

SEROLOGI IMUNOLOGI

Yufri Aldi
Fatma Sri Wahyuni
Dwisari Dillasamola
Elsa Badriyya
Yoneta Srangenge



SEROLOGI IMUNOLOGI

- Penulis** : Yufri Aldi
Fatma Sri Wahyuni
Dwisari Dillasamola
Elsa Badriyya
Yoneta Srangenge
- Cover** : Ikhsanul Anwar
- Tata Letak** : Ikhsanul Anwar
Syamsul Hidayat
- ISBN** : 978-623-172-139-6
- Ukuran Buku** : 15,5 x 23 cm
- Jumlah Hal** : 86
- Tahun Terbit** : 2023
- Cetakan** : Pertama
- Anggota** : *Asosiasi Penerbit Perguruan Tinggi Indonesia (APPTI)*

Dicetak dan diterbitkan oleh:

*Andalas University Press
Jl. Situjuh No. 1, Padang 25129 Telp/Faks.: 0751-27066*

email: cebitunand@gmail.com

Hak Cipta Pada Penulis © 2023

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang.

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

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah Subhanawata'ala atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan "**Buku Ajar SEROLOGI IMUNOLOGI**". Selesaiannya penyusunan buku ajar ini tidak lepas dari doa, ilmu dan dukungan yang diberikan oleh TIM Pengasuh Mata kuliah Serologi Imunologi di Program Studi Farmasi Program Sarjana Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Didalam penyusunan buku ini, penulis telah berusaha semaksimal mungkin dengan kemampuan penulis sehingga buku ini dapat tersusun dengan baik. Dengan adanya buku ini diharapkan dapat membantu pemahaman mahasiswa yang mengikuti perkuliahan Serologi Imunologi.

Setelah selesainya buku ini, penulis menyadari, bahwa buku ini belum sempurna dan masih ada kesalahan kesalahan , baik dari segi teknis penulisan dan tata bahasa.

Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran dari pembaca untuk perbaikan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan pada masa yang akan datang.

Padang, Desember 2023

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
BAB I. PENDAHULUAN	1
BAB II. RESPONS IMUN	15
BAB III. ANTIGEN DAN IMUNOGEN.....	41
BAB IV. ANTIBODI.....	57
BAB V. PENGANTAR ANTIBODI	77
BAB VI. REAKSI ANTIGEN ANTIBODI.....	101
BAB VII. SISTEM KOMPLEMEN.....	117
BAB VIII. SITOKIN.....	143
BAB IX. HIPERSENSITIVITAS	167
BAB X. AUTOIMUN.....	179
BAB XI. TOLERANSI IMUNOLOGI.....	197
BAB XII. DEFISIENSI IMUN	203
BAB XIII. IMMUNOMODULATOR.....	229
BAB XIV. IMUNO KANKER.....	243
BAB XV. GOLONGAN DARAH DAN TRANSFUSI DARAH	261
BAB XVI. TRANSPLANTASI ORGAN.....	289
KUNCI JAWABAN	331

BAB I

PENDAHULUAN

Pengamatan mendasar yang merujuk pada pengembangan imunologi sebagai disiplin ilmu adalah pengamatan yang menimbulkan gagasan, “kemungkinan seseorang menjadi kebal seumur hidup terhadap penyakit tertentu setelah tertular hanya sekali”. Istilah “kekebalan” berasal dari bahasa Latin, yaitu “immunis” (dikecualikan), menunjukkan perlindungan yang diperoleh secara alami terhadap penyakit seperti campak atau cacar. Sedangkan Imunologi merupakan salah satu bidang ilmu yang berasal dari 2 buah kata bahasa Latin, yaitu “immunis” yang semula berarti: bebas dari beban pajak atau bebas dari beban kerja dan “logos” yang berarti ilmu. Namun imunologi bukanlah ilmu untuk mencari cara-cara menghindari kewajiban membayar pajak, melainkan ilmu yang ada kaitannya dengan sistem pertahanan tubuh.

Sedangkan serologi adalah ilmu yang mempelajari reaksi antara antibodi (yang biasanya terdapat dalam serum) untuk berbagai tujuan dan manfaat. Manfaat dari reaksi serologi adalah mempelajari mekanisme imunitas, diagnosis berbagai jenis penyakit infeksi, pengukuran bahan-bahan (hormon, enzim, dan sebagainya), identifikasi bahan yang jumlahnya sangat sedikit didalam tubuh dan isolasi bahan. Prinsip dasar pemanfaatan reaksi serologi adalah salah satu reaktan dalam serologi harus diketahui identitasnya dan Serologi ini akan dibahas lebih mendalam pada Bab V Reaksi Antigen Antibodi.

Sebagai suatu ilmu, imunologi merupakan cabang ilmu kedokteran yang baru, namun dengan perkembangannya yang begitu pesat, ilmu tersebut merupakan cabang ilmu pengetahuan yang mandiri. Imunologi merupakan suatu disiplin ilmu yang berkaitan erat dengan perkembangan mikrobiologi. Pasteur, Koch, Metchnikoff, dan perintis lainnya menghasilkan penemuan *rapid identification* pada agen infeksi baru. Hal ini diikuti dengan penemuan yang menyatakan bahwa “penyakit menular dapat dicegah dengan paparan terhadap organisme yang mati atau dilemahkan, atau senyawa yang diekstraksi

dari agen infeksi". Dampak imunisasi terhadap penyakit menular seperti tetanus, campak, gondongan, poliomielititis, dan cacar dipahami dengan meninjau fakta bahwa penyakit-penyakit tersebut merupakan penyebab kematian dan kesakitan yang signifikan yang sekarang sangat jarang terlihat. Memang wajar untuk menyatakan bahwa dampak vaksinasi dan sanitasi terhadap kesejahteraan dan harapan hidup manusia tidak ada bandingannya dengan perkembangan ilmu kedokteran lainnya.

Pada abad ini, imunologi telah mulai melampaui batasan awalnya dan menjadi disiplin biomedis yang lebih umum. Sebagai suatu ilmu, imunologi mengembangkan diri baik pada aspek-aspek dasarnya maupun pada aspek ilmu terapannya. Saat ini, studi tentang mekanisme pertahanan imunologi merupakan bidang penelitian yang penting, tetapi ahli imunologi terlibat dalam masalah yang jauh lebih luas, seperti kontrol diferensiasi sel dan jaringan, transplantasi, imunoterapi kanker, dan sebagainya. Fokus perhatian telah beralih ke pemahaman dasar tentang bagaimana sistem kekebalan bekerja dengan harapan wawasan ini akan memungkinkan pendekatan baru untuk manipulasinya.

SEJARAH PERKEMBANGAN

Gambaran betapa pesatnya perkembangan imunologi dapat diikuti dari data laporan penelitian yang dilaporkan dalam majalah ilmiah. Pada tahun 1909, majalah ilmiah khusus imunologi diterbitkan pertama kali di Jerman dengan nama "Zeitschrift fur immunitätsforschung", tahun 1916 kemudian disusul oleh "Journal of Immunology". Disusul pada tahun-tahun berikutnya oleh berbagai majalah imunologi lainnya, bahkan sejak tahun 1955 terbit majalah-majalah khusus bidang imunologi, seperti imunokimia, imunogenetika, imunologi seluler.

Federasi Perhimpunan Ahli Imunologi Sedunia mempunyai sebanyak 27 anggota negara termasuk PERALMUNI (Perhimpunan Alergi-Imunologi Indonesia). Federasi tersebut menampung tidak kurang dari 10.000 peneliti bidang imunologi.

Dalam mempelajari imunologi perlu mengetahui sejarah perkembangannya, karena di dalamnya juga mengandung konsep-konsep yang dikembangkan sekarang ini. Terlihat nantinya, bahwa pada Bab-Bab berikutnya akan membahas konsep-konsep yang telah dicetuskan sebelumnya.

Imunologi berkembang melalui beberapa tahap, yaitu:

1. Tahap empirik

Tahun 132 – 63 SM, Mithridates Eupatoris VI seorang raja dari Pontis di Yunani dianggap sebagai seorang ahli imunologi pertama di dunia, karena Mithridates Eupatoris VI menemukan cara agar seseorang kebal terhadap racun. Cara yang dipakai merupakan dasar-dasar imunologi yang pada saat ini banyak dikembangkan dan dipakai. Selama kepemimpinannya, Mithridates Eupatoris VI selalu merasa cemas akan dibunuh oleh musuh-musuhnya dengan cara meracuninya. Cara agar beliau kebal terhadap racun dengan minum berbagai jenis racun yang berbahaya dengan dosis kecil secara sedikit demi sedikit sehingga akhirnya tidak menimbulkan efek yang merugikan apabila minum racun dalam dosis besar. Namun, tidak diceritakan bagaimana Raja Mithridates Eupatoris VI mengakhiri ketahtaannya. Cara agar seseorang kebal terhadap racun yang juga digunakan oleh raja Mithridates tersebut sekarang dinamakan mithridatisme.

Kasus wabah sampar pada tahun 430 SM, Thucydides, seorang sejarawan Yunani telah mengamati fenomena dalam wabah penyakit sampar di Eropah pada waktu itu. Thucydides menyatakan bahwa mereka yang sembuh dari penyakit sampar akan terhindar darikejangkitan penyakit tersebut di kemudian hari. Padahal pada saat itu belum ada penemuan yang mengungkapkan bahwa penyakit dapat disebabkan oleh mikroorganismes, sehingga azas-azas imunologi telah diamati sebelum mikrobiologi lahir.

Pada kasus wabah cacar di China abad ke-12, bangsa Cina telah mengetahui cara untuk menanggulangi seseorang agar tidak terkena penyalit cacar yang pada saat itu merupakan wabah yang mengerikan sama seperti wabah sampar di Eropa. Mereka secara sengaja mengoleskan cairan atau berupa kerak yang berasal dari kulit penderita cacar yang tidak begitu parah kepada kulit orang lain yang masih sehat dengan harapan nantinya terlindung dari serangan penyakit cacar. Cara lainnya mereka dengan sengaja mencampurkan penderita cacar dengan orang yang sehat ataupun orang-orang sehat disuruh menghirup bubuk yang berasal dari kerak luka-luka penderita cacar yang tidak begitu parah.

Peristiwa wabah cacar di Timur Tengah yang kemudian menyusul pada abad ke-18. Para orang tua khawatir gadis-gadisnya akan cacat pada kulit wajahnya oleh penyakit cacar, dengan sengaja mereka menggores kulit gadisnya dengan membubuhkan bubuk yang berasal dari penderita cacar yang tidak parah. Cara yang dipakai oleh kedua bangsa untuk mencegah terjangkitnya penyakit dinamakan variolasi. Sebenarnya cara demikian sangat berbahaya, karena kadang-kadang dapat mengakibatkan kematian orang tersebut. Cara ini sempat pula meluas di Tanah Inggris, oleh karena diperkenalkan oleh Lady Mary Wortley Montagu (1721) istri Duta Besar Inggris di Turki pada saat itu. Adanya bahaya oleh tindakan variolasi ini, pemerintah Inggris segera melarang dilakukan di negara Inggris.

Kemudian di Inggris, Dr. Edward Jenner (1749-1823) menemukan cara yang lebih aman dan efektif untuk penanggulangan penyakit cacar, yang pada saat itu masih menjadi mahasiswa kedokteran. Jenner menggunakan cara yang berbeda dengan cara China ataupun Timur Tengah, Jenner menggunakan bibit penyakit cacar dari sapi yang nantinya ditularkan kepada manusia, penemuan ini didasarkan pada pengamatan Jenner bahwa gadis-gadis pemerah susu yang terjangkit cacar sapi melalui tangannya di samping tidak menderita cacar yang parah juga terbebas dari serangan penyakit cacar manusia yang ganas itu. Sebagai pengganti variolasi dipakai istilah vaksinasi yang berasal dari kata vacca yang artinya sapi.

2. Tahap ilmiah

Pendekatan melalui tahap empirik dikembangkan menjadi pendekatan ilmiah dengan melakukan percobaan percobaan di Laboratorium. Pada 1822 - 1895, Louis Pasteur dan kawan-kawan sekerjanya meneliti kemungkinan pencegahan terjangkitnya infeksi dengan cara vaksinasi. Vaksinasi dilakukan dengan melalui penggunaan bibit penyakit yang telah dilemahkan terlebih dahulu. Pada penelitian laboratorium, bibit penyakit kolera pada ayam yang dinamakan *Pasteurella aviseptica* kehilangan keganasannya setelah secara kebetulan biakannya ditinggalkan beberapa saat karena liburan beberapa hari. Bibit-bibit penyakit yang telah ditinggalkan tersebut apabila disuntikkan pada ayam tidak menimbulkan penyakit kolera, bahkan sebaliknya apabila dikemudian hari ayam-ayam tersebut

sengaja dijangkiti oleh bibit segar yang masih ganas, ayam-ayam dapat tahan terhadap bibit penyakit kolera yang masih ganas (1878-1880). Selanjutnya untuk tetap mengenang jasa Jenner, metoda Pasteur pun menggunakan istilah vaksinasi juga.

Penemuan Pasteur dikembangkan oleh peneliti lain untuk bibit-bibit penyakit lain terutama untuk penyakit-penyakit yang menyerang manusia. Seperti, Pfeifer (1889) yang menjadi murid Koch meneliti pada *Vibrio cholerae* untuk mengatasi wabah kolera manusia.

Walaupun pada saat itu orang sudah berhasil menerapkan imunologi untuk mencegah penjangkitan suatu penyakit, namun belum adanya kejelasan bagaimana mekanismenya, khususnya mekanisme efektor yang bekerja terhadap kuman penyakit. Bukanya berarti bahwa tidak ada penelitian pada arah imunisasi, melainkan memang belum terungkapnya komponen sistem imun secara jelas.

Selanjutnya, peneliti Elie Metchnikoff (1845 - 1916) melakukan pengamatan mekanisme efektor bekerja dalam tubuh terhadap benda asing dengan peran sel-sel yang dapat bergerak-gerak dalam seekor bintang laut terhadap serangan dari luar. Penelitian dilakukan dengan memasukkan sebatang duri mawar kedalam tubuh larva bintang laut. Setelah beberapa jam, diamati kerumunan sel-sel yang dapat bergerak sekeliling batang duri. Hasil pengamatan pada kerumunan sel-sel tersebut, Metchnikoff berkesimpulan bahwa mekanisme efektor yang bekerja terhadap serangan luar berbentuk seluler. Sebelumnya fenomena tersebut telah dilihat pula oleh Koch dan Neisser pada saat terlihat adanya bakteri-bakteri yang berada dalam sel-sel leukosit. Perkiraan Koch dan Neisser bahwa bakteri-bakteri tersebut secara aktif menyerbu sel-sel leukosit, bukan sebagai mekanisme efektor yang berusaha mengusir bakteri. Selanjutnya adanya istilah fagositosis, mekanisme beradanya bakteri dalam sel leukosit dan fagosit merupakan sel-sel tubuh yang berfagositosis.

