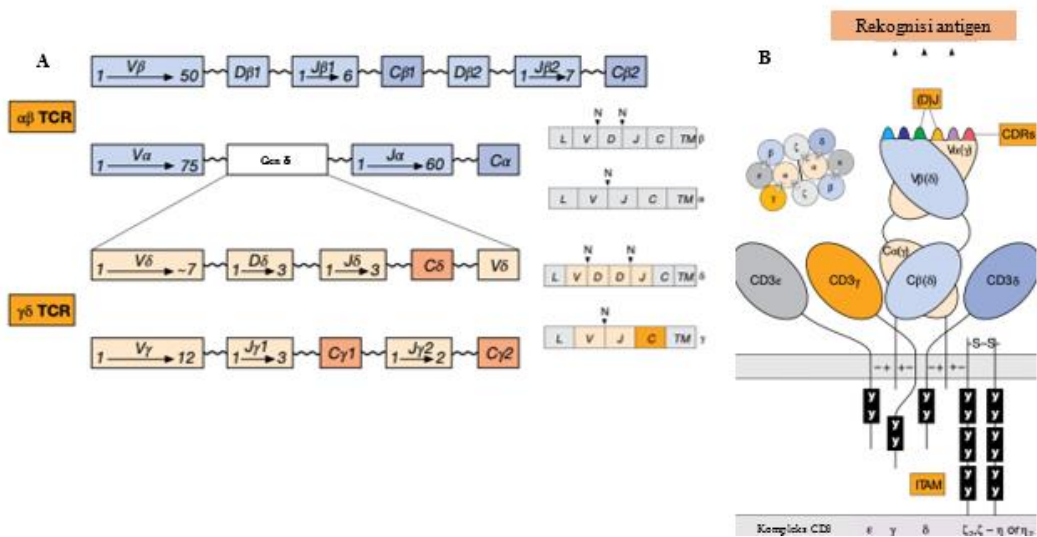
Karakteristik	sel T $\alpha\beta$	sel T $\gamma\delta$
Reseptor antigen	Kompleks TCR $\alpha\beta$ -CD3	Kompleks TCR $\gamma\delta$ -CD3
Bentuk antigen yang dikenali	MHC dan peptida	Molekul serupa MHC dan ligan nonprotein
Ekspresi CD4/CD8	Mengekspresikan CD4/CD8	Umumnya tidak mengekspresikan CD4/CD8
Frekuensi di dalam darah	60-75%	1-5%
Regulasi oleh MHC	Dipengaruhi oleh MHC	Umumnya tidak
Fungsi	Membantu aktivasi limfosit dan makrofag Aktivitas eradikasi sitotoksik	Aktivitas sitotoksik

Sel T $\gamma\delta$ dapat berinteraksi dengan molekul yang serupa dengan MHC, seperti protein T10 dan T22 pada tikus, dan tidak memerlukan antigen. Karena molekul serupa MHC diregulasi setelah aktivasi sel T $\alpha\beta$, maka kemungkinan sel T $\gamma\delta$ memiliki fungsi imunoregulasi penting; dapat membantu mengatur respon imun secara positif atau negatif. Sel T $\gamma\delta$ juga dapat mengenali lipid yang berasal dari patogen, fosfoester organik, konjugat nukleotida, dan ligan non peptida lainnya.

Sel T $\gamma\delta$ (subset V γ 1 V δ 1, yang banyak ditemukan pada jaringan epitel) juga memiliki karakteristik rekognisi yang sama dengan sel NK pada sistem imun bawaan, karena keduanya mengenali MICA dan MICB yang merupakan molekul serupa MHC kelas I, namun tidak berfungsi sebagai molekul penyaji antigen. Protein MICA dan MICB ditemukan pada kadar rendah di jaringan epitel, namun mengalami peningkatan jumlah jika terjadi stres seluler, termasuk syok panas dan kerusakan DNA. Infeksi Cytomegalovirus atau TBC mampu menginduksi protein permukaan primitif serupa MHC dan ligan sel T $\gamma\delta$ yang diinduksi oleh kondisi stres. Protein MICA dan MICB juga digunakan oleh sel NK sebagai ligan aktivasi, walaupun melibatkan jenis reseptor yang berbeda.

Segmen gen yang mengkode rantai β TCR memiliki urutan V, D, J dan segmen konstan yang serupa dengan imunoglobulin (Gambar 6.8). Pada sel T imunokompeten, gen paralel V, D, J membentuk urutan sekuen VDJ yang kontinyu.

Pada kluster rantai β , salah satu dari dua gen $D\beta$ berada diantara sela-sela gen $J\beta$. Karena pengaturan susunan gen tersebut, gen $D\beta$ pertama yaitu $D\beta 1$, dapat menggunakan salah satu dari 13 gen $J\beta$, tetapi gen $D\beta 2$ hanya dapat memilih salah satu dari tujuh gen $J\beta 2$ (Gambar 6.9a). Selanjutnya, salah satu dari 50 atau lebih gen $V\beta$ berada dibelakang segmen $D\beta J\beta$ yang telah dibentuk sebelumnya. Variabilitas pada formasi rekombinasi dan penyisipan nukleotida secara acak menciptakan variabilitas area-N di kedua sisi segmen D, mencerminkan fenomena yang sama yang juga ditemukan pada penataan ulang gen imunoglobulin (Ig). Analisis sekuen menekankan analogi dengan molekul antibodi, dimana setiap segmen V mengandung dua area hipervariabel, sedangkan rekombinasi sekuen DJ menyebabkan struktur CDR3 sangat hipervariabel, sehingga terdapat total enam kombinasi CDR potensial untuk pengikatan antigen di setiap TCR (Gambar 6.9b).



Gambar 6.8 Reseptor TCR. (A) Gen pengkode reseptor sel T $\alpha\beta$ dan $\gamma\delta$. Gen pengkode rantai $\gamma\delta$ terdapat diantara kluster $V\alpha$ dan $J\alpha$, beberapa segmen V pada area tersebut dapat digunakan oleh rantai δ atau α (misal $V\delta$ atau $V\alpha$). Urutan gen TCR analog dengan gen imunoglobulin, termasuk diversitas area-N pada sekuen rekombinasi V(D)J. Salah satu gen $V\delta$ berada di area hilir (3') gen $C\delta$ dan disusun melalui mekanisme inversi. (B) Domain sitoplasmik rantai peptida CD3 mengandung ITAMs yang menghubungkan protein tirosine kinase Src. Terdapat gambar potongan melintang segmen transmembran kombinasi CDR potensial pada TCR (Peter, J. et al, 2017).

Seperti halnya dalam sintesis antibodi, intron antara VDJ dan C disambung keluar dari sekuen RNAm sebelum proses translasi dengan batasan bahwa penataan ulang yang melibatkan gen pada kluster $D\beta 2J\beta 2$ hanya dapat terhubung ke gen $C\beta 2$. Semua rantai TCR lainnya dikodekan oleh gen yang dibentuk melalui translokasi serupa. Kumpulan rantai gen α tidak memiliki segmen D tetapi memiliki sejumlah segmen J yang sangat banyak. Jumlah gen $V\gamma$ dan $V\delta$ sangat sedikit dibandingkan dengan jumlah gen $V\alpha$ dan $V\beta$. Seperti kumpulan rantai α , kluster rantai β tidak memiliki segmen D . Lokasi lokus δ yang tertanam di dalam kluster gen α menghasilkan sel T yang telah mengalami kombinasi $V\alpha-J\alpha$, yang tidak memiliki gen δ pada sekuen kromosom yang telah diatur ulang, dengan kata lain, gen δ dikeluarkan/dihilangkan.

Limfosit T tidak hanya akan memiliki reseptor antigen yang sama berulang-ulang, sehingga dapat terjadi pergantian reseptor dengan reseptor lain yang memiliki karakteristik yang lebih dapat diterima melalui mekanisme *penyuntingan reseptor*. Proses ini terjadi pada BCR dan TCR, memungkinkan pergantian rekombinasi non fungsional atau spesifisitas autoreaktif. Penyuntingan reseptor juga dapat menyelamatkan sel B yang memiliki afinitas rendah dari apoptosis sel dengan mengganti reseptor afinitas rendah tersebut dengan reseptor afinitas tinggi. Hal ini didukung dengan temuan pada sel B matur pada pusat germinal yang mengekspresikan RAG-1 dan RAG-2 yang memediasi proses rekombinasi.

E. RESEPTOR SEL NK

Sel *natural killer* (NK) adalah sebuah populasi leukosit, seperti sel T dan sel B, yang memiliki reseptor yang dapat memicu aktivasinya, sehingga menyebabkan sekresi sitokin, khususnya $IFN\gamma$, dan pengantaran sinyal ke sel targetnya melalui ligan Fas atau granula sitotoksik yang mampu membunuh sel yang menyebabkan aktivasi sinyal. Sel NK juga memiliki reseptor aktivasi dan reseptor inhibisi kerja sel (Tabel 6.3; Gambar 6.9A). Beberapa famili reseptor NK yang berbeda secara struktural telah diidentifikasi: termasuk reseptor lektin tipe C (CTLR) dan reseptor serupa Ig. Kedua jenis reseptor tersebut termasuk reseptor penghambat dan aktivasi (Tabel 6.3). Reseptor inhibitoris mengandung ITIMs (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs*) pada ekor sitoplasmiknya, yang mengerahkan fungsi inhibisi di dalam sel dengan merekrut fosfatase, seperti SHP-1, yang dapat bekerja berlawanan dengan proses transduksi sinyal sehingga terjadi pelepasan granula-granula sitotoksik sel NK atau sitokin. Sebaliknya, reseptor aktivasi, dikaitkan dengan protein tambahan, seperti DAP-12, yang mengandung ITAM dan bekerja secara positif pada ekor sitoplasmiknya, sehingga memicu rangkaian peristiwa yang mengarah pada serangan sel target yang dimediasi oleh sel NK. Setelah interaksi

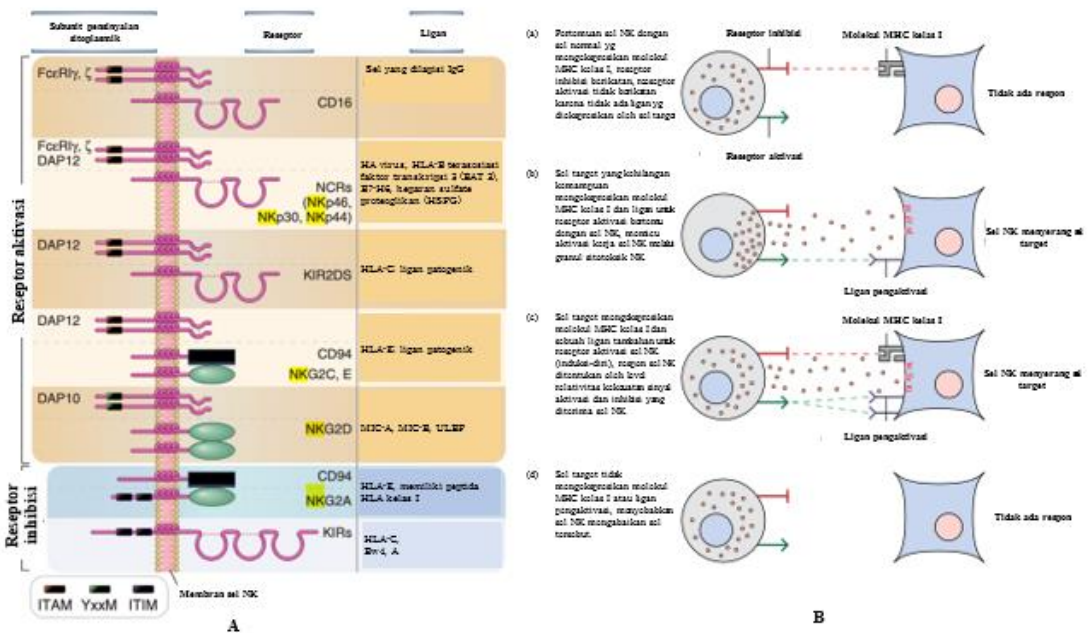
dengan ligan serumpun (molekul MHC kelas I), reseptor inhibisi menekan sinyal yang sebaliknya akan menyebabkan aktivasi sel NK.

Tabel 6.3 Beberapa reseptor aktivasi dan inhibisi pada sel NK manusia (Peter, J. et al, 2017)

Famili	Reseptor	Ligan	Fungsi reseptor
KIR	KIR2DL1	Grup 2 HLA-C Grup 1	Inhibisi
	KIR2DL2/3	HLA-C	Inhibisi
	KIR2DL5	Belum diketahui	Inhibisi
	KIR3DL1	Bw4, HLA-B	Inhibisi
	KIR3DL2	HLA-A3/HLA A11	Inhibisi
	KIR2DS1	HLA-C Grup 2	Aktivasi
	KIR2DS2	HLA-C Grup 1	Aktivasi
	KIR3DS1	Bw4, HLA-B	Aktivasi
	KIR2DS3	Belum diketahui	Aktivasi
	KIR2DS4	HLA-Cw4	Aktivasi
	KIR2DS5	Belum diketahui	Aktivasi
KIR2DL4	HLA-G	Aktivasi	
Lektin tipe-C	CD94:NKG2A	HLA-E	Inhibisi
	NKR-P1A	LLT1	Inhibisi
	CD94:NKG2C	HLA-E	Aktivasi
	CD94:NKG2E	HLA-E	Aktivasi
	NKG2D	MICA, MICB, ULBP	Aktivasi
Sitotoksitas alami	NKp30	BAT-3	Aktivasi
	NKp44	Hemagglutinin (HA)	Aktivasi
	NKp48	virus Hemagglutinin (HA) virus	Aktivasi
Lainnya	CD18	IgG	Aktivasi
	ILT2	HLA-A/B/C/G	Inhibisi

Reseptor inhibitoris sel NK memiliki peranan kritis mengoreksi fungsi sel agar sel NK tidak secara acak menyerang jaringan sehat di dalam tubuh. Sel Nk memiliki dua tipe reseptor: reseptor aktivasi yang memicu aktivitas sitotoksik akibat rekognisi ligan yang tidak seharusnya ada pada sel target, dan reseptor inhibisi yang membatasi pembunuhan sel target akibat rekognisi ligan yang tidak seharusnya. Aktivitas sel NK dapat dipicu pada dua kondisi, yaitu kemunculan ligan untuk reseptor pengaktivasi atau hilangnya ligan untuk reseptor inhibisi.

Keduanya dapat terjadi bersamaan. Diversitas reseptor sel NK terjadi melalui duplikasi dan divergensi gen. Sel NK tidak bergantung pada molekul MHC untuk rekognisi antigen. Namun, sel NK berpatroli di dalam tubuh untuk menemukan sel yang kehilangan kemampuan mengekspresikan molekul MHC Kelas I klasik yang umum ditemukan pada semua sel. sel NK juga dapat menyerang sel yang memiliki kadar ekspresi normal molekul MHC kelas I namun memiliki peningkatan regulasi ekspresi molekul yang berhubungan dengan MHC kelas I non-klasik akibat kondisi stres sel atau kerusakan DNA. Keseimbangan antara stimulus inhibisi dan aktivasi yang menentukan kerja sel NK terhadap sel target (Gambar 6.9B).



Gambar 6.9 Sel NK. (A) Struktur dan ligan untuk reseptor pengaktivasi dan inhibisi (Abul K. Abbas. et al, 2018). (B) Eliminasi sel target yang dimediasi sel NK (Peter, J. et al, 2017).

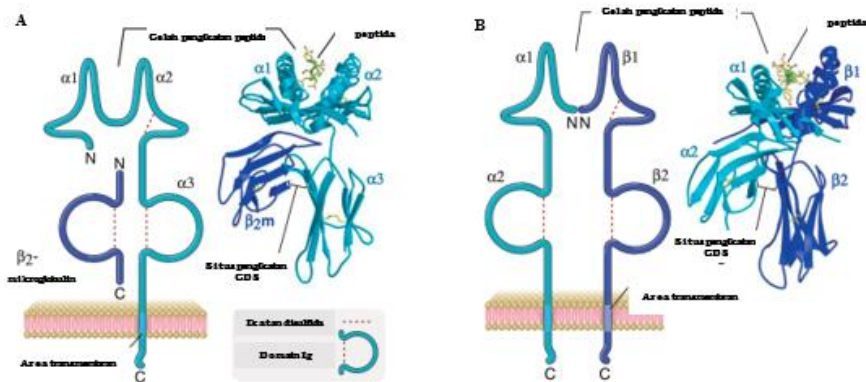
Banyak patogen yang mengaktifkan reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptors/PRRs*) seperti Toll-like receptors (TLR) yang menginduksi transkripsi faktor regulasi interferon, yang secara beruntun mengarahkan transkripsi IFN tipe I ($IFN\alpha$ dan β). PRRs seperti TLR3, TLR7-9, dan helikase serupa-RIG, yang berada pada kompartemen intraseluler dapat menginduksi ekspresi IFN tipe I. PRR semacam itu biasanya mendeteksi molekul RNA beruntai tunggal atau ganda panjang yang secara khas diproduksi oleh banyak virus. Salah satu konsekuensi hilir dari sekresi interferon adalah penghentian sintesis protein dan penurunan regulasi, seperti molekul MHC kelas I. Dengan demikian, deteksi PAMP dari virus intraseluler atau patogen intraseluler lainnya dapat membuat sel tersebut rentan

terhadap serangan yang dimediasi sel NK. Banyak patogen intraseluler secara langsung mengganggu ekspresi atau paparan permukaan molekul MHC kelas I sebagai strategi untuk menghindari deteksi oleh sel T CD8+ yang mensurvei molekul tersebut untuk keberadaan peptida asing.

F. MOLEKUL MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (MHC)

Molekul MHC terbagi atas dua kelompok, yaitu MHC kelas I dan MHC kelas II (Tabel 5.4). Perbedaan utama diantara keduanya terletak pada sumber muatan peptida yang berasal dari kompartemen seluler. Molekul MHC kelas I dan kelas II merupakan heterodimer terikat membran

1. Kelas I tersusun atas rantai polipeptida berat berukuran 44kDa yang berikatan secara non kovalen dengan polipeptida mikroglobulin- β_2 berukuran lebih kecil 12 kDa. Bagian rantai polipeptida berat terbagi atas 3 domain globular (α_1 , α_2 , dan α_3) yang mencuat dari permukaan sel, sebuah bagian hidrofobik yang menautkan molekul tersebut pada membran, dan sebuah sekuen hidrofilik pendek yang membawa terminus-C ke dalam sitoplasma. Kedua area mikroglobulin- β_2 dan α_3 memiliki pola perlipatan yang menyerupai domain Ig klasik. Domain α_1 dan α_2 terletak di bagian distal membran, membentuk dua heliks α panjang di atas lapisan yang dibuat oleh untaian yang disatukan oleh lembaran β yang dilipat (Gambar 6.10A).
2. Kelas II merupakan glikoprotein transmembran yang terdiri atas rantai polipeptida α dan β , memiliki berat molekul 34kDa dan 29 kDa. Memiliki homologi sekuen yang cukup besar dengan kelas I, dan studi struktural telah menunjukkan bahwa domain α_2 dan β_2 , terletak paling dekat dengan membran sel, menentukan karakteristik lipatan Ig, sedangkan domain α_1 dan β_1 menyerupai α_1 dan α_2 kelas I terkait bentuk alur yang terikat pada dua α -heliks dan lembaran β yang terlipat-lipat (Gambar 6.10B).



Gambar 6.10 Struktur molekul MHC. (A) Struktur molekul kelas I. (B) Struktur molekul MHC kelas II (Abul K. Abbas. et al, 2018).

Tabel 6.4 Karakteristik Molekul MHC kelas I dan II (Abul K. Abbas. et al, 2018)

Karakteristik	MHC kelas I	MHC kelas II
Rantai polipeptida	Mikroglobulin α dan β_2	α dan β
Letak residu polimorfik	Domain α_1 dan α_2	Domain α_1 dan β_1
Situs pengikatan untuk ko-reseptor sel T	CD8 utamanya berikatan dengan domain α_3	CD4 berikatan dengan sebuah kantung yang dibentuk oleh domain α_2 dan β_2
Ukuran celah pengikatan peptida	Mengakomodasi 8-11 residu peptida	Mengakomodasi 10-30 residu peptida atau lebih
Nomenklatur ekspresi protein		
Manusia	HLA-A, HLA-B, HLA-C	HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP
Tikus	H-2K, H-2D, H-2L	I-A, I-E

Molekul MHC disusun di dalam sel, yang berasosiasi dengan fragmen peptida pendek, bersumber dari protein yang dibentuk di dalam sel (MHC kelas I berikatan dengan peptida yang berasal dari sintesis protein sel), atau protein yang diinternalisasi oleh sel melalui fagositosis atau pinositosis (MHC kelas II berikatan dengan peptida yang berasal dari protein yang disintesis di luar sel). Molekul MHC kelas I memiliki peran untuk menyajikan peptida untuk diinspeksi oleh sel T CD8 yang tugas utamanya adalah menemukan sel yang terinfeksi virus atau sel "abnormal" untuk dieleminasi. Jika sel T CD8 pembawa TCR mengenali kombinasi MHC-peptida kelas I yang "cocok" untuk TCR-nya, sel tersebut akan menyerang dan membunuh sel target. Molekul MHC kelas II, di sisi lain, tidak diekspresikan

pada populasi sel umum tetapi terbatas pada sel sistem kekebalan tubuh. Setelah pengenalan kompleks MHC kelas II-peptida yang tepat oleh sel T CD4, menyebabkan aktivasi yang terakhir dan pematangan sel T efektor yang dapat membantu sel B untuk memproduksi antibodi. Molekul MHC kelas I dan II menyajikan peptida masing-masing ke sel T CD8 dan CD4, dengan tujuan agar sel-sel T CD8 dan CD4 tersebut dapat diaktivasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor (Tabel 6.5).

Tabel 6.5 Perbandingan karakteristik jalur pemrosesan dan penyajian antigen pada molekul MHC kelas I dan kelas II (Abul K. Abbas. et al, 2018)

Karakteristik	MHC kelas I	MHC kelas II
Komposisi kompleks MHC-peptida stabil	Rantai polimorfik α , mikroglobulin β_2 , peptida	Rantai polimorfik α dan β , peptida
Jenis sel penyaji antigen (APC) yang mengekspresikan molekul MHC	Semua sel berinti	Sel dendritik, fagosit mononuklear, limfosit B, sel endotelial, epitel timus
Sel T responsif	Sel T CD8+	Sel T CD4+
Situs degradasi antigen	Proteasom	Endosom matur dan lisosom
Sumber protein antigen	Utamanya berupa protein sitosolik (biasanya disintesis di dalam sel; dapat memasuki sitosol dari fagosom); juga protein nukleus dan protein membran	Protein endosomal dan lisosomal (umumnya diinternalisasi dari lingkungan ekstraseluler)
Enzim yang bertanggungjawab untuk degradasi protein	Proteasom subunit β_1 , β_2 , dan β_5	Protease endosomal dan lisosomal (misal: katepsin)
Situs pemuatan peptida MHC	Retikulum endoplasma	Endosom matur/lisosom
Molekul yang terlibat dalam transpor peptida dan pemuatan molekul MHC	Transporter yang berasosiasi dengan pemrosesan antigen pada retikulum endoplasma	Rantai invarian pada retikulum endoplasma, golgi; DM (molekul pendamping yang menjaga molekul MHC kelas II yang kompeten untuk memuat peptida antigenik dan berfungsi sebagai editor melalui penyajian peptida dengan stabilitas tinggi)



PEMATANGAN LIMFOSIT T

A. PENGANTAR

Pembentukan dan pemeliharaan respon imun, homeostasis, dan memori tergantung pada sel T. Sel T mengekspresikan reseptor dengan potensi untuk mengenali beragam antigen dari patogen, tumor, lingkungan, dan juga menjaga memori imunologi serta toleransi diri. Sel T juga terlibat sebagai penggerak utama dalam inflamasi dan autoimun. Peran fungsional sel T secara *in vivo* dalam imunitas, imunopatologi dan mekanisme yang mendasari suatu penyakit sebagian besar telah diteliti dengan hewan coba tikus, dan mengarah pada pengembangan dan kemajuan pengobatan serta imunoterapi berbasis imunitas pada manusia (Kumar, Connors & Farber, 2018).

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

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

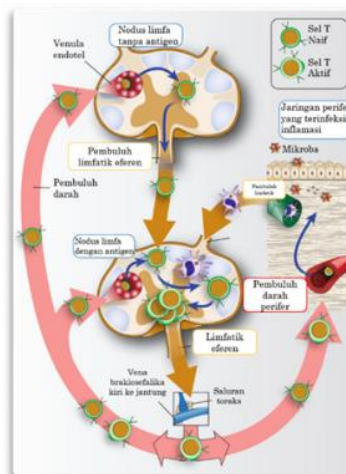
Manusia memiliki umur yang relatif panjang, peran penting sel T dalam sistem imunitas perlu dipelajari dalam konteks tahapan kehidupan yang berbeda. Pada awal kehidupan (bayi dan anak usia dini), sebagian besar sel T adalah sel T naif

yang baru muncul dari timus, dengan sel Treg juga terwakili secara signifikan. Selama tahap formatif ini ketika sejumlah besar antigen baru ditemukan, sel T naif memainkan peran utama sebagai protektor dalam melawan patogen, sel Treg sangat penting untuk mengembangkan toleransi terhadap antigen yang tidak berbahaya dan sebagai cadangan sel T memori jangka panjang terbentuk. Sel T memori terakumulasi sejak pengenalan antigen pertama kali semasa kanak-kanak, dengan tingkat akumulasi sel T memori stabil di masa dewasa dan dipertahankan selama beberapa dekade.

Perubahan dominasi sel T dari naif menjadi memori setelah masa kanak-kanak dan stabilitas relatif kekebalan selama beberapa dekade masa dewasa menunjukkan perubahan peran sel T pada orang dewasa dibandingkan dengan anak-anak. Di masa dewasa, lebih sedikit antigen baru yang ditemui dan pembentukan toleransi mungkin kurang lazim, peran sel T berubah cenderung untuk mempertahankan homeostasis dan imunoregulasi dalam konteks pengulangan dan kontak antigen yang ditemui secara kronis (Kumar, Connors & Farber, 2018).

B. PEMATANGAN SEL T

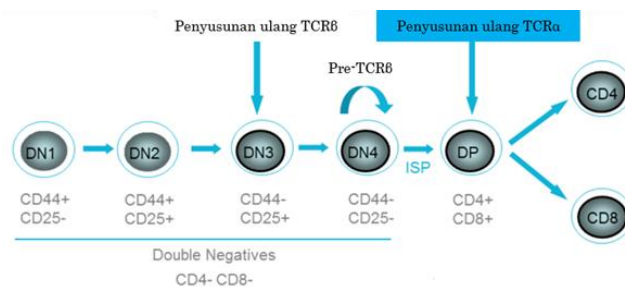
Sel T berasal dari sel induk hematopoietik yang ditemukan di sumsum tulang. Sel punca atau progenitor sel-sel ini bermigrasi ke timus dan berkolonisasi di timus. Progenitor yang berkembang di dalam timus, juga dikenal sebagai timosit, dan akan melalui serangkaian mekanisme pematangan sel yang dapat diidentifikasi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



Gambar 7.1 Resirkulasi sel T (Carlberg & Velleur, 2022)

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

Timus menyediakan lingkungan mikro yang mendukung dan memandu generasi repertoar sel T yang beragam, yang membatasi diri dan toleran terhadap diri sendiri. Sel progenitor penyemaian timus/*Thymic seeding progenitor cells* (TSPs), atau sel progenitor timus awal/*early thymic progenitor cells* (ETPs), datang dari sumsum tulang dewasa, memasuki timus di persimpangan kortikomedula dan akan melalui mekanisme pembentukan lini sel T yang spesifik, diikuti oleh serangkaian mekanisme perkembangan sel T. Awalnya sel ini tidak memiliki ekspresi CD4 dan CD8 dan disebut sel T *double-negative* (DN) [*triple-negative* jika tidak mengekspresikan CD3/TCR]. Populasi DN dapat dibagi lagi dengan ekspresi CD44 (molekul adhesi) dan CD25 (rantai Alpha α reseptor Interleukin-2). Sel yang tidak memiliki ekspresi CD44, tetapi mengekspresikan CD25 (DN3) menjalani proses yang disebut seleksi Beta β . Proses ini memilih sel yang telah berhasil mengatur ulang lokus rantai TCR- β . Rantai Gamma δ kemudian berpasangan dengan rantai pengganti yaitu pra-T α , dan menghasilkan pra-TCR, yang membentuk kompleks dengan molekul CD3. Kompleks ini mengarah pada kelangsungan hidup, proliferasi, penangkapan dalam penataan ulang lokus rantai β , dan diferensiasi lebih lanjut dengan peningkatan regulasi dan ekspresi CD4 dan CD8, sel-sel ini disebut sel *double positive* (DP). Sel yang tidak menjalani seleksi β mati oleh apoptosis (Shah & Zúñiga-Pflücker, 2014).



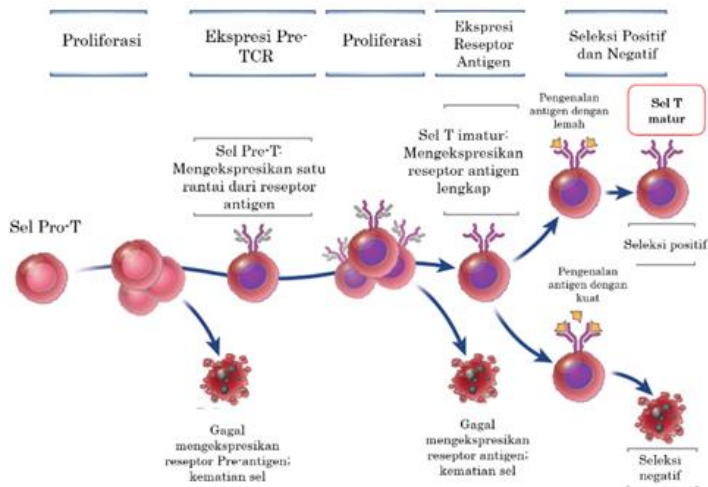
Gambar 7.2 Perkembangan Sel T $\alpha\beta$, menunjukkan berbagai penanda permukaan sel yang diekspresikan pada berbagai tahap perkembangan sel T pada tikus (Shah, 2014).

Sel DP mengatur ulang lokus rantai TCR- α , untuk menghasilkan TCR- $\alpha\beta$. Sel-sel ini kemudian menjalani seleksi positif, di korteks. Sel DP berinteraksi dengan antigen diri sendiri dalam MHC kelas I maupun kelas II. Sel-sel yang melibatkan antigen/MHC dengan afinitas yang sesuai bertahan hidup, sedangkan sel-sel yang berinteraksi dengan afinitas yang lebih lemah mati dengan apoptosis. Timosit kemudian bermigrasi ke medula untuk menjalani seleksi negatif. Mereka disajikan antigen diri pada sel penyaji antigen (APC), seperti sel dendritik dan makrofag. Timosit yang berinteraksi terlalu kuat dengan antigen mengalami apoptosis. Mayoritas timosit yang sedang berkembang mati selama proses ini. Melanjudi proses seleksi sel T, pengaturan selanjutnya dari salah satu koreseptor yang menghasilkan sel *single positive* (SP) CD4 atau CD8 naif yang keluar dari timus dan beredar ke perifer (Shah & Zúñiga-Pflücker, 2014).

C. SELEKSI KLONAL

Proses perkembangan limfosit membutuhkan banyak tahapan, disebut *checkpoint* atau cegatan, suatu kondisi saat sel yang sedang berkembang diuji dan akan terus matang—hanya jika langkah sebelumnya dalam proses maturasi telah berhasil diselesaikan. Salah satu *checkpoint* ini didasarkan pada keberhasilan produksi satu rantai polipeptida dari dua rantai protein reseptor antigen, dan *checkpoint* kedua membutuhkan penyusunan reseptor yang lebih lengkap. *Checkpoint* bertujuan untuk memastikan bahwa hanya limfosit yang menghasilkan reseptor antigen lengkap dan berfungsi, yang dipilih untuk matang. Proses seleksi tambahan baru akan terjadi setelah reseptor antigen diekspresikan dan berfungsi untuk menghilangkan limfosit yang reaktif terhadap antigen diri sendiri karena berpotensi berbahaya (Abbas, Litchman & Pillai, 2018).

Reseptor pre-antigen dan reseptor antigen mengirimkan sinyal ke limfosit yang sedang berkembang yang diperlukan untuk kelangsungan hidup sel dan untuk proliferasi dan pematangan lanjutannya. Reseptor pre-antigen atau disebut Pre-TCR merupakan reseptor pensinyalan yang diekspresikan selama perkembangan sel T dan mengandung hanya satu dari dua rantai peptide pada reseptor antigen matang (Abbas, Litchman & Pillai, 2018)



Gambar 7.3 *Checkpoint* dalam pematangan limfosit (Abbas, Litchman & Pillai, 2018).

Selama perkembangan, limfosit yang mengekspresikan reseptor yang diperlukan untuk proliferasi dan pematangan yang berkelanjutan dipilih untuk bertahan hidup, dan sel yang tidak mengekspresikan reseptor fungsional mati melalui apoptosis. Seleksi positif dan seleksi negatif selanjutnya menjaga sel dengan spesifisitas sesuai kebutuhannya. Adanya banyak *Checkpoint* memastikan bahwa hanya sel dengan reseptor yang berguna yang menyelesaikan pematangannya (Abbas, Litchman & Pillai, 2018).

Seleksi positif memenuhi kelangsungan hidup limfosit yang berpotensi berguna. Dalam turunan sel T, seleksi positif memastikan pematangan sel T yang reseptornya mengenali molekul MHC. Juga, ekspresi koreseptor pada sel T (CD8 atau CD4) dicocokkan dengan pengenalan jenis molekul MHC yang sesuai (masing-masing MHC kelas I atau MHC kelas II). Sel T dewasa yang prekursornya dipilih secara positif oleh molekul MHC diri di timus mampu mengenali antigen peptida asing yang ditampilkan oleh molekul MHC diri yang sama pada APC di jaringan perifer (Abbas, Litchman & Pillai, 2018).