Mulai tahun 1887, teori imunitas seluler dari Metchnikoff yang bekerja di Institut Pasteur dapat diterima oleh masyarakat ilmuwan. Namun ada juga beberapa ilmuwan lain menentang teori Metchnikoff, dikarenakan beberapa ilmuwan dalam penelitiannya tidak melihat adanya sel-sel yang terlibat dalam imunitas.

Tahun 1886, Fodor seorang ilmuwan pertama yang mengamati pengaruh langsung dari serum imun terhadap mikroba tanpa campur tangannya komponen seluler. Pada tahun 1890, penemuan ini dikukuhkan oleh Behring dan Kitasato yang menunjukkan bahwa serum dapat menetralkan aktivitas tetanus dan difteri. Penemuan seorang ilmuwan muda bangsa Belgia, Jules Bordet (1870-1961) menyatakan bahwa untuk lisis diperlukan 2 komponen yang terdapat dalam serum imun, di antaranya antibodi yang bersifat termotabil yang dikemudian hari, sedang komponen lainnya komplemen bersifat termolabil.

Dalam periode perkembangan inilah diperkenalkan istilah antigen untuk memberikan nama bagi semua substansi yang dapat menimbulkan reaksi dalam tubuh terhadapnya. Sekaligus diperkenalkan pula istilah antibodi untuk substansi dalam serum yang mempunyai aktivitas menanggulangi terhadap antigen yang masuk tubuh. Hanya saja kedengarannya agak janggal karena dalam istilah untuk 2 bahan yang bertentangan, keduanya digunakan kata dengan awalan anti. Penemuan yang diawali oleh Fodor diikuti di kemudian hari oleh penelitian lainnya yang kesemuanya mendukung teori mekanisme melalui imunitas humoral.

Dua teori mekanisme efektor - teori humoral dan teori seluler, nampaknya saling bertentangan walaupun masing-masing mempunyai segi kebenarannya sendiri. Untunglah dua teori yang semula nampak bertentangan tersebut dapat dijembatani oleh adanya penemuan baru oleh Wright dan Douglas (1903) yaitu berlangsungnya proses fagositosis yang telah diamati oleh Metchnikoff sebelumnya akan dipermudah apabila dibubuhkan serum imun. Pada saat itu bahan yang diduga dikandung dalam serum dinamakan opsonin dan peristiwanya sendiri dinamakan opsonisasi. Dari penemuan ini jelaslah bahwa mekanisme efektor baik secara seluler maupun humoral tidak bertentangan, bahkan bekerja sama saling memperkuat.

Pada waktu yang bersamaan ditemukan fenomena lain dalam imunologi yaitu adanya penyimpangan imunitas dalam tubuh seseorang karena bereaksi terlalu peka. Pirquet yang bekerja di Wina membedakan fenomena tersebut dalam bentuk "serum sickness", alergi dan anafilaksis.

Kemajuan imunologi selama 3 dasa warsa sampai tahun 1910 berkembang sebagai cabang ilmu kedokteran yang mandiri dan membuahkan penemuan-penemuan fenomena imunologi yang mendasar walaupun mekanismenya belum dapat dipahami secara mendalam.

Tiga dasa warsa berikutnya sampai tahun 1940 menjelang PD II, masa tersebut diisi dengan aplikasi dan pengembangan pengetahuan fenomena imunologik, khususnya dalam kegiatan pembuatan dan penyediaan serum imun (anti tetanus, anti rabies) reagen untuk diagnostik serta kegiatan vaksinasi.

Betapa pentingnya pengetahuan kimia dalam pengembangan imunologi ternyata telah munculnya istilah imunokimia dalam tahun 1904. Nama yang tidak asing lagi dalam imunokimia yaitu Landsteiner dan Obermayer.

Pada awal PD II, oleh Felton ditemukan fenomena lain dalam imunologi yaitu bahwa dalam tubuh mungkin dapat timbul tidak adanya respons imun terhadap sesuatu substansi atau antigen tertentu. Fenomena Felton ini sekarang disebut toleransi imunologik. Oleh Felton pula berhasil dimurnikan untuk pertama kalinya antibody dari anti-serum kuda terhadap pneumococcus.

3. Tahap modern

Perkembangan imunologi tahap modern dimulai beberapa saat sebelum pecahnya perang Dunia II yang ditandai dengan munculnya begitu banyak data baru mengenai imunologi. Suatu tonggak lain yang menandai dengan jelas kepesatan kemajuan bidang ilmu ini telah dipancarkan oleh J.F. A.P. Miller di London dengan diungkapkannya peran sentral kelenjar Timus yang sebelumnya diabaikan begitu saja atau keliru memahami fungsinya. Tonggak itu pula dan bersama tonggak-tonggak lain memberikan arah perkembangan imunologi dan selanjutnya memungkinkan munculnya cabang-cabang baru dari imunologi seperti: imunopatologi, imunogenetika, imunologi tumor, imunologi transplantasi, imunokimia dan pengetahuan yang secara khusus mempelajari penyimpangan-penyimpangan sistem imun seperti alergi dan autoimunitas. Sekitar tahun 1980 Dr. Robert Ader dari Universitas Rochester memelopori suatu cabang terbaru yang disebut psikoneroimunologi.

Tahun 1980 merupakan tahun kebahagiaan bagi para pakar Benacerraf, Dausset dan Snell, oleh karena mereka menerima Hadiah Nobel Berkat jasanya dalam mengungkapkan masalah antigen permukaan sel-sel yang penting dalam usaha orang untuk mencangkokkan organ, yaitu sistem HLA. Oleh karena sistem HLA sangat penting dalam peristiwa penolakan jaringan. Hadiah Nobel berikutnya menyusul pada tahun 1984 yang diterimakan kepada Milstein dan Köhler atas jasa-jasanya menemukan cara-cara bagaimana memproduksi antibodi monoklonal. Rupanya Hadiah Nobel masih berlanjut diterimakan kepada peneliti-peneliti bidang imunologi. Dalam tahun 1987 Susumu Tonegawa yang bekerja dalam biologi molekuler imunoglobulin, telah menerima Hadiah Nobel atas jasa-jasanya mengungkapkan mekanisme diversitas antibody.

Perkembangan imunologi sebagai ilmu memberikan dampak pula terhadap perkembangan teknologi penelitian karena dalam mengungkapkan rahasianya telah digunakan peralatan dan metodologi yang semakin canggih.

Apabila kita ikuti terus kemajuan-kemajuan yang begitu cepat, rasanya kita tidak mampu lagi meramalkan apa yang akan terjadi dengan imunologi pada tahun-tahun yang akan datang. Sampai seberapa jauhkah imunologi dimanfaatkan guna memberikan kesejahteraan kepada umat manusia. Benarkah ungkapan sementara orang yang mengatakan bahwa immunology is the future of medicine Lebih-lebih setelah ditemukan cara-cara pemanfaatan hibridoma dengan antibodi monoklonal. Yang jelas di depan sana masih banyak masalah-masalah yang belum dapat diatasi di samping hasil-hasil yang nyata telah dapat meringankan penderitaan banyak orang seperti pencangkokan organ tubuh dan vaksinasi.

TINJAUAN UMUM

Pertahanan Spesifik dan Non Spesifik

Pertahanan organisme terhadap agen infeksi melibatkan banyak mekanisme yang berbeda: beberapa nonspesifik (yaitu, secara umum berlaku untuk banyak organisme patogen yang berbeda) dan spesifik lainnya (yaitu, efek perlindungannya diarahkan ke satu organisme yang spesifik).

Pertahanan nonspesifik sebagai pertahanan bawaan, meliputi:

1. Hambatan mekanisme seperti integritas epidermis dan membran mukosa;
2. Hambatan fisikokimia, seperti keasaman cairan lambung;
3. Zat antibakteri (misalnya lisozim, defensin) terdapat dalam sekresi eksternal;
4. Transit usus normal dan aliran normal sekresi bronkial dan urin, yang menghilangkan agen infeksi dari sistem masing-masing; dan
5. Mekanisme non imun untuk memfagositosis bakteri dan partikel oleh berbagai sel, tetapi sangat berkembang dengan baik di granulosit.

Pertahanan spesifik, diinduksi selama kehidupan individu sebagai bagian dari rangkaian kompleks peristiwa yang disebut sebagai respons imun. Respon imun memiliki dua karakteristik unik:

1. Kekhususan untuk antigen yang muncul. Misalnya, imunisasi dengan virus polio yang tidak aktif hanya melindungi terhadap poliomyelitis, bukan terhadap virus influenza. Spesifitas respon imun disebabkan oleh adanya reseptor antigen yang sangat diskriminatif pada limfosit. Hanya satu atau sejumlah kecil struktur serupa yang dapat diakomodasi oleh reseptor limfosit tertentu. Ketika reseptor tersebut ditempati, sinyal pengaktifan dikirim ke limfosit. Oleh karena itu, hanya limfosit dengan reseptor spesifik untuk antigen tersebut yang akan diaktifkan.
2. Memori, artinya paparan berulang terhadap antigen tertentu menimbulkan respons spesifik yang semakin intens. Sebagian besar imunisasi melibatkan pemberian berulang dari senyawa imunisasi, dengan tujuan membangun respon perlindungan yang tahan lama. Peningkatan besaran dan durasi respons imun dengan paparan berulang terhadap antigen yang sama disebabkan oleh proliferasi limfosit spesifik antigen setelah setiap paparan. Jumlah sel yang merespons akan tetap meningkat bahkan setelah respons imun mereda. Oleh karena itu, setiap kali organisme terpapar lagi dengan antigen tertentu itu, ada populasi limfosit spesifik yang diperluas yang tersedia untuk aktivasi. Konsekuensinya, waktu yang dibutuhkan untuk memasang respon menjadi lebih pendek dan besaran respon menjadi lebih tinggi.

Tahapan Respon Imun

Untuk lebih memahami bagaimana respon imun dihasilkan, penting untuk mempertimbangkannya sebagai tahap terpisah yang berurutan. Tahap pertama induksi, melibatkan populasi limfosit kecil dengan reseptor spesifik yang mampu mengenali antigen atau fragmen antigen yang dihasilkan oleh sel khusus yang dikenal sebagai sel penyaji antigen (APC). Tahap kedua amplifikasi, dimediasi oleh APC yang diaktifkan dan oleh subpopulasi sel T khusus (sel T helper, didefinisikan di bawah) yang meningkatkan proliferasi dan diferensiasi satu sama lain. Ini diikuti dengan produksi molekul efektor (antibodi) atau dengan diferensiasi sel efektor (sel yang secara langsung atau tidak langsung memediasi eliminasi elemen yang tidak diinginkan). Oleh karena itu, hasil akhirnya adalah eliminasi organisme atau senyawa yang memicu reaksi melalui aktivasi sel imun atau reaksi yang dipicu oleh mediator yang dilepaskan oleh sistem imun.

SEL SEL SISTEM KEKEBALAN TUBUH

Subpopulasi Limfosit dan Limfosit

Darah tepi mengandung dua populasi sel yang besar: sel darah merah, yang peran fisiologis utamanya adalah membawa oksigen ke jaringan, dan sel darah putih, yang memiliki fungsi sebagai berikut: peran fisiologis utama mereka penghapusan organisme atau senyawa yang berpotensi berbahaya. Di antara sel darah putih, limfosit sangat penting karena peran sentralnya dalam respon imun. Beberapa subpopulasi limfosit telah ditetapkan:

1. Limfosit B, yang merupakan prekursor sel penghasil antibodi, dikenal sebagai sel plasma.
2. Limfosit T, yang dapat dibagi menjadi beberapa subpopulasi:
 - a. Limfosit T Helper (Th), yang memainkan peran amplifikasi yang sangat signifikan dalam respon imun. Dua subpopulasi berbeda secara fungsional
 - b. dari limfosit Th yang muncul dari populasi prekursor (Th0) telah ditetapkan. Populasi Th1 membantu diferensiasi sel sitotoksik dan juga mengaktifkan makrofag. Makrofag yang teraktivasi, pada gilirannya, berperan sebagai efektor dari respon imun. Limfosit Th2 terutama terlibat dalam amplifikasi

respons limfosit B. Efek penguatan limfosit Th dimediasi sebagian oleh mediator terlarut—sitokin—dan sebagian oleh sinyal yang disampaikan sebagai konsekuensi dari interaksi sel-sel.

- c. Limfosit T sitotoksik, yang merupakan mekanisme efektor imunologi utama yang terlibat dalam eliminasi sel non-diri atau yang terinfeksi.
- d. Limfosit T imunoregulasi, yang memiliki kemampuan untuk menurunkan respon imun melalui pelepasan sitokin seperti interleukin-10 (IL-10) dan melalui ekspresi molekul membran seperti CTLA4, yang interaksinya dengan reseptor yang sesuai memberikan sinyal downregulatory.

Antigen Presenting Cells

APC, seperti makrofag, sel terkait makrofag, dan sel dendritik memainkan peran yang sangat signifikan dalam tahap induksi respon imun dengan menjebak dan menghadirkan antigen asli dan fragmen antigen dengan cara yang paling disukai untuk dikenali oleh limfosit. Selain itu, sel-sel ini juga mengirimkan sinyal aktivasi ke limfosit yang terlibat dalam pengenalan antigen, baik dalam bentuk mediator terlarut (interleukin, seperti IL-1, IL-12, dan IL-18) maupun dalam bentuk sinyal yang disampaikan oleh kontak antar sel.

Sel Fagositosis

Sel fagosit, seperti monosit, makrofag, dan granulosit, juga memainkan peran penting sebagai efektor respon imun. Salah satu fungsi utamanya adalah menghilangkan antigen yang menimbulkan respons imun. Hal ini dicapai melalui antibodi dan komplemen, seperti yang dibahas pada bagian antigen dan antibodi. Namun, jika antigen terletak di permukaan sel, antibodi menginduksi perlekatan sel sitotoksik yang menyebabkan kematian sel yang dilapisi antibodi [antibodi-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)].

Sel Natural Killer (Sel NK)

Sel NK memainkan peran ganda dalam menghilangkan sel yang terinfeksi dan ganas. Sel-sel ini unik karena mereka memiliki dua mekanisme pengenalan yang berbeda: mereka dapat mengidentifikasi

sel ganas atau yang terinfeksi virus dengan penurunan ekspresi antigen histokompatibilitas (HLA), dan mereka dapat mengenali sel yang dilapisi antibodi dan memediasi ADCC.

ANTIGEN DAN ANTIBODI

Antigen merupakan zat eksogen (sel, protein, dan polisakarida), yang dikenali oleh reseptor pada limfosit, sehingga memunculkan respon imun. Molekul reseptor yang terletak pada membran limfosit berinteraksi dengan sebagian kecil sel asing atau protein yang ditetapkan sebagai penentu antigenik atau epitop. Manusia dewasa memiliki kemampuan untuk mengenali jutaan antigen yang berbeda, menghasilkan antibodi, protein yang muncul dalam sirkulasi setelah infeksi atau imunisasi dan memiliki kemampuan untuk bereaksi secara khusus dengan epitop antigen yang dimasukkan ke dalam organisme. Karena antibodi larut dan hadir di hampir semua cairan tubuh (“humor”), istilah imunitas humoral diperkenalkan untuk menunjukkan respons imun di mana antibodi memainkan peran utama sebagai mekanisme efektor. Antibodi juga secara umum disebut sebagai imunoglobulin. Istilah ini berasal dari fakta bahwa struktur molekul antibodi milik keluarga protein yang dikenal sebagai globulin (protein globular) dan dari keterlibatannya dalam kekebalan.

IMUNOLOGI DAN TERAPI

Konsep imunologi telah menemukan banyak aplikasi dalam kedokteran, di bidang yang berkaitan dengan diagnosis, pengobatan, pencegahan, dan patogenesis.

Spesifitas yang luar biasa dari reaksi antigen-antibodi telah banyak diterapkan pada pengembangan tes diagnostik untuk berbagai zat. Aplikasi semacam itu menerima dorongan kuat ketika percobaan dengan garis sel plasma ganas dan sel penghasil antibodi normal secara kebetulan menghasilkan penemuan teknik produksi hibridoma, dasar untuk produksi antibodi monoklonal, yang memiliki dampak besar pada bidang diagnosis dan imunoterapi.

Imunoterapi adalah bidang dengan potensi yang sangat besar. Upaya untuk merangsang sistem kekebalan pasien dengan sindrom imunodefisiensi yang didapat (AIDS) dengan sitokin (khususnya IL-2) telah menemui beberapa keberhasilan. Bidang lain yang menarik

adalah pengobatan keganasan dengan antibodi monoklonal dan imunotoksin, dan induksi toleransi terhadap cangkokan, tetapi hasil luar biasa yang diperoleh dalam penelitian dengan model hewan belum direplikasi pada manusia. Keberhasilan klinis utama telah diperoleh dalam pencegahan dan pengobatan penolakan cangkok dengan antibodi monoklonal dan pada penurunan regulasi hipersensitivitas dan reaksi inflamasi terapeutik menggunakan antibodi anti-sitokin atau reseptor terlarut rekombinan.

1. Studi tentang anak-anak dengan perkembangan sistem kekebalan yang kurang baik (penyakit defisiensi imun) telah memberikan alat terbaik untuk mempelajari sistem kekebalan pada manusia, sementara pada saat yang sama memberi kita banyak kesempatan untuk menyusun terapi korektif. AIDS menggarisbawahi keseimbangan halus yang dipertahankan antara sistem kekebalan dan agen infeksi pada individu yang sehat dan telah mendorong banyak penelitian dasar ke dalam pengaturan sistem kekebalan.
2. Pentingnya menjaga toleransi diri di masa dewasa terlihat jelas ketika kita mempertimbangkan konsekuensi dari hilangnya toleransi. Beberapa penyakit, beberapa menyerang organ tunggal, yang lain bersifat sistemik, telah diklasifikasikan sebagai penyakit autoimun. Pada penyakit tersebut, sistem kekebalan bereaksi terhadap sel dan jaringan, dan reaktivitas ini dapat menjadi pemicu utama penyakit, atau mungkin merupakan faktor yang berkontribusi terhadap evolusi dan peningkatan keparahan penyakit. Upaya yang cukup besar telah didedikasikan untuk mempelajari kondisi yang dapat menyusun kembali keadaan toleransi pada pasien ini, tetapi sejauh ini tanpa terjemahan klinis.
3. Tidak semua reaksi terhadap diri sendiri bermanfaat. Jika dan ketika keseimbangan halus yang menjaga sistem kekebalan agar tidak bereaksi berlebihan rusak, penyakit hipersensitivitas dapat terwujud. Alergi yang umum, seperti asma dan hay fever, adalah contoh penyakit yang menonjol yang disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas. Manipulasi respon imun untuk menginduksi kekebalan yang protektif daripada yang berbahaya pertama kali dicoba dengan sukses pada jenis penyakit ini.

4. Penelitian tentang mekanisme yang mendasari keadaan normal toleransi terhadap diri yang dicapai selama kehamilan normal terus intensif, karena pengetahuan ini dapat menjadi dasar untuk manipulasi respon imun yang lebih efektif pada pasien yang membutuhkan transplantasi organ dan untuk pengobatan atau pencegahan penyakit infertilitas.
5. Konsep bahwa sel-sel mutan ganas secara terus-menerus dihilangkan oleh sistem kekebalan (pengawasan kekebalan) dan bahwa keganasan berkembang ketika sel-sel mutan lolos dari efek perlindungan sistem kekebalan telah diperdebatkan secara luas, tetapi belum cukup terbukti. Namun, terapi antikanker yang diarahkan pada peningkatan respons antitumor terus dievaluasi, dan beberapa telah menemui hasil yang menggembirakan.

Dalam bab-bab selanjutnya dari buku ini, akan menjelaskan respon imun, komplemen, sitokin, imunodefisiensi, dan imunokanker. Buku ini akan mengilustrasikan interaksi produktif yang selalu ada dalam imunologi antara konsep dasar dan aplikasi klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bellavite P, A. Conforti, F. Pontarollo and Ortolani, 2006. Immunology and Homeopathy; Cells of the immune system and inflammation Evid Based Complement Altern Med..
2. Bratawidjaja, K.G., 2009. Imunologi Dasar, Edisi 8. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
3. Burmester, G.R., and A. Pezzutto, 2003, Color Atlas of Immunology, Georg Thieme Verlag, Germany.
4. Subowo. 1993. Imunobiologi Ed 1. Bandung: Percetakan Offset Angkasa
5. Virella, Gabriel. 2007. Medical Immunology Ed 6th. New York: Informa Health Care

BAB II

RESPONS IMUN DEFINISI

Respon imun merupakan tanggapan sistem imun tubuh terhadap benda asing atau antigen yang masuk ke dalam tubuh, yang diawali dengan pengenalan benda asing tersebut oleh limfosit T sebagai sel pengenal. Respon imun terdiri atas interaksi antar sel dan humoral, seperti sitokin, serta berbagai molekul yang ada di permukaan sel, seperti reseptor dan molekul MHC yang merupakan molekul penyaji. Di akhir, respon imun juga melibatkan efektor selular atau humoral, yang akan menghadapi langsung antigen yang dikenal pada awal respon imun.

Respon imun melibatkan pula sel pengenal yang dilengkapi dengan molekul reseptor, sel penyaji yang dilengkapi molekul penyaji seperti MHC/HLA, sel pendukung yang dapat menghasilkan sitokin sebagai mediator, dan sel efektor; ini disebut sebagai respons imun selular. Respons imun dengan melepaskan substansi yang akan menghadapi antigen disebut respons imun humoral. Berdasarkan mekanisme dan jenis efekturnya, respons imun dibedakan menjadi respons imun alami (non-spesifik) dan respons imun adaptif (spesifik) yang keduanya saling berkaitan.

System imun non-spesifik terdiri atas pertahanan selular dan humoral. Pertahanan selular diperankan oleh sel-sel epitel sebagai barrier, sel-sel fagosit, dan sel NK. Pertahanan humoral menggunakan substansi terlarut seperti interferon dan komplemen. System imun spesifik juga terdiri atas pertahanan humoral dan selular. Pertahanan humoral diperankan oleh limfosit B yang menyekresikan antibody ke dalam plasma untuk melawan infeksi ekstraselular. Pertahanan selular diperankan oleh limfosit T, yang berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel T efektor.

RESPON KEKEBALAN NON-SPEKIFIK

Respons kekebalan non-spesifik disebut dengan respons imun alamiah atau *innate*. Respons imun ini sudah siap berfungsi sejak lahir sebagai pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroba yang bersifat langsung dan cepat. Respons imun non-spesifik selalu ditemukan pada individu sehat yang melindungi tubuh dari berbagai mikroba patogen, tidak spesifik pada mikroba tertentu.

Respons imun non-spesifik (*innate*) dapat berupa pertahanan fisik/mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, dan pertahanan selular. Kulit, selaput, lendir, batuk, dan bersin merupakan bentuk pertahanan fisik/mekanik. pH asam keringat, sekresi sebacea, dan berbagai asam lemak yang diproduksi kulit berfungsi untuk mendenaturasi protein membrane sel mikroba sehingga mencegah terjadinya infeksi melalui kulit. Hal ini merupakan satu bentuk pertahanan biokimia.

Pertahanan humoral dalam system imun non-spesifik menggunakan substansi terlarut yang diproduksi di tempat infeksi atau tempat yang jauh dari infeksi, seperti peptida antimikroba, interferon, komplemen dan CRP. Komplemen merupakan protein yang jika diaktifkan dapat berperan dalam perlindungan terhadap infeksi, fagositosis, dan destruksi mikroba, seperti bakteri dan parasite. Pertahanan selular dalam system imun non-spesifik diperankan oleh sel-sel yang ada dalam sirkulasi dan jaringan. Sel-sel yang ada dalam sirkulasi adalah neutrophil, basophil, eosinophil. Limfosit T, limfosit B, sel NK, eritrosit, dan trombosit. Sel-sel yang ada dalam jaringan adalah sel mast, makrofag, sel plasma, dan sel NK. Sel-sel ini berperan dalam proses fagositosis mikroba dan lisis sel yang terinfeksi.

Infeksi bakteri ekstraselular dalam pertahanan humoral akan direspons oleh limfosit B yang berdiferensiasi menjadi limfosit B efektor dengan menyekresikan antibody ke dalam serum untuk mengeliminasi bakteri ekstraselular. Fagositosis mikroba oleh makrofag akan direpons oleh sel T dengan mengaktifasi makrofag untuk membunuh mikroorganisme. Mikroorganisme intraselular (seperti virus) yang bereplikasi di dalam sel yang terinfeksi akan direspons oleh sel T sitotoksik, yang berdiferensiasi menjadi sel T efektor sehingga menyebabkan terjadinya lisis sel yang terinfeksi.

RESPONS KEKEBALAN SPESIFIK

Respons kekebalan spesifik bekerja sama dengan respons kekebalan non-spesifik, tetapi respons kekebalan spesifik dapat bekerja sendiri dalam menghancurkan benda asing/antigen yang masuk ke dalam tubuh. Respons kekebalan spesifik terdiri atas kekebalan humoral dan kekebalan selular. System humoral diperankan oleh limfosit B (sel B) yang berasal dari sel asal multipotent di sumsum tulang. Sel B yang terangsang benda asing akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel B yang matang (sel plasma) yang dapat menyekresikan antibody ke dalam plasma untuk melawan infeksi ekstraselular.

Sistem selular berfungsi dalam melawan infeksi bakteri intraselular, virus, jamur, parasite dan keganasan sel, yang diperankan oleh limfosit T (sel T). sel T pada orang dewasa berasal dari sel multipotent di sumsum tulang. Sel T apabila tersensitisasi akan berproliferasi dan berdiferensiasi pada kelenjar timus yang dipengaruhi oleh berbagai factor, termasuk timosin. Sel T terdiri atas sel CD4⁺ (Th1, Th2), CD8⁺ (CTL/Tc), dan sel Tr. Sel CD4⁺ mengaktivasi Th1 yang selanjutnya mengaktifasi makrofag untuk melakukan proses fagositosis. Sel CD8⁺ berfungsi memusnahkan sel yang terinfeksi.

Respons imun spesifik/adaptif berperan dalam melawan infeksi mikroba intraselular yang diperantarai oleh limfosit T. Ada dua tipe infeksi yang dilakukan mikroba agar dapat masuk ke dalam sel dari tempat mikroba tersebut dieliminasi oleh respons imun yang diperantarai limfosit T. Pertama, mikroba difagositosis oleh sel fagosit. Hal ini merupakan awal respons imun non-spesifik (*innate*). Beberapa mikroba berevolusi untuk dapat bertahan dari proses penghancuran mikroba oleh sel fagosit. Beberapa bakteri intraselular patogen dan protozoa dapat bertahan hidup bahkan bereplikasi di dalam sel fagosit. Setelah difagosit mikroba tersebut masuk ke dalam sitoplasma sel fagosit dan berkembang biak di dalamnya menggunakan nutrisi sel fagosit. Sitoplasma mikroba terlindungi dari mekanisme penghancuran (mikrosida).

Kedua, virus dapat mengikat reseptor beberapa sel, menginfeksi dan bereplikasi di dalam sitoplasma sel, karena sel tersebut tidak memiliki mekanisme intrinsic untuk menghancurkan virus. Eliminasi mikroba yang dapat hidup dalam vesikel fagositik atau sitoplasma sel

yang diinfeksi merupakan fungsi utama sel T dalam imunitas adaptif. Limfosit T helper CD4⁺ juga membantu sel B untuk menghasilkan antibody. Fungsi utama limfosit T adalah berinteraksi, atau limfosit B. Sel T menunjukkan peptide-peptida kepada molekul MHC, dan hanya merespons antigen yang berhubungan dengan sel.

Respons limfosit T terhadap sel yang mengandung antigen/mikroba melalui rangkaian proses untuk meningkatkan jumlah sel T spesifik antigen dan konversi sel T naif ke sel efektor. Limfosit T naif secara tetap bersirkulasi mengelilingi organ limfoid mencari protein antigen asing. Limfosit T naif dapat mengekspresikan reseptor antigen dan molekul lain serta menyusun kelengkapan pengenalan antigen. Namun, limfosit T naif harus berdiferensiasi menjadi sel T efektor dan proses ini dimulai dengan pengenalan antigen. Antigen mikroba memasuki peripheral organ limfoid tempat limfosit T naif bersirkulasi. Dalam organ ini, antigen mikroba diproses dan disajikan oleh molekul MHC sel dendritic atau sel penyaji antigen (APC) untuk menstimulasi limfosit T naif, sehingga sel T menerima sinyal yang dihasilkan antigen mikroba tersebut. Proses ini merupakan respons imun non-spesifik (*innate*).