Ketika sel T memiliki afinitas tinggi melalui TCR untuk peptida diri sendiri maupun kompleks MHC oleh antigen, sel T tersebut dimusnahkan melalui apoptosis mitokondria. Proses ini disebut sebagai penghapusan/delesi atau seleksi negatif. Akibatnya hanya 1% dari semua sel bertahan pada proses pematangan sel T dan dibiarkan beredar di perifer (Carlberg & Velleur, 2022).

D. AKTIVASI SEL T

Saat antigen memasuki tubuh, antigen akan diproses dan disajikan oleh molekul *major histocompatibility complex* (MHC) yang diekspresikan pada permukaan sel penyaji antigen dan dikenali oleh *T Cell Receptor* (TCR) atau reseptor sel T pada

bagian permukaan sel T. Pensinyalan TCR, bekerja sama dengan jalur pensinyalan lainnya yang diinduksi oleh sitokin, molekul kostimulatori, kemokin, integrin, dan metabolit, memicu diferensiasi sel T aktif menjadi sub tipe sel T yang spesifik (Hwang *et al.*, 2020).

Sel T dalam sistem kekebalan diaktifkan dengan mengikat peptida asing (dari patogen eksternal) atau peptida mutan (berasal dari protein endogen) yang ditampilkan pada permukaan sel yang terinfeksi. Sel T melakukan respons imun ini melalui pengikatan TCR, yang diekspresikan pada permukaan sel T, ke kompleks MHC yang menampilkan antigen asing pada permukaan sel yang terinfeksi. Kompleks ini memicu serangkaian jalur pensinyalan intraseluler, yang berintegrasi untuk memungkinkan sel T membuat keputusan seperti 'sakelar', diaktifkan atau tidak. Mempertimbangkan kompleksitas umpan balik positif maupun negatif dan interaksi multiprotein dalam pensinyalan tersebut, sulit untuk memprediksi bagaimana perubahan pada sel T dalam kemampuannya untuk memodifikasi TCR, dan/atau menargetkan molekul pensinyalan intraseluler spesifik yang mampu mempengaruhi aktivasi sel-T (Rohrs, Wang & Finley, 2019). Berikut adalah beberapa tahap pensinyalan yang diduga terlibat dalam proses aktivasi sel T:

1. Sinyal Pertama

Sel T dihasilkan di Timus dan diprogram menjadi spesifik untuk satu partikel asing tertentu (antigen). Ketika sel T meninggalkan timus, mereka beredar ke seluruh tubuh sampai sel T mengenali antigennya di permukaan APC. TCR pada sel T *helper* (Th) CD4⁺ dan sel T cytotoxic (Tc) CD8⁺ berikatan dengan antigen karena ditahan dalam kompleks yang disebut MHC pada permukaan APC. Hal ini memicu aktivasi awal sel T. Molekul CD4 dan CD8 kemudian berikatan juga dengan molekul MHC, menstabilkan seluruh kompleks tersebut. Ikatan awal antara sel T spesifik untuk satu antigen dan antigen-MHC yang cocok membuat seluruh respons mulai teraktivasi. Hal ini biasanya terjadi di organ limfoid sekunder (Cavanagh & Findly, 2020).

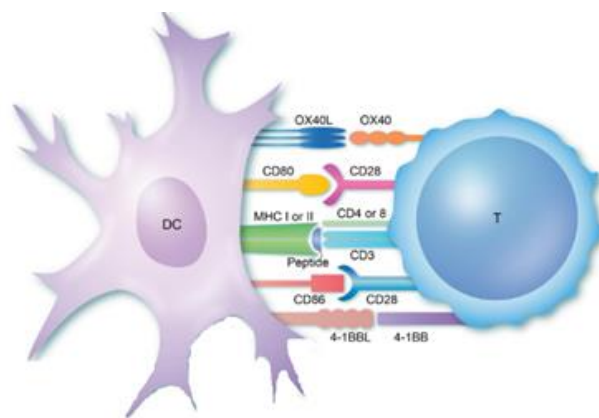
2. Sinyal Kedua

Selain pengikatan TCR ke MHC yang pada antigen, baik sel T *helper* maupun sel T sitotoksik memerlukan sejumlah sinyal sekunder untuk menjadi aktif dan merespons ancaman. Sel T *helper* memerlukan sinyal yang dibantu oleh CD28. Molekul pada sel T ini berikatan dengan salah satu dari dua molekul pada APC–B7.1 (CD80) atau B7.2 (CD86) – dan memulai proliferasi sel-T (Cavanagh & Findly, 2020).

Proses ini mengarah pada produksi jutaan sel T yang mengenali antigen. Untuk mengontrol respon, stimulasi CD28 oleh B7 menginduksi produksi CTLA-4 (CD152). Molekul ini bersaing dengan CD28 untuk berikatan dengan B7 sehingga

mengurangi sinyal aktivasi sel T dan menurunkan respon imun. Sel T sitotoksik tidak terlalu memerlukan bantuan CD28 untuk aktivasinya tetapi membutuhkan sinyal dari molekul kostimulator lain seperti CD70 dan 4-1BB (CD137) (Cavanagh & Findly, 2020).

Sel T harus mengenali antigen asing dengan kuat dan spesifik untuk meningkatkan respons imun yang efektif dan yang melakukannya diberi sinyal bertahan hidup oleh beberapa molekul, termasuk ICOS, 4-1BB, dan OX40. Molekul-molekul ini ditemukan pada permukaan sel-T dan dirangsang oleh masing-masing ligan yang biasanya ditemukan pada APC. Tidak seperti CD28 dan TCR, ICOS, OX40 dan 4-1BB tidak diekspresikan secara mutlak pada sel T. Demikian pula, masing-masing ligannya hanya diekspresikan pada APC setelah pengenalan patogen. Ekspresi molekul tersebut penting karena memastikan sel T hanya diaktifkan oleh APC yang menghadapi dan merespons patogen. Interaksi TCR dengan peptida-MHC dalam ketiadaan kostimulasi mematikan sel T, sehingga mereka merespons secara tidak tepat (Cavanagh & Findly, 2020).



Gambar 4.4 Skema aktivasi sel T (Cavanagh & Findly, 2020)

Sel T berinteraksi dengan sel dendritik (DC) yang membawa peptida yang sama dalam molekul MHC, dan mengikat peptida-MHC melalui CD3 dan CD4 atau CD8. Selanjutnya, kostimulasi terjadi melalui Dc yang mengikat CD86, CD80, OX40L dan 4-1BBL. Pensinyalan ini menginduksi aktivasi keseluruhan dan fungsi efektor dalam sel T (Cavanagh & Findly, 2020).

3. Sinyal Ketiga

Setelah sel T menerima sinyal antigen spesifik dan dua sinyal lainnya, sel T menerima lebih banyak instruksi dalam bentuk sitokin. Sinyal sitokin inilah yang menentukan jenis respon apa yang akan membentuk sel T *helper*, misalnya menjadi tipe Th1 (apabila terpapar sitokin IL-12), Th2 (IL-4), atau Th-17 (IL-6, IL-23). Masing-

masing sel tersebut berperan spesifik di jaringan dan berperan dalam mengembangkan respons imun lebih lanjut (Cavanagh & Findly, 2020).

Populasi sel yang dihasilkan berpindah ke tempat infeksi atau peradangan untuk menghadapi patogen. Sel-sel lain yang ada di jaringan tempat peradangan—seperti neutrofil, sel mast, dan sel epitel—juga dapat melepaskan sitokin, kemokin, peptida, dan molekul lain yang menginduksi aktivasi lebih lanjut dan proliferasi sel T (Cavanagh & Findly, 2020).

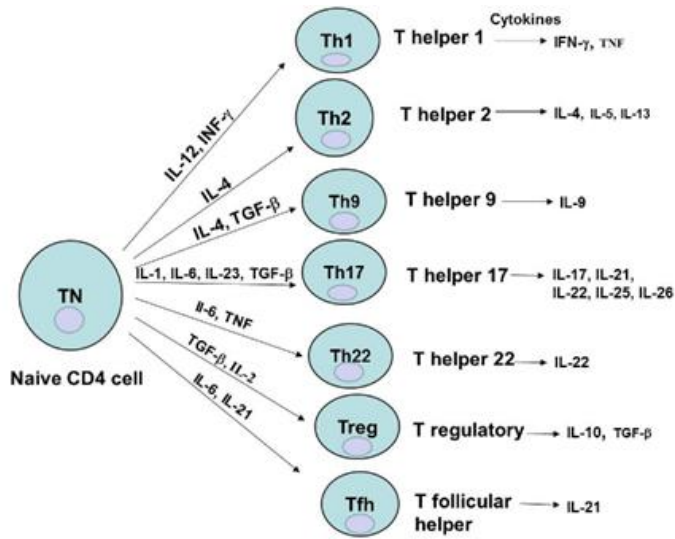
E. SUBSET SEL T

1. Sel T CD4*

Sel T CD4+ atau sel T *helper* secara umum berfungsi membantu (“*help*”) sel lain dalam sistem imunitas seperti membantu proses pematangan sel B menjadi antibodi yang memproduksi sel plasma atau membantu aktivasi makrofag. Sel Th memiliki ciri khas yaitu mengekspresikan glikoprotein CD4 pada bagian permukaannya yang membatasi komunikasi secara langsung kepada APC seperti sel dendritik melalui kompleks MHC pada bagian permukaannya (Carlberg & Velleur, 2022).

Sel CD4+ berdiferensiasi menjadi sekumpulan sel yang berbeda: Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg, dan sel T *helper* folikel (Tfh), sel-sel tersebut memiliki ciri-ciri yang berbeda berdasarkan profil sitokinnya. Subset CD4+ yang berbeda ini berperan penting dalam fungsi respons imun dan efektor sel T. Semua subset Th CD4+ dibedakan dari sel T CD4+ naif oleh sitokin spesifik: Th1 oleh IL-12 dan Interferon-gamma (IFN- γ yang berperan ganda seperti meningkatkan ekspresi reseptor-mirip Toll/*Toll-like receptor* (TLR), menginduksi pelepasan sitokin maupun aktivasi makrofag); Th2 oleh IL-4; Treg oleh IL-2 dan *Tumor Growth Factor*- β (TGF- β) (Carlberg & Velleur, 2022).

Setiap subset Th melepaskan sitokin spesifik yang dapat memiliki fungsi pro- maupun anti-inflamasi, fungsi bertahan hidup atau perlindungan. Sebagai contoh, Th1 melepaskan IFN- γ dan TNF; Th2 melepaskan IL-4 (faktor kelangsungan hidup limfosit B), IL-5 dan IL-13; Th9 menghasilkan IL-9; Treg mengeluarkan IL-10 (sitokin dengan fungsi immunosupresif, mempertahankan ekspresi faktor transkripsi FOXP3 yang diperlukan untuk fungsi supresi Treg pada sel lain) dan TGF- β ; Th17 menghasilkan IL-17 (sitokin yang berperan penting dalam pertahanan inang melawan bakteri, dan jamur) (Golubovskaya & Wu, 2016).



Gambar 7.5 Subset sel T CD4+. Subset sel T CD4+ yang berbeda dihasilkan dari sel T naif oleh sitokin yang berbeda. Setiap subset CD4+ menghasilkan jenis interleukin yang berbeda pula (Golubovskaya & Wu, 2016).

Tabel 7.1 Fungsi Subset Sel T CD4+

Subset	Sitokin yang diproduksi	Sel target	Reaksi Imun	Peran pada tubuh
Th1	IFN γ , IL-2	Makrofag	Aktivasi makrofag	Melawan mikroba intraseluler
Th2	IL-4, IL-5, IL-13	Eosinofil	Aktivasi eosinophil dan sel mast	Melawan infeksi cacing, reaksi alergi
Th-17	IL-17, IL-22,	Neutrofil	Merekrut dan aktivasi netrofil	Melawan bakteri ekstraseluler dan fungi
Tfh	IL-21	Sel B	Menstimulasi produksi antibodi	Melwan mikroba ekstraseluler

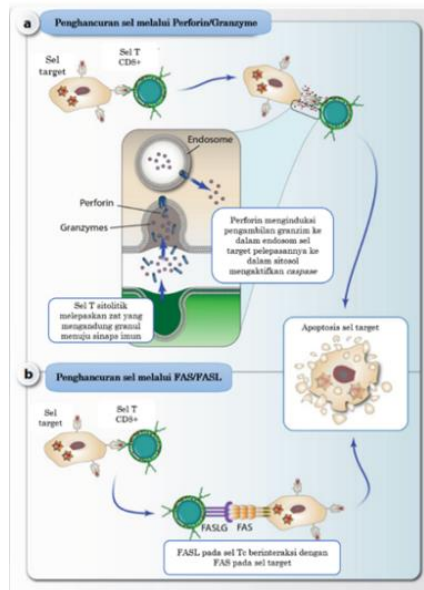
Sumber: (Carlberg & Velleur, 2022).

2. Sel T CDS*

Sel T CD8+ atau sel T *cytotoxic* (Tc) dibedakan dengan sel Th melalui adanya ekspresi koreseptor CD8, yang menyebabkan adanya ikatan antara TCR dengan MHC kelas I pada permukaan sel. Tc sangat efektif dalam mengenali antigen virus yang ditampilkan oleh MHC kelas I pada permukaan sel dendritik (Carlberg & Velleur, 2022).

Banyak virus menginfeksi sel tubuh, seperti sel hati oleh virus hepatitis B (HBV), tidak memiliki sistem fagosom dan lisosom yang efektif untuk menghancurkan virus. Terlebih bila mikroba intraseluler, seperti bakteri *Mycobacterium tuberculosis* atau *Listeria monocytogenes*, berhasil keluar dari vesikel, dan mencapai sitosol sel target, maka saat inilah sel T CD8+ berperan untuk membunuh sel yang terinfeksi. Sehingga fungsi utama Tc adalah menginduksi kematian sel melalui mekanisme apoptosis pada sel target yang terinfeksi (Carlberg & Velleur, 2022).

Sel Tc membunuh sel target yang mengekspresikan peptida terikat protein MHC-I yang sama, memicu proliferasi dan diferensiasinya. Proses ini harus sangat spesifik, agar tidak membahayakan sel lain yang tidak terinfeksi. Oleh karena itu, perforin dan granzim tidak berdifusi secara bebas ke sel target tetapi dikirim dalam bentuk granul/butiran melalui celah sinapsis imun yang dibentuk oleh protein TCR, CD8 dan MHC-I (Carlberg & Velleur, 2022).



Gambar 7.6 Fungsi sel T sitotoksik (Carlberg & Velleur, 2022).

Eksositosis granula melepaskan kompleks perforin dan granzim dari sel T sitotoksik, yang secara khusus mengenali sel targetnya (a). Perforin memungkinkan granzim memasuki sitosol sel target, lalu menginduksi apoptosis. (b) Mekanisme lain untuk menginduksi apoptosis adalah kontak antara protein FASLG, yang

setelah pengenalan sel yang terinfeksi diekspresikan pada permukaan sel T sitotoksik, dengan FAS pada sel target (Carlberg & Velleur, 2022).

F. PENUTUP

Sel T adalah komponen kunci dari sistem kekebalan dan memainkan peran penting dalam mengatur respon kekebalan terhadap antigen diri dan antigen asing. Besarnya respons sel-T diatur oleh kelangsungan hidup/kematian sel. Peningkatan kelangsungan hidup sel T dapat bermanfaat dalam situasi defisiensi imun, imunisasi, dan imunoterapi kanker. Di sisi lain, respon imun yang tidak tepat (misalnya, autoimunitas dan kegagalan transplantasi) dapat dikurangi dengan menginduksi kematian sel-T. Mengendalikan kelangsungan hidup sel T naif dan sel T aktif tentunya dengan mekanisme yang berbeda dan melibatkan banyak jalur pensinyalan. Saat ini, masih banyak yang belum diketahui tentang bagaimana pengaturan kehidupan dan kematian sel T aktif. Pemahaman yang lebih baik tentang bagaimana kelangsungan hidup sel T, khususnya sel T aktif, harus digali lebih dalam guna memanfaatkan potensi respons imun oleh sel T.



SISTEM IMUN ADAPTIF IMUNITAS YANG DIMEDIASI OLEH SEL T

A. PENGANTAR

Semua organisme mengembangkan mekanisme untuk melindungi diri dari invasi patogen dan karenanya memiliki sistem kekebalan bawaan (*innate immunity*). Namun, manusia juga memiliki mengembangkan strategi tambahan, yang disebut sistem kekebalan adaptif (*adaptive immunity*) untuk lebih lanjut melindungi diri dari patogen. Dalam pandangan klasik, sistem kekebalan tubuh bisa dibagi *innate immunity* dan *adaptive immunity*.

Kekebalan bawaan (*innate immunity*) dan antibodi merupakan mekanisme penting untuk mencegah terjadinya infeksi, tetapi dalam banyak kasus penyakit menular, terutama sel T yang mengatur resistensi dan pemulihan. Selain itu, sel T penting dalam sistem kekebalan tubuh pengawasan untuk kanker, dan mereka bertanggung jawab atas sebagian besar penyakit autoimun dan penolakan transplantasi organ. Bukti terkuat untuk pentingnya sel T berasal dari peningkatan infeksi dan kanker yang terjadi ketika fungsi sel T dikurangi oleh obat immunosupresif, dengan penyakit yang didapat seperti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), atau pada sindrom imunodefisiensi bawaan (primer).

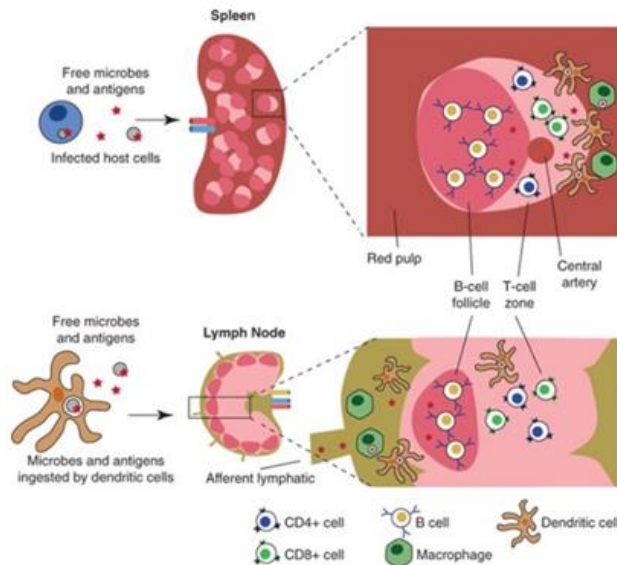
Berbeda dengan mekanisme kekebalan bawaan yang terjadi dalam hitungan menit, kekebalan adaptif lebih lambat dan biasanya membutuhkan 4-5 hari sejak pertemuan pertama dengan patogen untuk diaktifkan. Salah satu ciri imunitas adaptif adalah sistem memori yang memungkinkan tubuh manusia untuk "mengingat" patogen selama bertahun-tahun. Akibatnya, tubuh manusia dapat menanggapi pertemuan berikutnya lebih kuat, sangat spesifik dan segera. Ciri lain dari adaptif sistem kekebalan tubuh adalah keragaman antigennya yang tinggi dan tak terbatas dengan perbedaan spesifisitas yang berbeda dengan sel imun bawaan dengan jumlah reseptor pengenalan patogen yang terbatas.

Unsur dari sistem imun yang diperantarai sel T meliputi beberapa tipe sel: (1) makrofag dan Dendritic Cell (DC) atau sel dendritic yang memfagositosis mikroba dan menyajikan antigen ke sel T (2) sel T-helper (CD4), yang menggunakan reseptor antigen untuk mengenali antigen dan membuat sitokin yang meningkatkan atau menekan fungsi kekebalan tubuh; (3) sel T sitotoksik atau *Cytotoxic T-Lymphocyte* (CTL) atau CD8+, yang menggunakan reseptor antigen untuk mendeteksi dan membunuh sel yang terinfeksi; dan (4) sel pembunuh alami (NK), yang mendeteksi dan membunuh sel yang terinfeksi menggunakan reseptor bawaan. Ciri utama dari imunitas yang dimediasi oleh sel T adalah bahwa ia sangat bergantung pada sitokin yang diproduksi oleh sel-sel ini.

B. AKTIVASI SEL T

Prekursor limfosit berkembang menjadi sel B dewasa dan sel T masing-masing di sumsum tulang dan timus (organ limfoid primer) menghasilkan keragaman "klon" sel imun adaptif yang sangat besar dan setiap klon memiliki reseptor antigen yang unik dan spesifik yaitu B Cell Receptor (BCR) dan T Cell Receptor (TCR). Pada tahap ini, limfosit adalah dianggap matang, karena memiliki reseptor antigen fungsional, tetapi naive, karena belum menemukan antigen asing yang dapat secara kuat mengikat TCR atau BCR-nya, dan hanya beberapa klon limfosit yang spesifik untuk antigen tertentu. Klon limfosit mensurvei adanya seluruh barrier (penghalang) mikroba, aliran darah, dan organ untuk memunculkan adanya pertahanan tubuh. Saat organ limfoid primer menghasilkan sel T, maka organ limfoid sekunder berperan dalam menyaring bahan antigenik sehingga dapat memunculkan sistem kekebalan dan membuangnya jika perlu. Setelah limfosit menyelesaikan pematangannya, mereka keluar untuk bersirkulasi pada organ limfoid sekunder melalui pembuluh darah dan limfatik. Fase awal dari Aktivasi sel T terjadi pada organ limfoid sekunder ketika reseptor antigen sel T dan/atau sel B mengenali antigen. Inisial aktivasi, atau priming, sel T naif bergantung pada sel penyaji antigen (APC), yang biasanya berupa Dendritic Cell (DC).

Aktivasi sel T berkaitan dengan mekanisme pada organ limfoid. Berikut ini merupakan gambaran bagaimana pengenalan mikroba di dalam organ limfoid sehingga kemudian dapat mengaktifkan sel T.



Gambar 8.1. Mekanisme Masuknya Antigen pada Organ Limfoid Sekunder (Sumber: Levinson, 2014)

Organ limfoid sekunder dapat dibagi menjadi zona berdasarkan fungsi yang berbeda, susunan seluler, dan kemokin yang mengarahkan migrasi sel ke zona yang sesuai. Folikel adalah area yang sebagian besar terdiri dari sel B, dengan zona sel T yang berdekatan atau mengelilinginya. DC yang mengambil antigen pertama kali bertemu sel T naif di zona sel T. DC memproses protein asing yang bersifat ekstraseluler (yang mereka ambil menjadi vesikel) atau sitoplasma. Mereka memecah protein ini menjadi peptida kecil dan kemudian memuatnya ke *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Kompleks peptida-MHC diangkut ke permukaan DC di mana peptida disajikan ke TCR sel T yang bersirkulasi di zona sel T terdekat dari jaringan limfoid sekunder.

Bagaimana DC dan sel T ini bertemu satu sama lain di zona sel T? Sel T bersirkulasi dengan bebas melalui aliran darah dan limfatik menggunakan reseptor kemokin CCR7 untuk bermigrasi ke arah kemokin yang diproduksi oleh sel fibroblas struktural di zona sel T limfoid sekunder Jaringan. Setelah DC menelan mikroba *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) yang menyertainya merangsang sel untuk mengekspresikan reseptor kemokin yang sama, CCR7, dan oleh karena itu, gradien kemokin juga menarik DC ke zona sel T.

Antigen dikirim ke sel T naif di jaringan limfoid sekunder. Limpa menyaring aliran darah. Mikroba yang bersirkulasi dengan antigen tertentu atau sel inang yang terinfeksi tiba melalui arteri pusat. Antigen terdeteksi dan ditelan oleh dendritic sel dan makrofag atau mereka hanyut ke dalam folikel sel B di mana mereka dapat dideteksi oleh sel B dengan imunoglobulin permukaan (Ig; BCR). Mikroba atau

antigennya dapat ditelan oleh sel dendritik di jaringan nonlimfoid dan diangkut ke kelenjar getah bening melalui limfatik aferen. Antigen bebas dapat dibawa melalui aferen limfatik untuk disimpan di kelenjar getah bening. Antigen terdeteksi dan ditelan oleh sel penyaji antigen atau melayang ke dalam folikel sel B.

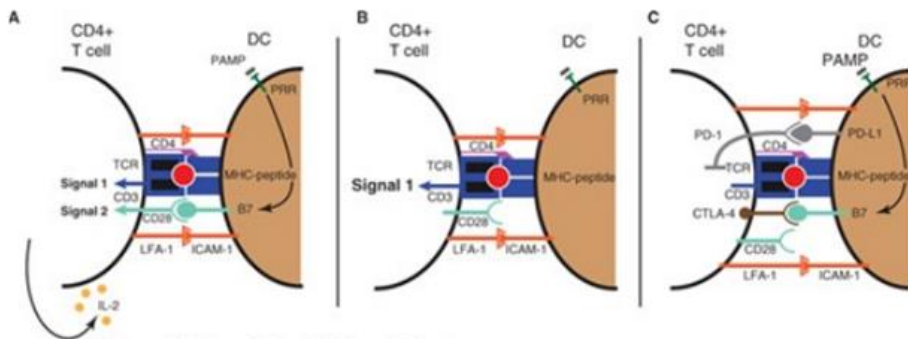
Sel dendritik dan makrofag menunggu di lapisan luar jaringan limfoid sekunder untuk menelan antigen yang bersirkulasi bebas. Ini khususnya penting pada organ limfoid sekunder yang menerima antigen secara langsung. Termasuk pada limpa yang menyaring darah, sehingga rusak atau sel darah merah yang terinfeksi dan patogen yang ditularkan melalui darah dapat dibersihkan dan diproses untuk presentasi antigen. Hal ini juga terjadi pada *Mucosal Associated Lymphoid Tissue* (MALT), yang juga mensurvei dan menerima antigen langsung dari penghalang epitel mukosa yang berdekatan. Dalam kelenjar getah bening, ada jalur masuk tambahan yaitu limfatik aferen yang mengalirkan semua jaringan. Antigen dapat melakukan perjalanan melalui limfatik untuk dicerna dan diproses ketika mereka tiba di kelenjar getah bening yang mengering, atau DC di jaringan perifer dapat mengambil antigen dan membawanya melalui limfatik aferen ke zona sel T.

C. PERSINYALAN RESEPTOR SEL T

Sel T hanya mengenali antigen polipeptida dalam bentuk rantai peptida pendek. Polipeptida spesifik yang berikatan dengan TCR disebut antigen. Selain itu, mereka mengenali polipeptida tersebut hanya ketika mereka disajikan oleh protein MHC. Merujuk pada "aturan delapan" yaitu sel T CD4+ (T-helper) mengenali antigen yang berhubungan dengan protein MHC kelas II ($4 \times 2 = 8$), sedangkan sel T CD8+ (CTL) mengenali antigen yang berasosiasi dengan protein MHC kelas I ($8 \times 1 = 8$). Ini disebut pembatasan MHC karena setiap jenis sel T "dibatasi" mengenali antigen hanya jika disajikan oleh kelas protein MHC yang sesuai. Restriksi MHC adalah fitur timus seleksi dan dimediasi oleh situs pengikatan spesifik pada TCR serta pada protein CD4 dan CD8 yang berikatan dengan daerah spesifik pada MHC protein. Selain itu, gen kelas I dan kelas II spesifik yang diwarisi dari orang tua akan memastikan bahwa sel T dipilih untuk hanya dikenali antigen yang disajikan oleh APC yang ada.

Ketika TCR berinteraksi dengan kompleks peptida-MHC, protein CD4 atau CD8 pada permukaan sel T juga berinteraksi dengan MHC kelas II atau kelas I dari Antigen Presenting Cell (APC). Pengikatan ini diperkuat oleh interaksi protein lain Lymphocyte Function Associated Antigen-1 (LFA1) yang mengikat *Intracellular Molecule Adhesion-1* (ICAM1) untuk menstabilkan kontak antara sel T dan APC. Aktivasi awal sel T naif disebut priming, dan itu terjadi ketika TCR mengenali kompleks peptida-MHC yang disajikan oleh DC di zona sel T dari organ limfoid sekunder.

Adapun gambar persinyalan reseptor Sel T dapat dilihat pada gambar berikut ini.



Gambar 8.2. Persinyalan Reseptor Sel T (Sumber: Levinson, 2014)

Sinyal dan molekul adhesi yang diperlukan untuk priming T Cell receptor (TCR) awal terdiri dari proses sebagai berikut:

1. **Aktivasi dan Proliferasi.** Sinyal 1 dimulai ketika TCR dari sel T CD4+ (kotak hitam dan biru) mengenali antigen serumpunya (lingkaran merah) yang disajikan oleh kompleks histokompatibilitas utama kelas II (MHC; kotak biru) pada sel dendritik (DC). Molekul CD4 (ungu) bertindak sebagai koreseptor, menstabilkan interaksi TCR-MHC. Sinyal 1 berlanjut melalui Molekul CD3 (panah biru), yang meningkatkan interaksi LFA1/ICAM1 (oranye), memastikan adhesi yang kuat. Sinyal 2 disediakan oleh pengikatan CD28 ke B7 (keduanya pirus). Sel penyaji antigen (APC) yang dirangsang oleh pola molekuler terkait patogen (PAMPs) melalui pola reseptor pengenalan (PRRs; hijau) dapat memberikan sinyal 2, misalnya, dengan peningkatan kadar B7, yang mengarah ke produksi interleukin (IL)2 sel T dan proliferasi klonal sel T.
2. **Anergi.** Tanpa aktivasi PAMP–PRR, kadar B7 rendah, sehingga tidak ada sinyal 2. Interaksi sel APC–T ini menyebabkan alergi.
3. **Supresi.** CTLA4 pada permukaan sel T adalah "pos pemeriksaan" penghambatan yang mengungguli CD28 karena memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk B7 molekul, tetapi tidak seperti CD28 tidak memberikan sinyal 2. PD1 adalah "pos pemeriksaan" inhibitor lain yang mengenali PDL1 dan bertindak untuk menghambat TCR/CD3 persinyalan. Perhatikan bahwa proses yang sama terjadi pada aktivasi sel T CD8+ kecuali bahwa MHC kelas I menghadirkan antigen peptida. CTLA4 = sitotoksik Antigen limfosit T4; ICAM1 = molekul adhesi intraseluler 1; LFA1 = antigen terkait fungsi limfosit 1.

- Sinyal 1 : Sinyal 1 adalah interaksi TCR dengan peptida serumpunya yang dikomplekskan dengan protein MHC. Ketika kompleks protein peptida-MHC di DC terikat kuat oleh TCR maka sebuah sinyal ditransmisikan oleh kompleks protein CD3 melalui beberapa jalur yang akhirnya menyebabkan masuknya kalsium ke dalam sel. Stimulasi TCR mengaktifkan serangkaian fosfokinase yang kemudian mengaktifkan fosfolipase C, yang kemudian membelah phosphoinositide untuk menghasilkan inositol trifosfat, yang membuka saluran kalsium. Kalsium mengaktifkan kalsineurin yaitu suatu serin fosfatase. Kalsineurin bergerak ke nukleus dan terlibat dalam aktivasi gen untuk interleukin2 (IL2) dan reseptor IL2 berafinitas tinggi. Fungsi Kalsineurin diblokir oleh siklosporin, salah satu obat paling efektif yang digunakan untuk mencegah penolakan transplantasi organ.
- Sinyal 2 : Sinyal 2 disebut juga Co-stimulation. Sinyal ini diperlukan dalam aktivasi awal sel T naif, dan interaksi yang memberikan sinyal 2 disebut kostimulasi. Contoh terbaik dari kostimulasi adalah protein B7 pada DC yang berinteraksi dengan protein CD28 pada sel T. APC yang beristirahat mengekspresikan protein B7 tingkat rendah, tetapi mereka meningkatkan tingkat ini melalui stimulasi reseptor pengenalan oleh produk mikroba, seperti PAMP, atau bahan pembantu, yang merupakan bahan nonantigenik dalam vaksin.

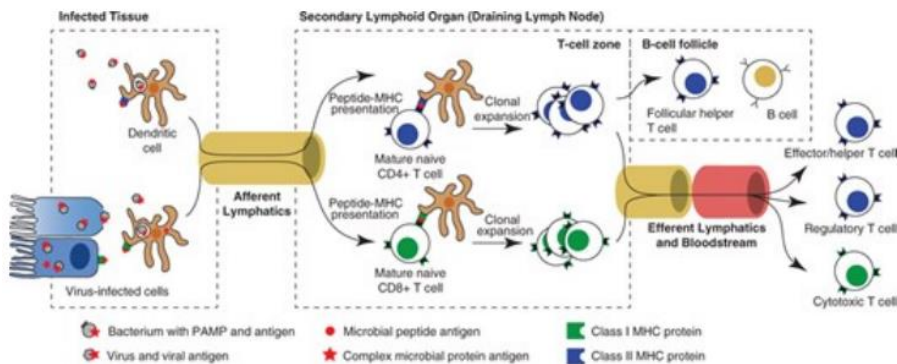
Persyaratan untuk kostimulasi penting karena mencegah aktivasi sel T yang tidak disengaja oleh antigen, misalnya jika TCR mengenali antigen serumpun pada APC yang berdekatan tetapi sinyal kostimulatori tidak ada. Sel T mengadopsi keadaan tidak responsif yang disebut anergi. Seperti dijelaskan sebelumnya, antigen asing dari patogen umumnya mengandung PAMP yang merangsang reseptor pengenalan pola APC, sedangkan antigen "self antigene" tidak. Kostimulasi (sinyal 2) memberi tahu sel T bahwa antigen serumpunya disajikan dalam konteks peradangan.