Setelah diaktivasi oleh APC dan stimulus lainnya, sel T spesifik antigen mulai menghasilkan sitokin yang berfungsi ganda dalam imunitas yang diperantarai oleh sel T. Beberapa sitokin menstimulasi proliferasi sel T spesifik antigen yang menyebabkan peningkatan jumlah sel T spesifik antigen secara cepat yang disebut ekspansi klonal. Sebagian limfosit yang diaktivasi ini mengalami proses diferensiasi dari sel T naif yang berfungsi untuk mengenali antigen mikroba, menjadi sel T efektor yang berfungsi untuk mengeliminasi mikroba.

Beberapa sel T efektor ada yang tinggal di dalam nodus limfe ketika mereka berfungsi untuk membasmi sel-sel yang terinfeksi dalam pembuluh limfe, atau menyiapkan sinyal kepada limfosit B yang mempromotori respons antibody terhadap mikroba. Sel T efektor lain meninggalkan organ limfe bersirkulasi dan bermigrasi ke tempat infeksi untuk membasmi infeksi. Beberapa keturunan sel T yang berproliferasi dalam respons terhadap antigen berkembang menjadi sel T memori yang dapat hidup lama dan bersirkulasi selama beberapa bulan atau tahun, siap merespons secara cepat apabila teraktivasi

oleh paparan ulang mikroba yang sama. Selanjutnya, sel T efektor mengeliminasi agens infeksi, suatu rangsangan yang memicu ekspansi dan diferensiasi sel T, sehingga ekspansi klon sel T spesifik antigen akan mati secara besar-besaran.

Stimulasi antigen melalui reseptor sel B naif mengaktivasi sel B naif menjadi sel plasma (sel efektor) yang dapat menyintesis dan menyekresikan antibody. Stimulasi antigen melalui reseptor sel T naif mengaktivasi sel T naif menjadi sel T efektor yang dapat menghasilkan sitokin untuk mengeliminasi agens infeksi dan stimulus yang memicu ekspansi dan diferensiasi sel B dan sel T spesifik-antigen, sehingga klon sel B dan sel T tersebut akan mati.

RESPONS IMUN HUMORAL

Penyuntikan substansi asing dalam dosis tunggal ke dalam hewan yang imunokompeten, oleh adanya respons imun humoral, akan membangkitkan produksi antibody yang spesifik terhadap substansi asing tersebut dalam serumnya setelah beberapa saat. Segera setelah penyuntikan antigen tersebut merupakan periode laten atau periode induksi oleh karena belum dapat ditunjukkan adanya antibody. Dalam periode ini masih berlangsung perubahan-perubahan seluler seperti yang dibahas di depan (pengenalan, transformasi sel, pembelahan dan diferensiasi).

Setelah berakhirnya periode laten, menyusul periode biosintesis antibody yang dibedakan dalam 3 fase, yaitu:

1. Fase logaritmik, terjadi kenaikan kadar antibody secara logaritmik dalam tempo 4-10 hari dan berakhir pada puncak kadarnya. Dalam fase ini, waktu yang diperlukan untuk melipatkan konsentrasi dua kali sekitar 5 – 8 jam. Hal ini disebabkan oleh bertambah banyaknya plasmasit sebagai hasil pembelahan berulang sel-sel B.
2. Fase datar, sesungguhnya kadar antibody yang terukur bukanlah jumlah yang diproduksi seluruhnya, melainkan jumlah antibody yang diproduksi plasmatit setelah dikurangi oleh antibody yang bereaksi dengan antigen yang disuntikkan dan yang telah mengalami katabolisme. Sehingga apabila telah terjadi keseimbangan antara yang diproduksi dan yang bereaksi pada saat yang sama, maka tidak ada kenaikan kadar antibody lagi. Hal ini tercermin dalam kurva fase datar. Biasanya fase ini tidak berlangsung lama.

3. Fase penurunan, terjadi apabila antibody yang mengalami katabolisme dan yang bereaksi lebih banyak daripada yang diproduksi. Dipandang dari kelas imunoglobulin, maka pada awalnya yang muncul lebih dahulu adalah dari kelas IgM, barulah disusul oleh IgG beberapa saat kemudian.

RESPONS IMUN SELULER

Kalau pada respons imun humoral limfosit B akan terlibat sebagai efektor setelah mengalami diferensiasi menjadi plasmosit yang menghasilkan antibody, maka pada respons imun seluler limfosit T-lah yang memegang peran sebagai sel efektor. Perbedaan lain yaitu dengan adanya berbagai subpopulasi limfosit misalnya limfosit T sitotoksik dan limfosit T helper.

Fungsi efektor limfosit T sangat rumit dan sulit sehingga perlu diadakan klasifikasi. Sprent (1989) menyimpulkan bahwa bentuk fungsi limfosit T dicerminkan dalam 2 kegiatan utama :

- (a) adanya kontak langsung antar sel yang terlibat
- (b) pelepasan mediator solubel.

Setiap jenis fungsi tersebut dapat berakibat positif ataupun negatif. Untuk fungsi seluler (a) limfosit T yang berfungsi melipatgandakan fungsi sel lain misalnya membantu sel-sel B -- atau akibat negatif dengan cara merusak sel-sel melalui aktifitas sitotoksitas (CTL). Sedang fungsi mediator (b) dari limfosit T yang berakibat negatif karena sifat toksiknya (misalnya limfotoksin) atau akibat positif dengan perantaraan limfokin yang meningkatkan respons imun (misalnya IL-2).

Jika respons imun humoral terutama untuk menghadapi antigen yang bersifat solubel, maka respons imun seluler khususnya untuk menghadapi antigen yang terdapat pada permukaan sel. Misalnya respons imun seluler berlangsung terhadap sel tumor, parasit, jamur, sel inang yang terinfeksi virus atau mikroorganisme atau terhadap jaringan cangkok yang berbeda latar belakang genetiknya.

Untuk memberikan gambaran mekanisme efektor pada respons imun seluler, dapat dipakai proses penolakan jaringan cangkok sebagai model. Dalam tempo 2-3 hari setelah pencangkokan kulit, terjadilah anastomosis pembuluh limfe dan darah dari jaringan

cangkok dengan jaringan inang. Dengan terbentuknya anastomosis tersebut, maka sel-sel cangkok dapat mencapai jaringan limfoid sehingga dapat membangkitkan respons imun. Dalam hal ini terbentuknya anastomosis sangat menentukan terjadinya respons imun. Terbangkitnya respons imun selanjutnya tergantung kepada kontak antara sel-sel cangkok yang masih hidup (untuk cangkok kulit khususnya sel Langerhans) dengan limfosit. Apabila sel-sel cangkok mencapai jaringan limfoid, maka limfosit T tersebut akan mengenali antigen pada permukaan sel cangkok yang dikenal dengan nama molekul MHC, sebagai konfigurasi asing. Pengenalan ini menyebabkan sensitisasi yang bermanifestasi sebagai rentetan perubahan sel sehingga berakhir dengan terbentuknya efektor. Sel-sel efektor limfosit T selanjutnya meninggalkan jaringan limfoid dengan melalui peredaran darah dapat mencapai jaringan cangkok. Dalam jaringan cangkok sel-sel efektor menemukan antigen penyebab sensitisasi sehingga terjadilah aktifitas sitotoksik pada jaringan cangkok oleh sel-sel CTL disertai pelepasan berbagai jenis limfokin. Akibatnya jaringan cangkok akan mengalami kerusakan yang diikuti dengan berkumpulnya sel-sel makrofag sebagai sel pembersih jaringan yang telah mati. Proses ini mencerminkan penolakan jaringan cangkok oleh inang yang dilihat sebagai asing.

Apabila jaringan cangkok dan inang hanya menunjukkan perbedaan antigen MHC kelas II tanpa adanya perbedaan antara MHC kelas I, maka penolakan jaringan semata-mata diatur oleh sel $CD4^+$. Antigen MHC adalah molekul protein yang terdapat pada permukaan sel. Berdasarkan struktur dan distribusinya antigen MHC dibagi dalam 2 kelas, yaitu kelas I dan II. Antigen kelas I terdapat pada permukaan semua sel yang berinti, sedang antigen MHC kelas II terdapat pada beberapa jenis sel, misalnya pada sel makrofag dan limfosit B. Sebaliknya, apabila terdapat perbedaan antigen MHC kelas I, maka sel $CD8^+$ -lah yang bertanggung jawab untuk penolakan jaringan cangkok.

Contoh yang mengulas penolakan jaringan cangkok kulit di atas tentu saja merupakan contoh yang tidak wajar dari fungsi efektor limfosit T. Walaupun demikian berbagai mekanisme penolakan jaringan tersebut banyak kesamaannya dengan yang berlangsung dalam proses menghadapi infeksi mikroorganisme. Misalnya dalam mekanisme menghancurkan sel inang yang terinfeksi virus ataupun

dalam proses hipersensitivitas tipe lambat untuk membatasi pusat infeksi *M. tuberculosis*. Dalam keadaan tersebut atau keadaan lainnya, limfosit T setelah mengalami rangsangan di dalam jaringan limfoid, akan berdiferensiasi menjadi limfosit T efektor yang selanjutnya beredar dalam darah untuk mencari epitop dalam tubuh yang mempunyai struktur yang sama dengan epitop penyebab rangsangan tadi. Pertemuan dengan sel-sel sasaran yang mempunyai struktur yang sama dengan epitop yang dimaksud akan diikuti dengan pelepasan limfokin atau lisis sel yang terinfeksi.

PROSES PENGENALAN ANTIGEN OLEH LIMFOSIT T

Sepertitelah disinggung sebelumnya, agar sel-sel imunokompeten dapat mengenal antigen sehingga timbul respons imun, maka pada permukaan sel B dan T dilengkapi dengan molekul reseptor. Reseptor antigen pada permukaan limfosit T berbentuk heterodimer dengan rantai α dan β yang membentuk kompleks dengan molekul CD3, sedang pada permukaan limfosit B terdapat sebagai molekul immunoglobulin.

Dalam proses pengenalan antigen bakteri atau parasit, limfosit B dapat melaksanakan sendiri tanpa bantuan sel lain, sebaliknya limfosit T bersifat "buta" untuk mengenal langsung. Pada akhir-akhir ini mekanisme pengenalan antigen oleh limfosit T lebih jelas diketahui. Ternyata untuk proses pengenalan antigen tersebut diperlukan jenis sel lain yang dinamakan sel pelengkap (*accessory cell*) yang berfungsi untuk memproses secara kimia lebih dahulu antigen agar dapat disajikan kepada limfosit T bersama-sama molekul MHC. Walaupun proses pengenalan telah para ahli imunologi dan biologi seluler tetap menyelidiki mekanisme penyajian antigen yang sesungguhnya serta peran apa sebenarnya molekul MHC dalam penyajian kepada limfosit itu. Apabila diketahui seluk beluk mekanisme penyajian tersebut akan diperoleh keuntungan di kemudian hari yang merupakan harapan dapat dipakai untuk mengendalikan respons imun. Misalnya untuk pembuatan vaksin ataupun pengobatan penyakit otoimun tanpa menggunakan obat-obatan immunosupresif.

Telah dibuktikan bahwa limfosit T hanya akan menanggapi antigen apabila disajikan oleh sel pelengkap. Sel pelengkap pertama yang dikenal sel penyaji antigen (*antigen presenting cell* = APC) adalah sel makrofag. Berikutnya ditemukan sel dendritik dalam jaringan

limfoid, limfosit B sendiri, sel Langerhans di kulit dan lain-lainnya yang juga dapat bertindak sebagai penyaji antigen untuk limfosit T. Rupanya sel penyaji akan memproses antigen dahulu sebelum disajikan sebagai suatu molekul yang oleh limfosit T. Cara pemrosesan dan penyajian antigen “eksogen” tersebut pada umumnya menyebabkan aktivasi limfosit dari subpopulasi tertentu sehingga menyebabkan proses yang membantu limfosit B dalam memproduksi antibody. Limfosit T yang berperan dalam peristiwa ini yaitu T helper.

Tidak semua antigen yang dikenal oleh limfosit T berasal dari luar sel penyaji. Antigen “endogen” diperoleh oleh sel penyaji sebagai akibat infeksi virus dalam sel atau sel yang telah berubah menjadi ganas. Sel-sel tersebut mengekspresikan antigen khas virus atau khas tumor pada permukaannya. Secara teoritik semua sel dalam tubuh inang mempunyai kemampuan sebagai sel penyaji antigen “endogen” yang khas tersebut terhadap limfosit T dari subpopulasi yang tergolong sel sitotoksik. Sel sitotoksik (CTL) ini dapat menanggapi terhadap antigen “endogen” dengan cara membunuh sel-sel yang menyajikannya.

Sampai saat ini banyak para pakar menduga bahwa antigen “endogen” yang disajikan sebelumnya tidak perlu diproses. Hal ini disebabkan oleh karena protein sebagai antigen “endogen” tersebut sebagai bentuk ekspresi gen virus atau gen tumor. Mudah dipahami bahwa limfosit T sitotoksik dapat bereaksi langsung terhadap antigen utuh hasil ekspresi gen yang berbeda dengan antigen “eksogen” untuk limfosit T helper.

Dengan demikian, dalam sistem imun terdapat dua jalur terpisah untuk menyampaikan antigen: satu jalur untuk antigen eksogen dan jalur yang lain untuk antigen endogen. Protein bakteri yang diambil oleh limfosit B dari sekitarnya kemudian diproses melalui T helper yang selanjutnya mempunyai dampak diproduksinya antibody spesifik. Sebaliknya protein abnormal yang dibuat oleh sel inang mendorong aktivitas limfosit T sitotoksik untuk membunuh sel inang.

Apabila antigen telah diproses oleh sel penyaji baik melalui jalur antigen eksogen maupun melalui jalur antigen endogen, antigen tersebut disajikan pada permukaan sel bersama dengan protein MHC yang dibuat sendiri oleh masing-masing individu.