Perhatikan bahwa semua jalur di atas, mulai dari pengenalan TCR hingga proliferasi stimulasi IL2, penting untuk aktivasi CD4+ dan CD8+ sel T. Namun, karakteristik unik dari sel CD8+ adalah mereka membutuhkan "bantuan" tambahan dalam bentuk sitokin dari CD4+. Sel menjadi sel efektor yang berfungsi penuh. Seperti dibahas di bawah, sel CD8+ bisa sangat mematikan bagi sel inang. Karena mereka mengenali peptida yang disajikan oleh protein MHC kelas I, yang diekspresikan oleh semua sel berinti, persyaratan tambahan bahwa sel CD8+ dapatkan "bantuan" adalah jaminan tambahan bahwa sel CD8+ tidak diaktifkan

secara tidak sengaja. Peran sentral sel CD4+ dalam mendampingi begitu banyak berbagai komponen tanggapan kekebalan, seperti dijelaskan di bawah ini, menjelaskan mengapa kekurangan sel CD4 terkait HIV menjadi predisposisi seperti itu berbagai infeksi oportunistik yang parah.

D. FUNGSI EFEKTOR SEL T

Hasil akhir dari stimulasi TCR adalah aktivasi sel T untuk menghasilkan berbagai sitokin (mis., IL2), serta untuk mengekspresikan IL2 berafinitas tinggi dengan reseptor IL2 yang juga dikenal sebagai faktor pertumbuhan sel T yang dapat merangsang sel T untuk berlipat ganda serta menghasilkan “proliferasi klonal” populasi sel T spesifik antigen. Saat mereka berkembang biak, sel progeni yang berbeda dari populasi klon ini mengambil salah satu dari sejumlah fungsi penting. Beberapa sel ini tetap berada di organ limfoid sekunder, sementara yang lain keluar melalui darah atau limfatik eferen dan bermigrasi ke jaringan yang meradang dimana TCR melalui jalur peptida-MHC menstimulasi ulang mereka untuk menggunakan fungsi efekturnya. Adapun mekanisme priming CD4+ dan CD8+ naif sel T di kelenjar getah bening ditunjukkan pada gambar berikut:

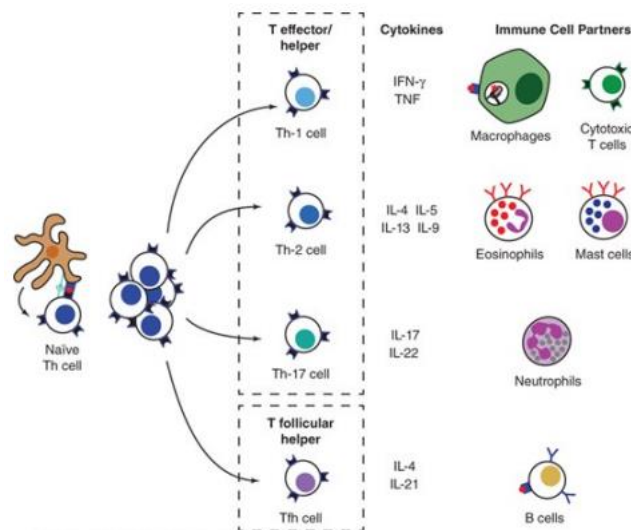


Gambar 8.3. Mekanisme Kerja CD4 dan CD8 pada Kelenjar Getah Bening (Sumber: Levinson, 2014)

Sel dendritik (DC) dari sebuah jaringan yang terinfeksi mengambil antigen dan bermigrasi melalui limfatik aferen ke zona sel T dari kelenjar getah bening. Antigen endosom disajikan pada protein MHC kelas II ke sel T CD4+ (biru), dan antigen sitosolik (mis., virus) disajikan pada protein MHC kelas I ke sel T CD8+ (hijau). Reseptor sel T yaitu TCR dari sel T naif mengenali antigen peptida serumpun mereka yang disajikan oleh protein MHC yang sesuai dan menjadi aktif. Saat sel T berproliferasi, mereka berdiferensiasi berupa sel CD4+ menjadi sel T follicular helper (Tfh), sel T (Th) efektor/pembantu, atau sel pengatur (Treg), sedangkan sel + CD8 menjadi sel T sitotoksik. Tergantung fungsinya, dibedakan Sel T tetap berada

di kelenjar getah bening atau bermigrasi melalui limfatik atau aliran darah ke tempat peradangan.

Fungsi sel T dapat dibagi menjadi empat kategori utama dimana sel CD4+ menjadi sel efektor/penolong (Teff atau Th), yang meninggalkan limfoid organ dan mengkoordinasikan respons imun pada jaringan yang meradang; sel penolong folikel (Tfh) yang bergerak ke dalam folikel sel B limfoid organ dan membantu sel B; dan sel T (Treg) pengatur yang menekan peradangan. Sel CD8+ menjadi sel T sitotoksik (atau limfosit T sitotoksik, biasanya disingkat CTL. CTL membunuh sel yang terinfeksi virus dan sel tumor. Semua sel T ini membutuhkan interaksi sel dan pengenalan TCR-peptida-MHC, baik untuk priming awal maupun untuk fungsi efekturnya. Selain itu, setelah infeksi dibersihkan, masing-masing jenis sel T ini dapat menyumbangkan klon ke kumpulan sel T memori yang berpatroli di tubuh dan merespons dengan cepat terhadap infeksi ulang. Adapun diferensiasi dari sel T dapat dilihat pada gambar 6.4.



Gambar 8.4. Jenis T helper (CD4) sebagai Efektor Sel T. T helper (CD4) berdiferensiasi menjadi Th-1, Th2, Th17, Tfh, dan Treg, sedangkan CD8 menjadi CTL (Sumber: Levinson, 2014)

1. Efektor T Helper (Th)

Limfosit T CD4+ melakukan berbagai fungsi yang membantu respons imun dengan meningkatkan fungsi sel lain. T sel efektor / pembantu (T helper) meninggalkan kelenjar getah bening, bermigrasi ke jaringan yang meradang di tubuh, dan menghasilkan sitokin. Patogen menular yang berbeda harus ditangani oleh sistem kekebalan tubuh dengan cara yang berbeda. Untuk memberikan pertahanan kekebalan yang ditargetkan terhadap organisme tertentu, sel Th dapat memproduksi berbagai sitokin yang memiliki berbagai efek. Hal ini berarti sel Th

harus diprogram untuk menghasilkan sitokin yang sesuai untuk organisme yang sesuai. Hal ini terjadi melalui proses diferensiasi lebih lanjut. Sinyal yang ditemui sel Th pada saat pengenalan antigen pertama membuat mereka menjadi salah satu dari beberapa jenis sel spesialis atau himpunan bagian Th. Pada jaringan yang meradang, subset Th berinteraksi dengan APC, dan ketika mereka mengenal antigen, mereka merespons dengan cara yang berbeda yang didefinisikan oleh keanggotaan subset mereka.

Tabel 6.1 mencantumkan sitokin bawaan utama yang mempengaruhi diferensiasi subset Th. Serupa dengan sel punca multipoten, klon sel naif asli memiliki potensi untuk menjadi salah satu bagiannya. Tapi saat sel progeni membelah, program transkripsinya diperkuat melalui proses modifikasi epigenetik. Isyarat paling awal yang memulai proses diferensiasi hanya diketahui sebagian, tetapi setelah hanya beberapa pembelahan sel, klon dari sel asli dapat diidentifikasi yang memiliki kemampuan khusus yang ditentukan oleh faktor transkripsi dan sitokin khususnya.

Tabel 8.1. Daftar Sitokin dan *Innate Immunity* yang Mempengaruhi Diferensiasi Sel T-helper.

helper.

Sitokin	Sel Penghasil	Efek Biologis
IL-1	Makrofag, Sel Dendritik	Diferensiasi Th-17
IL-4	Sel mast, Basofil, Sel T	Diferensiasi Th-2
IL-6	Makrofag, Sel Endotel, Sel T	Diferensiasi dan aktivasi Th-17
IL-12	Makrofag, Sel Dendritik	Diferensiasi Th-1, di dalam sel NK dan CTL, meningkatkan aktivitas sitotoksik dan produksi IFN γ
IL-23	Makrofag, Sel Dendritik	Diferensiasi dan aktivasi Th-17

Sebagian besar pemahaman kita tentang sel Th berasal dari penelitian dimana klon sel Th dapat ditransfer di antara tikus yang identik secara genetik. Meskipun paparan rangsangan infeksi dan inflamasi baru, sel-sel Th ini dan keturunannya terus memiliki sitokin yang sama dari aslinya. Sebagai contoh, semua jenis sel Th mengekspresikan gen PRDM1 (mengkode protein BLIMP1) dan memiliki kemampuan untuk membuat IL2, bermigrasi dari organ limfoid sekunder ke tempat infeksi, dan mengekspresikan sitokin lebih lanjut setelah restimulasi TCR mereka.

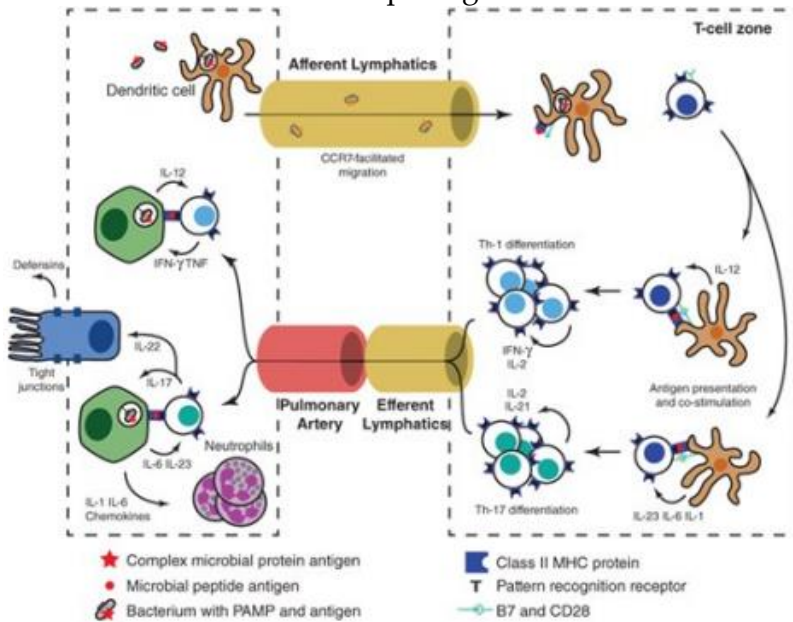
Berikut ini merupakan jenis-jenis T helper berdasarkan fungsinya sebagai efektor sel T.

a. Sel Th1 dan Th17

Sel Th1 bertanggung jawab atas aktivasi makrofag melalui peningkatan fagositosis, produksi radikal bebas fagolisosom, dan pembentukan granuloma. Sel Th1 muncul setelah antigen tiba di zona sel T pada jaringan limfoid sekunder. DC menyajikan fragmen peptida yang dikomplekskan dengan protein MHC kelas II ke sel T CD4+ naif di dekatnya. Aktivasi dan klonal proliferasi sel Th spesifik antigen terjadi akibat stimulasi TCR, sinyal kostimulatori, dan produksi IL-2 dari sel T. Pada infeksi tertentu, DC menghasilkan IL-12 saat aktivasi sel Th, menyebabkan diferensiasi sel CD4+ ini menjadi Th1. Sel Th1 mengekspresikan faktor transkripsi TBX21 dan menghasilkan sitokin gamma interferon (IFN γ). Sel Th1 yang diaktifkan klon kemudian bergerak keluar dari jaringan limfoid, ke dalam sirkulasi arteri, dan ke dalam jaringan yang meradang melalui peradangan yang diinduksi ekstrasvasasi. Mereka bersentuhan dengan makrofag, dan setelah mengenali peptida yang sama disajikan dengan MHC kelas II oleh makrofag ini, sel Th1 membuat lebih banyak IFN γ serta *Tumor Necrosis Factor* (TNF). Sitokin ini mengaktifkan makrofag menjadi pembunuh yang lebih efektif dari organisme intraseluler fagositosis dan membantu makrofag membentuk granuloma besar untuk menutup mikroba yang sulit untuk dibunuh. Sel Th1 dan makrofag berperan dalam pertahanan inang melawan banyak bakteri, jamur, dan virus, serta melawan tumor, tetapi individu dengan defisiensi IL-12 atau IFN γ sangat rentan terhadap infeksi mikobakteri, seperti tuberkulosis. Selain perannya dalam mengendalikan patogen fagositosis, sel Th1 yang terlalu aktif dikaitkan dengan penyakit autoimun dan inflamasi, termasuk penyakit Crohn, psoriasis, dan artritis rheumatoid.

Sel Th17 terkait erat dengan subset sel Th1 tetapi dihasilkan oleh IL1, IL6, dan IL23 tingkat tinggi pada saat aktivasi awal oleh DC. Sel Th17 mengekspresikan faktor transkripsi RORC dan STAT3, yang diperkuat oleh autokrin sinyal dari sitokin IL21. Sel Th17 juga menghasilkan sitokin IL17 yang merangsang fagosit dan sel epitel mukosa untuk meningkatkan produksi IL1, IL6, dan kemokin penarik neutrofil. Sel Th17 juga membuat IL-22, yang merangsang sel epitel mukosa untuk meningkatkan produksi defensin antimikroba dan protein sambungan ketat. Bersama-sama, sitokin dari sel Th17 dan neutrofil yang mereka rekrut mempertahankan jaringan penghalang terhadap infeksi bakteri dan jamur. Pasien dengan mutasi genetik yang menyebabkan defisiensi IL17 memiliki kerentanan khusus terhadap infeksi mukokutan dari ragi *Candida albicans*. Selain itu, hilangnya sel Th17 pada penyakit HIV dikaitkan dengan translokasi kronis sejumlah kecil bakteri dari usus lumen melintasi dinding usus dan masuk ke sirkulasi portal.

Seperti sel Th1, sel Th17 yang terlalu aktif dikaitkan dengan autoimun dan penyakit radang. Respon imun oleh Th1 dan Th17 pada gambar 6.5.



Gambar 8.5. Mekanisme Respon Imun Sel Th1 (Sumber: Levinson, 2014)

Respons imun Th1 melindungi terhadap bakteri yang difagosit selama infeksi. Antigen bebas bersirkulasi melalui getah bening ke zona sel T kelenjar getah bening yang mengering, dan sel dendritik (DC) yang telah difagosit bakteri bermigrasi ke zona sel T dengan meningkatkan ekspresi permukaannya reseptor kemokin CCR7. DC memproses antigen protein kompleks dari bakteri endosomal (bintang merah) dan menampilkannya sebagai peptida pendek dikomplekskan dengan MHC kelas II ke sel T CD4+, bersama dengan kostimulatori B7 (turquoise). Selama proses ini, jika DC menghasilkan interleukin (IL)12, ini mendorong sel Th antigenspesifik yang diaktifkan untuk berdiferensiasi menjadi sel Th1 saat mereka membuat IL-2 dan mengalami proliferasi klonal. Alternatifnya, jika DC menghasilkan IL-23, IL-1, dan IL-6, ini mendorong sel Th yang teraktivasi untuk berdiferensiasi menjadi Th17 sel. Sel-sel ini membuat IL-2 dan mengalami proliferasi klonal.

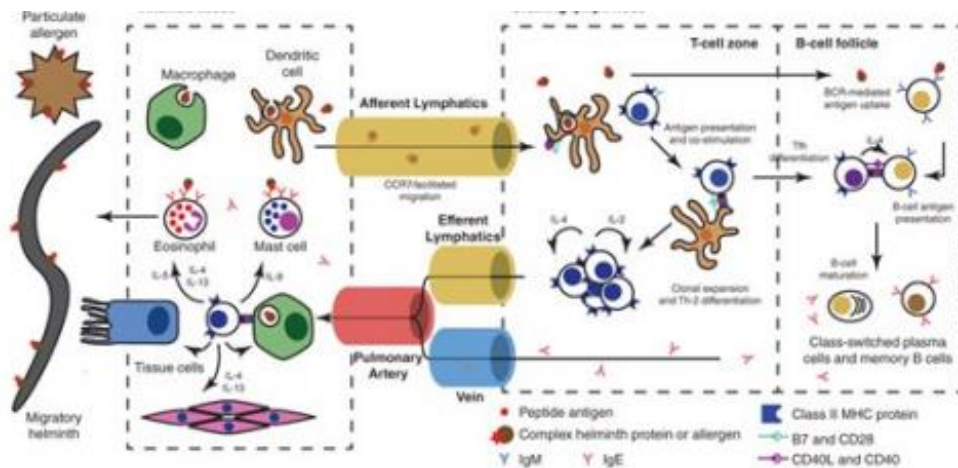
Ada berbagai sitokin yang berperan di dalam aktivitas sel T. Tabel 6.2 berikut menunjukkan jenis sitokin yang berperan pada aktivitas sel T.

Tabel 8.2. Jenis Sitokin yang Penting dalam Aktivitas Sel T

Sitokin	Sel Penghasil	Efek Biologis
IL-2	Seluruh Sel T	Proliferasi sel T dan Sel NK serta diferensiasi, keberlangsungan hidup, dan optimalisasi fungsi Treg
IL-4	CD4+ (Th2 dan Tfh) utamanya di jaringan limfoid sekunder	Meningkatkan produksi IgE oleh Sel B, differensiasi Th-2, memiliki fungsi sama dengan IL-13
IL-5	CD4+ (Th2)	Menstimulasi pematangan dan kemampuan hidup eosinophil, serta mengontrol mobilisasi eusinofil dari bone marrow
IL-10	CD4+ regulatory cell (Treg)	Menekan sinyal kostimulasi dan sitokin proinflamasi pada sel myeloid
IL-13	CD4+ (Th2) utamanya pada jaringan non limfoid	Menstimulasi produksi mucus pada sel epithelial, meningkatkan produksi kemokin pada eusinofil, menyebabkan hiperkontraktilitas pada otot polos, serta meningkatkan aktivitas makrofag dan deposisi kolagen
IL-17	CD4+ (Th17)	Meningkatkan produksi kemokin dan sitokin oleh makrofag (IL-1, IL-6 dan TNF), menstimulasi produksi kemokin dan peptide anti mikroba oleh neutrophil
IL-21	CD4+ (Th17 dan Tfh)	Membantu pematangan dan produksi antibodi oleh Sel B, differensiasi Tfh, dan differensiasi Th17
IL-22	CD4+ (Th17)	Meningkatkan produksi defensin dan protein adesi pada sel epitel
IFN γ	Sel T (Th1, CD8, Tfh), sel NK	Meningkatkan opsonisasi komplemen dan interaksinya dengan sel B, meningkatkan ekspresi MHC kelas I dan II, meningkatkan fagositosis, dan sitotoksik
TNF	CD4+ (Th1 dan Th17)	Menstimulasi kemokin proinflamasi, aktivasi makrofag, dan aktivasi neutrofil

b. Sel Th2

Sel Th2 paling sering dikaitkan dengan infeksi oleh cacing seperti *Schistosoma* dan *Strongyloides*, yang memiliki tahap jaringan invasif dari siklus hidup mereka. Faktor transkripsi Th2 adalah GATA3, dan Th2 sitokin adalah IL4 dan IL13, dua sitokin yang berbagi reseptor yang sama dan karenanya memiliki efek yang serupa. Sitokin ini meningkatkan produksi lendir oleh sel goblet pada permukaan penghalang, menyebabkan sel otot polos menjadi hiperkontraktil, dan menyebabkan aktivasi "alternatif" makrofag, menyebabkan deposisi kolagen sering terlihat pada penyembuhan luka. IL4 juga memberi sinyal secara autokrin untuk memperkuat Th2 program transkripsional (analog dengan IL21 untuk sel Th17). Sel Th2 juga membuat IL5 yang merupakan faktor spesifik yang merekrut dan mempertahankan eosinofil, dan IL9 yang mengaktifkan sel mast. Ketika disregulasi, sel Th2 menyebabkan penyakit alergi, seperti dermatitis atopik, asma alergi, dan penyakit gastrointestinal eosinofilik. Sebagai ditunjukkan pada bagian penting lain dari respon imun Th2 adalah IgE, yang digunakan sel mast dan eosinofil untuk mendeteksi antigen. Sel Tfh kemungkinan besar merupakan sumber utama IL4 yang membantu sel B matang menjadi sel plasma penghasil IgE. Adapun mekanisme respon imun Th2 dijelaskan pada gambar 6.6.



Gambar 8.6. Mekanisme Respon Imun oleh Th2 (Sumber: Levinson, 2014)

Respon imun Th2 bereaksi terhadap cacing dan alergen. Dalam contoh ini, antigen bebas bersirkulasi dari jaringan yang meradang melalui getah bening ke dalam zona sel T dari kelenjar getah bening yang mengering. Sel dendritik (DC) yang memiliki bakteri fagosit juga bermigrasi ke zona sel T meningkatkan ekspresi permukaan reseptor kemokin CCR7. Beberapa antigen bebas juga bersirkulasi ke folikel sel B. DC dan sel B memproses antigen protein kompleks bakteri endosomal (bintang merah) dan menyajikannya sebagai peptida pendek yang dikomplekskan

dengan protein MHC kelas II ke sel T CD4⁺ (biru). DC juga menghasilkan kostimulatori B7 (turquoise). Beberapa klon CD4⁺ yang naif berdiferensiasi menjadi sel pembantu folikel T, yang bermigrasi ke sel B folikel dan memberikan bantuan untuk sel B naif (kuning) dalam bentuk ligan CD40 (CD40L) dan interleukin (IL)4.

2. Efektor T Folikular Helper (Tfh)

Sel Tfh berdiferensiasi dari sel T CD4⁺ naif seperti sel T aktif lainnya, tetapi bukannya menyebar dari jaringan limfoid ke tempat lain, mereka bermigrasi ke dalam folikel sel B. Posisi sel Tfh dalam jaringan limfoid mutlak penting untuk fungsinya, karena menentukan sel mana yang akan mereka temui. Mereka menemukan folikel dengan menurunkan regulasi reseptor kemokin CCR7 dan meningkatkan regulasi reseptor kemokin CXCR5, yang merasakan kemokin yang diproduksi oleh sel stroma folikel. Sinyal paling awal yang memulai Program transkripsi sel Tfh tidak diketahui, tetapi saat mereka berkembang biak dan bermigrasi ke folikel, sel Tfh mulai mengekspresikan faktor transkripsi BCL6 dan menekan ekspresi PRDM1 (gen yang mengkode BLIMP1). Selain itu, sel Tfh menghasilkan IL21, yang secara autokrin meningkatkan tingkat BCL6 dan CXCR5.

Sel Tfh membantu sel B terutama melalui produksi sitokin seperti IL4 dan IL21 dan juga melalui ekspresi ligan CD40 (CD40L) pada sel Tfh permukaan, yang berinteraksi dengan CD40 pada permukaan sel B. Karena peran sentralnya dalam fungsi sel B, sel Tfh sangat penting untuk respons antibodi, termasuk respons terhadap vaksin. Mutasi pada gen pengkodean CD40L menyebabkan sindrom hyperIgM, di mana sel B tidak dapat "beralih kelas" dari IgM ke isotipe imunoglobulin yang lebih matang. Aktivasi Tfh yang tidak tepat dapat menyebabkan antibodi reaktif sendiri pada penyakit autoimun.

a. Efektor T Regulator

Respons imun normal dapat menjadi patologis jika tidak terkendali. Hal ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan, baik dari peradangan yang berlebihan pada bagian tersebut situs infeksi atau dari aktivasi sel adaptif self-reaktif (yaitu, autoimun) yang tidak tepat. Sel T regulator (Treg) bertanggung jawab untuk membatasi respon imun dan menjaga toleransi terhadap *self antigene* dan tidak berbahaya antigen komensal. Beberapa Treg diprogram untuk menjadi sel penekan di timus, sedangkan yang lain diprogram pada saat priming di organ limfoid sekunder.

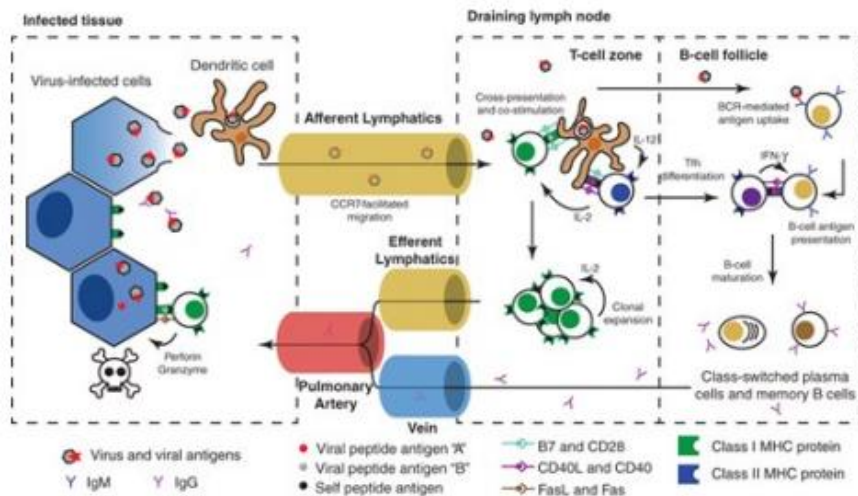
Sel Treg mengekspresikan faktor transkripsi tanda tangan FOXP3. Pasien dengan mutasi pada gen ini tidak memiliki Treg, pembesaran sekunder organ limfoid, dan penyakit autoimun yang parah di banyak jaringan. Ada beberapa mekanisme dimana Treg mungkin menekan kekebalan, meskipun mekanisme yang

paling baik dijelaskan melibatkan penghambatan aktivasi Th dan CTL. Upaya meningkatkan fungsi Treg dapat bermanfaat untuk penolakan transplantasi dan penyakit autoimun, dan menghambat fungsi Treg dapat bermanfaat untuk imunoterapi kanker dan infeksi kronis

b. Efektor Cytotoxic T Lymphocyte (CTL)

Limfosit T sitotoksik (sitolitik) CD8+ (CTL) sangat efektif dalam membunuh sel yang terinfeksi virus. CD8+ dewasa naif T sel muncul di timus dan mengenali non self antigene yang dikomplekskan dengan protein MHC kelas I. Karena semua sel berinti ekspres MHC kelas I, semua sel berinti yang mengandung peptida serumpun untuk CTL itu adalah APC potensial. Untuk mencegah aktivasi self-reaktif yang tidak disengaja CTL, ada persyaratan tambahan bahwa selama aktivasinya CTL menerima IL-2 yang diproduksi oleh sel T CD4+ terdekat yang juga menjalani pengaktifan. Misalnya, jika virus (misalnya, virus influenza) menginfeksi dan melisis sel epitel pernapasan, partikel virus (virion) dilepaskan untuk difagosit oleh DC. DC mengangkut partikel-partikel ini ke jaringan limfoid sekunder, dan antigen peptida virus muncul di permukaan DC hubungannya dengan protein MHC. Virus "peptida A" (lingkaran merah) disajikan dengan MHC kelas II dan dikenali oleh TCR dari sel T CD4+. Di dalam Selain itu, melalui proses "presentasi silang" virus "peptida B" disajikan dengan MHC kelas I dan dikenali oleh TCR dari sel T CD8+.

Sel CD4+ membantu interaksi sel DC-CD8+ dalam dua cara: (1) Ketika diaktifkan, sel T CD4+ "A" spesifik mengekspresikan tingkat permukaan CD40L, yang berinteraksi dengan CD40 pada permukaan DC. Ini memberi sinyal ke DC untuk lebih meningkatkan ekspresi kostimulatorinya molekul, memastikan aktivasi sel CD8 spesifik "B". Sel T CD4+ spesifik "A" juga mensekresi IL2, yang secara langsung memberi sinyal klon sel T CD8+ spesifik "B" untuk berkembang biak. CTL baru ini adalah pembunuh khusus virus, mampu mengenali dan membunuh setiap sel yang ditampilkan peptida virus "B" di permukaannya. Adapun mekanisme kerja respon imun Sel CTL dijelaskan pada gambar 6.7.



Gambar 8.7. Mekanisme Respon Imun CTL (Sumber: Levinson, 2014)

Aktivasi *Cytotoxic T Lymphocyte* (CTL) dan pembunuhan sel dapat terjadi melalui infeksi virus. Dalam contoh ini, sel yang terinfeksi virus melepaskan virus bebas, yang bersirkulasi dari jaringan yang meradang melalui getah bening ke zona sel T dari kelenjar getah bening yang mengering. Sel dendritik (DC) yang menelan virus juga bermigrasi ke sel T zona dengan meningkatkan ekspresi permukaan reseptor kemokin CCR7 mereka. Beberapa partikel virus bebas juga bersirkulasi ke folikel sel B, tempat mereka diambil oleh sel B melalui Bcell receptor (BCR)mediated endocytosis. DC dan sel B memproses antigen protein virus kompleks (bintang merah) dan hadirkan peptida pendek "A" (lingkaran merah) yang dikomplekskan dengan protein kompleks histokompatibilitas utama (MHC) kelas II ke sel T positif CD4 (biru). DC juga mempresentasikan silang peptida "B" (abu-abu) dengan protein MHC kelas I ke sel T positif CD8 (hijau).

Fungsi utama CTL adalah mengeluarkan perforin dan protease ke dalam sel yang terinfeksi. Perforins membentuk saluran melalui membran, yang memungkinkan isi sel bocor keluar. Ini juga memungkinkan protease memasuki sitosol sel dan menurunkan protein seluler. Salah satu protease ini, granzyme B, membelah procaspases menjadi bentuk aktifnya, memulai apoptosis. Mekanisme lain dimana CTL membunuh sel target adalah interaksi ligan Fas (FasL). Fas adalah protein yang ditampilkan di permukaan banyak sel. FasL diinduksi pada permukaan sel sitotoksik ketika TCR mengenalinya antigen serumpun pada permukaan sel target. Ketika Fas dan FasL berinteraksi, kaspase yang menginisiasi apoptosis pada sel target diaktifkan. Setelah membunuh sel yang terinfeksi virus, CTL itu sendiri tidak rusak dan dapat terus membunuh sel lain yang terinfeksi virus yang sama.

Seperti sel Th1, CTL mengekspresikan faktor transkripsi TBX21 dan menghasilkan sitokin IFN γ . CTL sangat penting sebagai pertahanan kekebalan terhadap virus dan beberapa bakteri intraseluler, seperti *Listeria monocytogenes*. Ini karena patogen intraseluler ini berada di dalam inang sel dan menggunakan mesin sel untuk membelah dan menyebar. Patogen ini menghabiskan sedikit waktu di luar sel inang, yang berarti mereka tidak rentan antibodi dan komplemen, jadi cara terbaik untuk mengalahkannya adalah dengan CTL membunuh sel inang, membiarkan fagosit menelan sisa-sisanya. (Sel T sitotoksik tidak berpengaruh pada virus bebas, hanya pada sel yang terinfeksi virus.) Dalam beberapa kasus, efek membunuh CTL sebenarnya bersifat patogen: kerusakan hati parah yang disebabkan oleh virus hepatitis bukanlah hasil dari sitotoksitas virus, melainkan hasil dari respon CTL yang kuat yang membunuh hepatosit yang terinfeksi virus.

CTL juga penting dalam pengawasan tubuh terhadap kanker yaitu ketika sel-sel ganas menumpuk mutasi somatik, mereka mulai menghasilkan mutasi baru. Non *self* protein dan CTL yang mengenali dan diaktifkan oleh DC yang menghadirkan peptida "neoantigen" ini dapat menyusup ke tumor dan membunuh sel ganas yang mengekspresikan protein tersebut. Sel-sel yang ditransplantasikan dari allograft juga dapat dikenali sebagai non-diri berdasarkan keberadaannya polimorfisme antigen leukosit manusia (HLA) yang berbeda dan karenanya merupakan target CTL.

E. SEL T MEMORI

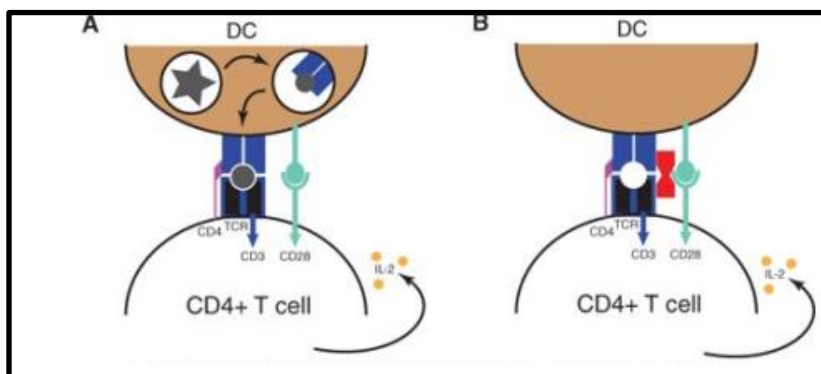
Sel T memori, seperti namanya, memberi pertahanan tubuh dengan kemampuan untuk merespons dengan cepat dan penuh semangat selama bertahun-tahun setelah serangan awal berupa paparan mikroba atau bahan asing lainnya. Respon imun primer terjadi setelah paparan awal terhadap antigen. Klon sel T spesifik yang diprioritaskan selama respons primer berkembang biak menjadi jumlah besar, melebihi banyak klon sel T lainnya dalam sirkulasi. Misalnya, diperkirakan selama infeksi mononukleosis yang disebabkan oleh virus Epstein-Barr (EBV), 40% dari semua sel T CD8⁺ yang bersirkulasi khusus untuk protein fase litik EBV. Setelah infeksi sembuh, banyak sel T spesifik antigen mati apoptosis, dan beberapa sisanya bertahan sebagai sel memori.

Sel-sel memori hidup selama bertahun-tahun dan memiliki kemampuan untuk memperbanyak diri selama banyak generasi sel. Pada paparan berikutnya terhadap antigen, beberapa klon sel T ini dengan cepat berkembang biak lagi sebagai bagian dari respons imun sekunder, menghasilkan lebih banyak sel T spesifik dengan respon yang lebih kuat dan lebih cepat karena: (1) kumpulan awal sel memori lebih besar daripada kumpulan awal klon itu selama respons primer, sehingga dibutuhkan lebih sedikit waktu untuk mengembangkan kembali populasi ini; (2)

dibandingkan dengan sel naif, sel memori memiliki ambang batas yang lebih rendah aktivasi, yang berarti jumlah antigen dan kostimulasi yang lebih kecil diperlukan; dan (3) sel memori yang diaktifkan menghasilkan jumlah sitokin yang lebih besar daripada sel T naif pada saat priming awal.

F. EFEK SUPERANTIGEN PADA SEL T

Protein tertentu terutama enterotoksin stafilokokus dan toksin sindrom syok toksik, bertindak sebagai "superantigen." Protein tersebut melakukannya dengan mengikat protein MHC dan TCR pada permukaan APC dan sel T yang berdekatan, dan masing-masing memaksa molekul pensinyalan bersama. Sebagai hasilnya, sel T menerima sinyal TCR yang kuat terlepas dari peptida yang ditampilkan secara kompleks dengan molekul MHC. Superantigen adalah "super" bukan karena mereka mengaktifkan setiap sel T individu lebih kuat, melainkan karena mereka mengaktifkan jumlah sel T yang jauh lebih besar, di banyak kasus melewati kebutuhan untuk kostimulasi. Sebagai contoh, *Staphylococcal Toxic Shock Syndrome Toxin 1* (TSST1) mengikat protein MHC kelas II langsung ke bagian variabel dari rantai β TCR, khususnya $V\beta 2$. Hal ini menyebabkan aktivasi tak terkendali dari setiap sel T CD4 positif yang menggunakan $V\beta$ ini dalam TCR, terlepas dari spesifisitas antigen TCR itu dan terlepas dari kompleks peptida dengan protein MHC. Adapun mekanisme superantigen pada sel T ditunjukkan pada gambar 8.8.



Gambar 8.8. Mekanisme Superantigen Sel T (Sumber: Levinson, 2014)

Gambar 8.8 menunjukkan aktivasi sel T helper oleh superantigen. Pada gambar 8.8.A menunjukkan aktivasi oleh Antigen yang bukan Superantigen. Antigen (bintang abu-abu) diproses oleh sel dendritik (DC) dan disajikan ke sel T CD4+ dalam hubungannya dengan MHC kelas II bersama dengan kostimulasi. Hanya sel T dengan reseptor sel T (TCR) spesifik untuk antigen tersebut yang akan diaktifkan. Pada gambar 8.B menunjukkan aktivasi oleh Superantigen. Sel T CD4+ diaktifkan oleh pengikatan superantigen yang belum diproses (halter merah) ke bagian $V\beta$ dari

TCR di luar situs spesifik antigennya. Karena melewati situs pengikatan antigen, superantigen dapat mengaktifkan lebih banyak T helper.

Sebagian besar sel T manusia menggunakan $V\beta 2$ (hingga 30%) jika semua sel T ini diaktifkan, menyebabkan sejumlah besar IL2 dilepaskan dari sel T dan IL1 dan TNF dari makrofag. Sitokin ini bertanggung jawab atas banyak temuan yang terlihat pada penyakit stafilokokus yang dimediasi toksin seperti sindrom syok toksik. Meskipun tidak semua superantigen mengikat $V\beta 2$ namun Sebagian besar menyebabkan patologi dengan mengaktifkan sejumlah sel T secara berlebihan.



SISTEM IMUN HUMORAL

A. PENGANTAR

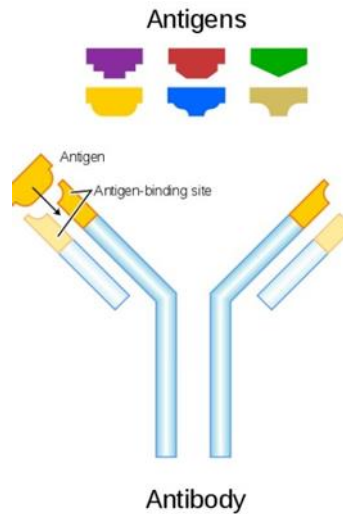
Imunitas humoral dimediasi oleh antibodi yang disekresikan, dan fungsi fisiologisnya adalah pertahanan terhadap mikroba ekstraseluler dan toksin mikroba. Jenis imunitas ini berbeda dengan imunitas yang diperantarai sel, cabang efektor lain dari sistem imun adaptif, yang dimediasi oleh limfosit T dan berfungsi membasmi mikroba yang menginfeksi dan hidup di dalam sel inang. Sistem imun humoral adalah bentuk kekebalan yang dapat ditransfer dari individu yang diimunisasi ke individu yang naif dengan serum. Jenis mikroorganisme yang dihadapi oleh imunitas humoral adalah bakteri ekstraseluler, jamur, bahkan mikroba intraseluler obligat seperti virus, yang menjadi target antibodi sebelum menginfeksi sel atau ketika dilepaskan dari sel yang terinfeksi. Adanya kegagalan atau kecatatan dalam produksi antibodi mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi mikroba, termasuk bakteri, jamur, dan virus.

Banyak bakteri yang menyebabkan penyakit menular pada manusia berkembang biak di kompartemen ekstraseluler tubuh, dan sebagian besar patogen intraseluler menyebar dengan berpindah dari sel ke sel melalui cairan ekstraseluler. Kompartemen ekstraseluler dilindungi oleh respon imun humoral, di mana antibodi yang diproduksi oleh sel B menyebabkan penghancuran mikroorganisme ekstraseluler dan mencegah penyebaran infeksi intraseluler. Aktivasi sel B dan diferensiasinya menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi dipicu oleh antigen dan biasanya membutuhkan sel T-Helper (Janeway CA Jr, Travers P, 2001).

B. ANTIBODI

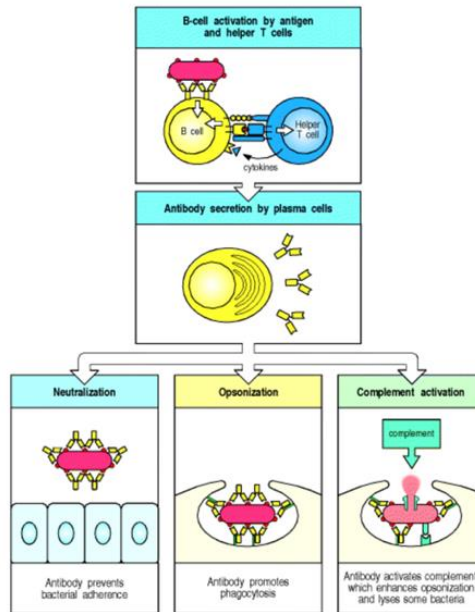
Imunoglobulin (Ig) adalah glikoprotein dalam superfamili imunoglobulin yang berfungsi sebagai antibodi. Antibodi ditemukan dalam darah dan cairan jaringan, serta banyak disekresi. Secara struktur, imunoglobulin adalah protein globular berbentuk Y. Pada mamalia, terdapat lima jenis antibodi: IgA, IgD, IgE, IgG, dan

IgM. Setiap kelas imunoglobulin berbeda dalam sifat biologisnya dan telah berevolusi untuk menghadapi antigen yang berbeda. Antibodi disintesis dan disekresikan oleh sel plasma yang berasal dari sel B sistem kekebalan tubuh (Karupiah and Chaudhri, 2004).



Gambar 9.1 Struktur Antibodi

Antibodi berperan dalam imunitas melalui tiga cara, yaitu (1) netralisasi, (2) opsonisasi dan (3) aktivasi komplemen (lihat Gambar 9.1). Agar dapat memasuki sel host, patogen seperti virus dan bakteri intraseluler berikatan dengan molekul spesifik pada permukaan sel host. Antibodi yang mengikat patogen dapat mencegah proses tersebut dan mampu menetralkan patogen. Proses netralisasi oleh antibodi juga penting dalam mencegah racun bakteri memasuki sel. Antibodi melindungi sel host terhadap bakteri yang berkembang biak di luar sel terutama dengan memfasilitasi pengambilan patogen oleh sel fagosit yang khusus menghancurkan bakteri yang masuk. Antibodi dapat melakukan hal ini melalui salah satu dari dua mekanisme. Yang pertama, antibodi terikat yang melapisi patogen dikenali oleh reseptor Fc pada sel fagositik yang berikatan dengan bagian konstan C antibodi. Antibodi melapisi permukaan patogen untuk meningkatkan fagositosis, kondisi ini disebut opsonisasi. Mekanisme lain melalui aktivasi sistem komplemen. Antibodi yang mengikat permukaan patogen dapat mengaktifkan protein sistem komplemen (Janeway CA Jr, Travers P, 2001).

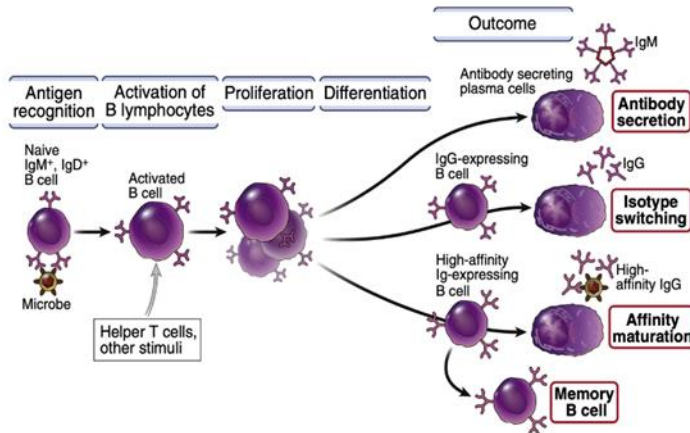


Gambar 9.2 Sistem Imun Humoral yang dimediasi oleh Antibodi
(Janeway CA Jr, Travers P, 2001)

C. TAHAPAN DAN TIPE RESPON IMUN HUMORAL

Dalam respons imun humoral, sel limfosit B pertama kali matang di sumsum tulang dan memiliki reseptor antigen bagi sel B (*B Cell Receptor* = BCR) yang ditampilkan dalam jumlah besar di permukaan sel. Sel limfosit B naif tersebut akan mengekspresikan dua tipe antibodi terikat membrane yaitu IgM dan IgD yang berfungsi sebagai BCR. Sel limfosit B naif teraktivasi oleh antigen yang berikatan pada Ig dan sinyal lainnya (Abbas, Lichtman and Pillai, 2007).

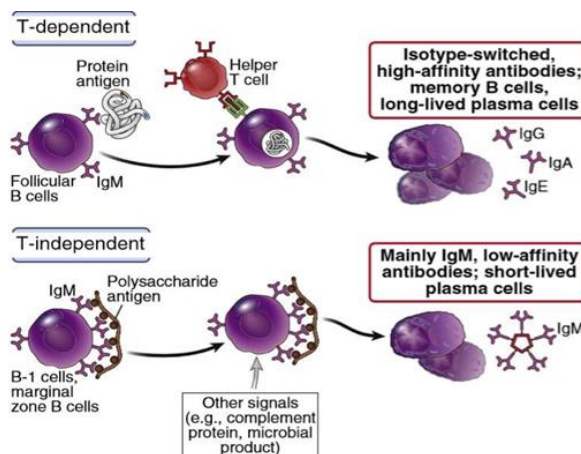
Saat sel B bertemu dengan antigen, sinyal diaktifkan, antigen berikatan dengan reseptor dan dibawa ke dalam sel B melalui proses endositosis. Antigen diproses dan disajikan kembali pada permukaan sel B oleh protein MHC-II. Protein MHC-II dikenali oleh sel T Helper, merangsang produksi protein, memungkinkan sel B berkembang biak dan keturunannya berdiferensiasi menjadi sel penghasil antibodi yang beredar dalam darah. Proliferasi sel B dari sel yang spesifik terhadap satu antigen, proses ini melalui mekanisme *clonal expansion* (Gambar 9.2) (Janeway CA Jr, Travers P, 2001). Mekanisme ini ditandai oleh kemampuan satu sel B yang teraktivasi akan mampu berkembang menjadi 4000 sel plamsa yang dapat memproduksi hingga 10^{12} antibodi setiap hari.



Gambar 9.3 Fase Respon Sistem Imun Humoral (Abbas, Lichtman and Pillai, 2007)

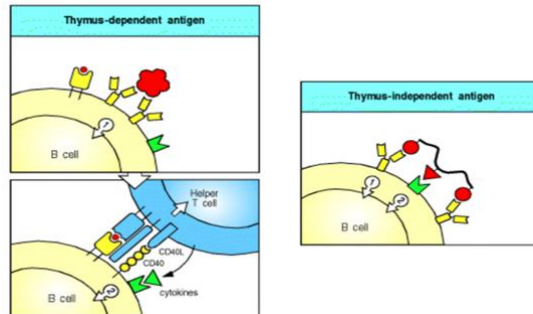
Respon antibody terhadap antigen yang berbeda diklasifikasi menjadi T-dependent atau T-independent, berdasarkan pada perlu tidaknya bantuan sel T.

Protein dari Antigen diproses dan disajikan oleh sel penyaji antigen (Antigen-Presenting Cell = APC) dan dikenali oleh limfosit T Helper, yang memainkan peran penting dalam aktivasi sel B dan menginduksi peralihan isotype rantai berat dan pematangan afinitas. Dengan tidak adanya bantuan sel T, protein dari antigen hanya akan menimbulkan respons antibodi yang lemah atau tidak ada sama sekali. Oleh karena itu, antigen protein dan respons antibodi terhadap antigen ini disebut T-dependent. Polisakarida, lipid, dan antigen non-protein lainnya dapat merangsang produksi antibodi tanpa keterlibatan sel T Helper. Oleh karena itu, antigen nonprotein dan respons antibodi ini disebut T-independent (Gambar 9.3) (Abbas, Lichtman and Pillai, 2007).



Gambar 9.4 Respon Antibodi dengan mekanisme T-dependent dan T-independent (Abbas, Lichtman and Pillai, 2007)

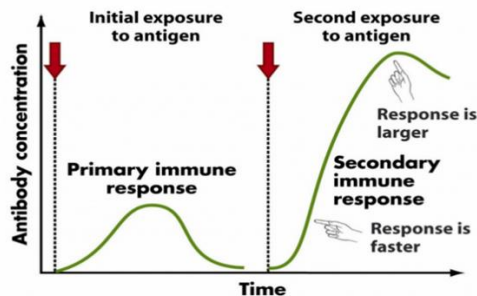
Sinyal pertama diperlukan untuk aktivasi sel B dikirim melalui reseptor antigen. Untuk antigen yang bergantung pada timus (T-dependent), sinyal kedua dikirim oleh sel T Helper yang mengenali fragmen antigen yang terdegradasi sebagai peptida yang terikat pada molekul MHC kelas II pada permukaan sel-B; interaksi antara ligan CD40 (CD40L) pada sel T dan CD40 pada sel B merupakan bagian penting dari sinyal kedua ini. Untuk antigen yang tidak bergantung pada timus (T-independent), sinyal kedua dapat dikirimkan oleh antigen itu sendiri (Gambar 9.4)(Janeway CA Jr, Travers P, 2001).



Gambar 9.5 Mekanisme respon yang ditimbulkan oleh Antigen yang bersifat T-dependent dan T-independent (Janeway CA Jr, Travers P, 2001)

D. RESPON PRIMER DAN RESPON SEKUNDER PADA IMUNITAS HUMORAL

Respon imun primer terjadi ketika antigen bertemu dengan sistem imun untuk pertama kalinya. Pada kondisi ini, sistem imunitas harus belajar mengenali antigen dan cara memproduksi antibodi terhadap antigen tersebut, yang pada akhirnya menghasilkan sel limfosit Sel B memori. Respon imun sekunder terjadi saat kedua kalinya atau lebih sel host terpapar antigen yang sama. Pada kondisi ini sistem imun telah membentuk limfosit B memori dan sistem kekebalan tubuh akan mulai membuat antibod (Gambar 9.5) (Ademokun and Dunn-Walters, 2010).



Gambar 9.6 Perbedaan kuantitatif Antibodi pada Respon Primer dan Respon Sekunder (Ademokun and Dunn-Walters, 2010)

Respons antibodi terhadap pajanan pertama terhadap antigen, yang disebut respons primer, berbeda secara kuantitatif dan kualitatif dari respons terhadap pajanan berikutnya, yang disebut respons sekunder. Jumlah antibodi yang dihasilkan dalam respon imun primer lebih kecil daripada jumlah yang dihasilkan dalam respon sekunder. Dengan antigen protein, respons sekunder juga menunjukkan peningkatan peralihan isotype rantai berat dan maturasi afinitas, karena stimulasi berulang oleh antigen protein menyebabkan peningkatan jumlah dan aktivitas limfosit T Helper (Abbas, Lichtman and Pillai, 2007).

Tabel 9.1. Perbedaan Karakteristik Respon primer dan Respon sekunder
(Ademokun and Dunn-Walters, 2010)

Karakteristik	Respon primer	Respon sekunder
Pajanan terhadap antigen	Pajanan pertama terhadap antigen	Pajanan kedua terhadap antigen yang sama
Onset respon timbul	Dalam 5 – 7 hari	Dalam hitungan jam
Kekuatan respon imun yang terbentuk	Kecil	Lebih besar
Isotype antibodi	IgM > IgG	IgG lebih banyak, dapat pula IgA atau IgE (dalam kondisi tertentu)
Afinitas antibodi	Rendah	Tinggi
Durasi antibody bertahan	Singkat, dalam beberapa pekan	Lama, bertahan berbulan-bulan

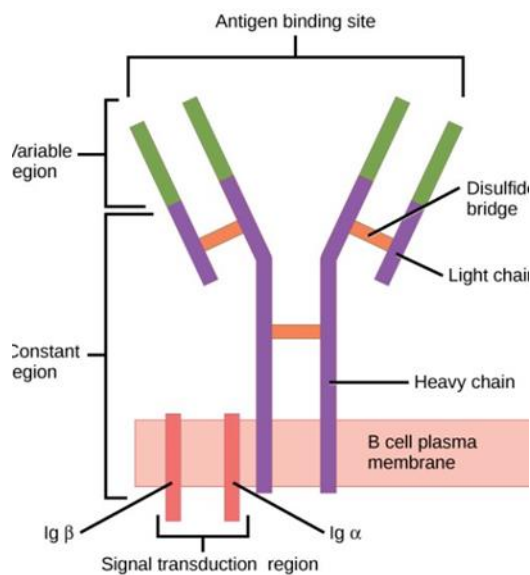
E. STIMULASI LIMFOSIT B OLEH ANTIGEN

Respon imun humoral bermula ketika sel limfosit B naif di dalam limpa, nodus limfatikus dan jaringan limfoid mukosa mengenali antigen.

Aktivasi sel limfosit B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma penghasil antibodi dan sel memori dimulai dengan pengikatan mIg oleh antigen. Namun, karena ada banyak jenis antigen yang berbeda, dapat mempengaruhi produksi antibodi dan memori juga bisa menjadi sangat berbeda, tergantung pada jenis antigen yang ditanggapi oleh sel limfosit B. Antigen dibedakan ke dalam dua kelas besar, tergantung pada kebutuhan sel limfosit B untuk bantuan sel T dalam memproduksi antibody, yaitu Antigen T-independent dan Antigen T-dependent (Karupiah and Chaudhri, 2004).

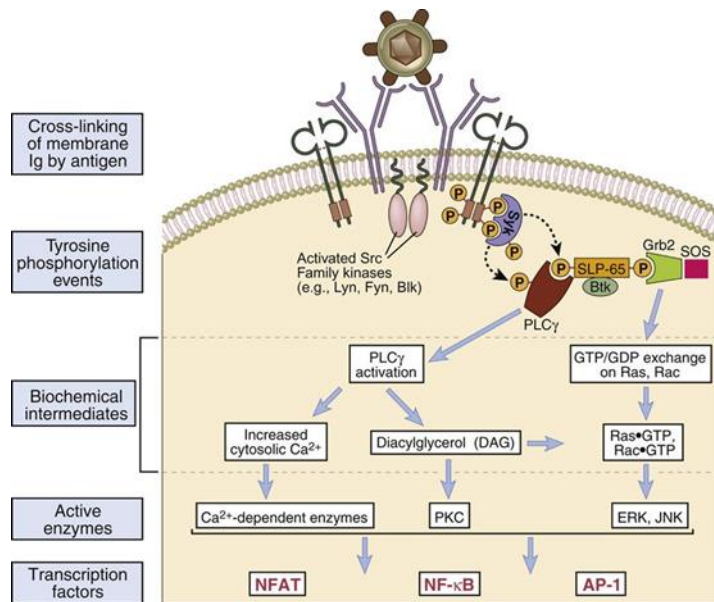
Antigen menginduksi clustering reseptor immunoglobulin pada membrane sel limfosit B memicu sinyal biokimiawi yang diperantarai oleh molekul-molekul yang terkait membran.

Pada tahap awal aktivasi sel B, antigen bereaksi dengan reseptor antigen bagi sel B (BCR), yang merupakan bentuk monomer dari antibodi yang disebut imunoglobulin M. IgM monomer terdiri dari dua mu (μ)-rantai berat dan dua kappa (κ)- atau lambda (λ)-rantai ringan. Rantai M-berat memiliki empat bagian konstan (CH1-CH4) dan satu domain variabel (VH). Rantai ringan terhubung ke rantai μ dan memiliki satu domain CL konstan dan satu domain VL. Di dalam wilayah variabel rantai berat dan ringan adalah wilayah hipervariabel. Kombinasi daerah hipervariabel pada rantai berat dan rantai ringan menciptakan ruang tiga dimensi yang menentukan spesifisitas antigen. Setiap sel limfosit B mengekspresikan populasi BCR homogen yang hanya mengenali satu antigen (Abbas, Lichtman and Pillai, 2007).



Gambar 9.7. B Cell Receptor (Mak, Saunders and Jett, 2014)

Imunoglobulin (IgM) yang diinduksi oleh antigen pada sel B menyebabkan pengelompokan dan aktivasi kinase tirosin keluarga-Src dan fosforilasi tirosin dari motif aktivasi berbasis tirosin imuno-reseptor (ITAM) di ekor sitoplasma Ig-molekul α dan Ig- β . Hal ini menyebabkan docking Syk dan peristiwa fosforilasi tirosin berikutnya seperti yang digambarkan. Beberapa kaskade pensinyalan mengikuti peristiwa ini, seperti yang ditunjukkan, yang mengarah ke aktivasi beberapa faktor transkripsi. Jalur transduksi sinyal ini mirip dengan yang dijelaskan dalam sel T (Gambar 9.7).

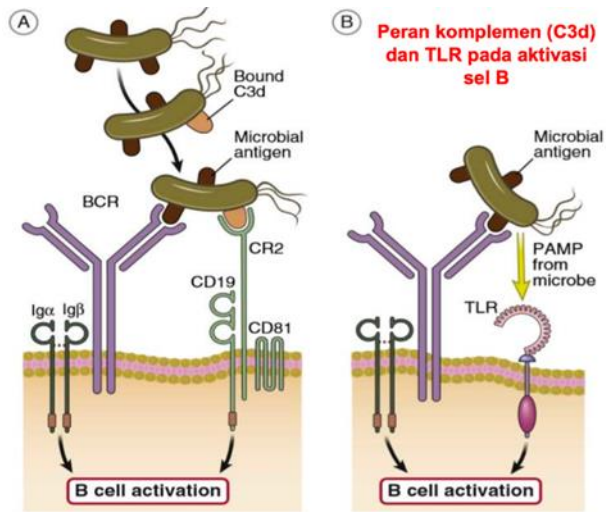


Gambar 9.8 Transduksi sinyal melalui BCR(Abbas, Lichtman and Pillai, 2007)

F. PERAN KOMPLEMEN DALAM AKTIVASI SEL B

Imunitas alamiah turut berperan dalam aktivasi sel B. Sel B memiliki reseptor protein komplemen. Ikatan komplemen dengan BCR selanjutnya memicu rangkaian pensinyalan aktivasi sel B.

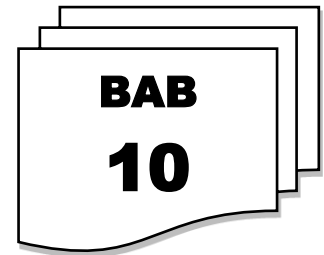
Sinyal kedua ini timbul akibat ikatan oleh BCR kompleks yang terdiri dari CR2, CD19, dan CD81 (TAPA-1). Molekul CR2 mengenali produk peluruhan komplemen yang disebut C3d yang terikat pada antigen atau bakteri dengan berat molekul besar. Komplemen adalah serangkaian protein serum yang dapat diaktifkan oleh polisakarida (imunitas bawaan) atau kompleks antigen-antibodi (imunitas yang didapat). Konsekuensi dari aktivasi sel B oleh antigen dan “sinyal kedua” adalah menginisiasi proliferasi dan diferensiasi sel B dan juga mempersiapkan sel B untuk berinteraksi dengan limfosit T helper. Limfosit B dan limfosit T helper (Tfh) yang spesifik untuk suatu protein antigen harus berada bersama-sama di dalam organ limfoid dan berinteraksi untuk menstimulasi proliferasi dan diferensiasi limfosit B.



Gambar 9.9 Peran komplemen (C3d) dan TLR pada aktivasi sel B (Abbas, Lichtman and Pillai, 2007)

G. PENUTUP

Imunitas humoral merupakan bentuk imunitas adaptif yang dimediasi oleh antibody. Imunitas ini berfungsi untuk menetralkan dan mengeliminasi mikroba ekstraseluler dan toksin mikroba. Proses respon imun humoral yang diawali oleh aktivasi sel T helper, pembentukan sitokin, pembentukan pusat germinal dan isotype switching, maturasi afinitas dan pembentukan sel B memori.



DINAMIKA RESPON IMUN SPESIFIK/ADAPTIF/ *ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE*

A. PENGANTAR

Respon pertama sistem imun terhadap antigen tertentu disebut tanggapan utama. Proses tersebut membutuhkan waktu kurang lebih satu minggu untuk berkembang. Sistem Imun kemudian akan mengingat patogen aktif yang menyerang tubuh, tahap ini disebut sebagai respon sekunder. Selain Respon imun terbagi menjadi respon imun spesifik dan respon imun non spesifik atau adaptif (*adaptive immune response*). Kedua jenis respon imun ini akan bekerja sama menghasilkan proteksi terhadap tubuh dari serangan patogen.

Respon imun yang baik akan menghasilkan eliminasi patogen dari tubuh individu. Respon sistem imun adaptif adalah mekanisme pertahanan tubuh berupa perlawanan terhadap antigen tertentu. Patogen dapat mengembangkan strategi untuk menggecoh mekanisme sistem imun dalam tubuh untuk menginfeksi sel. Respon imun adaptif diperankan oleh sel efektor dan beberapa molekul yang terkait dengan fungsi tersebut.

Sistem imun adaptif adalah alat terancang terhadap sebagian besar patogen. Ragam sel B dan T terus aktif berubah sebagai respons terhadap berbagai patogen yang dijumpai. Karena itu, sistem imun didapat beradaptasi untuk melancarkan perang terhadap patogen-patogen spesifik di lingkungan masing-masing orang. Sasaran sistem imun adaptif bervariasi di antara orang-orang, bergantung pada jenis serangan imun yang dijumpai oleh orang tersebut. Selain itu, sistem ini memperoleh kemampuan untuk secara lebih efisien memusnahkan musuh tertentu jika bertemu kembali dengan patogen yang sama di masa depan.

B. MENGENAL IMUNITAS ADAPTIF

Taukah Anda istilah dari Imunitas Adaptif? Ya...imunitas adaptif dibagi menjadi dua, yaitu:

a. *Humoral Immunity,*

Respon imun untuk menghilangkan patogen ekstraseluler. Imunitas humoral dimediasi oleh sel B yang berkembang di sumsum tulang. Sel B ini juga dapat dipicu untuk dapat berproliferasi menjadi sel plasma. Sel plasma merupakan sel yang dapat menghasilkan antibodi. Antibodi dapat dihasilkan ketika obligasi antigen sel B reseptor. Selain itu, sel B juga memproduksi sel memori untuk mengenali antigen yang masuk.

Cara kerja Humoral Immunity yaitu mikroba atau antigen yang berada di luar sel akan diikat oleh sel limfosit B dan di bawa ke dalam sitoplasma. Antigen yang telah masuk akan dipresentasikan oleh MHC II dan membentuk kompleks antigen-MHC II untuk di transfer ke membran sel. Sel Limfosit T helper kemudian akan mendeteksi molekul antigen. Sel limfosit T helper yang beredar di dalam pembuluh darah teraktivasi dan menghasilkan protein sitokin yang akan menyebabkan sel limfosit B bereplikasi dan membentuk sel B naiv (sel yang belum memproduksi antibodi) serta sel B memori (sel yang sudah memproduksi antibodi spesifik). Sel B naiv ini kemudian akan diseleksi. Sel B naiv yang memiliki paratope sesuai dengan antigen dan sel B memori akan diperbanyak oleh sel plasma.

b. *Cellular Immunity,*

Respon imun untuk menghilangkan patogen intraseluler. Imunitas seluler dimediasi oleh limfosit T. Limfosit T terbentuk di dalam timus. Imunitas seluler dibagi menjadi dua bagian, yaitu sel T sitotoksik dan sel T pembantu. Sel T pembantu dapat bekerja dengan adanya sel T reseptor yang berikatan dengan antigen.

Mekanisme respon imun ini ada dua cara, cara yang pertama adalah ketika mikroba masuk ke dalam tubuh, mikroba akan difagositosis oleh makrofag, kemudian sel limfosit T helper akan mendeteksi dan berikatan dengan makrofag. Sel limfosit T helper kemudian akan mensintesis protein sitokin yang bersifat toksik sehingga mengaktivasi makrofag untuk membunuh mikroba yang telah difagositosis. Cara kedua adalah mikroba yang menginfeksi sel akan terlebih dulu mereplikasi diri di dalam sel sebelum kemudian sel limfosit sitolitik mendeteksi dan berikatan dengan sel yang terinfeksi. Sel limfosit sitolitik kemudian akan membunuh sel tersebut hingga infeksi tersebut hilang

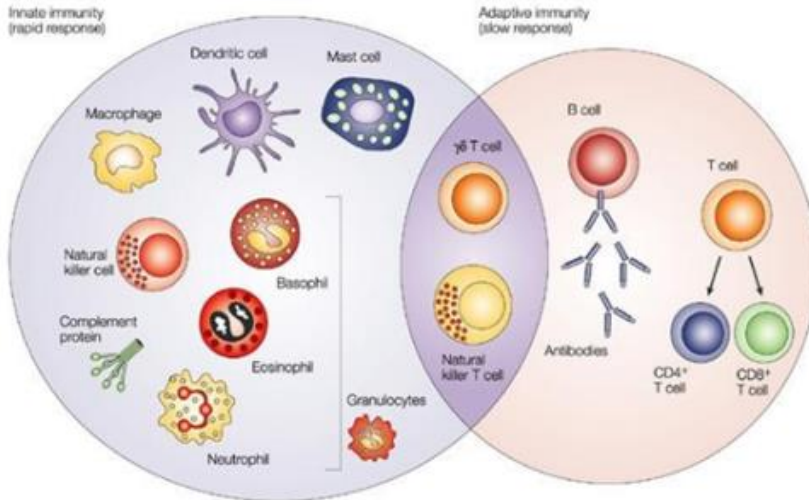
C. KARAKTERISTIK RESPON IMUN SPESIFIK/ADAPTIF

Karakteristik dari respon imun spesifik adalah baru terbentuk jika terjadi infeksi dari patogen, sifat responnya spesifik untuk setiap infeksi (mis. Infeksi polio akan menghasilkan respon imun spesifik terhadap virus polio saja, tidak terhadap patogen lain), jangka waktu responnya juga lama bahkan ada yang bertahan seumur hidup, terdapat mekanisme memori sehingga apabila terjadi infeksi dari patogen yang sama respon imun yang dihasilkan lebih cepat dan adekuat. Meskipun demikian, respon imun spesifik dan non spesifik akan bekerja sama dalam mengeliminasi patogen di dalam tubuh.

Respons sistem imun didapat atau adaptif diperantarai oleh limfosit B dan T. Setiap sel B dan T dapat mengenal dan mempertahankan diri terhadap hanya satu tipe benda asing, misalnya suatu jenis bakteri. Di antara jutaan sel B dan T di tubuh, hanya beberapa yang secara khusus dilengkapi untuk mengenal fitur molekular khusus suatu agen infeksi tertentu sehingga diminta beraksi untuk mempertahankan tubuh hanya terhadap agen ini. Spesialisasi ini mirip dengan tentara modern yang telah dilatih secara khusus yang dipanggil bertugas untuk melaksanakan misi yang sangat spesifik. Limfosit yang terpilih tersebut kemudian memperbanyak diri, meningkatkan jumlah spesialis yang dapat melakukan serangan kerarah terhadap agen penginvansi tersebut.

Interaksi antara antigen dan antibodi dapat menghasilkan reaksi berupa netralisasi, aglutinasi, presipitasi, fagositosis, dan sitotoksik. Antibodi berupa sel limfosit akan mengalami proses pematangan dan perkembangan. Proses pematangan dan perkembangan tersebut akan diawali dengan diferensiasi stem sel pada sumsum tulang membentuk sel myeloid dan sel limfoid. Sel limfoid akan berkembang atau berdiferensiasi membentuk sel B dan sel T. Sel B kemudian akan disalurkan ke organ limfoid, sedangkan sel T akan disalurkan ke thymus untuk pematangan menjadi sel T helper dan sel T sitolitik. Sel-sel tersebut kemudian akan disebarkan melalui pembuluh darah dan akan diaktivasi ketika tubuh terpapar patogen.

D. KOMPONEN RESPON IMUN SPESIFIK/ADAPTIF



Gambar 10.1. Komponen imun spesifik sel limfosit T dan sel limfosit B.