Dari penelitian-penelitian oleh Zinkernagel dan Doherty (1974) telah diduga bahwa limfosit T tidak saja mampu mengenal antigen asing tetapi juga molekul MHC yang terdapat pada permukaan sel inang yang dihadapinya. Pada percobaan mereka (1974) Zinkernagel dan Doherty mendedahkan limfosit T yang telah mengadakan respons imun terhadap antigen yang disajikan oleh sel terinfeksi virus bersama molekul MHC kelas I tertentu, dengan antigen yang sama tetapi kali ini disajikan oleh sel terinfeksi virus dengan molekul MHC kelas I yang berbeda latar belakang genetiknya. Mereka menemukan bahwa apabila molekul protein MHC kelas I pada sel-sel yang terinfeksi virus itu berasal dari individu yang berbeda dengan individu pertama, maka sel-sel yang terinfeksi virus tersebut tidak akan dibunuh oleh sel-sel T tersebut. Para peneliti tersebut menjelaskan hasil percobaannya bahwa agar limfosit T dapat mengadakan respons imun haruslah mengenal 2 kesatuan antigen yaitu antigen asing dan antigen diri (MHC) yang spesifik. Pernyataan ini didukung oleh percobaan-percobaan lain sesudahnya sehingga ditetapkan sebagai persyaratan untuk mengenal antigen asing harus bersama antigen diri MHC agar dapat membangkitkan respons imun. Persyaratan ini dinamakan sebagai “restriksi MHC”.

Restriksi MHC untuk respons limfosit T ini menimbulkan teka-teki baaru. Apabila limfosit B diaktivasi melalui ikatan tunggal antara “anak kunci: (antigen) dan “kunci” (reseptor pada permukaan selnya), bagaimana pula susunan molekul pada ikatan ganda antara “anak kunci” dan “kunci” pada limfosit T? Terhadap masalah ini diajukan dua teori. Teori yang satu mengusulkan bahwa limfosit T memiliki 2 reseptor yang terpisah, masing-masing untuk antigen asing dan antigen MHC. Teori kedua mengatakan bahwa reseptor pada limfosit T berbentuk sebagai reseptor tunggal yang secara spesifik mengenal kedua antigen asing dan antigen MHC secara bersama. Walaupun bagi masing-masing teori didukung oleh bukti-bukti percobaan, namun belakangan ini orang lebih cenderung setuju kepada teori yang kedua.

Teori reseptor tunggal tersebut menyarankan pula bahwa antigen yang diproses dan antigen MHC harus merupakan suatu kesatuan kompleks yang harus cocok dengan reseptor pengenalan tunggal dari limfosit T. Dengan demikian molekul MHC pada mulanya bertindak sebagai **reseptor primer** untuk antigen yang telah diproses

yang selanjutnya sebagai kompleks molekul baru akan berikatan secara tepat dengan **reseptor sekunder** pada limfosit T agar terjadi respons imun.

Dari kesimpulan terakhir ini, telah diduga bahwa untuk membangkitkan suatu respons imun, artinya agar antigen dapat dilihat oleh limfosit T maka adanya kesesuaian antara molekul MHC yang berbeda bagi setiap individu dengan antigen yang telah diproses oleh sel inang merupakan tahap pertama yang sangat menentukan. Dugaan ini didukung oleh percobaan-percobaan dengan menggunakan berbagai antigen yang dicobakan pada satu galur hewan coba. Bahkan Unanue dalam tahun 1985 membuktikan bahwa pembentukan kompleks antigen MHC memang berlangsung, dan sekaligus ditunjukkan bahwa antigen asing yang diproses sebagai epitop hanya merupakan sebagian dari seluruh antigen dan ukurannya tidak sebesar molekul MHC.

Pembentukan kompleks antigen-MHC tadi selanjutnya menimbulkan masalah lain yaitu bagaimana sebuah molekul MHC dari seorang individu dapat mengikat secara spesifik dengan antigen yang begitu banyak jenisnya? Apalagi kenyataannya bahwa seseorang individu memiliki selusin molekul MHC tersebut dapat masing-masing memilih dan mengikat antigen yang begitu banyak spesifitasnya. Beberapa peneliti mengusulkan bahwa molekul MHC mempengaruhi respons imun melalui penyesuaian fungsional terhadap reseptor pada limfosit T.

Seperti diketahui limfosit T mengalami diferensiasi selama perkembangannya dalam kelenjar timus. Pada saat itulah limfosit “dilatih” untuk mengenal antigen hanya bersama dengan molekul MHC. Diduga pula bahwa pada saat yang sama limfosit T yang berikatan erat dengan molekul MHC akan dilenyapkan atau dinonaktifkan oleh karena limfosit T yang demikian akan membahayakan tubuh sendiri dikemudian hari.

Oleh Grey dkk (1989) ditunjukkan bahwa molekul MHC dapat mengikat fragmen dari molekul antigen hanya sebesar 10-20% saja. Namun sekarang belum dapat dijawab masalah mendasar bagaimana molekul MHC yang bertindak sebagai reseptor antigen yang begitu banyak jumlahnya mengadakan ikatan.

Lepas dari masalah mendasar tersebut dan masalah-masalah lain yang belum terjawab, pada umumnya dapat diterima bahwa molekul MHC pada sel-sel penyaji bertindak sebagai reseptor primer

antigen, bahkan ditunjang oleh gambar-gambar hasil analisis defraksi sinar X dan komputer yang dapat dilukiskan bagaimana hubungan antara kedua molekul tersebut. Konsep ini memberikan perubahan pendekatan dalam berbagai pengetrapan bidang kedokteran, yang kesemuanya berdasarkan bagaimana caranya mengubah respons imun secara khas pada seseorang. Misalnya dikehendaki agar tubuh dapat timbul respons imun spesifik dalam vaksinasi, maka diusahakan menetapkan fraksi-fraksi tertentu dari mikroorganisme yang dapat bertindak sebagai epitop yang berikatan dengan MHC agar dapat dilihat oleh limfosit T helper sebagai imuno- gen. Sebaliknya apabila justru dikehendaki tidak adanya respons imun spesifik terhadap epitop tertentu, misalnya pada pengobatan penyakit otoimun atau supresi reaksi penolakan terhadap antigen cangkok, maka haruslah dicari jalan bagaimana caranya agar epitop yang berikatan dengan MHC tidak dapat dikenal oleh limfosit T yang selanjutnya tidak terjadi respons imun? Usaha terakhir ini untuk menghindari pemakaian obat-obatan immunosupresi yang berdampak menekan sistem imun secara menyeluruh sehingga daya tahan umum menurun. Namun rupanya usaha untuk mencapai tujuan tersebut masih memerlukan penelitian-penelitian yang mendasar dan mendalam. Maka sementara itu dalam usaha membuat vaksin orang menggunakan pendekatan lain.

AKTIVASI LIMFOSIT T

Perkembangan sistem imun dimaksudkan untuk melengkapi organisme dengan suatu mekanisme yang bersifat dinamis dan lentur terhadap berbagai ragam antigen. Agar terjadi suatu respons imun setelah rangsangan antigen, tidak saja diperlukan pengenalan oleh limfosit yang khas terhadap antigen tersebut, namun pengenalan ini harus berlanjut sebagai suatu respons seluler.

Walaupun limfosit B dan limfosit T merupakan komponen sel yang harus menghadapi antigen secara spesifik, namun aktivasi limfosit T yang sedang istirahat merupakan peristiwa yang menentukan untuk sebagian besar dari respons imun, oleh karena perubahan seluler tersebut memungkinkan sel bersangkutan untuk melangsungkan aktivitas pengaturan atau efektor.

Sebagai akibat adanya seleksi klonal, hanya sebagian limfosit T spesifik tertentu saja yang diaktivasi oleh antigen bersangkutan.

Hal ini mengakibatkan adanya pemekaran klon dari limfosit T yang spesifik tadi dengan kemampuan fungsional yang telah mapan. Aktivitas limfosit T merupakan akibar dari interaksi ligan-reseptor yang berlangsung antara permukaan limfosit T dan sel penyaji antigen (APC). Interaksi ini akan mengawali peristiwa biokimia dalam sel T yang memuncak dalam bentuk respons seluler. Walaupun telah jelas bahwa sejumlah molekul permukaan sel yang berbeda-beda pada sel T dan sel penyaji ikut berperan dalam interaksi antar sel selama penyajian antigen yang rumit itu, namun untuk aktivasi limfosit T oleh antigen paling sedikit harus melibatkan perangsangan reseptor antigen dari sel T (TCR). Antigen yang terikat oleh molekul MHC merupakan ligan untuk reseptor pada limfosit T.

Seringkali epitop dari antigen yang merupakan fragmen dalam bentuk peptida disajikan bersama molekul MHC. Reseptor untuk antigen pada sebagian besar limfosit T berupa sebagai rantai heterodimer α/β (Ti/TCR) berikatan secara nonkovalen dengan 3 sampai 7 rantai dari molekul CD 3.

Rangsangan oleh induksi antigen dapat dianggap sebagai pemberian rangsangan primer dalam mengawali aktivasi. Rangsangan pada TCR saja tidak cukup untuk menginduksi terjadinya pembelahan sel T dalam tahap G_0 . Molekul-molekul permukaan yang lain pada sel T istirahat ikut berperan pula dalam aktivasi sel sebagai molekul pelengkap dengan cara berikatan dengan molekul mitranya pada sel penyaji atau sel sasaran. Molekul-molekul pelengkap ini ada yang bertindak sebagai reseptor untuk molekul permukaan sel penyaji atau sebagai reseptor untuk molekul protein yang dihasilkan oleh sel penyaji. Molekul pelengkap tersebut akan berperan dalam proses aktivasi:

- a. sebagai molekul perekat agar memperkuat interaksi antara sel T dan sel penyaji.
- b. sebagai transduser sinyal transmembran yang diterima oleh reseptor antigen (Ti/TCR).
- c. untuk mengawali sinyal transmembran mereka sendiri yang berbeda dengan sinyal yang melalui TCR.

Dalam kondisi khusus, ligan tertentu dapat bertindak sebagai rangsangan primer dengan cara berikatan dengan beberapa molekul pelengkap tadi. Maka mekanisme tanpa melibatkan TCR tersebut dinamakan sebagai jalur alternatif dari aktivasi limfosit T.

Interaksi antara TCR dengan ligannya (Antigen + MHC) mengawali aktivasi seluler dengan cara menginduksi sinyal transmembran. Transduksi sinyal semacam itu bermanifestasi dalam bentuk mediator intraseluler yang dinamakan “second messenger” yang berfungsi untuk memulai aktivasi sel.

Selama proses aktivasi terjadi proses yang berlangsung pada periode sangat dini (beberapa menit atau jam) dan yang berlangsung dalam periode beberapa hari setelah rangsangan. Pada periode dini berlangsung transduksi sinyal melalui TCR baik secara langsung atau tidak langsung, sedang periode berikutnya berbentuk misalnya sebagai pembelahan sel, yang pada umumnya sebagai hasil dari serentetan aktivasi gen yang sangat kompleks. Dengan demikian aktivasi seluler dari limfosit T istirahat berakhir dalam berbagai bentuk manifestasi termasuk ekspresi molekul permukaan yang baru, sekresi limfokin, pembelahan sel dan diferensiasi sel menjadi sel efektor.

PERISTIWA BIOKIMIA DALAM SEL T TERAKTIVASI

Pengkajian peristiwa biokimiawi dalam sel yang berlangsung selama aktivasi sel T telah mengungkapkan bahwa setelah adanya interaksi antara kompleks antigen-MHC pada sel penyaji dengan kompleks CD3- TCR pada limfosit T, terbangkitlah aktivitas inositol pada membran sel T menjadi inositol trifosfat dan senyawa diasilgliserol dalam sitoplasma. Inositol trifosfat akan meningkatkan ion Ca^{++} dalam sitoplasma sedang diasilgliserol akan mengaktifkan enzim kinase protein C. Keduanya merupakan dua sinyal untuk aktivasi sel T. Namun kedua sinyal itu belum cukup untuk mengaktifkan sel, oleh karena masih ada sinyal ketiga yang diawali oleh IL-1 yang dilepaskan oleh sel penyaji. Aktivasi sel T dapat diamati dengan adanya sekresi IL-2 dan ekspresi reseptor untuk IL-2.

PERSYARATAN UNTUK AKTIVASI LIMFOSIT T

Dalam kondisi yang sesuai, nampaknya beberapa molekul permukaan sel tertentu mampu berfungsi dalam peranan primer dalam mengawali aktivasi limfosit T. Ligan-ligan yang mengikat molekul-

molekul TCR, CD2 dan CD28 kesemuanya dapat membangkitkan sinyal yang sama dalam mengaktivasi limfosit T. Aktivasi limfosit T melalui ligan yang tidak melibatkan TCR dinamakan aktivasi limfosit T jalur alternatif.

Di samping itu telah diidentifikasi kelompok molekul lain yang apabila dirangsang dapat menggantikan fungsi sel pelengkap atau sel penyaji (APC). Kelompok molekul pelengkap yang tersebut yaitu: CD2, CD5, CD28 dan reseptor IL-1. Di samping itu pada akhir-akhir ini telah diketemukan kelompok molekul permukaan lain pada limfosit T yaitu: CD4, CD8 dan LFA-1. yang diduga keras berperan dengan cara mengubah aviditas reaksi interseluler pada saat interaksi antara sel T-sel penyaji. Beberapa percobaan telah membuktikan bahwa molekul CD4 dan CD8 paling sedikit berperan dalam mengubah rangsangan primer untuk aktivasi yang diberikan oleh TCR dalam bentuk sinyal yang menghambat.

Molekul TCR mempunyai dua fungsi dalam aktivasi limfosit T:

- (1) Mengikat antigen bersama molekul MHC yang ada pada permukaan sel penyaji,
- (2) Peristiwa ikatan tersebut harus berlanjut sebagai perubahan sinyal sehingga terbentuk "*second messenger*" dalam sitoplasma sel T.

Syarat untuk aktivasi sel T melalui kompleks TCR harus dipastikan berdasarkan parameter aktivasi yang diamati serta populasi sel T yang dimaksud. Misalnya ekspresi reseptor IL-2 sebagai ungkapan aktivasi sel T dapat dibangkitkan tanpa adanya proliferasi oleh antibody anti-TCR. Sedang produksi IL-2 oleh limfosit T lebih ketat diatur daripada ekspresi reseptor IL-2, lagipula masih memerlukan rangsangan lain di samping anti-TCR. Oleh karena itu respons pembelahan sel agaknya lebih dibatasi oleh produksi IL-2 dari pada ekspresi reseptor IL-2, sehingga pembelahan limfosit T dapat tidak disertai oleh produksi IL-2. Produksi IL-2 atau pembelahan sel merupakan respons dari limfosit T istirahat apabila dirangsang oleh antigen, yang masing-masing tergantung kepada fungsi yang dilaksanakan oleh sel penyaji. Mengenai sel penyaji telah diungkapkan bahwa sel tersebut mempunyai dua fungsi;

- (1) Mengkonsentrasikan antigen pada TCR
- (2) Menghasilkan mediator solubel yang dinamakan interleukin-1 (IL-1).