Komponen respon imun spesifik ada 2, yaitu respon seluler (terdiri dari sel-sel limfosit T) dan respon humoral (antibodi). Sel limfosit T merupakan sel-sel yang berasal dari sumsum tulang dan mengalami maturasi di timus. Maturasi ini berfungsi untuk memberikan kemampuan pada sel limfosit T membedakan sel terinfeksi dan sel normal. Ada 2 macam sel limfosit T yaitu sel limfosit T helper (sel T CD4⁺) dan sel limfosit T sitotoksik (sel T CD8⁺). Sel T helper mengekspresikan molekul CD4 pada permukaan selnya, sehingga sering disebut dengan sel T CD4⁺. Molekul CD4 ini berperan sebagai penanda sel dan dalam pengenalan antigen. Sel limfosit T CD4⁺ memiliki fungsi yang cukup banyak, yaitu menghasilkan sitokin untuk mengaktifkan sel limfosit B dalam pembentukan antibodi, untuk mengaktifkan makrofag, untuk proses peradangan/inflamasi dan berperan dalam pembentukan sel limfosit T sitotoksik.

Sel limfosit T sitotoksik mengekspresikan molekul CD8⁺ pada permukaan selnya yang juga berperan sebagai penanda sel. Molekul ini juga aktif dalam proses pengenalan antigen. Fungsi dari sel limfosit T sitotoksik adalah sebagai pembunuh sel yang terinfeksi, membunuh sel-sel tumor dan sel-sel pada jaringan transplantasi. Cara sel T sitotoksik membunuh sel terinfeksi adalah dengan menggunakan beberapa enzim, yaitu perforin yang bersifat merusak sel, granzime yang menginduksi apoptosis sel dan granulin yang bersifat seperti "pisau", merobek membran sel dan menghancurkannya.

Pada respon imun humoral, terdapat produksi antibodi yang dihasilkan oleh sel limfosit B (sel plasma). Antibodi sendiri terdiri dari 5 kelas, yaitu IgA (Immunoglobulin A), IgG, IgM, IgD dan IgE. Masing-masing memiliki struktur

molekul yang khas. Antibodi mengeliminasi patogen dengan beberapa cara, yaitu netralisasi, opsonisasi dan bekerjasama dengan protein komplemen

Pada netralisasi, antibodi akan mencegah antigen berikatan dengan reseptor pada sel target. Sedangkan pada opsonisasi, antibodi akan membantu proses fagositosis patogen. Antibodi akan bekerja sama dengan komplemen untuk menghancurkan patogen dengan cara merusak sel patogen dan hal ini akan lebih mengefektifkan fagositosis patogen. Ketiga cara ini dilakukan oleh antibodi untuk merusak patogen dan dapat menghilangkan patogen dari tubuh.

E. KOMPONEN DAN STRUKTUR ANTIBODI

Pada kelas IgA, struktur molekulnya berupa dimerik sedangkan pada IgM berstruktur pentamerik. Immunoglobulin G (IgG) merupakan antibodi yang pertama kali terbentuk pada saat infeksi, dan banyak terdapat pada darah. Sedangkan IgM merupakan antibodi yang paling efektif dalam proses opsonisasi dan aktivasi komplemen. Immunoglobulin M juga banyak terdapat pada darah. Untuk IgA banyak terdapat pada lapisan epitel baik pada saluran pencernaan, pernafasan maupun reproduksi. Antibodi ini sangat efektif dalam proses netralisasi. Antibodi yang terdapat dalam darah dengan titer kecil adalah IgE. Antibodi ini diketahui dapat menstimulasi sel mast untuk memproduksi mediator kimiawi yang merangsang reaksi batuk, bersin dan muntah. Kelas antibodi yang terakhir, yaitu IgD terdapat pada permukaan sel limfosit B yang belum matur. Fungsinya belum diketahui dengan jelas, namun pada penelitian terlihat adanya peran antibodi ini dalam proses inflamasi

F. DINAMIKA RESPON ANTIBODI

Respon antibodi terhadap antigen memiliki dinamika. Hal ini terlihat pada saat infeksi primer dan sekunder. Infeksi primer adalah infeksi patogen yang pertama kali menyerang tubuh, sedangkan infeksi sekunder adalah infeksi berulang dari patogen yang sama. Pada saat infeksi primer, antibodi yang pertama kali muncul adalah IgM, kemudian diikuti oleh IgG dan IgA. Kemunculan antibodi ini cukup lama, yaitu dalam jangka waktu berhari-hari bahkan berminggu-minggu dari awal infeksi. Pada saat terjadi infeksi sekunder, respon antibodi yang dihasilkan akan lebih cepat dan titernya juga lebih tinggi.

G. RESPON IMUN MEMORI

Respon memori pada respon imun adalah respon imun spesifik yang tetap terbentuk setelah beberapa waktu terkena infeksi. Contohnya terdapat pada proses imunisasi. Dalam proses imunisasi, respon memori bekerja sehingga terdapat respon imun spesifik yang cukup adekuat untuk melawan patogen tertentu. Respon

memori terdapat pada sel limosit B dan sel T. Sel limfosit B memori memiliki penanda CD27 yang tidak dimiliki oleh sel limfosit B lainnya. Sel B memori ini banyak terdapat pada limpa dan kelenjar getah bening. Peranan sel B memori ini ada pada respon imun terhadap infeksi sekunder. Dimana responnya lebih cepat dengan titer yang lebih tinggi. Daya ikat (afinitas) antibodi dari sel B memori terhadap antigen juga lebih tinggi dibandingkan dengan antibodi dari sel B naïve (sel B umumnya). Pada sel limfosit T, kelompok sel memori memiliki molekul permukaan CD44, CD45RO dan CD45RA. Sel T memori ini juga memiliki kelebihan dibandingkan dengan sel T naïve, yaitu jumlahnya yang relatif persisten seumur hidup. Sehingga respon terhadap infeksi sekunder dan seterusnya relatif lebih cepat, dan berakibat patogen cepat tereliminasi dari tubuh.

H. RINGKASAN

Selain respon imun non spesifik, tubuh kita juga memiliki respon imun spesifik. Jenis respon imun ini memiliki karakteristik yang khas, yaitu baru akan terbentuk setelah adanya stimulasi antigen/patogen, atau dengan kata lain setelah terjadinya infeksi. Oleh karena itu, respon imun ini bersifat sangat spesifik terhadap jenis patogen yang menginfeksi, contohnya pada kejadian infeksi virus polio di dalam tubuh. Maka respon imun spesifik yang terbentuk akan bersifat spesifik terhadap virus polio saja, tidak dapat bekerja untuk patogen yang lain.

Selain bersifat spesifik, respon imun ini juga dapat bertahan lama di dalam tubuh, bahkan dapat menetap seumur hidup. Prinsip inilah yang digunakan dalam proses vaksinasi. Komponen respon imun ini terdiri dari sel-sel limfosit T, baik limfosit T helper dan sitotoksik, juga antibodi yang sering disebut respon imun humoral. Antibodi terdiri dari beberapa kelas yaitu IgA, IgG, IgM, IgD dan IgE yang masing-masing memiliki kekhasan struktur dan fungsi. Antibodi memiliki dinamika kerja yang khusus untuk kejadian infeksi primer dan sekunder. Respon imun memori merupakan kemampuan khas yang dimiliki oleh respon imun spesifik, sehingga tubuh dapat lebih cepat bereaksi dalam mengeliminasi patogen dari tubuh. Respon imun memori terdapat pada sel T dan antibodi.

LATIHAN

- a. Sebutkan komponen-komponen dalam respon imun spesifik
- b. Jelaskan karakteristik dari respon imun spesifik
- c. Jelaskan fungsi sel limfosit T dan limfosit B
- d. Apakah produksi antibodi dapat ditingkatkan oleh sel limfosit T? Bagaimana caranya?



BAB
11

SISTEM IMUN MUKOSA

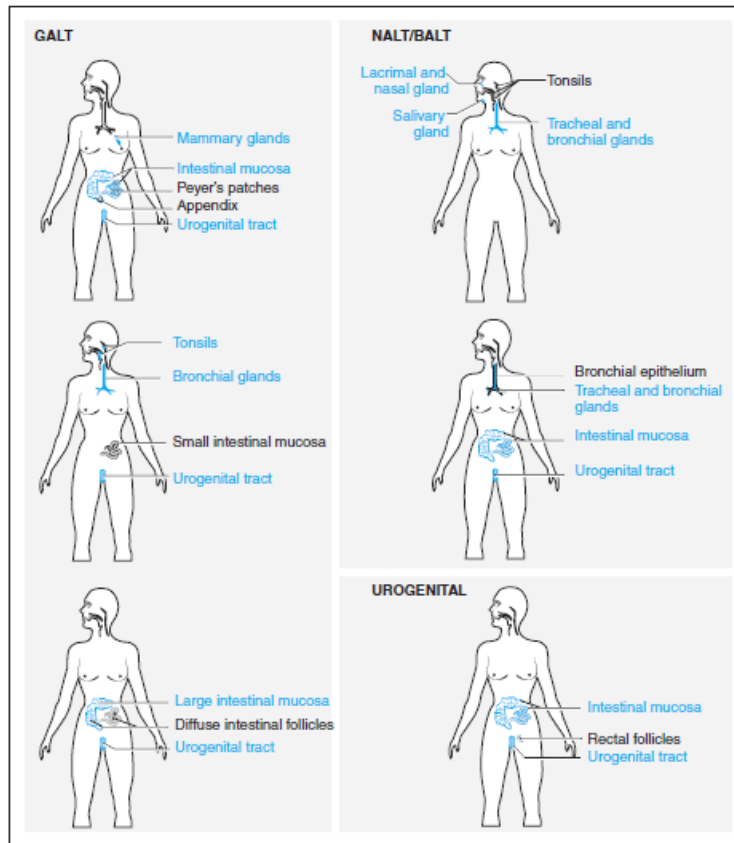
"Mukosa" adalah istilah yang diberikan untuk permukaan luar sel epitel yang melapisi saluran tubuh seperti usus, saluran pernapasan, dan saluran urogenital. Nama mukosa diperoleh dari kapasitasnya untuk menghasilkan lendir, yaitu larutan polisakarida yang sangat kental dalam air yang menutupi permukaan mukosa. Lendir mengandung berbagai antibodi sekretori dan molekul anti-mikroba yang membantu melindungi mukosa dari serangan patogen. Pada manusia dewasa, area dari semua permukaan mukosa melebihi 400 m², hamparan besar itu harus terus-menerus dipertahankan terhadap serangan patogen.

MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*) adalah istilah kolektif yang digunakan untuk menggambarkan semua jaringan limfoid mukosa dalam tubuh. Penyusun MALT adalah subsistem elemen limfoid difus yang terkait dengan masing-masing saluran tubuh. Subsistem ini, yang bisa berbeda dalam struktur dan komposisi seluler, diberikan nama sendiri berdasarkan lokasi (Tabel 1). Misalnya, jaringan limfoid terkait usus (GALT; *the gut-associated lymphoid tissue*) berfungsi mempertahankan permukaan mukosa usus kecil dan besar dengan jangkauan yang berbeda dan organisasi jenis sel daripada yang digunakan oleh jaringan limfoid terkait bronkus (BALT; *bronchi-associated lymphoid tissue*) untuk mempertahankan paru-paru. Jaringan limfoid yang berhubungan dengan amandel di nasofaring (NALT; *nasopharynx-associated lymphoid tissue*) penting untuk pertahanan saluran napas bagian atas, khususnya pada tikus dan manusia.

Tabel 11.1. ALT (Associated Lymphoid Tissue)

Nama Sistem	Subsistem	Definisi	Pertahanan jaringan
SALT		Skin-associated lymphoid tissue	Kulit menutupi permukaan tubuh
MALT		Mucosa-associated lymphoid tissue	Mukosa saluran tubuh
	BALT	Bronchi-associated lymphoid tissue	Mukosa bronkus di paru-paru
	NALT	Nasopharynx-associated lymphoid tissue	Mukosa nasofaring
	GALT	Gut-associated lymphoid tissue	Mukosa usus kecil dan besar

Para ilmuwan yang bekerja di bidang kekebalan mukosa berbicara tentang situs induktif dan situs efektor (Gambar 1). Situs induktif adalah sebuah daerah lokal dimana antigen ditemui dan adaptif primer respon dimulai, dengan asumsi bahwa pertahanan mukosa bawaan tidak berhasil menghilangkan penyusup. Situs induktif di GALT termasuk *Peyer's patches* (PP), lampliran, dan kumpulan limfosit dan APC yang tersebar secara merata di bawah epitel usus. Demikian pula, situs induktif utama NALT adalah kumpulan amandel di nasofaring. Limfosit diaktifkan di situs induktif mukosa berdiferensiasi ke dalam sel efektor yang mengerahkan tindakan efekturnya (seperti produksi antibodi) di lokasi mukosa yang disebut situs efektor. Seperti situs efektor termasuk jaringan limfoid difus yang mendasarinya permukaan mukosa tubuh yang sering jauh, dan kelenjar eksokrin, seperti kelenjar ludah dan lakrimal, yang menghasilkan sekresi eksternal pelindung (di mana antibodi dapat dimasukkan). Pertahanan di beberapa situs efektor yang terpisah jauh mungkin terjadi sebagai respons terhadap aktivasi limfosit di satu tempat induktif. Namun, respons imun yang diinduksi tidak seragam kekuatan, yang terkuat di situs efektor mukosa terdekat situs induktif, atau di jaringan berbagi drainase getah bening. Dengan kata lain, seluruh sistem mukosa dapat disiagakan oleh serangan di satu lokasi, tetapi sumber daya yang dibutuhkan untuk memerangi ancaman tersebut paling terkonsentrasi di dekat lokasi serangan.



Gambar 11.1. Induktif mukosa dan Situs Efektor Antigen yang mengakses suatu situs induktif (hitam) memprovokasi respon imun yang dapat dideteksi di situs efektor jarak jauh (biru).

Bagaimana situs induktif dan efektor terhubung? Khusus sel-sel di situs induktif mengambil antigen dan mengirimkannya ke APC dan limfosit menetap di lapisan sub-epitel di bawahnya. Sel B dan T yang teraktivasi antigen kemudian bermigrasi dari situs induktif ke sistem limfatik (tanpa harus dirangsang lebih lanjut di kelenjar getah bening yang mengering) dan kembali melalui sirkulasi darah ke efektor multipel mukosa situs. Di situs efektor itulah limfosit diaktifkan menyelesaikan diferensiasinya menjadi antigen-spesifik B, CTL, dan Sel efektor Th. Sel-sel ini kemudian melakukan tindakan efektor untuk menyingkapkan ancaman. Sebagian besar, pertahanan pada mukosa tergantung pada jumlah sekretori IgM dan IgA yang berlebihan antibodi yang dihasilkan oleh tingginya jumlah sel plasma yang berkumpul di jaringan yang mendasari epitel, tetapi lainnya mekanisme efektor juga memberikan kontribusi. Mekanisme ini dibahas secara mendalam nanti di bab ini.

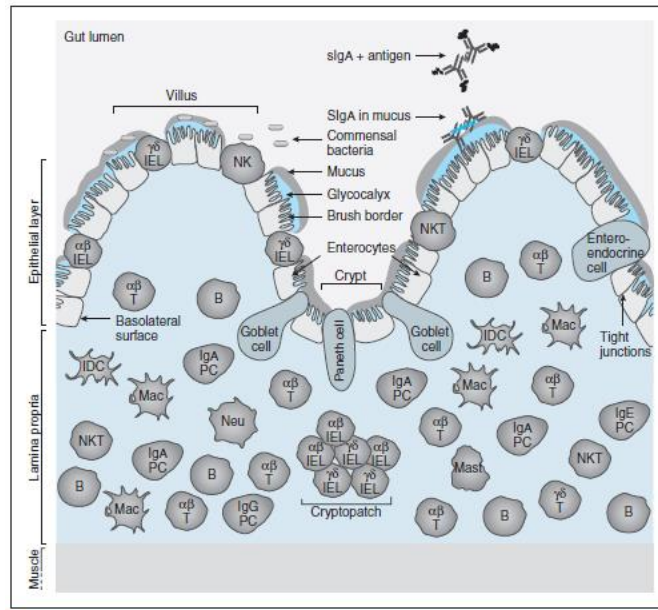
A. GALT

1. Komponen Galt

a. Gut epithelium

Sistem gastrointestinal (GI) dirancang untuk menyerap nutrisi dari makanan yang kita konsumsi dan menghilangkan patogen serta zat berbahaya. Elemen kunci untuk kedua fungsi ini adalah epitel usus, mukosa permukaan terdiri dari satu lapisan sel epitel usus. Epitel usus tersebut tidak rata, melainkan dilipat berulang menjadi struktur villus ("bukit") dan crypt ("gua") sedemikian rupa sehingga keseluruhannya luas permukaan mendekati 300 m². Epitel usus sepenuhnya terkena patogen yang tak terhitung jumlahnya yang masuk dari dunia luar diperkirakan rata-rata 2.500 kg makanan seseorang menelan seumur hidup. Banyak dari patogen ini memiliki kemampuan mengembangkan strategi canggih untuk menembus lapisan epitel, dan mukosa usus yang padat dengan sel sistem imun. Memang, telah diperkirakan bahwa, secara keseluruhan, lapisan usus mengandung lebih banyak sel limfoid dan menghasilkan lebih banyak antibodi daripada limpa, sumsum tulang, dan kelenjar getah bening digabungkan.

Apa yang ditemui patogen ketika tiba di usus lumen? Pertama, ia harus bersaing untuk mendapatkan nutrisi dan ruang dengan $\sim 10^{13}$ organisme komensal (dari bahasa Latin: "di meja yang sama") yang hidup di saluran usus (Gambar 2). Meskipun mikroba ini umumnya tidak membahayakan inang, beberapa dari mereka mengeluarkan molekul anti-mikroba yang serius menghambat patogen. Patogen berhasil bersaing dengan organisme komensal untuk ruang kemudian harus bersaing dengan mukus yang melapisi permukaan mukosa. Lendir dihasilkan oleh sel goblet di dalam epitel usus. Tidak hanya lendir cukup lengket untuk menjebak patogen secara fisik tetapi juga mengandung konsentrasi tinggi antibodi sekretorik. Antibodi ini mencegah timbulnya berbagai macam patogen a pijakan pada lapisan epitel. Lendir juga mengandung molekul dengan efek anti-bakteri, seperti lisozim, yang memecah komponen dinding sel peptidoglikan, dan laktoferin, yang menyerap zat besi yang dibutuhkan untuk pertumbuhan bakteri.



Gambar 11.2. Struktur GALT. Diadaptasi dari Fagarasan S. and Honjo T. (2002) Intestinal IgA synthesis: regulation of frontline defences. Nature Reviews Immunology 3, 63–72.

Patogen yang berhasil menembus lendir dan mendekati lapisan epitel, masih harus bernegosiasi pertahanan bawaan yang disajikan oleh sel epitel usus sebelum bisa pasang, silangkan epitel ke jaringan usus di bawahnya, dan menetapkan infeksi. Permukaan apikal (menghadap lumen) usus sel epitel ditutupi dengan mikrovili padat secara kolektif dikenal sebagai batas sikat. Perbatasan sikat dilapisi dengan glikokaliks, lapisan seperti lem yang tebal (400–500 nm). molekul terkait musin yang berlabuh di membran apikal. Itu muatan negatif glikokaliks mengusir banyak patogen. Glycoalkalix ini juga telah tertanam di dalamnya beberapa jenis enzim hidrolitik yang mendegradasi mikroba atau makromolekul yang berusaha melakukan kontak dengan sel epitel. Selain itu, sebagian besar sel epitel usus bergabung erat kutub apikal mereka dengan struktur yang disebut persimpangan ketat. Persimpangan ini hampir menutup epitel sedemikian rupa sehingga pasif difusi patogen, makromolekul, dan bahkan peptida antar sel terhambat. Sekarang jelas, bagaimanapun, bahwa Persimpangan ketat tidak statis dan dapat terbuka sebagai respons terhadap sinyal sitokin (termasuk IFN dan IL-4) diterima dari sel dalam atau di bawah lapisan epitel.

Selain sel goblet, beberapa jenis usus lainnya sel epitel berkontribusi pada pertahanan bawaan. sel Paneth, yang terletak di bagian bawah kriptus usus, menghasilkan protein seperti defensin anti mikroba, sedangkan sel enteroendokrin mengeluarkan molekul neuroendokrin dengan efek parakrin sel di sekitarnya.

Beberapa molekul ini bersifat konstitutif diekspresikan, sementara yang lain diinduksi oleh infeksi. Enterosit terdiri dari sebagian besar sel epitel usus, fungsi utamanya adalah untuk secara aktif menyerap nutrisi seperti gula, asam amino, peptida, dan protein. Namun, selain fungsi transportasi mereka, beberapa enterosit mengekspresikan TLR. Ketika enterosit ini terpapar patogen atau toksin, mereka mengeluarkan kemokin pro-inflamasi (seperti IL-8), sitokin (seperti IL-1, IL-6, IL-7, IL-11, dan TNF), dan pertumbuhan faktor (seperti SCF dan GM-CSF). Molekul-molekul ini merekrut neutrofil tambahan dan sel mast dari sirkulasi ke daerah sub-epitel dan mempromosikan aktivasi dan diferensiasi leukosit hadir dalam atau dekat lapisan epitelial. Misalnya, telah ditunjukkan bahwa IL-7 dan SCF disekresikan oleh sel epitel usus bekerja sama untuk mengaktifkan subset limfosit intraepitel usus (iIELs) itu co-express IL-7R dan IL-2R. IIEL ini pada gilirannya menghasilkan sitokin dan kemokin yang mendukung aktivasi iIEL mampu memberikan respons adaptif yang lebih kuat. Rendah jumlah sel NK intraepitel yang ada di epitel usus juga dapat diaktifkan oleh sitokin yang diproduksi enterosit, memimpin untuk membunuh sel mukosa yang tidak sehat dengan sifat sitotoksik alami dan/atau ADCC. Sel NKT ditemukan hanya sangat rendah frekuensi pada populasi iIEL.

Populasi iIEL juga mengandung sel Tc dan Th yang langsung diselingi di antara sel epitel usus. Di dalam mouse, ada sekitar $5-10 \times 10^7$ iIELs epitel usus, yang setara dengan jumlah limfosit T konvensional di limpa. Pada manusia, mayoritas dari iIEL adalah sel T CD8 atau CD8, sementara 10-20% adalah sel T CD4. Pada tikus, jumlah dan iIEL yang sama ditemukan di usus kecil, dan banyak iIEL di usus besar mengekspresikan CD4 daripada CD8. Sel-sel ini awalnya dihasilkan di timus tetapi setidaknya beberapa diperkirakan matang secara ekstratimik di kelenjar getah bening mesenterika atau janin hati, atau di cryptopatches usus yang terletak di ujung jauh dari crypts.

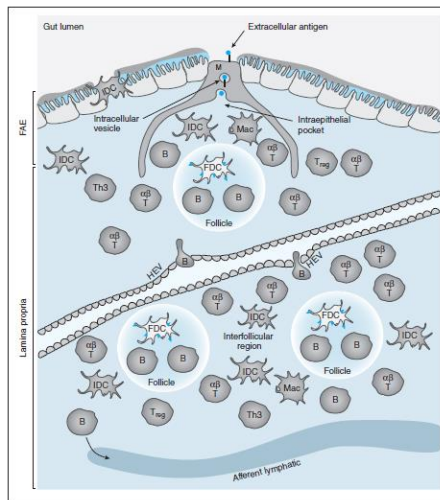
Beberapa ilmuwan telah mengusulkan bahwa fungsi penting iIELs adalah untuk memantau kelompok tertentu sekitar 20-100 sel epitel untuk kehadiran molekul stres endogen atau antigen patogen, dan mengambil langkah awal untuk bertahan mereka. Misalnya, perbaikan dan pertumbuhan jaringan epitel distimulasi oleh faktor-faktor yang disekresikan oleh Th iIELs, dan Tc iIELs menghilangkan sel epitel yang rusak parah. Selain itu, IFN yang disekresikan oleh iIEL yang diaktifkan meningkatkan regulasi ekspresi ICAM-1 pada permukaan apikal sel epitel dan molekul adhesi yang tidak diketahui pada basolateral (non-luminal) permukaan. Neutrofil di jaringan di bawahnya yang mengekspresikan reseptor-lawan yang sesuai ditarik di antara sel-sel epitel dan dipegang pada permukaan apikalnya dalam posisi yang ideal untuk fagositosis penyerang. Studi tentang tikus knockout TCR telah menunjukkan bahwa iIEL juga penting dalam beberapa hal

perkembangan sel B mukosa yang mensekresi IgA, tetapi mekanismenya masih belum jelas. Salah satu kemungkinan adalah bahwa iIELs dapat menyumbangkan sitokin Th2 yang mendukung respon humoral.

b. Lamina propria

Antara permukaan basolateral usus epitel dan lapisan otot di bawahnya adalah ikat longgar jaringan yang disebut lamina propria (lihat Gambar 2). Lamina propria adalah rumah bagi banyak makrofag dan neutrofil dan jumlah sel NKT, sel mast, dan imatur yang lebih rendah DC. Hanya sejumlah kecil sel T konvensional yang ada di sini, dan hampir tidak ada sel NK. Namun, sel T matang (baik CD4 dan CD8) dan sel B hadir secara relatif kelimpahan. Hampir 95% dari limfosit ini memiliki memori fenotipe, dan sekitar 10-15% sel lamina propria B memilikinya berdiferensiasi menjadi sel plasma penghasil Ig. Memang, tentang 80% dari semua sel plasma manusia terletak di usus lamina propria. Pada tikus, lebih dari 95% sel plasma diproduksi IgA, sementara 85–90% sel plasma manusia menghasilkan IgA dan 10–15% menghasilkan IgM atau IgG.

Meskipun limfosit dapat tersebar secara longgar di lamina propria, mereka paling sering diatur dalam folikel usus (Gambar 3). Folikel usus terdiri dari pusat germinal berisi sel B dan FDC diatapi oleh "kubah" yang berisi sekumpulan DC imatur, makrofag, sel T CD4, dan sel B dewasa. Sel T yang mengelilingi folikel usus adalah sel dewasa, yang sepertiganya adalah sel Tc CD8 dan dua pertiganya adalah sel Th CD4. Folikel usus dapat terjadi secara tunggal, seperti yang dapat ditemukan tersebar di sepanjang usus, atau dalam kelompok. Sekitar 30.000 folikel tunggal pantau lapisan usus, sementara PP biasanya mengandung 30–40 folik. Rata-rata manusia dewasa memiliki sekitar 200 PP. Di mana folikel dikelompokkan, mereka dipisahkan satu sama lain oleh daerah interfollicular yang mengandung konsentrasi tinggi sel T dewasa yang mengelilingi venula endotel tinggi (HEVs). Pembaca akan ingat bahwa HEV adalah situs ekstravasasi limfosit melalui mana sel B dan T naif berpindah dari darah ke sel sekunder jaringan limfoid.



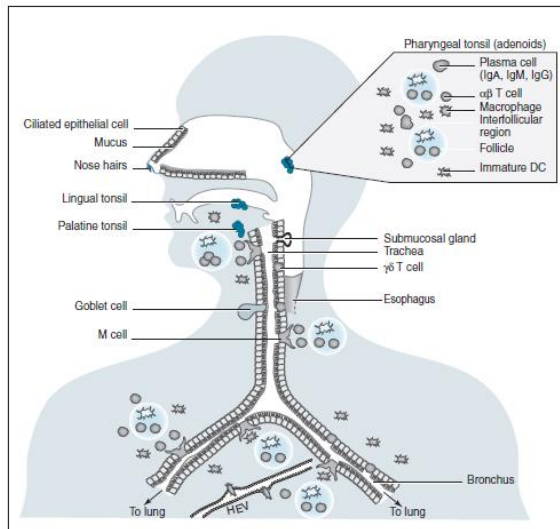
Gambar 11.3. Struktur FAE dan Intestinal Follicles

Seperti disebutkan sebelumnya, tidak seperti sel B yang diaktifkan di limpa atau kelenjar getah bening, sel B yang diaktifkan secara mukosa (seperti yang ada di PP) biasanya tidak membedakan dalam induktif lokasi. Sebaliknya, sel B yang teraktivasi keluar dari situs induktif melalui saluran limfatik lokal, melewati getah bening yang mengalir node tanpa dirangsang lebih lanjut, dan akhirnya masuk darah. Sel B kemudian menggunakan reseptor homing khusus untuk ekstravasasi melalui endotelium di situs efektor di keduanya jaringan mukosa lokal dan jauh dan berbagai kelenjar eksokrin (sampai nanti). Baru setelah mereka mencapai situs efektor sel B yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi plasma penghasil antibodi sel. Dalam kasus usus, situs efektor umumnya area lamina propria yang tidak mengandung PP atau tunggal folikel.

B. BALT/NALT

1. Komponen Balt/Nalt

Komponen sistem mukosa mamalia saluran pernapasan termasuk epitel saluran napas yang melapisi nasofaring; trakea dan paru-paru; amandel dan kelenjar gondok; dan folikel serta kumpulan sel limfosit yang menyebar di bawah epitel saluran napas (Gambar 4). Studi awal menetapkan BALT sebagai hal yang vital untuk pertahanan jalan napas pada kelinci, tetapi pekerjaan yang lebih baru telah menunjukkan hal itu NALT lebih penting pada tikus dan manusia. Penting BALT hadir di paru-paru anak-anak dan remaja, tetapi pada orang dewasa, BALT biasanya terdeteksi hanya setelah induksi oleh serangan patogen atau inhalasi racun. Temuan serupa telah dicatat pada tikus dan babi.



Gambar 11.4. Struktur BALT/NALT

Bagaimana imunitas mukosa bekerja dalam sistem pernapasan tidak dipahami dengan baik seperti bagaimana ia beroperasi di usus. Menyukai usus, mukosa saluran pernapasan mewakili besar luas permukaan, paru-paru saja sekitar 100 m². Namun, tergantung lokasinya, epitel saluran pernafasan lapisan berbeda dalam struktur. Beberapa daerah, seperti bagian dari bronkiolus, ditutupi oleh satu lapisan sel epitel seperti yang terjadi di usus. Daerah lain, seperti jenis tertentu amandel, ditutupi dalam beberapa lapisan epitel dalam susunan yang dikenal sebagai "epitel bertingkat." Sel saluran napas epitel di nasofaring adalah yang pertama bertemu zat yang meragukan dalam 10.000 liter udara yang dihirup setiap hari, termasuk bakteri dan virus serta agen perusak seperti polusi udara dan asap rokok. Baris pertama dari pertahanan bersifat fisik: fungsi penghalang dari bulu hidung, itu fungsi perangkap lendir yang melapisi sel-sel epitel, yaitu gerakan menyapu silia pada sel epitel pernapasan, dan batuk di tenggorokan. Semua mekanisme ini berfungsi untuk membersihkan lendir dan mengeluarkan partikel asing. Garis pertahanan kedua adalah biokimia. Seperti yang terjadi di usus, IgA sekretori adalah imunoglobulin terpenting untuk pertahanan permukaan saluran pernapasan dan hadir dalam sekresi lendir yang menutupi epitel saluran napas. Laktoferin, lisozim, defensin, peptida anionik, dan juga fosfolipase yang disekresikan mengerahkan efek anti-mikroba. Protein surfaktan A dan D diproduksi oleh alveoli mengikat bakteri dan jamur dalam hal ini lokasi, meningkatkan penghapusan oleh fagosit. Aktivitas dari protein anti-mikroba yang ada dalam lendir dapat terpengaruh oleh lingkungan mikro ionik. Misalnya *in vitro*, tinggi konsentrasi garam dapat mengurangi potensi banyak dari ini protein. Efek ini mungkin paralel dengan situasi pada pasien cystic fibrosis, di mana perdagangan ion yang diubah mengarah

ke lebih tinggi Konsentrasi NaCl dalam mukus bersamaan dengan peningkatan kejadian infeksi saluran napas.

Pertahanan lebih lanjut dari jalan napas bergantung pada sekresi oleh sel epitel sitokin pro-inflamasi (IL-1, TNF, dan IL-6), faktor pertumbuhan (G-CSF dan GM-CSF), dan kemokin (IL-8 dan eotaxin) yang memanggil sel-sel dari respon bawaan (terutama neutrofil dan eosinofil) ke tempat serangan. Sel epitel saluran napas juga merupakan sumber konstitutif yang penting sitokin yang diproduksi oleh sel T hanya setelah pengaktifan. Sebagian besar sel epitel saluran napas dapat mensekresikan IL-2, dan sel epitel bronkial dan bronkiolar adalah sumber penting dari TGF, IL-6, dan IL-10. sel epitel bronkial dan hidung juga menghasilkan IL-5, yang diperlukan untuk diferensiasi lengkap sel plasma penghasil IgA. Konsisten dengan pengamatan ini, mukosa hidung manusia diobati dengan IL-5 menghasilkan sekret hidung dengan peningkatan konsentrasi sekretori IgA.

Amandel adalah situs induktif yang paling penting pada manusia NALT, meskipun kelenjar ludah juga memberikan kontribusi. Ada lima amandel yang membentuk struktur nasofaring disebut cincin Waldeyer. Amandel nasofaring (umumnya disebut sebagai kelenjar gondok, meskipun ini adalah struktur tunggal). ditemukan di atap nasofaring, sedangkan dua tonsil lingual terletak di bagian belakang lidah. Dua amandel palatina terletak di sisi belakang mulut. Secara umum, amandel terdiri dari jaringan sel retikuler yang mendukung tipikal folikel limfoid dan jaringan interfollicular. Folikel berisi pusat germinal menonjol yang menampilkan FDC untuk presentasi antigen ke sel B. Sementara sekitar 50% sel tonsil adalah sel B, jaringan interfollicular mengandung sejumlah besar sel T dan APC profesional seperti makrofag dan belum dewasa DC. Berbeda dengan situs induktif GALT, amandel tampaknya berfungsi sebagai situs induktif dan efektor. Konsentrasi tinggi sel plasma dewasa penuh yang mengekspresikan IgG dan juga IgM dan IgA dapat ditemukan di amandel.

Area lain dari jalan napas dilindungi oleh struktur limfoid yang mirip dengan yang ditemukan di usus. Di bawah jalan napas epitel di lamina propria bronkus muda manusia, kelompok folikel mukosa mirip dengan PPs ditemukan, lengkap dengan pusat germinal yang mengandung sel B diapit oleh HEV. Sebuah kubah berisi sel T CD4 dan CD8 antara epitel dan setiap folikel. Tidak ada pembuluh limfatik aferen di paru-paru, sehingga terjadi ekstrasvasasi melalui HEV di wilayah interfollicular adalah satu-satunya rute dimana limfosit dapat mengakses struktur ini. Dalam BALT, limfatik aferen terjadi di dekat folikel sehingga limfosit yang teraktivasi dapat bermigrasi ke bronkus yang mengering. kelenjar getah bening. Sel plasma yang mensekresi IgA kembali ke jalan napas epitel di situs efektor dan bahkan dapat menyusup ke dalamnya.

a. Antigen Sampling

Beberapa ilmuwan berspekulasi bahwa pengambilan antigen melalui udara umumnya lebih mudah daripada di GALT, karena saluran pernapasan tidak memiliki enzim degradatif yang keras dan pH usus yang rendah. Tidak mengherankan, pengambilan sampel antigen masuk BALT/NALT juga dipengaruhi oleh struktur epitel lapisan. Pada lapisan epitel tunggal saluran pernapasan, antigen pengambilan sampel dapat dilakukan oleh sel M, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya untuk usus. Memang, rute utama influenza virus ke NALT dianggap melalui sel M. Di dalam daerah jalan napas yang ditutupi oleh epitel bertingkat, antigen disampaikan ke situs induktif oleh DC motil. Menanggapi sebuah antigen inhalasi, DC dengan cepat direkrut dalam konsentrasi tinggi ke epitel saluran napas. DC kemudian dapat bergerak melalui epitel ke permukaan luminal untuk memperoleh antigen inhalasi dan mulai pematangan. Yang aktif, dewasa DC yang mengandung antigen kembali ke limfoid difus yang mendasarinya jaringan di lamina propria atau bermigrasi ke tempat yang lebih jauh menguras kelenjar getah bening. DC ini kemudian berfungsi sebagai prinsipal sel yang mensuplai antigen untuk dikenali oleh penghuni sel T dan B di lokasi-lokasi ini. Diperkirakan karena pengambilan sampel antigen DC muncul di permukaan luminal hanya untuk interval singkat (tidak seperti sel M yang terfiksasi membran), umumnya tidak menawarkan sarana akses patogen.

Adenoid dan tonsil lingual juga tercakup dalam epitel bertingkat dan bergantung pada DC motil untuk pengambilan sampel antigen. DC bergerak keluar dari tonsil melalui epitel lokal untuk memperoleh antigen, dan kemudian kembali ke daerah interfollicular untuk menyajikan antigen ke sel T penduduk. Sebaliknya, amandel palatine ditutupi oleh satu lapisan epitel. Luas permukaan tonsil palatine meningkat dengan adanya hingga 20 crypts, beberapa di antaranya tampaknya mengandung sel M.

Terakhir, beberapa sel epitel saluran napas mengekspresikan molekul MHC kelas II dan B7, menyiratkan bahwa mereka dapat melakukan presentasi antigen terbatas. Telah ditunjukkan bahwa sel epitel bronkial dan hidung manusia yang secara konstitutif mengekspresikan MHC kelas II dapat merangsang proliferasi sel T secara *in vitro*.

C. RESPON IMUN PADA MINOR MALT

1. MALT pada saluran urogenital

Respon imun pada saluran urogenital kurang dipelajari dengan baik daripada yang ada di MALT lainnya. Vagina berbeda dengan GALT dan BALT/NALT karena tidak memiliki limfoid yang terorganisir struktur hadir di situs induktif MALT. DC intraepitel dan makrofag hadir di daerah serviks dan epitel vagina, tetapi tidak ada

sel M atau folikel limfoid telah terdeteksi di saluran genital murine. Secara umum, pengantar antigen ke dalam vagina tidak mempromosikan mukosa maupun respons imun sistemik, artinya vagina tidak a situs induktif klasik. Kurangnya responsivitas ini diinginkan secara evolusioner karena respons imun terhadap sperma yang masuk dapat menghalangi reproduksi. Respon IgA mukosa pada vagina murine dapat diinduksi dengan imunisasi melalui rute intranasal, intragastrik, atau bahkan intramuskular, memungkinkan perlindungan dari serangan patogen dengan prinsip CMIS. IgA sekretorik yang dominan (tetapi juga beberapa IgG) dapat ditemukan dalam cairan vagina, mengkonfirmasi bahwa vagina adalah efektor lokasi. Situasi ini diperumit oleh fakta bahwa penyajian antigen dan produksi IgA sekretorik dalam vagina diatur oleh hormon siklus estrus. Ekspresi kelas MHC II pada berbagai jenis sel pada saluran reproduksi wanita meningkat oleh estradiol, dan terdapat sel T intraepitel dalam jumlah terbesar mereka ketika tingkat estradiol berada pada mereka paling tinggi. Estradiol juga meningkatkan produksi IFN dan IL-6 oleh sel non-limfoid rahim. Tingkat intrauterin IL-6 mempengaruhi presentasi antigen dan konsentrasi IgA sekretorik dalam sekret uterus. Sebaliknya, progesteron menekan presentasi gen, menurunkan respons imun pada saat masuk siklus estrus saat vagina paling reseptif terhadap sperma.

Berbeda dengan kelangkaan komponen imunologi di vagina, uretra penis mengandung populasi yang substansial leukosit dan karena itu dapat berfungsi sebagai situs induktif. Sel-sel epitel yang melapisi uretra menghasilkan komponen sekretorik, dan lamina propria yang mendasari mukosa uretra. mengandung banyak sel plasma yang mensekresi IgM dan IgA. Sebagai akibat, konsentrasi tinggi sekretori IgA dan sekretori IgM dapat ditemukan dalam sekresi yang melapisi permukaan uretra mukosa. Sel plasma penghasil IgG juga dapat ditemukan di lamina propria. DC intraepitel berada di mukosa ujung distal uretra, sedangkan makrofag mendominasi di epitel dan lamina propria dari panjang uretra. Populasi besar sel T memori CD4 dan CD8 hadir di lamina propria dan epitel di seluruh uretra. Sel T ini ditandai dengan ekspresi memori marker CD45RO dan 4 7 integrin homing receptor spesifik untuk jaringan mukosa. Sangat sedikit sel T atau sel NK yang berada pada mukosa uretra. Pada laki-laki manusia, 10 kali lipat meningkat Antibodi IgA dan IgG spesifik dalam urin dapat diinduksi oleh protokol imunisasi intranasal atau oral, menunjukkan bahwa CMIS juga bekerja melindungi saluran urogenital pria.

2. MALT pada telinga

Rongga telinga tengah dilapisi dengan lapisan tipis yang menutupi lendir melapisi epitel mukosa yang terdiri dari beberapa jenis sel epitel sekretori, bersilia,

dan tidak bersilia. Lendir terus-menerus disampaikan menuju tabung Eustachius dan nasofaring dengan pemukulan silia pada sel epitel bersilia. Ini tindakan membantu menjaga rongga telinga tengah tetap steril karena air pasang bakteri mencoba untuk mengakses telinga tengah dari nasofaring terus-menerus tersapu ke belakang. Molekul anti-bakteri hadir dalam lendir juga mengambil korbannya. Relatif sedikit patogen mengakses telinga tengah dari luar melalui saluran pendengaran, dan mereka yang mencoba itu biasanya digagalkan oleh lapisan keratin keras dari epitel skuamosa yang menutupi sisi "ekstern" membran timpani. Ada sangat sedikit struktur atau sel limfoid yang terorganisir rongga telinga tengah yang normal dan sehat, artinya bukan an situs inductif. Namun, saat terjadi infeksi, lubang tersebut mengambilnya pada munculnya situs efektor mukosa, lengkap dengan sintesis komponen sekretori dan produksi IgA sekretori lokal. IgA sekretori spesifik-antigen, antibodi dari Ig lain isotype, dan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF dapat dideteksi pada cairan telinga tengah pasien yang terinfeksi, dan makrofag, neutrofil, dan himpunan bagian sel T menjadi berasosiasi dengan epitel mukosa. Konsisten dengan fungsinya rongga telinga sebagai tempat efektor, imunisasi dengan virus hidup di saluran pernapasan atau usus mengarah melalui CMIS ke sintesis antibodi spesifik virus di cairan telinga tengah. Reseptor homing yang memandu limfosit secara khusus ke telinga tengah belum dapat diidentifikasi. Lebih mungkin efektor itu sel yang dihasilkan di situs inductif GALT atau BALT adalah homing ke CAM yang diekspresikan sebagai akibat peradangan pada telinga tengah yang terinfeksi. Misalnya, telah ditunjukkan bahwa limfosit dari PPs dapat menempel pada mukosa yang meradang telinga tengah, tetapi tidak pada mukosa telinga tengah yang sehat.

3. MALT pada mata

Konjungtiva dan permukaan okular anterior mata adalah jaringan mukosa, dan dengan demikian secara fisik struktur halus mudah rusak oleh respon imun yang tidak tepat. Setiap kerusakan struktur ini mungkin cukup untuk mendistorsi visual aksis dan menyebabkan kebutaan. Evolusi dengan demikian telah memastikan bahwa mata adalah situs kekebalan-istimewa di mana respon imun dikontrol dengan ketat. Sel dan makromolekul tidak bisa mudah melewati dinding pembuluh darah mikro yang memasok mata, dan mata tidak terhubung ke saluran getah bening simpul. Sebaliknya, kemurnian darah mengalir melalui mata dipastikan dengan melewati limpa. Antigen yang melakukan akses mata ditangkap oleh APC intraokular (termasuk khusus himpunan bagian dari DC) yang bermigrasi dari struktur interior mata, melalui jalinan trabekula ke dalam darah, dan kemudian ke limpa, di mana presentasi ke limfosit terjadi. Sel T efektor kemudian kembali ke mata, tempat mereka bermediasi respon imun adaptif non inflamasi. Untuk

meminimalkan kerusakan pada jaringan mata yang sensitif, sel T efektor ini biasanya tipe Th2. TGF 2, diproduksi dalam konsentrasi tinggi di aqueous humor mata, diduga memberikan sifat khas APC intraokular yang mempromosikan Th2 pengembangan ketika APC melakukan kontak dengan sel Th.



PERANAN SISTEM IMUN DALAM KESEHATAN DAN PENYAKIT

A. PENGANTAR

Sistem imun atau sistem kekebalan adalah alat tubuh untuk mencegah infeksi. Jaringan sel, organ, protein, beserta jaringan-jaringan lain memungkinkan mempertahankan tubuh dari bakteri, virus, parasit (Thompson, 2015). Sistem imun/kekebalan akan mencatat setiap mikroba yang dihancurkan yang dikenal sebagai sel memori jenis sel darah putih (limfosit B dan limfosit T). Beberapa infeksi, seperti flu dan *common cold*, harus dilawan berkali-kali karena begitu banyak virus atau jenis virus yang berbeda dari jenis virus yang sama dapat menyebabkan penyakit ini. Terkena pilek atau flu dari satu virus tidak memberi Anda kekebalan terhadap yang lain. Bagian dari sistem imun berupa sel darah putih, antibodi, sistem limfatik, sumsum tulang, timus (Victoria, n.d.).

B. CARA KERJA SISTEM IMUN

Dalam melawan infeksi, sistem kekebalan tubuh harus mampu mengidentifikasi patogen. Patogen mempunyai molekul yang disebut antigen pada permukaannya (Thompson, 2015). Sistem imun/sistem kekebalan melibatkan banyak bagian tubuh. Setiap bagian berperan dalam mengenali mikroba asing, berkomunikasi dengan bagian tubuh lain dan bekerja melawan infeksi. Bagian dalam sistem imun berupa:

1. Kulit merupakan garis pertahanan pertama.
2. Sumsum tulang membantu menghasilkan sel imun.
3. Kelenjar timus merupakan kelenjar di dada bagian atas tempat beberapa sel imun matang.
4. Sistem limfatik merupakan jaringan pembuluh kecil yang memungkinkan sel-sel imun melakukan perjalanan antara jaringan dan aliran darah. Sistem limfatik mengandung limfosit (sel darah putih; kebanyakan sel T dan sel B), yang

mencoba mengenali bakteri, virus, atau zat asing lainnya di dalam tubuh dan melawannya. Mereka dibawa dalam cairan susu yang disebut getah bening.

5. Kelenjar getah bening berupa benjolan kecil di selangkangan, ketiak, sekitar leher dan di tempat lain yang membantu sistem limfatik untuk berkomunikasi. Penderita bisa mengalami kebengkakan saat tubuh membutuhkan lebih respon imun.
6. Limpa merupakan organ di bawah tulang rusuk yang terletak di sebelah kiri yang memproses informasi dari darah.
7. Selaput lendir, berupa lapisan bagian dalam mulut.

C. BAGAIMANA SISTEM IMUN BISA SALAH?

Overaktivitas sistem imun tubuh berkaitan dengan gangguan seperti alergi dan penyakit autoimun. Alergi melibatkan respon imun terhadap sesuatu yang dianggap tidak berbahaya, seperti serbuk sari atau makanan tertentu. Penyakit autoimun seperti *multiple sclerosis* dan *rheumatoid arthritis*, terjadi ketika sistem imun tubuh menyerang komponen normal tubuh.

D. IMUNODEFISIENSI

Kurang aktifnya sistem imun, atau defisiensi imun dapat meningkatkan resiko infeksi. Penderita yang terlahir dengan defisiensi imun (dikenal sebagai imunodefisiensi primer), atau penderita yang mendapatkannya dari perawatan medis/penyakit lain (dikenal sebagai imunodefisiensi sekunder)(“FAQs-Immune Deficiencies Foundation Australia,” 2020).

E. IMUNODEFISIENSI PRIMER

Imunodefisiensi primer adalah gangguan di mana respon imun melemah atau tidak ada sama sekali. Hal ini mengakibatkan seseorang yang mengalami imunodefisiensi primer rentan terhadap infeksi yang serius dan berulang. Imunodefisiensi primer dapat terjadi pada berbagai tahap dalam pengembangan sistem kekebalan tubuh, mulai dari tahap produksi sel-sel kekebalan di sumsum tulang hingga tahap pengaktifan sel-sel kekebalan dalam respon terhadap patogen (Modell et al., 2016).

Imunodefisiensi primer dapat diturunkan dari orang tua ke anak, dan biasanya muncul pada awal kehidupan. Beberapa jenis imunodefisiensi primer termasuk defisiensi immunoglobulin, defisiensi sel T, dan defisiensi sel fagositik. Gejala imunodefisiensi primer dapat bervariasi tergantung pada jenisnya. Namun, gejala yang umum meliputi infeksi sering dan berulang, kesulitan dalam menyembuhkan infeksi, pertumbuhan terhambat, dan reaksi alergi yang parah. Penanganan

imunodefisiensi primer meliputi pemberian immunoglobulin atau transplantasi sumsum tulang (Picard et al., 2015).

F. IMUNODEFISIENSI SEKUNDER

Imunodefisiensi sekunder adalah kondisi ketika sistem kekebalan/imun tubuh seseorang melemah karena pengaruh faktor eksternal, seperti infeksi, penggunaan obat-obatan tertentu, radiasi, atau penyakit tertentu seperti HIV/AIDS, kanker, atau diabetes (Tuano et al., 2021).

Dalam imunodefisiensi sekunder, kelemahan sistem imun tubuh bukanlah kondisi bawaan, melainkan berkembang selama hidup seseorang. Kondisi ini dapat mempengaruhi kemampuan tubuh untuk melawan infeksi dan penyakit, sehingga orang yang mengalami imunodefisiensi sekunder lebih rentan terhadap infeksi dan penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit (Abolhassani et al., 2020).

Pengobatan imunodefisiensi sekunder bergantung pada penyebab yang mendasarinya. Pengobatan mungkin melibatkan pengobatan infeksi yang mendasar, penghentian penggunaan obat-obatan tertentu, terapi radiasi, atau pengobatan kondisi yang mendasarinya. Selain itu, vaksinasi juga dapat membantu memperkuat sistem kekebalan tubuh pada orang yang mengalami imunodefisiensi sekunder (Rezaei et al., 2011).

G. PENYAKIT AUTOIMUN

Terjadinya penyakit autoimun berkaitan dengan gangguan fungsi sistem imun tubuh. Normalnya, sistem imun tubuh

Penyebab terjadinya penyakit autoimun belum sepenuhnya dipahami, namun ada beberapa faktor yang diduga memainkan peran penting dalam memicu terjadinya penyakit ini. Berikut ini adalah beberapa faktor yang diduga dapat memicu terjadinya penyakit autoimun (Elkhalifa et al., 2018):

1. Faktor genetik: Penyakit autoimun dapat terjadi karena adanya faktor genetik, yaitu kelainan pada gen yang mengatur fungsi sistem kekebalan tubuh. Jika seseorang memiliki riwayat keluarga yang menderita penyakit autoimun, maka resiko untuk terkena penyakit tersebut akan lebih tinggi.
2. Faktor lingkungan: Beberapa faktor lingkungan juga dapat memicu terjadinya penyakit autoimun. Faktor lingkungan ini meliputi infeksi virus, bakteri atau jamur, paparan zat kimia, radiasi, dan gigitan serangga tertentu. Paparan beberapa jenis obat-obatan dan vaksin juga telah dikaitkan dengan resiko penyakit autoimun.
3. Faktor hormon: Hormon juga dapat memainkan peran penting dalam terjadinya penyakit autoimun. Contohnya adalah penyakit lupus eritematosus sistemik

(SLE) yang lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan pria, hal ini diduga karena hormone estrogen yang mempengaruhi fungsi sistem kekebalan tubuh.

4. Faktor kekebalan tubuh: Sistem kekebalan tubuh yang terganggu juga dapat memicu terjadinya penyakit autoimun. Misalnya kelainan pada sel-sel kekebalan tubuh, seperti sel T dan sel B, dapat menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang jaringan tubuh sendiri.

H. PATOFISIOLOGI PENYAKIT AUTOIMUN

Normalnya, sistem kekebalan tubuh melindungi tubuh dari benda asing seperti virus, bakteri, dan sel tumor dengan menyerang dan menghancurkan mereka. Namun, pada penyakit autoimun, sistem kekebalan tubuh malah menyerang dan merusak jaringan tubuh sendiri.

Proses patofisiologi penyakit autoimun melibatkan beberapa mekanisme, seperti (Rosenblum et al., 2015):

1. Produksi antibodi: sel B yang teraktivasi dalam sistem kekebalan tubuh memproduksi antibodi yang menyerang jaringan tubuh sendiri. Antibodi ini terbentuk karena adanya kerusakan pada sel-sel T pengatur kekebalan tubuh atau karena infeksi atau rangsangan dari luar tubuh.
2. Aktivasi sel T: Sel T yang teraktivasi dapat menyerang sel tubuh normal, terutama pada organ tubuh tertentu. Sel T juga dapat merangsang produksi antibody oleh sel B.
3. Gangguan sel dendritik: Sel dendritik yang bertugas untuk mempresentasikan antigen pada sel T untuk mengaktifkan sistem kekebalan tubuh, dapat terganggu fungsinya. Hal ini dapat menyebabkan sel T menjadi teraktivasi secara tidak normal dan menyerang jaringan tubuh sendiri.
4. Faktor genetik: Faktor genetik juga dapat memainkan peran dalam patofisiologi penyakit autoimun. Beberapa penyakit autoimun, seperti lupus dan rheumatoid arthritis, memiliki riwayat keluarga yang tinggi, menunjukkan adanya faktor genetik yang mempengaruhi kepekaan sistem kekebalan tubuh.

Penyakit autoimun dapat menyerang berbagai organ dan jaringan tubuh, seperti sendi, kulit, ginjal, paru-paru, dan sistem saraf. Gangguan fungsi sistem kekebalan tubuh yang terjadi pada penyakit autoimun dapat menyebabkan inflamasi, kerusakan jaringan, dan gangguan fungsi organ yang terkena. Hal ini dapat menyebabkan berbagai gejala, seperti nyeri sendi, ruam kulit, kelelahan, penurunan berat badan, dan gangguan sistem saraf (Jose et al., 2014).

Pengobatan penyakit autoimun dilakukan dengan cara menekan atau menghambat aktivitas sistem kekebalan tubuh yang terlalu aktif. Pengobatan ini dilakukan dengan menggunakan obat-obatan immunosupresif, seperti kortikosteroid,

metotreksat, atau biologis. Namun, pengobatan harus dilakukan dengan hati-hati, karena menekan sistem kekebalan tubuh juga dapat meningkatkan resiko infeksi dan komplikasi lainnya (Vojdani et al., 2022).

I. CARA KERJA SISTEM IMUN PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

Pada penyakit diabetes melitus tipe 2, sistem imun tubuh juga berperan dalam perkembangan penyakit, meskipun tidak sekuat pada diabetes melitus tipe 1. Pada diabetes melitus tipe 2, tubuh masih dapat memproduksi insulin, namun sel-sel tubuh menjadi resisten atau tidak responsif terhadap insulin. Akibatnya, glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dengan baik dan menumpuk di dalam darah, menyebabkan hiperglikemia.

Pada diabetes melitus tipe 2, sistem imun tubuh juga dapat memainkan peran dalam perkembangan resistensi insulin. Sel-sel sistem kekebalan tubuh, seperti makrofag dan sel T, dapat mengeluarkan protein yang disebut dengan sitokin, yang merusak kemampuan insulin untuk mengikat reseptor pada sel tubuh. Hal ini mengurangi kemampuan insulin untuk mengatur kadar gula darah dengan efektif (Tsalamandris et al., 2019).

Selain itu, sistem imun juga dapat mempengaruhi kerja sel-sel beta di pankreas. Ketika tubuh terus menerus memproduksi insulin untuk mengatasi kadar gula darah yang tinggi, sel-sel beta menjadi lelah dan akhirnya dapat menjadi rusak dan mati. Proses ini disebut sebagai “teknis kelelahan” pada sel-sel beta, dan dapat disebabkan oleh peradangan yang terjadi pada jaringan pankreas (Reddy et al., 2019).

Oleh karena itu, pengobatan diabetes melitus tipe 2 seringkali melibatkan pengendalian kadar gula darah dengan pola makan dan aktivitas fisik yang sehat, serta obat-obatan yang dapat membantu meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin atau merangsang produksi insulin di pancreas. Beberapa obat-obatan, seperti metformin dan pioglitazone, bekerja dengan menekan respons sistem kekebalan tubuh untuk mengurangi peradangan yang merusak sel beta di pancreas (van den Brink et al., 2019).

Penting untuk diingat bahwa diabetes melitus tipe 2 juga dapat disebabkan oleh faktor resiko lain, seperti pola makan yang tidak sehat, kelebihan berat badan, dan kurangnya aktivitas fisik. Oleh karena itu, menjaga gaya hidup sehat dan mengelola faktor resiko dapat membantu mencegah atau mengurangi resiko terkena diabetes melitus tipe 2.

J. CARA KERJA SISTEM IMUN PADA DIABETES MELITUS TIPE 1

Pada penyakit diabetes melitus tipe 1, sistem imun tubuh menyerang dan merusak sel beta di pancreas yang memproduksi insulin. Ini disebut sebagai reaksi autoimun, yang mengakibatkan produksi insulin menjadi terganggu dan berkurang.

Tanpa insulin yang cukup, glukosa dari makanan tidak dapat memasuki sel tubuh dengan efisien, sehingga terakumulasi dalam darah dan menyebabkan kenaikan kadar gula darah. Kondisi ini disebut sebagai hiperglikemia, yang jika dibiarkan dapat mengakibatkan komplikasi serius seperti kerusakan organ dan saraf (Atkinson et al., 2014).

Pada awalnya, sel-sel beta yang rusak masih dapat memproduksi insulin, meskipun dalam jumlah yang berkurang. Namun, seiring berjalannya waktu, sel-sel beta akan semakin rusak dan berhenti memproduksi insulin sama sekali. Kondisi ini menyebabkan diabetes melitus tipe 1 terjadi pada anak-anak dan dewasa muda.

Sistem imun pada penyakit diabetes melitus tipe 1 bekerja secara tidak normal. Seharusnya, sistem imun melindungi tubuh dari infeksi dan penyakit dengan mengenali benda asing, seperti bakteri dan virus, dan menyerangnya. Namun, pada penyakit ini, sistem imun menyerang sel-sel beta dalam pancreas karena menganggapnya sebagai benda asing yang mengancam tubuh (Atkinson, 2012).

Ketika sel-sel beta rusak, tubuh tidak lagi dapat memproduksi insulin dengan cukup. Hal ini mengakibatkan kadar gula darah naik dan menyebabkan gejala diabetes, seperti rasa haus yang berlebihan, buang air kecil yang sering, penurunan berat badan yang tidak diinginkan, kelelahan, dan masalah penglihatan (Zajec et al., 2022).

Oleh karena itu, pengobatan untuk diabetes melitus tipe 1 melibatkan penggantian insulin dengan injeksi atau pompa insulin untuk membantu memperbaiki pengaturan gula darah pada tubuh. Selain itu, penderita juga harus menjaga pola makan dan aktivitas fisik yang sehat, serta mengukur kadar gula darah secara teratur untuk menghindari komplikasi yang serius.

K. PENUTUP

Sistem imun merupakan sistem pertahanan tubuh yang berperan penting dalam menjaga kesehatan. Sistem ini mampu mengidentifikasi dan melawan berbagai macam patogen, seperti bakteri, virus, dan jamur, serta sel-sel abnormal dalam tubuh. Dalam melaksanakan tugasnya, sistem imun memproduksi senyawa-senyawa seperti antibody, sel T, dan sel B yang dapat mengenali dan menghancurkan agen-agen patogen. Ketika sistem imun berfungsi dengan baik, tubuh akan memiliki kemampuan untuk melawan infeksi dan penyakit dengan efektif. Namun, jika sistem imun melemah, maka tubuh menjadi lebih rentan terhadap infeksi, bahkan oleh patogen yang sebelumnya sudah dikenali oleh sistem

imun. Oleh karena itu, menjaga kesehatan sistem imun sangat penting untuk meminimalkan resiko terkena penyakit.

Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kesehatan sistem imun meliputi pola makan yang sehat, istirahat yang cukup, olahraga secara teratur, menghindari stress yang berlebihan, dan vaksinasi. Selain itu, beberapa kondisi medis tertentu juga dapat mempengaruhi kesehatan sistem imun, seperti infeksi HIV/AIDS, kanker, dan penyakit autoimun.



REAKSI HIPERSENSITIVITAS DAN AUTOIMUN

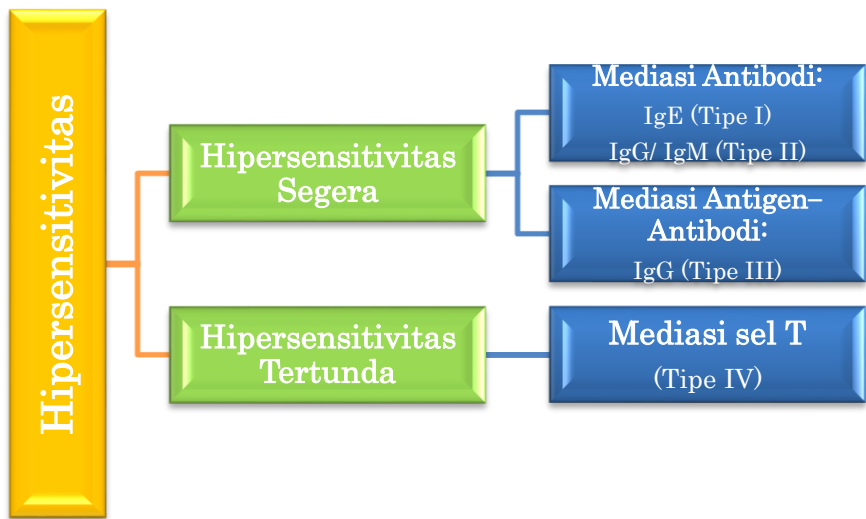
A. PENDAHULUAN

Respon imun merupakan mesin penggerak beberapa molekul mediator untuk mengeliminasi antigen melalui berbagai mekanisme. Secara umum, molekul mediator menginduksi respon inflamasi lokal yang mengeliminasi antigen tanpa merusak jaringan inang secara ekstensif. Dalam keadaan tertentu, respon inflamasi ini dapat mengakibatkan kerusakan jaringan yang signifikan bahkan kematian. Respon imun yang demikian dikenal sebagai reaksi hipersensitivitas atau alergi. Hipersensitivitas dapat diartikan sebagai respon imun yang tidak tepat terhadap antigen baik melalui respon humoral maupun seluler.

Reaksi hipersensitivitas telah diakui pada awal abad ke-20. Dua ilmuwan Prancis, Paul Portier dan Charles Richet merupakan orang pertama yang mendeskripsikan hipersensitivitas. Pada awal abad ke-20, kedua ilmuwan tersebut melakukan studi tentang tanggapan orang-orang yang mandi di Mediterania terhadap sengatan ubur-ubur, *Physalia physalis*. Zat beracun dalam sengatan itu adalah protein kecil dan memunculkan respon antibodi yang dapat menetralkan toksin dapat berfungsi untuk melindungi inang.

Selanjutnya, mereka menyuntikkan toksin dosis rendah pada anjing untuk mendapatkan respon kekebalan yang diikuti dengan suntikan penguat beberapa minggu kemudian. Akan tetapi, anjing malang itu segera merespon suntikan kedua dengan muntah, diare, asfiksia, dan kematian. Richet menciptakan istilah **anafilaksis**, yang berasal dari bahasa Yunani dan memiliki arti **melawan perlindungan**. Istilah tersebut sering digunakan untuk menggambarkan reaksi sistem kekebalan yang berlebihan ini dari reaksi hipersensitivitas.

Seiring berjalannya waktu, ahli imunologi telah mempelajari beberapa jenis reaksi hipersensitivitas. Reaksi hipersensitivitas segera (*immediate hypersensitivity, IH*) dihasilkan langsung dari reaksi antigen–antibodi yang terjadi dalam periode waktu yang sangat singkat pasca rangsangan kekebalan. Jenis lain dari reaksi hipersensitivitas yang disebabkan oleh reaksi sel T dan membutuhkan waktu berjam – jam pasca rangsangan kekebalan disebut sebagai reaksi hipersensitivitas tertunda (*delayed type hypersensitivity, DTH*).

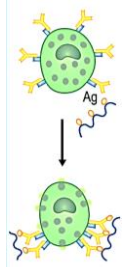

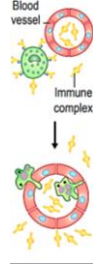
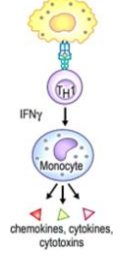
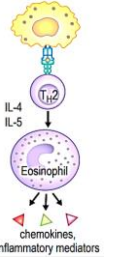
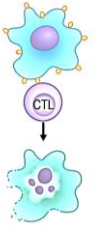
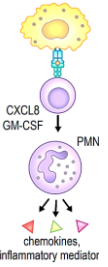


Gambar 13.1 Klasifikasi tipe hipersensitivitas

Dua ahli imunologi, PGH Gell dan RRA Coombs mengusulkan skema klasifikasi untuk membedakan tipe reaksi hipersensitivitas. Secara umum, reaksi hipersensitivitas terbagi menjadi empat, yaitu hipersensitivitas tipe I, II, dan III yang termasuk hipersensitivitas segera serta tipe IV yang merupakan hipersensitivitas tertunda. Reaksi hipersensitivitas tipe I dimediasi oleh antibodi IgE, dan mencakup alergen pernapasan, antara lain serbuk sari dan tungau debu. Reaksi hipersensitivitas tipe II dihasilkan dari pengikatan IgG atau IgM pada permukaan sel inang, dan dihancurkan melalui mekanisme sistem komplemen

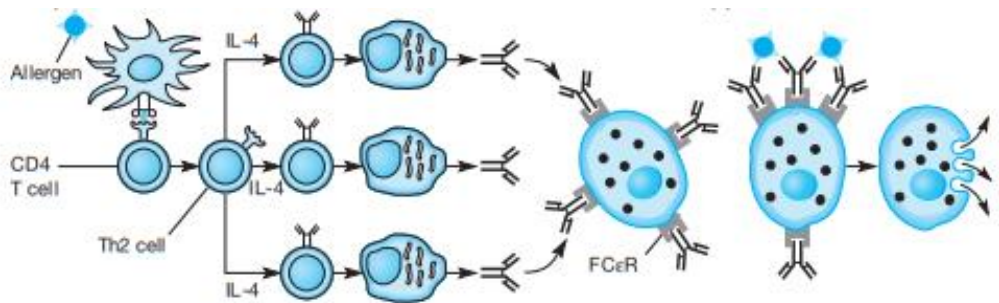
Pada reaksi hipersensitivitas tipe III, kompleks antigen–antibodi yang diendapkan pada sel inang. Kompleks tersebut menginduksi fiksasi komplemen dan selanjutnya terjadi respon inflamasi. Pada reaksi hipersensitivitas tipe IV dihasilkan dari aktivasi sel T yang tidak tepat. Reaksi ini terjadi ketika antibodi dan sel T (CD8) tidak cukup efektif melawan pathogen intraseluler

Tabel 13.1 Klasifikasi tipe hipersensitivitas menurut Gell dan Coombs (Mir *et al.*, 2020)

	Tipe I	Tipe II	Tipe III	Tipe IVa	Tipe IVb	Tipe IVc	Tipe IVd
Reaktan Imun	IgE	IgG	IgG	IFN- γ , TNF- α (Sel T _{H1})	IL-5, IL-4/ IL-13 (Sel T _{H2})	Perforin/ GranzimB (CTL)	CXCL-8, GM-CSF (Sel T)
Antigen	Terlarut	Sel/ matriks	Terlarut	APC/ stimulasi Sel T	APC/ stimulasi Sel T	APC stimulasi Sel T	Terlarut APC/ stimulasi Sel T
Efektor	Sel Mast	Sel FcR+ (Fagosit/ NK)	Sel FcR+ Komplemen	Aktivasi Makrofag	Sel Eusinofil	Sel T	Sel Netrofil
							
Contoh Reaksi	Anafilaksis, Rhinitis alergi, asma	Anemia hemolitik, Trombositopenia	Serum sickness, Reaksi artus,	Reaksi tuberculin dermatitis kontak	Asma kronis, Rinitis alergi	Dermatitis kontak, hepatitis	AGEP, psoriasis

B. REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE I

Reaksi hipersensitivitas tipe I sering dikenal sebagai reaksi alergi. Jenis antigen tertentu yang berupa alergen akan menginduksi reaksi hipersensitif tipe I melalui respon humoral. Alergen menginduksi respon imun humoral yang menghasilkan sel plasma dan sel memori untuk mensekresikan antibodi. Perbedaan antara respons hipersensitif tipe I dengan respon humoral normal adalah sel plasma mengeluarkan IgE. Antibodi IgE berikatan reseptor Fc pada permukaan sel mast dan sel basofil, yang mengandung histamin. Pada pengikatan IgE, sel tersebut menjadi peka. Paparan lebih lanjut menyebabkan terbentuk ikatan silang IgE pada membran sel dan berakhir pada degranulasi sel-sel tersebut. Pada degranulasi, efektor yang dilepaskan bekerja pada jaringan sekitar. Efek utama meliputi vasodilatasi dan kontraksi otot polos yang bersifat sistemik atau lokal dan tergantung pada tingkat pelepasan efektor aktif.