PENGATURAN PROLIFERASI LIMFOSIT T

Salah satu peristiwa penting yang berlangsung selama respons imun primer terhadap antigen, yaitu adanya perbanyakan klon yang spesifik terhadap antigen tersebut. Oleh karena jumlah sel-sel dari setiap klon yang berada dalam peredaran darah atau jaringan limfoid sangat terbatas, maka agar dapat berlangsung respons imun spesifik diperlukan adanya pemekaran jumlah klon tersebut. Di samping itu untuk keperluan respons imun sekunder diperlukan sel-sel memory.

Agar dapat berlangsung pemekaran klon yang dimaksudkan di atas, maka perbanyakan sel-sel haruslah diatur dan dibatasi khusus untuk sel-sel yang dirangsang oleh antigen saja. Pengaturan ini dilaksanakan secara ketat terhadap produksi limfokin tertentu yang dapat berfungsi sebagai faktor pertumbuhan dan sebagai pengatur terhadap ekspresi reseptor-reseptor untuk limfokin tersebut.

PERAN IL-2

Banyak bukti yang mendukung bahwa perbanyakan limfosit T yang dirangsang oleh antigen terutama diatur oleh pengaruh IL-2 terhadap reseptor untuk IL-2 yang dimiliki pada permukaan selnya. Sekali limfosit T dirangsang untuk melepaskan IL-2, mediator tersebut dapat berinteraksi dengan sel itu sendiri (efek otokrin) atau interaksi dengan sel lain yang memiliki reseptor untuk IL-2 (efek parakrin). Maka limfosit T yang teraktifkan oleh antigen yang melepaskan IL-2 dapat:

- a) meningkatkan jumlah klonnya sendiri.
- b) meningkatkan perbanyakan limfosit T lain yang telah teraktifkan oleh antigen yang sama atau mirip, namun tidak dapat menghasilkan IL-2 (yaitu pemekaran sel CD8⁺)
- c) meningkatkan jumlah sel-sel yang dirangsang sebelumnya tetapi memiliki IL-2R (sel memory yang tidak spesifik terhadap antigen yang merangsangnya) dan
- d) meningkatkan pertumbuhan sel-sel bukan limfosit T tetapi memiliki IL-2R (limfosit B dan sel NK).

Selain memiliki kemampuan untuk merangsang pertumbuhan berbagai jenis sel, IL-2 juga dapat mempengaruhi perkembangan berbagai aktivitas sel yang telah ditetapkan. Di bawah kondisi faali, kemampuan IL-2 untuk merangsang laju tahap-tahap siklus sel T dari tahap G₁, S, G₂ dan M tergantung kepada ikatannya dengan reseptor yang berafinitas tinggi. Sel-sel yang masih perawan pada tahap G, tidak memiliki reseptor IL-2 (IL-2R) yang berafinitas tinggi, tetapi reseptor tersebut akan segera berkembang setelah terjadi ikatan ligan dan TCR.

Walaupun telah dinyatakan bahwa sebagian besar proliferasi limfosit T melalui mekanisme perangsangan IL-2, namun dari pengamatan akhir-akhir ini menunjukkan bahwa dapat terjadi proliferasi limfosit T tanpa melalui IL-2, misalnya oleh IL-4.

KERJASAMA LIMFOSIT T DAN B DALAM RESPONS IMUN HUMORAL

Aktivasi limfosit B oleh antigen menjadi sel yang mampu menghasilkan antibody memerlukan bantuan limfosit T helper. Kerjasama antara limfosit T-B dalam respons imun humoral banyak dipelajari dengan menggunakan sistem hapten-carrier. Metchison (1971) mempelajari mekanisme seluler dari efek carrier dengan menjelaskan melalui percobaan-percobaan berdasarkan kerjasama antara sel-sel B yang telah didedah secara terpisah oleh carriernya. Hasil percobaan itu menunjukkan dengan jelas bahwa interaksi antara sel B dan sel T yang telah didedah oleh hapten dan carrier secara terpisah akan memicu proses aktivasi sel B untuk berdiferensiasi menjadi sel penghasil antibody apabila terdapat kompleks hapten-carrier yang telah dikenalnya.

Ada 3 tahap peristiwa pada respons limfosit B yaitu: aktivasi, proliferasi dan diferensiasi. Selama peristiwa itu terdapat sejumlah faktor yang terlibat yang telah dilaporkan.

Dalam tahun 1976 telah ditemukan dalam percobaan interaksi limfosit T-B adanya aktivitas faktor pertumbuhan limfosit T yang dinamakan T cell growth factor (TCGF) yang kemudian dinamakan sebagai IL- 2. Pada saat itu IL-2 dianggap sebagai faktor pendorong utama yang dilepaskan oleh limfosit T. Tetapi anggapan tersebut diragukan oleh karena pada percobaan itu IL-2 tidak terlalu dimurnikan, lagipula populasi limfosit B tidak bebas dari T. Oleh karena itu terdapat 2 kemungkinan kejadian dalam percobaan tersebut :

- a. IL-2 bercampur dengan aktivitas limfosit lain, dan
- b. populasi limfosit B tercampur dengan limfosit T yang dapat menghasilkan faktor perangsang limfosit B.

Pada awal tahun 1980, beberapa pengkajian telah dilakukan terhadap sel-sel B mencit dan manusia yang hasilnya jelas menunjukkan adanya faktor perangsang sel B yang dinamakan B cell stimulating factor (BSF) yang dianggap sebagai perantara dari fungsi pembantu limfosit T dalam merespon antibody. Dengan menggunakan perangsangan anti-Ig terhadap limfosit B manusia, Yoshizaki dkk telah menyimpulkan bahwa paling sedikit terdapat 2 faktor pendorong yang berbeda dalam respons limfosit B.

BCGF (B cell growth factor) bertanggung jawab untuk pertumbuhan sel-sel B sedang BCDF (B cell differentiation factor) yang sekarang disebut juga BSF-2 atau IL-6, terlibat dalam induksi sekresi Ig oleh sel B. Pada penelitian lain telah dibuktikan bahwa faktor-faktor tersebut bukanlah IL-2.

BCGF dibedakan dalam 2 kategori yaitu BCGF I dan BCGF II. BCGF I yang kemudian dinamakan BSF-1 atau IL-4, terbukti terlibat terutama dalam aktivasi awal limfosit B istirahat, sedang BCGF II yang kemudian disebut IL-5 terbukti bertanggung jawab untuk proliferasi limfosit B yang telah aktif. Oleh karena itu faktor-faktor yang dihasilkan oleh limfosit T yang bersifat membantu dikelompokkan dalam:

- a) faktor untuk aktivasi limfosit B istirahat (BSF-1/IL-4)
- b) faktor untuk pertumbuhan limfosit B aktif (BCGF II/IL-5)
- c) faktor untuk diferensiasi akhir untuk menjadikan sel B mampu melepaskan Ig (BCDF / BSF-2/IL-6)

Di dalam tahap-tahap perkembangan limfosit B, berlangsung pula perkembangan ekspresi molekul-molekul antigen permukaan seperti terlihat pada Gambar 4-5.

Respons spesifik limfosit B terhadap antigen, khususnya tergantung kepada fungsi reseptor yang berstruktur Ig pada permukaannya. Hal ini telah diramalkan semula oleh Paul Ehrlich pada awal abad 20 ini dengan "*side chain theory*"-nya. Selain molekul Ig sebagai reseptor antigen tersebut, terdapat molekul permukaan sel yang lain yang juga terlibat dalam respons limfosit B.

Molekul permukaan tersebut mampu bergerak-gerak sejajar permukaan sel dalam membran. Apabila reseptor Ig terikat silang dengan antigen, maka kompleks ikatan tersebut akan bergerak menuju ke satu daerah sehingga membentuk gambaran sebagai tudung (capping) yang dilanjutkan dengan proses internalisasi bersama antigennya sebagai proses endositosis. Apabila antigen telah diendositosis, maka selanjutnya antigen diproses menjadi fragmen yang dilanjutkan dengan ekspresi pada permukaan sel B bersama MHC kelas II. Antigen bersama MHC kelas II akan dikenal oleh limfosit T helper sebagai interaksi limfosit T-B.

Reseptor Ig dapat berperan secara aktif dan pasif selama aktivasi sel B, yaitu:

- a) secara aktif meneruskan sinyal melintas membran sel ke dalam sito- plasma.
- b) secara pasif mengadakan endositosis Ag sebagai akibat aktivasi.

Dengan antibody monoklonal dapat dikenal beberapa antigen pada permukaan sel B yaitu: CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD24, CD37, CD39, CD40 dan CD 45. CD23 adalah reseptor untuk Fc ϵ .

RESPONS IMUN SEKUNDER

Apabila hewan/manusia mengalami pengenalan terhadap imunogen yang sama untuk kedua kalinya selama beberapa minggu, beberapa bulan atau bahkan beberapa tahun kemudian setelah respons imun primer, terjadilah respons imun yang dipercepat dengan ciri-ciri: lebih cepat munculnya sel-sel imunokompeten dan produksi antibody-nya. Namun gejala tergantung pada saat pengenalan imunogen yang kedua kalinya. Apabila penyuntikan imunogen itu terlalu cepat, yaitu pada saat dalam serum masih terdapat antibody cukup banyak, maka imunogen yang disuntikkan tersebut akan segera bereaksi dengan antibody yang spesifik sehingga imunogen yang baru disuntikkan tidak membangkitkan respons imun. Apalagi kalau imunogen yang disuntikkan tersebut dosisnya terlalu sedikit.

Apabila pada pemberian imunogen tersebut dapat membangkitkan respons imun, maka proses tersebut dinamakan **respons imun sekunder atau respons anamnestic**. Selain timbulnya respons imun lebih cepat, respons anamnestic menunjukkan periode

laten dengan periode pembentukan antibody yang lebih pendek. Lagipula pada respons ini paling utama diproduksi IgG.

Fenomena yang terdapat pada respons imun sekunder dapat dijelaskan oleh adanya pada saat diferensiasi untuk sel-sel efektor pada respons imun primer terbentuk sel “memory” yang merekam struktur imunogen yang merangsangnya. Makin banyak sel memory maka makin cepat dan banyak produksi antibody, oleh karena sel memory itulah yang menerima rangsangan imunogen.

KENANGAN IMUNOLOGIK

Nampaknya baik limfosit T maupun limfosit B memiliki kemampuan mengingat atau memory terhadap imunogen yang untuk pertama kali merangsangnya. Dugaan ini dibuktikan dengan percobaan pada hewan coba dengan menggunakan kompleks molekul carrier-hapten sebagai imunogen. Mengingat bahwa untuk respons imun pada umumnya dibutuhkan kerjasama antara limfosit B-limfosit Th-sel makrofag maka timbul masalah: sel yang manakah di antaranya yang mempunyai memori.

Sebuah antigen pada umumnya dapat dibedakan menjadi bagian imunogenik yang dikenal oleh sel T dan bagian haptentik yang dikenal oleh sel B. Berdasarkan konsep tersebut maka percobaan berikut menggunakan hapten DNP (dinitrophenyl) yang bertindak sebagai bagian haptentik apabila DNP menjadi kompleks dengan carrier yang bertindak sebagai bagian imunogenik. Untuk mengetahui sel-sel mana yang membawa memory, maka pada percobaan dipakai DNP yang membentuk kompleks dengan carrier yang berbeda-beda. Timbulnya respons imun sekunder dipantau terhadap adanya antibody anti-DNP. Dari tabel 4-1 dapat dipelajari bahwa apabila carrier yang semula BSA (bovine serum albumin) diganti dengan OVA (ovalbumin), maka tidak dapat diamati respons imun sekunder. Hal ini berarti bahwa walaupun ada sel B memory terhadap DNP, namun apabila tidak ada sel T memory untuk OVA tetap tidak dapat menimbulkan respons imun.

Namun apabila ada sel T memory untuk OVA, yaitu dengan memberikan OVA sebelum disuntik DNP-BSA, maka nampak adanya anti-DNP (kelompok 3)

Respons primer		Imunogen resp. sekunder	Resp. imun sekunder anti-DNP
Sel T	Sel B		
BSA	DNP	DNP-BSA	+
BSA	DNP	DNP-OVA	-
BSA	DNP	DNP-OVA	+*

*Sebelum suntikan DNP-BSA disuntik juga OVA

Percobaan di atas yang dilakukan oleh Mitchison dan Rajewsky dapat juga menggunakan hapten yang diganti untuk meneliti apakah juga diperlukan sel B memory. Hasil percobaan terakhir ini juga menunjukkan bahwa untuk respons imun sekunder juga diperlukan sel B memory, sehingga secara umum dapat disimpulkan bahwa untuk respons imun sekunder diperlukan sel memory dari sel B dan sel T.*

RESPONS IMUN TERHADAP VIRUS

Penyakit yang disebabkan oleh virus dapat terjadi karena virus menginfeksi sel target, berkembang biak di dalam sel, dan menggunakan mesin sintesis asam nukleat dan protein sel penjamu. Hal tersebut menyebabkan sel yang terinfeksi terinduksi untuk menghasilkan interferon (IFN) tipe I untuk mencegah replikasi virus dalam sel terinfeksi dan sel sekitarnya yang menginduksi lingkungan antiviral. Protein virus, seperti *Envelope*, merupakan target utama respons antibody terhadap virus yang mampu menghambat pengikatan virus pada sel dan menetralkan infeksi virus. Antibody tersebut menunjukkan tingkat reaksi silang yang berbeda terhadap masing-masing tipe virus.

Protein virus menjadi target utama respons antibody, karena permukaan sel yang terinfeksi dapat mengekspresikan protein tersebut lalu menyekresikannya ke dalam sirkulasi. Antibodi terhadap protein virus dapat memicu lisis sel yang terinfeksi melalui aktivasi komplemen. Respon sel T CD4 dan CD8 juga tampak terhadap stimulasi berbagai protein antigen. Sel T memiliki kemampuan yang bervariasi dalam mengenali tipe virus, bergantung pada tingkat homolog epitopnya. Selanjutnya, sel T memproduksi IFN γ , TNF α , TNF β , dan kemokin lainnya, termasuk *Macrophage Inhibitory Protein*.

Virion masuk melalui reseptor sel penjamu dengan proses endositosis dan terjadi translasi RNA/DNA genom virus untuk menghasilkan protein virus baru dalam retikulum endoplasma (RE).