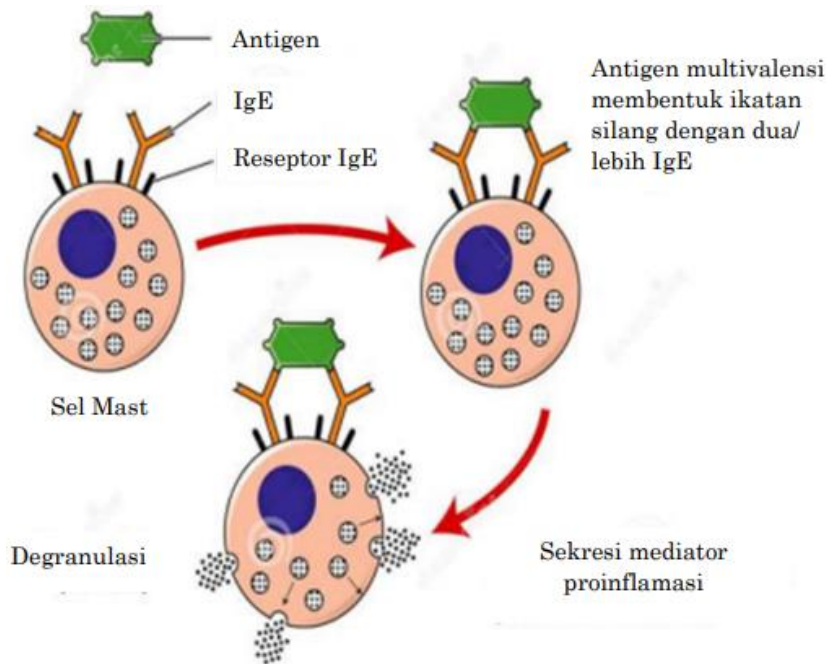
Gambar 13.1 Respon alergi (Wood, 2008)

1. Alergen

Respon yang diinduksi IgE merupakan wujud pertahanan terhadap infeksi parasit. Tingkat IgE akan meningkat dan tetap tinggi sampai parasit penyebab infeksi dikeluarkan dari tubuh. Pada beberapa individu dengan kelainan predisposisi turunan terjadi reaksi hipersensitivitas segera pada antigen lingkungan. Kelainan ini dikenal sebagai *atopy*, sedangkan penderitanya disebut individu **atopik**. Penurunan regulasi IgE pada individu atopik memungkinkan antigen non parasit memicu produksi IgE yang tidak sesuai dan menyebabkan reaksi hipersensitivitas yang merusak jaringan.

Istilah alergen pertama kali digunakan Von Pirquet untuk semua antigen yang menghasilkan respon imun. Selanjutnya, istilah tersebut untuk protein penyebab **supersensitivitas**. Jadi, alergen merupakan antigen yang menimbulkan reaksi hipersensitivitas segera pada individu yang alergi. Respon IgE yang abnormal pada individu atopik sebagian bersifat genetik. Individu atopik umumnya memiliki kadar IgE dan eosinofil sirkulasi sangat tinggi yang melebihi batas normal. Selain itu, individu atopik lebih rentan terhadap alergi yang dapat berupa demam, eksim dan asma.

Atopi yang diturunkan bersifat multigenik. Sebagian besar reaksi alergi terjadi pada permukaan selaput lendir. Banyak alergen umum telah dicirikan dan dimurnikan, termasuk alergen serbuk sari rumput gandum, birch, ragweed, ikan cod, dan racun lebah. Alergen ini telah terbukti menjadi sistem multi-antigen yang mengandung sejumlah komponen alergen. Alergenitas merupakan bentuk konsekuensi dari rangkaian kompleks yang tidak hanya melibatkan alergen, tetapi juga dosis, rute sensitisasi, dan yang paling penting konstitusi genetik penerima.



Gambar 13.2 Degranulasi sel yang diinduksi IgE (Mir *et al.*, 2020)

2. Antibodi reagenik (IgE)

Respon *wheal* dan *flare* lokal pertama kali ditunjukkan oleh K. Prausnitz dan H. Kustner (1921) dan disebut sebagai reaksi PK. Pada pertengahan 1960, percobaan K. dan T. Ishizaka menunjukkan adanya aktivitas antibodi reagenik dalam tes PK dapat dinetralkan oleh antiserum kelinci terhadap seluruh serum individu atopik tetapi tidak oleh antiserum kelinci yang spesifik untuk empat imunoglobulin manusia (IgA, IgG, IgM dan IgD).

Saat kelinci diimunisasi dengan serum individu yang sensitif terhadap ragweed, antiserum kelinci dapat menghambat tes PK ragweed bahkan pasca deposisi antibodi kelinci yang spesifik untuk IgG, IgA, IgM, dan IgD manusia. Ishizaka menyebut IgE isotipe baru ini mengacu pada antigen E ragweed. Kadar IgE serum pada individu normal berkisar antara 0,1–0,4 $\mu\text{g/mL}$; bahkan individu dengan alergi yang paling parah jarang memiliki kadar IgE lebih besar dari 1 $\mu\text{g/mL}$.

Pada 1967, telah ditemukan myeloma IgE oleh SGO Johansson dan H. Bennich. Kajian analisis kimia IgE yang ekstensif dilakukan dan diketahui bahwa IgE terdiri dari dua rantai berat dan ringan dengan berat molekul 190 kDa. Terdapat domain wilayah konstan tambahan (CH4) yang berkontribusi pada perubahan konformasi bagian Fc molekul. Hal tersebut memungkinkan IgE berikatan dengan reseptor glikoprotein pada permukaan basofil dan sel mast.

3. Fase reaksi hipersensitivitas tipe I (alergi)

Reaksi alergi terjadi melalui beberapa fase, antara lain:

a. Fase Sensitisasi

Pada fase ini, IgE diproduksi sebagai respon terhadap stimulus antigenik dan berikatan dengan reseptor spesifik pada sel mast dan basofil. Individu sehat menghasilkan antibodi IgE hanya sebagai respon terhadap infeksi parasit. Akan tetapi, individu atopik cenderung menghasilkan IgE terhadap alergen tertentu seperti serbuk sari tanaman (misalnya rumput gandum hitam), makanan (kacang – kacang), obat – obatan (penisilin). Reaksi alergi dapat ditimbulkan tidak hanya pada paparan ulang terhadap antigen yang sama tetapi juga terhadap antigen lain yang memiliki epitop yang sama.

Sensitisasi terhadap alergen dapat terjadi melalui berbagai cara seperti kontak kulit, tertelan, injeksi, dan inhalasi. Hampir 50% populasi menghasilkan respons IgE terhadap antigen di udara yang hanya ditemui pada permukaan mukosa seperti lapisan hidung dan paru – paru dan konjungtiva mata. Namun, setelah paparan berulang terhadap sejumlah besar alergen di udara, sekitar 20% dari populasi umum menunjukkan gejala klinis yang mengakibatkan penyakit musiman atau abadi.

b. Fase Aktivasi

Fase ini merupakan paparan ulang antigen yang memicu respon sel mast dan basofil melalui degranulasi sel. Konsekuensi fisiologis degranulasi sel mast tergantung pada dosis antigen dan rute masuknya. Jika terjadi di saluran pencernaan, terdapat peningkatan sekresi cairan dan peristaltik yang menyebabkan diare dan muntah. Sebaliknya, degranulasi sel mast di paru – paru menyebabkan penurunan diameter saluran napas dan peningkatan sekresi mukus yang menyebabkan penyumbatan saluran napas.

Degranulasi sel mast di sepanjang pembuluh darah menyebabkan peningkatan aliran darah dan permeabilitas pembuluh darah, sehingga menyebabkan edema. Hal ini juga menyebabkan peningkatan aliran limpa dari nodus limpa yang berdampak pada peningkatan sel dan jumlah protein jaringan yang berkontribusi terhadap respon inflamasi. Sel mast juga dapat teraktivasi melalui ikatan silang dengan IgE Fc reseptor.

Reaksi anafilaktoid dihasilkan oleh anafilaktoksin serta berbagai obat (kodein, morfin dll). Faktor fisik seperti panas, dingin atau tekanan juga mengaktifkan sel mast, misalnya urtikaria yang diinduksi dingin adalah ruam anafilaksis. Contoh lain adalah urtikaria dermatografi di mana kulit menjadi terangkat dan meradang saat dibelai, digaruk, atau ditampar.

c. Fase Efektor

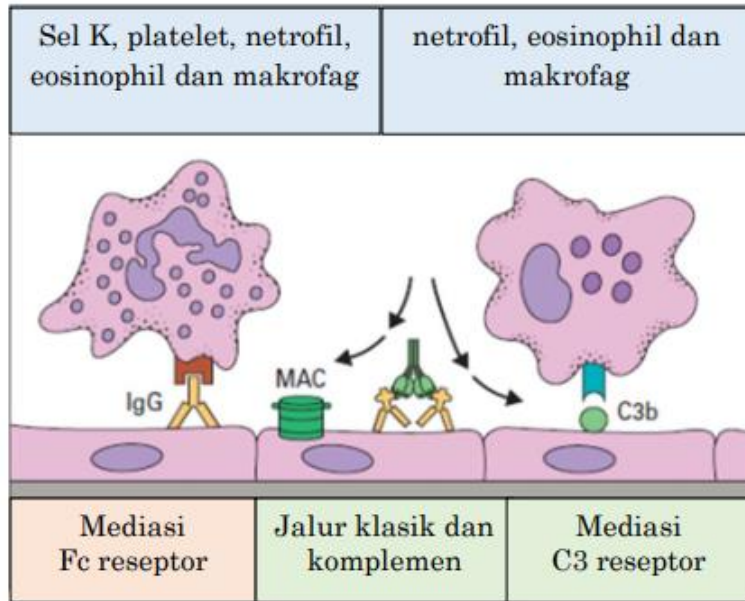
Ini adalah fase di mana respons kompleks terjadi sebagai akibat dari efek banyak mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast dan basofil. Gejala reaksi alergi sepenuhnya disebabkan oleh mediator inflamasi yang dilepaskan oleh sel mast yang teraktivasi. Ada dua kategori mediator ini, yaitu:

- Mediator yang disimpan dalam butiran melalui daya tarik elektrostatis ke protein matriks, yang meliputi IL-3, IL-4, IL-5, IL-8, IL-9, *tumor necrosis factor* (TNF) α dan GM-CSF (*granulocyte-macrophage-colony stimulating factor*).
- Mediator sel yang baru disintesis, terdiri dari zat yang disintesis dari lipid membran.

C. REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE II

Hipersensitivitas tipe II umumnya disebut reaksi spesifik jaringan, sitolitik, atau sitotoksik. Dalam reaksi ini terjadi penghancuran sel inang, baik dengan pelepasan mediator toksik atau lisis. Penghancuran sel dimediasi antibodi (IgG atau IgM) yang mengikat sel atau jaringan tertentu. IgG dan IgM menyebabkan cedera jaringan melalui aktivasi sistem komplemen, merekrut sel inflamasi, dan mengganggu fungsi seluler normal. Antibodi dapat mengaktifkan sistem komplemen, membuat pori-pori di membran sel asing, atau dapat diaktifkan penghancuran sel oleh sitotoksitas yang dimediasi antibodi (ADCC). Oleh karena itu, kerusakan yang terjadi hanya pada sel atau jaringan spesifik yang mengandung antigen.

Reaksi hipersensitivitas tipe II dapat terjadi baik oleh reaksi yang dimediasi komplemen, ADCC maupun disfungsi seluler yang dimediasi antibodi. Dalam aktivasi sistem komplemen, antibodi bereaksi dengan self-antigen membran sel yang diikuti fiksasi komplemen, sehingga mengaktifkan kaskade komplemen dan berakhir dengan lisis sel. Alternatif lain, penghancuran disebabkan oleh opsonisasi yang berakhir dengan fagositosis.



Gambar 13.3 Sel efektor (Mir *et al.*, 2020)

Dalam mekanisme ADCC, sel sitotoksik yang mengandung reseptor Fc berikatan dengan daerah Fc antibodi yang terikat pada sel target. Lisis sel ini memerlukan kontak tetapi tidak melibatkan fagositosis atau fiksasi komplemen. Alih – alih, lisis yang dimediasi ADCC analog dengan sel T sitotoksik dan melibatkan pelepasan butiran sitoplasma yang mengandung granzim dan perforin. Setelah dilepaskan, perforin masuk ke dalam sel target dan berpolimerisasi membentuk pori – pori. Sebaliknya, granzim memasuki sitoplasma sel target dan menyebabkan apoptosis.

1. Sel berikatan dengan target melalui Fc dan reseptor C3

Pada hipersensitivitas tipe II, sel sitotoksik (efektor) dengan reseptor Fc berikatan dengan daerah Fc antibodi pada sel target dan mengaktifkan komplemen untuk membawa kerusakan pada sel target. Antibodi terikat pada sel asing yang mampu bertindak sebagai opsonin, berikatan dengan Fc atau reseptor C3b dan fagositosis *antibody coated cell*.

Setelah menempel pada permukaan sel atau jaringan, antibodi dapat mengikat dan mengaktifkan komponen pelengkap C1, dengan urutan sebagai berikut:

- Fragmen komplemen (C3a dan C5a) yang dihasilkan oleh aktivasi komplemen menarik makrofag dan polimorf dan juga merangsang basofil dan sel mast menghasilkan kemokin yang menarik dan mengaktifkan sel efektor lainnya.
- Jalur klasik dan aktivasi loop mengarah pada deposisi C3b, C3bi dan C3d, pada membran sel target.

- c. Jalur litik dan jalur klasik menghasilkan serangan kompleks pada membran C5b-9 (MAC) dan penyisipan kompleks ke dalam membran sel target.
- d. Sel efektor (makrofag, neutrofil, eosinofil, dan sel NK) berikatan dengan antibodi kompleks melalui reseptor Fc atau membran terikat C3b, C3bi dan C3d melalui reseptor C3 (CR 1, CR3 dan CR4).

2. Kerusakan sel target melalui eksositosis

Aktivitas neutrofil dan makrofag dalam hipersensitivitas tipe II merupakan mekanisme pertahanan diri yang normal dalam menghadapi patogen. Patogen akan diinternalisasi dan dikenai rentetan sistem mikrobisida termasuk defensin, oksigen reaktif dan metabolit nitrogen, hipohalit, enzim, perubahan pH, serta agen lain yang mengganggu metabolisme. Jika target terlalu besar, terjadi pelepasan granul dan lisosom yang dikenal sebagai eksositosis.

Pengikatan silang reseptor Fc dan C3 menyebabkan aktivasi fagosit dengan produksi perantara oksigen reaktif, serta aktivasi fosfolipase A2 yang memicu pelepasan asam arakidonat. Dalam beberapa kondisi (misalnya, reaksi eosinofil melawan schistosom), eksositosis merupakan hal normal dan menguntungkan. Akan tetapi, jika targetnya berupa jaringan inang yang telah disensitisasi oleh antibodi, hasilnya akan merusak.

Antibodi juga dapat menjadi perantara hipersensitivitas oleh sel NK. Dalam kasus ini, sifat target dalam menghambat aksi sitotoksik sel NK sama pentingnya dengan keberadaan antibodi. Resistensi sel target bervariasi yang tergantung pada:

- a. Jumlah antigen yang terekspresi pada permukaan sel target.
- b. Kemampuan pelekatan sel target yang berbeda untuk mempertahankan kerusakan.

D. REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE III

Reaksi hipersensitivitas tipe III juga disebut sebagai hipersensitivitas yang dimediasi kompleks imun antigen-antibodi. Kompleks imun yang bersirkulasi dapat menempel di berbagai tempat jaringan dan mengaktifkan komplemen serta berakhir dengan lisis sel jaringan. Biasanya kompleks imun difagositosis secara efektif oleh monosit-makrofag. Adanya kelebihan jumlah antigen terlarut, kompleks imun tidak dapat dihilangkan secara efisien. Akumulasi tersebut menyebabkan reaksi hipersensitivitas dari komplemen yang memicu reaksi inflamasi. Reaksi ini hampir mirip dengan tipe I. Antibodi yang terlibat adalah IgG.

Reaksi hipersensitivitas tipe III dimediasi oleh kompleks imun yang meningkatkan kerusakan jaringan melalui aktivasi komplemen. Reaksi ini melibatkan interaksi IgG dengan antigen membentuk kompleks imun yang memicu aktivasi komplemen klasik, produksi mediator inflamasi berlebihan, aktivasi dan

degranulasi basofil dan netrofil jaringan spesifik (ginjal dan paru – paru) yang berujung pada kerusakan organ. Komplemen dan kerusakan yang dimediasi sel efektor dikenal sebagai penyakit kompleks imun. Besarnya reaksi tergantung pada jumlah kompleks imun serta distribusinya di dalam tubuh.

Deposisi kompleks imun sebagian ditentukan oleh lokalisasi antigen di jaringan dan sebagian oleh bagaimana kompleks yang bersirkulasi diendapkan. Deposisi kompleks imun sering terlihat pada dinding pembuluh darah, membran sinovial sendi, pleksus koroid otak dan basal glomerulus ginjal. Deposisi kompleks dimulai melalui reaksi yang menghasilkan rekrutmen neutrofil dan degranulasi. Secara garis besar, penyakit kompleks imun dapat dibagi menjadi tiga kategori:

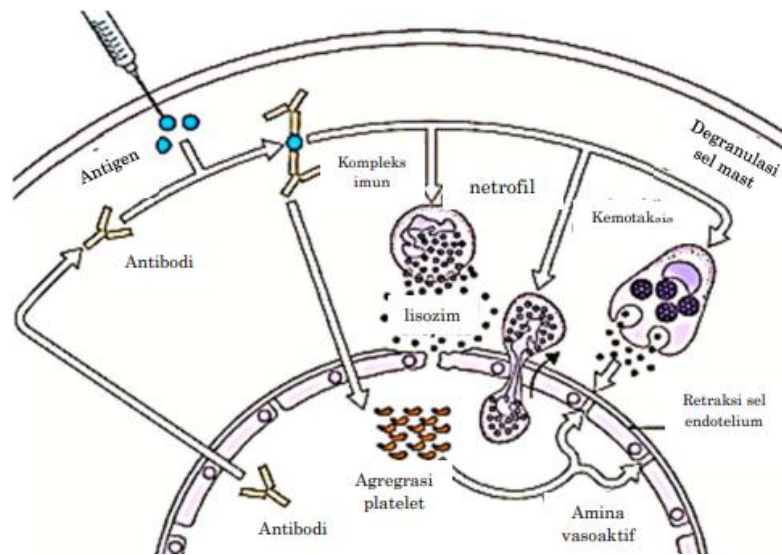
- a. Inhalasi bahan antigenik
- b. Penyakit autoimun
- c. Infeksi yang terus – menerus

1. Reaksi hipersensitivitas tipe III terlokalisasi dan dapat digeneralisasikan

Pasca terpapar antigen, respon imun individu yang sensitif dapat berkembang dengan cepat dan menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe I secara lokal. Seringkali, sekitar 4–8 jam kemudian reaksi arthus berkembang, jaringan terlokalisasi dan terjadi kerusakan pembuluh darah yang menimbulkan edema dan eritema. Tingkat keparahan bervariasi mulai dari pembengkakan ringan dan kemerahan hingga nekrosis jaringan. Reaksi tipe arthus intrapulmoner yang disebabkan oleh bakteri, spora, jamur, atau protein feses kering juga dapat menyebabkan pneumonitis atau alveolitis. Reaksi ini dikenal dengan berbagai nama umum yang sesuai dengan sumber antigen.

Saat terpapar antigen dalam jumlah besar, antibodi dalam aliran darah berikatan dengan antigen membentuk kompleks imun yang bersirkulasi. Kompleks kecil terbentuk jika antigen berlebihan (tidak mudah dibersihkan oleh sel fagosit) yang dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas tipe III. Reaksi ini sering terjadi pasca pemberian antitoksin yang mengandung antigen, seperti serum antitetanus kuda atau antidiferi. Penerima antitoksin tersebut akan menghasilkan antibodi spesifik membentuk kompleks imun yang bersirkulasi dengan epitop antigen. Pasca terpapar antigen, dalam beberapa hari atau minggu, seseorang mulai menunjukkan kombinasi gejala yang disebut *serum sickness*. Gejala yang muncul meliputi ruam dengan edema dan eritema, demam, artritis, dan terkadang glomerulonefritis. Manifestasi penyakit ini bergantung pada jumlah dan ukuran kompleks imun yang terakumulasi dalam jaringan tempat terjadi filtrasi plasma. Selain itu, penyakit ini berkontribusi pada patogenesis sejumlah kondisi, antara lain:

- a. Penyakit autoimun: lupus eritematosus sistemik, rematoid artritis, dan sindrom Goodpasture
- b. Reaksi alergi terhadap penisilin dan sulfonamid
- c. Penyakit infeksi: glomerulonefritis, meningitis, hepatitis, mononukleosis, malaria, tripanosomiasis.



Gambar 13.4 Reaksi Arthus (Mir et al., 2020)

Penyakit kompleks imun merupakan komplikasi yang sering terjadi pada penyakit autoimun. Produksi autoantibodi yang berkelanjutan menjadi antigen diri menyebabkan pembentukan kompleks imun yang berkepanjangan. Ketika jumlah kompleks dalam darah meningkat, sistem yang bertanggung jawab untuk menghilangkan kompleks (fagosit mononuklear, eritrosit, dan komplemen) menjadi kelebihan beban, dan kompleks disimpan dalam jaringan. Penyakit dengan etiologi ini meliputi:

- a. Rematoid artritis.
- b. Lupus eritematosus sistemik (SLE).
- c. Polimiositis.

2. Kompleks imun memicu respon inflamasi yang berbeda

Kompleks imun juga mampu menghasilkan berbagai macam proses inflamasi:

- a. Berinteraksi langsung dengan basofil dan trombosit (melalui reseptor Fc) untuk menginduksi pelepasan amina vasoaktif.
- b. Makrofag dirangsang untuk melepaskan sitokin, terutama faktor nekrosis tumor- α (TNF α) dan interleukin-1 (IL-1), yang memiliki peran penting dalam peradangan.

- c. Berinteraksi dengan sistem komplemen untuk menghasilkan fragmen anafilatoksin (C3a dan C5a) yang merangsang pelepasan amina vasoaktif (histamin, 5-hidroksitriptamin) dan faktor kemotaktik dari sel mast dan basofil; dan C5a juga bersifat kemotaktik untuk basofil, eosinofil, dan neutrofil.

Reaksi hipersensitif tipe III terjadi ketika kompleks imun mengaktifkan susunan molekul efektor sistem komplemen. Produk split komplemen–anafilatoksin (C3a, C4a dan C5a) menyebabkan retraksi sel endotel, degranulasi sel mast lokal dan akibatnya peningkatan permeabilitas vaskular lokal dengan pelepasan amina vasoaktif oleh trombosit, basofil, dan tiang, memungkinkan deposisi kompleks imun pada dinding pembuluh darah.

Kompleks yang terdeposisi menghasilkan C3a dan C5a. Trombosit juga beragregasi pada kolagen yang terbuka pada membran dasar pembuluh darah untuk membentuk mikrotrombi. Agregat trombosit terus memproduksi amina vasoaktif dan merangsang produksi C3a dan C5a.

Polimorf secara kemotaktik melakukan fagositosis kompleks imun yang terikat pada dinding pembuluh darah. Sebelumnya, polimorf mengeluarkan lisozim yang akan dinetralkan dengan cepat oleh inhibitor enzim serum. Jika fagosit berada dekat dengan kompleks yang terperangkap jaringan melalui pengikatan Fc, inhibitor serum dikeluarkan dan lisozim dapat merusak jaringan di bawahnya. Sebagian besar kerusakan jaringan pada reaksi hipersensitivitas tipe III terjadi akibat pelepasan lisozim oleh neutrofil untuk memfagositosis kompleks imun.

3. Kompleks imun dieliminasi oleh fagositosis mononukleus

Kompleks imun diopsonisasi dengan C3b pasca aktivasi komplemen, dan dieliminasi sistem fagosit mononuklear. Eliminasi dimediasi reseptor komplemen C3b, CR1. Pada primata normal, eritrosit menyediakan mekanisme penyangga, kompleks pengikat memiliki komplemen tetap dan secara efektif mengeluarkannya dari plasma. Jadi hanya plasma yang bersentuhan dengan dinding pembuluh. Pada sinusoid hati, limpa atau tempat turbulensi, eritrosit melakukan kontak dengan lapisan pembuluh darah.

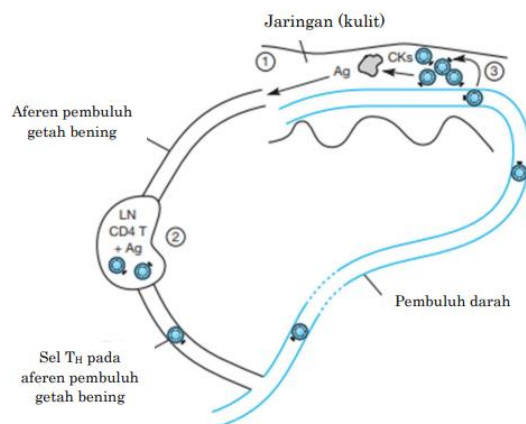
Kompleks diangkut ke hati dan limpa serta dieliminasi oleh makrofag jaringan tetap. Sebagian besar CR1 juga dieliminasi, sehingga dalam pembentukan kompleks imun yang berkelanjutan, jumlah reseptor aktif turun dengan cepat yang dapat mengganggu efisiensi penanganan kompleks imun. Dengan reseptor komplemen yang lebih sedikit, kompleks imun dibersihkan dengan cepat ke hati. Akan tetapi, kompleks imun yang datang langsung ke sel darah merah, dilepaskan dan dapat disimpan di jaringan lain yang menyebabkan peradangan. Kompleks juga dapat dilepaskan dari eritrosit oleh aksi enzim faktor I. Aksi ini meninggalkan fragmen

kecil (C3dg) yang melekat pada CR1 pada membran sel. Selanjutnya, kompleks tersebut dieliminasi sel fagosit, terutama di hati, yang membawa reseptor untuk IgG Fc.

E. REAKSI HIPERSENSITIVITAS TIPE IV

Reaksi hipersensitivitas tipe IV umumnya disebut sebagai Delayed type hypersensitivity (DTH) dan merupakan satu-satunya kategori hipersensitivitas yang murni diperantarai sel, bukan diperantarai antibodi. Hipersensitivitas tertunda adalah reaksi inflamasi yang dimediasi sitokin akibat aktivasi sel T. Reaksi ini disebut hipersensitivitas karena mencerminkan reaksi imun berlebihan yang merugikan dan terjadi selama 24-48 jam pasca paparan antigen.

Reaksi hipersensitivitas tipe IV dijelaskan pertama kali oleh Robert Koch (1890) Individu yang terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* menunjukkan respon peradangan lokal ketika disuntikkan kultur *Mycobacterium* secara intradermal. Reaksi tersebut diberi nama **reaksi tuberkulin**. Seiring berjalannya waktu, berbagai epitop antigenik lainnya dapat memicu respons yang sama. Berdasarkan pada keterlambatan timbulnya reaksi dan kerusakan jaringan, reaksi hipersensitivitas ini dikenal sebagai hipersensitivitas tertunda atau tipe IV. Tanda utamanya adalah penundaan waktu yang diperlukan untuk reaksi dan rekrutmen makrofag yang menjadi komponen utama untuk mengelilingi tempat peradangan.

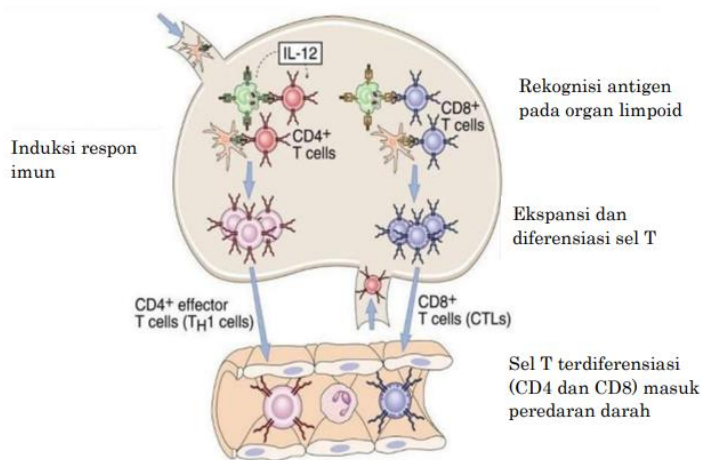


Gambar 13.5 Sel T (CD4) dan reaksi hipersensitivitas tertunda (Peter Wood, 2006)

Hipersensitivitas tertunda merupakan respon inflamasi hasil mediasi sel T yang distimulasi sel T efektor spesifik antigen menyebabkan aktivasi makrofag dan peradangan lokal serta edema. Respon sel T dapat diarahkan terhadap agen eksogen (mikroba dan bahan kimia) atau self-antigen. Reaksi hipersensitivitas tipe IV dimulai pasca kontak primer dengan antigen pada fase sensitisasi awal 1-2 minggu.

Selama periode ini, sel T_H diaktifkan dan diperluas secara klonal oleh antigen yang menghadirkan sel MHC kelas II.

Selanjutnya, berbagai sel telah terbukti terlibat dalam aktivasi respon ini, termasuk sel Langerhans yang ditemukan pada epidermis. Sel-sel ini mengambil antigen yang masuk melalui kulit dan mentransfernya ke kelenjar getah bening regional, tempat sel T diaktifkan oleh antigen. Sel T yang diaktifkan selama fase sensitisasi adalah $CD4^+$ (subtipe T_H1). Dalam beberapa kasus $CD8^+$ juga telah terbukti menginduksi respon ini. Pada paparan lanjutan, antigen menginduksi fase efektor dari respon tipe IV. Pada fase ini, sel T_H1 mengeluarkan berbagai sitokin yang merekrut dan aktivasi makrofag serta sel inflamasi nonspesifik lainnya.



Gambar 13.6 Mekanisme reaksi hipersensitivitas tertunda (Mir *et al.*, 2020)

Paparan lanjutan dari individu yang peka terhadap antigen, baik yang disuntikkan secara intradermal maupun diterapkan pada epidermis, menghasilkan rekrutmen sel T spesifik dan terjadi respon inflamasi lokal selama 24-72 jam. Setelah respon tipe IV dimulai, sejumlah sel non-spesifik dan mediator aktif diatur untuk menghasilkan amplifikasi yang ditingkatkan. Makrofag adalah sel efektor utama dari respons ini.

Pelepasan sitokin menginduksi monosit darah menempel pada sel endotel dan bermigrasi ke jaringan sekitarnya. Selama proses ini, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag yang teraktivasi. Makrofag menunjukkan peningkatan aktivitas fagositik dan pelepasan lisozim yang menyebabkan kerusakan sel yang tidak spesifik. Masuknya dan aktivasi makrofag dalam respon tipe IV sangat penting dalam pertahanan inang melawan parasit dan bakteri yang hidup di dalam sel. Jika antigen bertahan di jaringan, aktivasi kronis sel T dan makrofag dapat menyebabkan pembentukan granuloma dan kerusakan jaringan. Jika antigen

merupakan self-antigen organ spesifik, sel T akan menghasilkan inflamasi seluler, seperti dalam kasus diabetes mellitus tipe I.

F. AUTOIMUN

Autoimun merupakan respon sistem imun adaptif terhadap self-antigen yang terjadi ketika mekanisme toleransi diri gagal. Autoimun adalah salah satu penyebab reaksi hipersensitivitas. Sistem kekebalan dapat menghasilkan sepuluh juta jenis sel berbeda yang masing – masing dapat merespon antigen, dan bahkan pada kebanyakan orang, tidak satu pun dari jenis sel yang dihasilkan secara acak ini bereaksi terhadap antigen sendiri. Secara umum, hal tersebut disebabkan sistem kekebalan secara acak yang menghasilkan sekitar sepuluh juta klon yang berbeda. Klon tersebut terus – menerus memotong klon yang bereaksi sendiri dari kumpulan terakhir saat diproduksi. Jika proses pembuangan limfosit yang bereaksi sendiri ini gagal atau tidak lengkap, sel B atau T yang teraktivasi akan melawan self-antigen.

Dalam perkembangannya, penyakit autoimun terdiri dari empat fase, yaitu:

1. Fase kerentanan

Sebelum penyakit, tetapi satu atau beberapa prasyarat untuk inisiasi selanjutnya terpenuhi. Ini termasuk gangguan induksi toleransi, atau perubahan ambang pensinyalan kekebalan. Fase kerentanan dapat diwariskan atau didapat (dan dalam banyak penyakit, keduanya), permanen atau sementara.

2. Fase Inisiasi

Sebelum timbulnya penyakit klinis, tetapi ditandai dengan adanya respons autoimun (misalnya, antibodi antifosfolipid SLE).

3. Fase propagasi

Fase ini sesuai dengan timbulnya penyakit klinis, ditandai dengan respons imun spesifik propagasi (misalnya, SLE, antibodi anti-Sm).

4. Fase regulasi/resolusi

Dalam banyak kasus penyebaran penyakit, jalur imunoregulasi juga diaktifkan dan mengakibatkan penghambatan alami penyakit klinis dari waktu ke waktu. Dalam kasus yang jarang terjadi, jalur penghambatan ini dapat menyebabkan resolusi permanen. Fase resolusi memberikan bukti bahwa homeostasis dapat dibangun kembali bahkan pasca fenotip yang diperkuat berkembang.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K, Lichtman A, Shiv Pillai. 2015. Innate Immunity in Cellular and Molecular Immunology 7th ed. Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, S. (2019) *Basic Immunology*. Elsevier Health Sciences.
- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Pillai, S., 2021. Cellular and Molecular Immunology 10th edition, Elsevier, USA.
- Abolhassani, H., Azizi, G., Sharifi, L., Yazdani, R., Mohsenzadegan, M., Delavari, S., Sohani, M., Shirmast, P., Chavoshzadeh, Z., Alireza Mahdaviani, S., Kalantari, A., Tavakol, M., Jabbari-Azad, F., Ahanchian, H., Momen, T., Sherkat, R., Sadeghi-Shabestari, M., Aleyasin, S., Esmaeilzadeh, H., Al-Herz, W., Aziz Bousfiha, A., Condino-Neto, A., Sepponen, M., Sullivan, K.E., Hammarström, L., Modell, V., Modell, F., Quinn, J., Orange, J.S., Aghamohammadi, A., 2020. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Clinical Immunology* 16, 717. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1811187>
- Ademokun, A.A. and Dunn-Walters, D. (2010) 'Immune Responses: Primary and Secondary', in *eLS*. doi:<https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0000947.pub2>.
- Akkaya, M., Kwak, K. and Pierce, S. K. (2020) 'B cell memory: building two walls of protection against pathogens', *Nature Reviews Immunology*, 20(4), pp. 229–238. doi: 10.1038/s41577-019-0244-2.
- Anderson, R., Wadde, AA., 2012. Innate immunity. *CME*. Vol. 30 No. 8. 273p
- Antari, A. I., 2017. *Imunologi Dasar*. Deepublish, Yogyakarta.
- Ashour D., S., 2013. *Trichinella spiralis* Immunomodulation: An Interactive Multifactorial Process. *Expert Review of Clinical Immunology*. 9(7), 669-675. DOI: 10.1586/1744666X.2013.811187
- Atkinson, M.A., 2012. The pathogenesis and natural history of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007641>
- Atkinson, M.A., Eisenbarth, G.S., Michels, A.W., 2014. Type 1 diabetes. *The Lancet* 383, 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Baggiolini, M., 1998. Chemokines and Leukocyte Traffic. *Nature*. 392(6676), 565-568. DOI: 10.1038/33340
- Bellanti, J. (Ed.). (2013). *Immunology* (Vol. 6). Springer Science & Business Media.
- Berzofsky, J. A., Howe, S. B. and Olkhanud, P. B. (2022) 'Antigens', in Rezaei, N. B. T.-E. of I. and I. (ed.). Oxford: Elsevier, pp. 76–89. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00211-1>.

- bul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai, 2018. Cellular and Molecular Immunology. 9. Elsevier, Philadelphia, PA 19103-2899.
- Cariño, J. I. M., García, F. P. C., Coronado, O. G., García, M. A. M., Cordero, J. F. C., 2017. Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens, "Physiology and Pathology of Immunology". IntechOpen, London. pp. 99-134. DOI: 10.5772/intechopen.70556
- Carlberg, C. and Velleur, E. (2022) *Molecular Immunology*. Switzerland: Springer.
- Carlberg, C., Velleur, E. 2022. Molecular Immunology: How Science Works. Springer, Switzerland.
- Cavanagh, M. and Findly, E. G. (2020) *T-cell activation*, *Immunology.org*. Available at: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/systems-processes/t-cell-activation> (Accessed: 19 February 2023).
- Cruse, J. M., Lewis, R. E. and Wang, H. B. T.-I. G. (eds) (2004) 'Antigen Presentation', in. San Diego: Academic Press, pp. 267–276. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-012198382-6/50031-5>.
- Cruvinel, W., Danilo, MJ., Júlio, AP., Tânia, TC., Alexandre, WS., da Silva, NP., Andrade, LE., 2010. Molecular and cellular aspects of innate immunity. *Bras J Rheumatol* 50(4):434-61
- ed. W.H. Freeman, Oxford, UK.
- Elkhalifa, S., Anwar, S., Karim, Y., 2018. Autoimmune Disease: Treatment. eLS 1–11. <https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0001437.pub3>
- FAQs-Immune Deficiencies Foundation Australia [WWW Document], 2020. . Immune Deficiencies Foundation Australia. URL <https://www.idfa.org.au/faqs/> (accessed 2.21.23).
- Golubovskaya, V. and Wu, L. (2016) 'Different subsets of T cells, memory, effector functions, and CAR-T immunotherapy', *Cancers*, 8(3). doi: 10.3390/cancers8030036.
- Honda, T., Egawa, G. and Kabashima, K. (2019) 'Antigen presentation and adaptive immune responses in skin', *International Immunology*, 31(7), pp. 423–429. doi: 10.1093/intimm/dxz005.
- Hwang, J. R. *et al.* (2020) 'Recent insights of T cell receptor-mediated signaling pathways for T cell activation and development', *Experimental and Molecular Medicine*, 52(5), pp. 750–761. doi: 10.1038/s12276-020-0435-8.
- Janeway CA Jr, Travers P, W.M. (2001) *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 9th edn. New York, NY: New York: Garland Science. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10752/>.
- Janeway, C., Travers, P. and Walport, M. (2001) 'Immunobiology: The Immune System in Health and Disease', in. New York: Garland Science. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10770/>.

- Jose, J., Naidu, R.M., Sunil, P.M., Varghese, S.S., 2014. Pathogenesis of Autoimmune Diseases: A Short Review. *Oral Maxillofac Pathol J* 5, 434–436. <https://doi.org/10.5005/10037-1005>
- Karupiah, G. and Chaudhri, G. (2004) *Immunology, Infection, and Immunity, Immunology & Cell Biology*. doi:10.1111/j.1440-1711.2004.01297.x.
- Kim A, Sadegh-Nasseri S, 2015. Determinants of immunodominance for CD4 T cells. *Curr Opin Immunol*. 34:9-15.
- Knight, P. A., Brown, J. K., Pemberton, A. D., 2008. Innate Immune Response Mechanisms in The Intestinal Epithelium: Potential Roles For Mast Cells and Goblet Cells in The Expulsion of Adult *Trichinella spiralis*. *Parasitology*. 135(6), 655-670. DOI: 10.1017/S0031182008004319
- Kranich, J. and Krautler, N. J. (2016) 'How Follicular Dendritic Cells Shape the B-Cell Antigenome', *Frontiers in Immunology*. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00225>.
- Kuby, J., Goldsby, R., Kindt, T. J. and Osbourne, B. A. 2002. *Immunology*, 5th
- Kumar, B. V, Connors, T. and Farber, D. L. (2018) 'Human T cell development, localization, and function throughout life', *Immunity*, 48(2), pp. 202–213. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.007.
- Kumar, V., 2021. Innate immunity: Description, function and facts. *Microbiology notes*. <https://microbiologynotes.org/innate-immunity-description-functions-and-facts>
- Levinson, W. (2014). *Review of Medical Microbiology and Immunology (Lange Medical Books) 13th Edition*. ISBN 978-0071818117. McGraw-Hill Education.
- Mak, T.W., Saunders, M.E. and Jett, B.D.B.T.-P. to the I.R. (Second E. (eds) (2014) 'Chapter 4 - The B Cell Receptor: Proteins and Genes', in. Boston: Academic Cell, pp. 85–110. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385245-8.00004-2>.
- Mak, Tak W. Dan Saunders, M.E. 2006. *The immune response: basic and clinical principles*. Elsevier Academic Press. San Diego, California.
- Mir, M.A., Mehraj, U., Nisar, S., Sheikh, B.A., Suhail, S., Qayoom, H., Wani, N.A., 2020. *The Fundamentals of Hypersensitivities and Allergies*, Nova Medicine and Health, USA.
- Modell, V., Quinn, J., Orange, J., Notarangelo, L.D., Modell, F., 2016. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res* 64, 736–753. <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8784-z>
- Murphy, K. and Weaver, C. (2016) *Janeway's immunobiology*. Garland science.
- Neefjes J.I., Jongsma M.L., Paul P., and Bakke O, 2011. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature Reviews Immunology*. 11, 823–836.

- Parker N, Schneegurt M, Hue Tu A, Forster BM, Lister P. 2019. Allied Health Microbiology. Oregon State University.
- Paul, W. E. (2012). *Fundamental immunology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Perdue, SS and Humphrey, JH. 2023. immune system. *Encyclopedia Britannica*, 23 Feb. 2023, <https://www.britannica.com/science/immune-system>. Accessed 3 March 2023.
- Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt, 2017. Roitt's Essential Immunology. 13. John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK.
- Picard, C., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Casanova, J.L., Chatila, T., Conley, M.E., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Holland, S.M., Klein, C., Nonoyama, S., Ochs, H.D., Oksenhendler, E., Puck, J.M., Sullivan, K.E., Tang, M.L.K., Franco, J.L., Gaspar, H.B., 2015. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol* 35, 696–726. <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0201-1>
- Reddy, P., Lent-Schochet, D., Ramakrishnan, N., McLaughlin, M., Jialal, I., 2019. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes. *Clinica Chimica Acta* 496, 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.019>
- Rezaei, N., Hedayat, M., Aghamohammadi, A., Nichols, K.E., 2011. Primary immunodeficiency diseases associated with increased susceptibility to viral infections and malignancies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 127. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.047>
- Rich, R.R., Fleisher, T.A., Shearer, W.T., Schroeder, H.W (Jr.), Frew, A.J., Weyand, C.M., 2008, *Clinical Immunology: Principles and Practice* 3rd edition, MOSBY Elsevier, USA.
- Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Anthony J. Frew, Cornelia M. Weyand, 2019. *Clinical Immunology: Principles and Practice*. 5. Elsevier Ltd.
- Rohrs, J. A., Wang, P. and Finley, S. D. (2019) 'Understanding the Dynamics of T-Cell Activation in Health and Disease Through the Lens of Computational Modeling', *JCO Clinical Cancer Informatics*, (3), pp. 1–8. doi: 10.1200/cci.18.00057.
- Roitt, I.M., Brostoff, J. and Male, D. 2001. *Immunology*, 6th ed. Mosby, London, UK
- Rossjohn J., Pellicci D.G., Patel O., Gapin L., and Godfrey D.I., 2012. Recognition of CD1d-restricted antigens by natural killer T cells. *Nature Reviews Immunology*. 12, 845–857.

- Roth-Walter, F., Jensen-Jarolim, E., & Stockinger, H. (2013). Principles and comparative aspects of adaptive immunity. *comparative medicine: anatomy and physiology*. Jensen-Jarolim E (Ed), Springer, Berlin, Germany.
- Said-Sadier, N., PadiIla, E., Langsley, G., Ojcius, D. M., 2010. *Aspergillus fumigatus* Stimulates the NLRP3 Inflammasome Through a Pathway Requiring ROS Production and the Syk tyrosine kinase. *PLoS One*. 5(4), e10008. DOI: 10.1371/journal.pone.0010008
- Schatz D.G. and Yanhong J., 2011. Recombination centres and the orchestration of V(D)J recombination. *Immunity*. 28, 304–314.
- Shah, D. K. (2014) *T-cell development in the Thymus, BiteSized Immunology*. Available at: <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/immune-development/t-cell-development-thymus> (Accessed: 19 February 2023).
- Shah, D. K. and Zúñiga-Pflücker, J. C. (2014) 'An Overview of the Intrathymic Intricacies of T Cell Development', *The Journal of Immunology*, 192(9), pp. 4017–4023. doi: 10.4049/jimmunol.1302259.
- Sharon, J. 1998. *Basic Immunology*, William and Wilkins, Baltimore, USA.
- Sofronic-Milosavljevic, L., Ilic, N., PineIli, E., Gruden-Movsesijan, A., 2015. Secretory Products of *Trichinella spiralis* Muscle Larvae and Immunomodulation: Implication for Autoimmune Diseases, Allergies, and Malignancies. *Journal of Immunology Research*. 2015, 523875. DOI: 10.1155/2015/523875
- Thompson, A.E., 2015. The Immune System. *JAMA PATIENT PAGE Immunology* 313.
- Tizard. 2004. *Veterinary Immunology. An Introduction*. 6th ed. WB Saunders Company. Philadelphia.
- Tsalamandris, S., Antonopoulos, A.S., Oikonomou, E., Papamikroulis, G.A., Vogiatzi, G., Papaioannou, S., Deftereos, S., Tousoulis, D., 2019. The role of inflammation in diabetes: Current concepts and future perspectives. *European Cardiology Review* 14, 50–59. <https://doi.org/10.15420/ocr.2018.33.1>
- Tuano, K.S., Seth, N., Chinen, J., 2021. Secondary immunodeficiencies: An overview. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 127, 617–626. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.413>
- Turvey SE, Broide DH. 2010. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 125(2)
- Van den Brink, W., van Bilsen, J., Salic, K., Hoevenaars, F.P.M., Verschuren, L., Kleemann, R., Bouwman, J., Ronnett, G. v., van Ommen, B., Wopereis, S., 2019. Current and Future Nutritional Strategies to Modulate Inflammatory Dynamics in Metabolic Disorders. *Front Nutr*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00129>

- Victoria, n.d. Immune system explained [WWW Document]. Better Health Channel.
URL
<https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/immune-system> (accessed 2.19.23).
- Vojdani, A., Vojdani, E., Rosenberg, A.Z., Shoenfeld, Y., 2022. The Role of Exosomes in the Pathophysiology of Autoimmune Diseases II: Pathogens. *Pathophysiology* 29, 243–280.
- Wang, I. J., Cao, Y., Shi, H. N., 2008. Helminth Infections and Intestinal Inflammation. *World Journal of Gastroenterology*. 14(33), 5125-5132. DOI: 10.3748/wjg.14.5125
- Williams, A. E., 2011. Basic Concepts in Immunology. In: *Immunology: Mucosal and Body Surface Defences*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester. pp. 1-19. DOI: 10.1002/9781119998648.ch1
- Williams, A. E., 2011. Basic Concepts in Immunology. In: *Immunology: Mucosal and Body Surface Defences*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester. pp. 1-19. DOI: 10.1002/9781119998648.ch1
- Williams, A. E., The Innate Immune System. In: *Immunology: Mucosal and Body Surface Defences*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester. pp. 20-40. DOI: 10.1002/9781119998648.ch2
- 2nd edition. Pearson Education, UK.
- Wood, Peter, 2008. *Understanding Immunology* 2nd edition. Pearson Education, UK.

PROFIL PENULIS

Prima Nanda Fauziah, S.Si., M.Si.



Penulis lahir di Kota Bandung pada tanggal 30 Maret 1991. Penulis merupakan lulusan Sarjana Biologi pada tahun 2013 dari Jurusan Biologi FMIPA Universitas Padjadjaran. Di tahun 2015 mendapat gelar Magister Sains dari Jurusan Biologi SITH Institut Teknologi Bandung. Saat ini penulis tercatat sebagai dosen tetap untuk mata kuliah Bakteriologi, Bisnis dan Kewirausahaan Laboratorium serta Virologi di Universitas Mohammad Husni

Thamrin Jakarta. Selain mengajar, penulis aktif dalam kegiatan Tridharma lainnya diantaranya ialah penelitian dan pengabdian. Saat ini penulis telah mempublikasikan 9 artikel International bereputasi dan ber-*impact factor* dan 9 artikel Nasional terakreditasi sinta. Karya buku penulis adalah 1) Isolasi dan Identifikasi Mikroorganisme Beserta Teknik Laboratorium, 2) Kewirausahaan Laboratorium, 3) Perkembangan & Manfaat Obat Herbal sebagai Fitoterapi, 4) Dasar Ilmu Farmasi, 5) Biologi Molekuler, 6) Biokimia dan 7) Kewirausahaan: Kebal Hadapi Ancaman Resesi Global 2023.

Dr. Meillisa Carlen Mainassy, S.Si., M.Si.



Penulis lahir di Maluku Tengah pada tanggal 21 Februari. Penulis menyelesaikan pendidikan Magister Sains (S-2) tahun 2012 pada Program Studi Magister Biologi, Fakultas Biologi, Universitas Kristen Satya Wacana. Pada tahun 2019, penulis memperoleh kesempatan melanjutkan pendidikan Doktor (S-3) pada Program Studi Ilmu-Ilmu Faal dan Khasiat Obat, Fakultas Kedokteran Hewan, Institut Pertanian Bogor (IPB), melalui program Beasiswa

BPPDN Direktorat Jenderal Sumber Daya Ilmu Pengetahuan, Teknologi dan Pendidikan Tinggi. Pendidikan doktoral diselesaikan pada tahun 2022 dengan kajian riset mengenai Suplementasi Analog Kurkumin Dari Minyak Lawang (*Cinnamomum cullilawan* Blume) Untuk Perbaikan Kualitas Reproduksi Ikan Nila Merah (*Oreochromis niloticus*). Penulis merupakan staf pengajar pada Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pattimura. Penulis aktif pada kegiatan Tri Dharma Perguruan Tinggi dan berkontribusi dalam penulisan buku Perkembangan & Manfaat Obat Herbal Sebagai Fitoterapi serta Budidaya Perikanan.

Inem Ode, S.Pi., M.P.



Penulis lahir di Tulehu/Maluku Tengah pada tanggal 12 Agustus. Gelar Magister Perikanan diperoleh pada tahun 2009 di Universitas Brawijaya Malang. Saat ini sedang menempuh pendidikan Doktoral pada program studi Ilmu Akuakultur, di Institut Pertanian Bogor. Saat ini tercatat sebagai dosen dpk LLDIKTI wilayah XII pada program studi Manajemen Sumberdaya Perairan, Universitas Darussalam Ambon. Selain mengajar ia aktif dalam kegiatan tridarma lainnya yakni penelitian dan pengabdian. Beberapa penelitian kolaborasi dengan lembaga di dalam negeri sejak tahun 2014, dan dengan Lembaga Luar Negeri sejak tahun 2018-2023. Beberapa penelitian juga berhasil didanai Ristekdikti sejak 2014. Sebagai bentuk pengabdian kepada masyarakat, ia pun pernah beberapa kali terlibat sebagai narasumber pada kegiatan seminar dan pelatihan.

Rangga Idris Affandi, S.Pi., M.P.



Penulis lahir pada tanggal 29 Juli 1995. Ia lulus pada tahun 2020 hingga mendapat gelar Magister Budidaya Perairan di Universitas Brawijaya. Saat ini ia tercatat sebagai dosen untuk mata kuliah Teknologi Budidaya Perairan Laut, Genetika dan Pemuliaan Ikan, Statistika, dan Pengantar Ilmu Ekonomi di Universitas Mataram. Selain mengajar, ia juga aktif dalam kegiatan Tridarma lainnya yaitu penelitian dan pengabdian. Saat ini ia pun diamanahi menjadi *reviewer* Arwana: Jurnal Ilmiah Program Studi Perairan dari Universitas Almuslim Bireuen Aceh. Ia juga menjadi tim percepatan IKU (Indikator Kinerja Utama) Universitas Mataram pada tingkat Program Studi melalui Program MBKM (Merdeka Belajar-Kampus Merdeka) yang termasuk dalam IKU 2. Beberapa karya ilmiah telah ia hasilkan baik dalam bidang penelitian maupun pengabdian.

Fibe Yulinda Cesa, S.Farm., M.Biomed.



Penulis berasal dari Kabupaten Malang, Jawa Timur, Indonesia. Ia menyelesaikan gelar Sarjana Farmasi di Universitas Ma Chung Malang pada tahun 2018 dan melanjutkan ke jenjang Magister dengan fokus Ilmu Biomedik di Universitas Brawijaya serta menyelesaikan program Magister tersebut pada tahun 2020. Memulai karir sebagai dosen di awal tahun 2021, hingga saat ini ia menjadi dosen tetap di Program Studi Farmasi, Universitas Ma Chung, Malang dengan bidang minat Biomedik dan Bioteknologi. Beberapa mata kuliah yang diampunya antara lain Biologi Dasar, Biologi Molekuler, Biokimia,

Fitokimia, Bioteknologi Farmasi, Teknologi Sediaan Farmasi Steril, Imunologi, Mikrobiologi dan Virologi, serta Farmakogenomik. Penelitian yang telah terpublikasi pada Jurnal Nasional Terakreditasi Sinta 2 dan Sinta 3 antara lain “Pengukuran Risiko Gangguan Tidur pada Penggunaan *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* dan *Calcium Channel Blocker*: Case Control Study di Puskesmas Dau, Malang” pada tahun 2019 serta “*The risk of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) and Calcium Channel Blocker (CCB) used on Obstructive Sleep Apnea (OSA) incidence in hypertension patients*” pada tahun 2022.

Dr. Faiqah Umar, S.Si., M.Kes.



Penulis lahir di Kabupaten Maros pada tanggal 05 April. Lulus S1 di Jurusan Biologi Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin tahun 2005; lulus S2 di Program Magister Biologi Medik, Konsentrasi Mikrobiologi, Universitas Hasanuddin tahun 2010; dan menyelesaikan pendidikan S3 Ilmu Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin pada tahun 2019. Saat ini tercatat sebagai salah satu Pranata Laboratorium Kesehatan (PLK)

pada Instalasi Mikrobiologi Balai Besar Laboratorium Kesehatan (BBLK) Makassar, Kementerian Kesehatan RI dan juga merupakan salah satu dosen pada Departemen Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Hasanuddin Makassar. Telah mengikuti berbagai pelatihan teknis kelaboratoriuman mulai dari tahun 2012 hingga sekarang. Telah menulis beberapa artikel ilmiah dan buku, yaitu:

1. Biodegradasi petroleum dan hidrokarbon Eicosane oleh isolat *Pseudomonas aeruginosa*. 2015. Al-Kimia, Jurnal Penelitian Sains Kimia, UIN Alauddin (p-ISSN: 2302-2736, eISSN: 2549-9335).
2. Analisis polimorfisme gen NRAMP-1 (*Natural Resistance Associated Macrophage Protein-1*) Lokus 3' UTR terhadap susceptibility individu pada penderita kusta di Kota Makassar. 2017. Jurnal Ilmiah Pena, STKIP Pembangunan Indonesia Makassar vol 7, n. 1, p. 1-9, april 2017 (ISSN 25806998)
3. Verapamil effect on *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates susceptibility against first - and second-line drugs using MGIT 960. 2019. *Asian Journal of Scientific Research, Science Alert* 12 (4): 472-479. <https://doi.org/10.3923/ajsr.2019.472.479>
4. Verapamil as an efflux inhibitor against drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*: A review. 2019. *Systematic Review in Pharmacy*, Vol 10, Issue 1 (Suppl), Januari-Desember 2019. <https://doi.org/10.5530/srp.2019.1s.22>
5. *The effect of anti-tuberculosis drugs therapy on mRNA efflux pump gene expression of Rv1250 in Mycobacterium tuberculosis* collected from tuberculosis patients. 2019.

New Microbe and New Infect Vol 32 No. C: 100609 November 2019 Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100609>

6. *Molecular characterisation of mutations associated with resistance to first- and second-line drugs among Indonesian patients with tuberculosis*. 2020. *Journal of Taibah University Medical Science* Vol 15 No. 1: 54-58 Februari 2020 Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2019.12.003>
7. Ko-autor pada jurnal *Analysis of existence of multidrug-resistant H58 gene in Salmonella enterica serovar Typhi isolated from typhoid fever patients in Makassar, Indonesia*. 2020. *New Microbes New Infect*. Oktober 2020: 17; 38: 100793. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100793> .PMID: 33294191; PMCID: PMC7695904.
8. Buku *Biologi Molekuler*, terbit Oktober 2022, CV. Tohar Media
9. Buku *Mycobacterium tuberculosis: Kajian mekanisme resistensi intrinsik dan resistensi genetik terhadap obat anti tuberkulosis*, terbit Januari 2023, PT. Pusat Literasi Dunia.

Kadeq Novita Prajawanti, S.S.T., M.Imun.



Penulis anak kedua dari empat bersaudara ini lahir di Kota Mataram pada tanggal 19 November 1994. Pada tahun 2017 ia telah menempuh studi D4 Analisis Kesehatan Poltekes Kemenkes Mataram dan mendapat gelar Sarjana Sains Terapan. Lalu pada tahun 2020 ia mendapat gelar Magister Imunologi setelah menyelesaikan studinya di Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga. Saat ini ia tercatat sebagai dosen tetap pada Program Studi D3 Teknologi Laboratorium Medis di Universitas Anwar Medika Sidoarjo.

Martina Kurnia Rohmah, S.Si., M.Biomed.



Penulis lahir di Tulungagung pada tanggal 1 April 1989, saat ini menjadi Dosen Tetap di Departemen Farmasi Klinis Program Studi Sarjana Farmasi, Universitas Anwar Medika. Penulis menempuh pendidikan Sarjana Biologi FMIPA Universitas Negeri Malang, dan Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya serta pernah mendapatkan beasiswa Riset dari JASSO Scholarship di *Graduated School of Science and Technology (GSST)* Kumamoto University, Japan. Bidang keahlian yang dimiliki penulis adalah Biologi sel dan molekular, Biokimia, Bioteknologi, Imunologi, dan Biomedis.

Dr. dr. Ami Febriza Achmad, M.Kes.



Penulis lahir di Ujung Pandang, 4 Februari 1985. Telah menyelesaikan Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, pada tahun 2008. Selanjutnya, pada tahun 2013 menyelesaikan Pendidikan magister biomedik konsentrasi Fisiologi pada Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Makassar. Telah menyelesaikan Pendidikan Doktor Ilmu Kedokteran pada tahun 2020 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar, dengan Disertasi tentang curcumin dan ekspresi gen Cathelicidin Antimicrobial Peptide pada mencit yang terinduksi *Salmonella Typhi*. Sejak tahun 2018 hingga 2020 merupakan student pada program Online Course Health-I Erasmus tentang Clinical Epidemiology, proyek bersama UMC Utrecht University dalam meningkatkan kapasitas peneliti Indonesia. Saat ini bertugas sebagai Dosen Tetap di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar. Tahun 2018 sampai sekarang, menjabat sebagai Ketua Program Studi Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar. Penulis telah beberapa kali melakukan penelitian dan publikasi yang terkait tentang Herbal Medicine dan Imunologi. Buku yang telah diterbitkan adalah Potensi Curcumin dalam Meningkatkan Imunitas Alami (ISBN: 978-623-5981-48-2) di tahun 2022 Perkembangan Dan Manfaat Obat Herbal Sebagai Fitoterapi (ISBN: 978-623-5603-81-0) di tahun 2023.

Abdul Rahim, S.Farm. M.Farm.



Penulis lahir di Kota Buton. Pada Tahun, 2017, ia mulai berkelana menyebarkan ilmunya ke Lombok, NTB dengan mengajar Farmasi bidang herbal dan berkecimpung dalam kegiatan kewirausahaan herbal. Selain aktif mengajar, ia juga aktif melakukan penelitian yang juga berkaitan dengan keilmuannya. Saat ini ia tercatat sebagai dosen tetap Farmasi di Universitas Mulawarman Samarinda Kalimantan Timur. Selain mengajar ia aktif dalam kegiatan Tridarma lainnya diantaranya ialah penelitian dan pengabdian. Beberapa buku telah dihasilkan antara lain, Buku Ajar Farmasi Fisik, Modul Farmasi Fisik, Buku Fitoterapi Herbal Terapan, Modul Fitoterapi, Islam, Strategi dalam Menghadapi Tantangan Sistem Kesehatan Pasca Pandemi Covid-19, Halal Haram sediaan Farmasi dan masih banyak lagi. Selain itu, beberapa hak paten telah dimiliki baik dari buku maupun modul yang ditulis.

Bagus Dwi Hari Setyono, S.Pi., M.P.



Penulis lahir di Kota Mataram pada tanggal 3 Agustus 1984. Program Sarjana dan Magister diselesaikan di Universitas Brawijaya, Malang pada tahun 2006 dan 2008. Sejak tahun 2009 menjadi dosen Program Studi Budidaya Perairan, Fakultas Pertanian, Universitas Mataram. Saat ini ia tercatat sebagai dosen tetap untuk mata kuliah Teknologi Budidaya Perairan Tawar, Teknologi Budidaya Perairan Payau, Teknologi Budidaya Ikan Hias, Budidaya Pakan Alami, Oseanografi, Manajemen Agribisnis Perikanan.

apt. Godeliva Adriani Hendra, M.Farm.



Penulis lahir di Kota Malang pada tanggal 13 Agustus 1988. Ia lulus pada tahun 2019 hingga mendapat gelar Magister Ilmu Farmasi di Universitas Surabaya. Saat ini ia tercatat sebagai dosen tetap untuk bidang minat Farmasi Klinis dan Komunitas di Universitas Ma Chung. Selain mengajar ia aktif dalam kegiatan Tridarma lainnya diantaranya ialah penelitian dan pengabdian. Beberapa penelitian yang berhasil didanai oleh LPPM Universitas Ma Chung dari tahun 2020 hingga sekarang, berjudul:

1. Pengaruh Pemberian *Patient Medication Record* dengan Kartu Pengingat Terhadap Ketepatan Pengobatan dan Kepatuhan Pasien TBC Dewasa.
2. Studi Farmakovigilans Pengobatan Penyakit Kronis pada Pasien Lanjut Usia di Rawat Inap RSUD Probolinggo.
3. Pengaruh intervensi Pengelolaan Stress Terhadap Kontrol Glikemik dan Kualitas Hidup Pasien DM Tipe II dengan Komplikasi.
4. Pengembangan Piranti *My TB Alarm* terhadap Kepatuhan dan Kesembuhan Pasien Tuberkulosis di RS Baptis Batu.

Sebagai bentuk pengabdian kepada masyarakat, ia pun pernah mendapat hibah dari LPPM Universitas Ma Chung dan beberapa kali ikut dalam pemakalah/oral presenter yang diadakan dalam seminar pengabdian kepada masyarakat. Adapun karya hibah yang didapat dari tahun 2020 hingga sekarang, berjudul:

1. Edukasi menggunakan media booklet cara penggunaan alat inhaler dan insulin di unit pelayanan kesehatan kecamatan Klojen.
2. Penyuluhan Pengelolaan Obat Terkait Sistem Pencernaan dan Pemilihan Kontrasepsi KB di Desa Kucur, Kabupaten Malang.
3. Implementasi Alat *Dry Powder Inhaler* menggunakan Video terhadap Perilaku Penggunaan Obat yang baik dan benar di layanan kefarmasian desa Sukoharjo.

4. Implementasi pengayaan penelitian materi genetika melalui pelatihan isolasi dan uji kualitas mutu materi genetic, serta strategi pengujian materi genetik berbasis real time PCR (*Polymerase Chain Reaction*)

Lulu Setiyabudi, S.Si., M.Si.



Penulis lahir di Banyumas pada 1 Februari 1987. Pendidikan dasar dan menengah ditempuh di Purwokerto, sedangkan pendidikan tinggi baik Sarjana maupun Magister di Bandung (Institut Teknologi Bandung, ITB). Bidang keahlian yang ditekuni adalah Kimia dan Bioteknologi. Pernah menjadi dosen di Politeknik Kesehatan Kemenkes Tasikmalaya, Polkestama (2015 s.d 2018). Sejak Februari 2019, penulis bekerja sebagai dosen tetap di Prodi Farmasi, Fakultas Farmasi, Sains, dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap.

IMUNOLOGI

Imunitas seringkali dikaitkan dengan kemampuan tubuh seseorang dalam merespon adanya serangan dari luar tubuh, baik itu patogen maupun senyawa-senyawa asing lainnya (antigen) yang menimbulkan respon dalam tubuh. Ada banyak sekali sistem imun yang kompleks dan banyak berkontribusi untuk menciptakan kekebalan tubuh agar mampu melawan serangan sehingga tubuh bisa terhindar dari berbagai penyakit. Tentunya, setiap serangan akan melibatkan sistem imunitas yang berbeda-beda, sel dan molekul yang bertugas dalam memberikan sinyal perlawanan juga unik dan menarik.

Dalam buku ini banyak dibahas mengenai konsep dasar imunologi, imunitas adaptif dan innate. Ke-13 BAB disusun secara komprehensif dengan bahasa yang mudah dipahami. Selain itu dalam pembahasannya, perlu juga pemahaman lebih lanjut mengenai cara kerja sel B dan sel T dari mulai proses pengenalan, pematangan, hingga penyakit-penyakit yang mungkin terjadi apabila sel-sel atau molekul mengalami malfungsi sehingga menimbulkan penyakit salah satunya penyakit hipersensitif dan autoimun.