Virus dapat berikatan dengan reseptor permukaan sel. Virion masuk ke dalam sel target melalui proses endositosis. Asidifikasi vesikel endositik memandu penyusunan ulang glikoprotein permukaan *Envelope* (E), fusi viral dengan membrane vesikel, serta pelepasan DNA/RNA viral ke dalam sitoplasma. DNA/RNA genom virus kemudian ditranslasi untuk menghasilkan protein virus dalam retikulum endoplasmic (ER), derivate struktur membrane, protein virus, dan sintesis DNA/RNA virus yang baru, berkumpul ke dalam virion imatur di dalam lumen ER.

Mekanisme netralisasi virus oleh antibody spesifik memperlihatkan bahwa pada level yang tinggi, antibody dapat memblok ikatan virion dengan reseptor sel target atau dapat memblok fusi sesudah fase ikatan. Namun, saat epitope rendah, antibody dapat meningkatkan masuknya virion ke dalam sel melalui interaksi dengan Fc reseptor immunoglobulin.

Protein virus yang baru disintesis masuk ke jalur presentasi MHC *class* I dan MHC *class* II, dan epitope peptide virus dipresentasikan pada permukaan sel dalam celah ikatan dengan molekul MHC. Molekul MHC *class* II menyajikan peptide pada sel T CD4 yang terutama menghasilkan sitokin, tetapi juga dapat melisiskan sel-sel yang terinfeksi. Molekul MHC *class* I menyajikan peptide kepada sel T CD8 yang terutama dapat melisiskan sel yang terinfeksi, tetapi juga menghasilkan sitokin.

RESPONS IMUN TERHADAP BAKTERI

Respons imun terhadap bakteri dibedakan berdasarkan sifat/karakteristik bakteri, yaitu bakteri ekstraselular dan bakteri intraselular. Bakteri ekstraselular adalah bakteri yang dapat hidup di luar sel, seperti di sirkulasi dan ruang antar sel. Bakteri ini dapat menimbulkan penyakit melalui proses peradangan dan dengan menghasilkan toksin. Endotoksin dapat menjadi aktifator makrofag, dan eksotoksin dapat mempengaruhi sel, menstimulasi produksi sitotoksin.

Bakteri gram-positif dan gram-negatif dapat mengekspresikan mannosa pada permukaannya sehingga membentuk ikatan mannosa lektin dan mengaktifkan komplemen dari jalur lektin. Begitu pula peptidoglikan pada dinding bakteri gram-positif, dan lipopolisakarida pada dinding bakteri gram-negatif dapat mengaktifkan komplemen yang akhirnya mengaktifasi opsonisasi dan fagositosis, diperantarai dan diaktifkan oleh banyak reseptor sel fagosit (TLRs, *Fc receptors*), serta menstimulasi dibentuknya mikrosidal dan sitokin. Sitokin yang dihasilkan dapat menginduksi sintesis protein fase akut. Respons imun non-spesifik terhadap bakteri ekstraseluler dapat berupa aktivasi komplemen, fagositosis, dan proses peradangan.

Kekebalan humoral dalam respons imun spesifik berperan penting dalam memblokir infeksi dan mengeliminasi bakteri ekstraseluler, serta menetralkan toksin bakteri yang diperantarai IgG dan IgA. Antibodi akan menempel pada opsonisasi dan difagositosis serta mengaktifasi komplemen yang diperantarai IgM. Opsonisasi diperantarai oleh IgG.

Antigen bakteri ekstraseluler akan mengaktifkan sel T CD4⁺ (*T helper*) untuk menghasilkan sitokin yang menyebabkan inflamasi local, sehingga terjadi proses fagositosis serta pembentukan mikrosida makrofag/neutrophil. Bakteri intraseluler adalah bakteri yang dapat bertahan hidup bahkan bereplikasi di dalam sel fagosit. Imunitas non-spesifik terhadap bakteri intraseluler diawali dengan proses fagositosis bakteri oleh makrofag dan sel NK. Namun bakteri tersebut dapat bertahan dan mengaktifkan sel NK untuk menghasilkan *NK Cell Activating Ligandi* dan interferon pada sel yang terinfeksi, serta IL-12 oleh makrofag untuk membunuh dan membatasi penyebaran infeksi bakteri. Imunitas spesifik terhadap bakteri intraseluler berupa imunitas yang diperantarai oleh sel T.

Lipopolisakarida pada dinding bakteri gram-negatif dapat mengaktifkan komplemen yang akhirnya mengaktifasi opsonisasi dan fagositosis, diperantarai dan diaktifkan oleh banyak reseptor sel fagosit (TLR, *Fc receptor*), serta menstimulasi dibentuknya mikrosidal dan sitokin. Antibody akan menempel pada dinding bakteri yang mengandung polisakarida, sehingga menstimulasi terjadinya opsonisasi dan fagositosis, serta mengaktifasi komplemen yang diperantarai IgM.

LATIHAN SOAL

1. Respon imun alami merupakan respon imun tubuh yang muncul secara alamiah setelah terpapar. Respon imun alami dibedakan menjadi humoral dan seluler. Berikut ini contoh respon imun alami yang tergolong humoral adalah....
 - a. Natural Killer (NK)
 - b. Limfosit T sitotoksik (Tc)
 - c. Sistem komplemen
 - d. Immunoglobulin (Ig)
 - e. Semua salah
2. Respon imun alami merupakan respon imun tubuh yang muncul secara alamiah setelah terpapar. Respon imun alami dibedakan menjadi humoral dan seluler. Berikut ini contoh respon imun alami yang tergolong seluler adalah....
 - a. Natural Killer (NK)
 - b. Limfosit T sitotoksik (Tc)
 - c. Sistem komplemen
 - d. Immunoglobulin (Ig)
 - e. Semua salah
3. Respon imun adaptif merupakan respon imun tubuh yang bersifat spesifik. Respon imun adaptif dibedakan menjadi humoral dan seluler. Berikut ini contoh respon imun adaptif yang tergolong humoral adalah....
 - a. Natural Killer (NK)
 - b. Limfosit T sitotoksik (Tc)
 - c. Sistem komplemen
 - d. Immunoglobulin (Ig)
 - e. Semua salah
4. Respon imun adaptif merupakan respon imun tubuh yang bersifat spesifik. Respon imun adaptif dibedakan menjadi humoral dan seluler. Berikut ini contoh respon imun adaptif yang tergolong seluler adalah....

- a. Natural Killer (NK)
 - b. Limfosit T sitotoksik (Tc)
 - c. Sistem komplemen
 - d. Immunoglobulin (Ig)
 - e. Semua salah
5. Sistem imun menghasilkan sitokin dan membentuk Immunoglobulin yang berbeda-beda. Berikut ini manakah sitokin pembentuk IgG yang tepat...
- a. Jika hanya berjumlah 1 (IL-4)
 - b. Jika berjumlah 2 (IL-5, TGF- β)
 - c. Jika berjumlah 3 (IL-4, IL-5, IL-2)
 - d. Jika berjumlah 4/lebih (IL-4, IL-6, IL-2, IFN- γ)
 - e. Semua salah

DAFTAR PUSTAKA

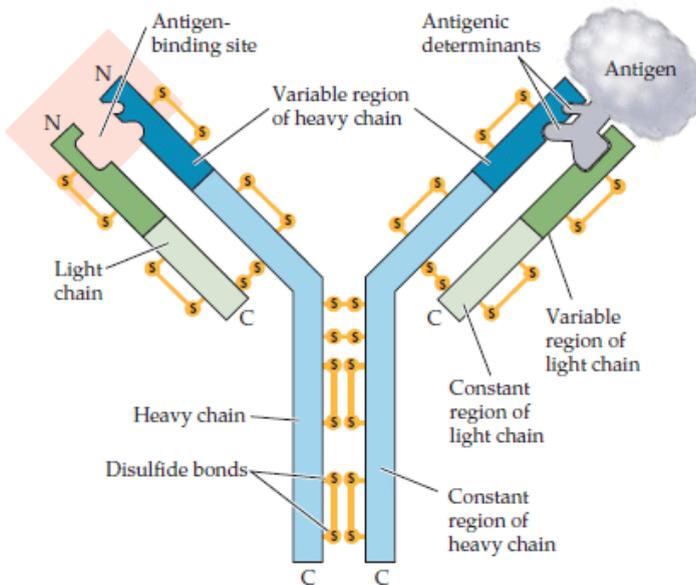
1. Bratawidjaja, K.G., 2009. *Imunologi Dasar*, Edisi 8. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
2. Dosen Teknologi Laboratorium Medik Indonesia. 2020. *Imunoserologi: Teknologi Laboratorium Medik*. Jakarta: EGC.
3. Kresno, S.B., (2009) “*Imunologi Deagnosis dan Prosedur Laboratorium*”, Edisi Keempat, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
4. Subowo (2014), “*Imunobiologi*”, Penerbit Angkasa Bandung
5. Pinchuk, G., (2008), *Theory and Problems Immunology*, Schaum’s Outline Series, Mc Graw-Hill, New York.

BAB III

ANTIGEN DAN IMUNOGEN

ANTIGEN

Antigen adalah suatu substansi yang dianggap asing oleh tubuh, dan akan memacu terjadinya respon imun yang akan akhirnya akan memacu produksi antibodi. Antigen yang berhasil masuk ke dalam tubuh akan mengaktifkan berbagai respon imun spesifik maupun non- spesifik. Jika antigen ini tidak ditangani dengan baik oleh sistem imun kita, antigen tersebut dapat menimbulkan penyakit sesuai dengan jenis penyakit yang dibawanya.



Antigen dapat juga disebut sebagai imunogen. Antigen adalah suatu substansi yang dapat dikenali (berikatan) oleh permukaan antibodi (reseptor sel B/BCR) atau oleh reseptor sel T (TCR) melalui perantara MHC. Kemampuan antigen untuk berikatan dengan BCR atau TCR melalui MHC dikenal dengan istilah antigenicity. Antigen dapat berikatan dengan BCR maupun TCR, namun tidak semua antigen dapat mengaktifasi limfosit (sel B/sel T).

Imunogen adalah substansi yang menginduksi respon imun spesifik, humoral, seluler, atau keduanya. Setelah diolah oleh Antigen Presenting Cell (APC), maka imunogen akan pecah menjadi antigen yang dapat bereaksi dengan produk respon imun spesifik. Sementara haptan berukuran lebih kecil dari antigen. Karena ukurannya yang kecil itulah, maka haptan tidak imunogenik. Akan tetapi, bila digabungkan dengan suatu molekul pembawa, maka gabungan tersebut dapat menginduksi respon imun.

MOLEKUL ANTIGEN

1.Epitop

Epitop merupakan bagian antigen yang bereaksi dengan antibodi. Disebut juga antigenic determinant. Lokasi: permukaan molekul imunogen. Ukuran: 4-7 unit polipeptida atau polisakarida. Jumlah dalam setiap imunogen: Jika satu univalen, >Satu polivalen. Spesifisitas : unideterminan atau multideterminan. Epitop berfungsi untuk mengikat oleh reseptor limfosit, mengikat oleh efektor (antibodi/sel t sitotoksik).

1.1. Pembagian Antigen Menurut Epitop

- a. Unideterminan univalen: hanya memiliki satu jenis determinan dan jumlahnya satu.
- b. Unideterminan multivalen: hanya memiliki satu jenis determinan namun jumlahnya lebih dari satu pada satu molekul.
- c. Multideterminan univalen: memiliki dua atau lebih jenis determinan namun hanya berjumlah satu pada setiap jenis determinannya.
- d. Multideterminan multivalen: memiliki dua atau lebih jenisdeterminan dan setiap jenisnya berjumlah lebih dari satu.

1.2. Struktur Kimia Epitop

- a. Tergantung struktur imunogennya, dapat merupakan rangkaian asam amino, atau oligosakarida.
- b. Epitop yang disusun oleh asam-asam amino dengan ikatan kovalen dinamakan epitop linear.
- c. Epitop yang disebabkan adanya deretan asam amino yang terletak berdekatan karena terbentuknya lipatan rantai polipeptid dinamakan epitop konformational. Epitop konformational tidak stabil, karena dapat berubah oleh proses denaturasi.

- d. Seringkali protein tertentu terputus rantainya karena proses proteolisis. Proteolisis dapat menimbulkan epitop baru atau lenyapnya epitop tertentu. Epitop yang timbul karena sesuatu proses pada imunogen dinamakan epitop neoantigenik.

1.3. Ukuran Epitop

IMUNOGEN	SPESES	EPITOP	UKURAN*
Dextran	Manusia	Isomaltohexose	6
Dextran	Kelinci	Isomatohexose	≥6
Poli-γ glutamic acid (B.antracis)	Kelinci	Hexaglutamic acid	6
Polyalanyl-bovine serum albumin	Kelinci	Pentalanin	5
Polylysyl-phosphoryl BSA	Kelinci	Penta/Hexa alanin	5/6
Polylysyl rabbit serum albumin	Kelinci	Pentalysine	5
α-Dinitrophenyl-lysine	Marmut	α-Dinitrophenyl heptalysine	7
α-Dinitrophenyl polylysine	Marmut	α-Dinitrophenyl trilylsine	3
(D-Ala)-Gly-R-nase	Kelinci	Tetrapeptida	4
Denaturated DNA	Manusia	Pentanukleotida	5

1.4. Identifikasi Epitop

a. Reaksi silang

Reaksi silang berarti suatu reaksi antara antibodi dengan suatu epitop/imunogen lain (tetapi diketahui identitasnya) yang bukan penyebab terbentuknya antibodi tersebut. Apabila hasil reaksi epitop yang dipermasalahkan dengan antibodi tersebut sama, maka disimpulkan struktur epitop yang dipermasalahkan identik dengan epitop yang telah diketahui identitasnya.

b. Degradasi antigen

Imunogen yang mengandung epitop dipecah-pecah dengan harapan epitop yang dipermasalahkan dapat diisolasi dan diteliti identitasnya.

c. Antigen buatan

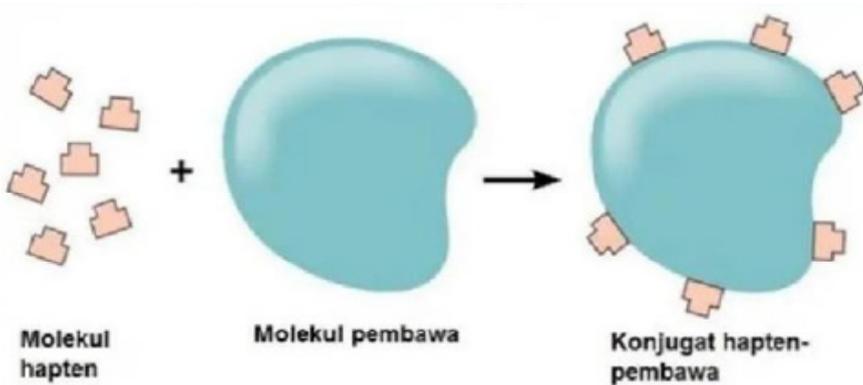
Homopolimer buatan (asam amino, gugus gula) direaksikan dengan antibodi dan dibandingkan dengan reaksi antara imunogen/epitop yang dipermasalahkan dengan antibodi yang sama.

2. Hapten

Hapten adalah bahan kimia bermolekul kecil yang tidak imunogenik tetapi dapat terikat oleh antibodi spesifiknya. Agar dapat bersifat imunogenik, hapten dikonjugasikan dengan protein yang bertindak sebagai carrier. Sebaliknya epitop yang dilepaskan dari molekul induknya tidak bersifat imunogenik. Hapten yang dikonjugasikan dengan carrier akan berfungsi sebagai “epitop baru” disamping epitop integral yang telah dimiliki molekul carrier. Contoh :

- a. Senyawa dengan inti (cincin) aromatik, gugus gula, steroid, oligo-peptida, purin, dan pirimidin
- b. Penisilin (bpo)
- c. Hapten yang sering digunakan dalam penelitian: Dnp (dinitrophenol), Amino benzene, Dnfb (dinitrofluorobenzyl), Anilin

Hapten disebut juga dengan antigen determinan dengan berat molekul rendah. Hapten merupakan molekul kecil yang memiliki kandungan antigenik (molekul karier) yang diikat oleh molekul besar (imunogen). Namun hapten ini tidak dapat memacu produksi antibodi jika tidak berikatan dengan molekul besar sehingga disebut sebagai molekul non imunogenik. Sedangkan paratop merupakan area antibodi yang mengenal sisi antigen.

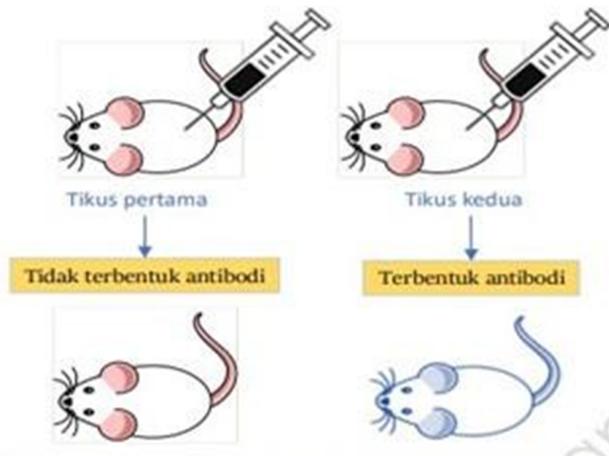


Karakteristik Antigen

Karakteristik sebuah antigen menentukan sifat imunogenesitasnya. Antigen memiliki 4 karakteristik, diantaranya:

a. Bersifat asing (Foreignness)

Suatu molekul haruslah merupakan molekul yang asing, yang belum pernah dikenali oleh sel imun terutama saat maturasi sel B (sumsum tulang) sel T (thymus). Semakin tinggi perbedaan filogenetiknya, maka semakin cepat dikenali sebagai molekul asing oleh sistem imun.



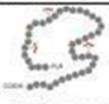
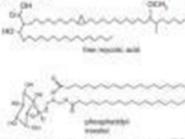
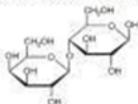
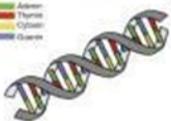
b. Ukuran molekul

Ukuran molekul merupakan karakteristik terpenting suatu molekul digolongkan sebagai antigen. Suatu antigen pada umumnya molekul yang berukuran lebih dari 5 KDa. Molekul antigen yang berukuran kecil dapat digolongkan sebagai haptan sedangkan, molekul antigen yang berukuran besar digolongkan sebagai imunogen. Semakin besar ukuran molekul maka molekul tersebut dapat digolongkan sebagai imunogen. Imunogen aktif cenderung memiliki berat molekul 14-600 KDa.

c. Struktur Kimia

Antigen merupakan substansi yang dapat mengenali permukaan tersebut. Antigen juga dapat mengaktifkan respon imun yang diperantarai oleh sel T dan menyebabkan respon inflamasi.

Substansi tersebut dapat berasal dari lingkungan eksternal maupun internal tubuh. Struktur antigen pada umumnya terdiri dari molekul protein, polisakarida maupun peptida. Molekul lipid dan asam nukleat dapat menjadi antigen apabila berikatan dengan protein maupun polisakarida, seperti misalnya: lipopolisakarida (LPS) yang membentuk dinding sel bakteri gram negatif. Antigen memiliki karakteristik dapat berikatan dengan antibodi, reseptor sel B (BCR), maupun reseptor sel T (TCR) pada bagian yang disebut dengan epitope (antigenic determinant). Sebuah antigen dapat memiliki lebih dari 1 epitope yang dapat berinteraksi dengan berbagai macam antibodi yang berbeda beda. Pada umumnya epitope terdiri dari 5-6 rantai asam amino.

Antigen	Struktur kimia
Protein	 <p>Leucin-rich repeat (LRR) Domain LRR terdiri dari 2-45 gugus leusin yang terulang antara 20-30 residu</p>
Glikoprotein	 <p>Domain pengenalan karbohidrat (Carbohydrate-recognition domain/CRD) Komplek gula seperti manosa, glukosa, atau galaktosa melalui CRD</p>
Lipid	 <p>Panjang rantai atom C menentukan masing-masing jenis lipid</p>
Karbohidrat	 <p>Pengenalan manosa, fucosa, galaktosa, oligosakarida melalui C-Lectin like receptor</p>
Asam nukleat	 <p> ■ Adenin ■ Timin ■ Sitosin ■ Guanin </p>

Klasifikasi Antigen

1. Berdasarkan asal

a. Endogen

Antigen yang berasal dari dalam tubuh Antigen ini bertanggungjawab terhadap suatu spektrum penyakit manusia, mulai dari infeksi hingga penyakit yang dibenahi secara imunologi seperti asma.

b. Eksogen

Antigen yang berasal dari luar tubuh. Meliputi antigen senogenik (heterolog), antigen autolog dan antigen idiotipik atau antigen alogenik (homolog).

2. Berdasarkan determinan (Epitop)

Determinan adalah komponen antigen yang dapat menginduksi atau memacu pembentukan antibodi.

a. Unideterminan univalen: hanya memiliki satu jenis determinan dan jumlahnya satu.

b. Unideterminan multivalen: hanya memiliki satu jenis determinan namun jumlahnya lebih dari satu pada satu molekul.

c. Multideterminan univalen: memiliki dua atau lebih jenis determinan namun hanya berjumlah satu pada setiap jenis determinannya.

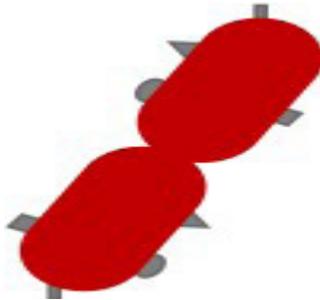
d. Multideterminan multivalen: memiliki dua atau lebih jenis determinan dan setiap jenisnya berjumlah lebih dari satu.

3. Berdasarkan ketergantungan terhadap sel T

a. Antigen yang bergantung sel T (T-dependent antigens)

Merupakan antigen yang membutuhkan sel T untuk menginduksi terbentuknya antibodi (dengan kata lain merupakan antigen yang tidak dapat menginduksi terbentuknya antibodi secara langsung), tidak menyebabkan toleransi imunitas (tolerance), dapat menginduksi terbentuknya sel memori. Antigen ini memerlukan bantuan APC untuk menginduksi sel T. Secara struktural antigen tersebut memiliki banyak epitop yang berbeda (gambar 4.). Pada umumnya antigen ini merupakan protein yang larut. Antigen

ini mengaktivasi sel B yang matur dan menghasilkan antibodi bersifat monoclonal dengan banyak isotype (IgA, IgM, IgD, IgE, IgD).



b. Antigen yang tidak bergantung sel T (T-independent antigens)

Merupakan antigen yang secara langsung dapat menstimulasi produksi antibodi tanpa bantuan sel T. Memiliki struktur sederhana artinya, hanya memiliki jenis epitope (gambar 5). Antigen ini lebih resisten terhadap proses degradasi sehingga tetap tinggal dalam tubuh dalam jangka waktu lama dan dapat terus menerus memicu respon imun. Contoh antigen ini antara lain: lipopolisakarida pada bakteri, protein flagellar, polisakarida capsula pada Pneumococcal.

4. Berdasarkan spesifisitas

- a. Heteroantigen: dimiliki oleh banyak spesies.
- b. Xenoantigen: dimiliki oleh banyak spesies namun hanya spesies tertentu saja.
- c. Alloantigen: dimiliki oleh individu dalam satu spesies saja.
- d. Antigen organ spesifik: hanya dimiliki oleh organ tertentu saja.
- e. Autoantigen: berasal dari tubuh sendiri

5. Berdasarkan bahan kimia

- a. Polisakarida: merupakan imunogenik
- b. Lipid: tidak imunogenik merupakan haptene
- c. Asam nukleat: merupakan antigen yang tidak imunogenik
- d. Protein: merupakan imunogenik

IMUNOGEN

Imunogen adalah senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh dan akan diproses oleh sistem pertahanan tubuh. Imunogen yang masuk ke dalam tubuh pasti akan memicu respons imun di dalam tubuh. Senyawa imunogen pasti merupakan senyawa antigen. Sifat dari imunogen berupa kemampuan untuk memicu terjadinya respons imun dari dalam tubuh dinyatakan dengan istilah immunogenicity. Contoh imunogen yaitu vaksin.

Imunogen biasanya mempunyai berat molekul yang besar. Immunogen alami juga dapat mempunyai berat molekul yang kecil, tetapi tetap berkemampuan menginduksi respon imun. Immunogen merupakan kompleks yang terbentuk dari molekul kecil (hapten) dan protein inang (pembawa). Situs pada antigen yang bereaksi dengan antibodi lebih kecil daripada situs yang menginduksi pembentukan antibodi.

SIFAT-SIFAT IMUNOGEN

- a. Keasingan
- b. Sifat-sifat fisik
- c. Kompleksitas
- d. Bentuk-bentuk
- e. Muatan
- f. Kemampuan masuk

Faktor-faktor yang mempengaruhi imunogenisitas dari suatu molekul atau substansi sangat kompleks dan tidak dapat dipahami secara gamblang, akan tetapi beberapa kondisi tertentu telah diketahui perannya dalam menimbulkan sifatnya imunogenisitas tersebut seperti:

1. Keasingan

Sistem imun yang normal dapat membedakan antara diri (self) dan asing (non self), maka untuk menjadi imunogenik substansi tersebut harus bersifat asing. Misalnya, albumin yang dimurnikan dari serum kelinci kemudian disuntikkan kepada kelinci lain yang sama galurnya, maka tidak akan menimbulkan respons imun, akan tetapi apabila albumin tersebut disuntikkan kepada binatang lain

atau kepada manusia, maka akan menimbulkan respons imun yang nyata. Ini menunjukkan albumin kelinci dianggap asing oleh hewan yang lain.

2. Ukuran Molekul

Molekul substansi harus berukuran cukup besar, walaupun belum diketahui secara pasti batas ukuran molekul yang menentukan imunogenitas. Molekul- molekul kecil seperti asam amino atau monosakarida umumnya kurang atau tidak imunogenik. Substansi yang mempunyai berat molekul kurang dari 10.000 bersifat imunogenik lemah bahkan sama sekali tidak imunogenik. Sedangkan substansi yang memiliki berat molekul lebih dari 100.000 (umumnya makromolekul), merupakan imunogen yang sangat poten.

3. Kerumitan struktur kimiawi

Susunan molekul harus kompleks. Semakin kompleks susunan molekulnya maka semakin tinggi imunogenitas substansi bersangkutan. Azas ini dapat dilukiskan secara jelas pada percobaan- percobaan dengan menggunakan polipeptida buatan. Suatu molekul homopolimer yang terdiri atas unit-unit yang tersusun oleh satu jenis asam amino, walaupun merupakan molekul berukuran besar, tapi bersifat sebagai imunogen yang lemah. Misalnya; polialanin, polilisin dan yang lainnya. Sedangkan molekul kopolimer yang tersusun atas dua atau tiga jenis asam amino merupakan imunogen yang sangat potensial. Adanya gugus asam amino aromatik (tirosin) akan memberikan sifat lebih imunogenik dari pada gugus non-aromatik. Hal ini dapat dibuktikan dengan penambahan molekul tirosin pada gelatin, sehingga dapat meningkatkan imunogenitasnya. Untuk menentukan batas yang jelas struktur molekul yang bagaimana yang imunogenik tidaklah mudah. Kita hanya dapat menyatakan bahwa makin rumit atau makin kompleks struktur molekulnya maka semakin imunogenik zat tersebut.

4. Konstitusi genetik

Kemampuan untuk mengadakan respons imun terhadap antigen bergantung terhadap susunan genetic dari suatu individu. Telah diketahui bahwa polisakarida yang murni akan bersifat imunogenik apabila disuntikkan pada mencit atau manusia, namun

imunogenitasnya akan hilang apabila disuntikkan pada marmot. Ketergantungan akan konstitusi genetic terlihat pada percobaan dengan menggunakan marmot yang berbeda galurnya, yaitu apabila galur dua disuntik dengan polyisin akan membangkitkan respons imun, akan tetapi jika disuntikkan pada galur 13 tidak menimbulkan respons imun. Ternyata kemampuan untuk mengadakan respons imun pada marmot galur dua diatur oleh gene yang memiliki otosom dan diwariskan secara dominant.

5. Metode pemasukan antigen

Cara masuk antigen kedalam tubuh, akan menentukan respons imun yang ditimbulkan. Ada kalanya sejumlah antigen yang dimasukkan secara intravena tidak menimbulkan respons imun, dibandingkan dengan antigen sama yang dimasukkan secara subkutan. Pada umumnya cara pemasukan antigen kedalam tubuh dapat langsung melalui kulit, melalui pernapasan, melalui saluran pencernaan, atau disuntikkan melalui subkutan, intraperitoneal, intravenosa dan intramuskuler.

5. Dosis

Besarnya dosis, juga dapat menentukan respons imun. Apabila dosis minimal suatu antigen telah dilampaui, maka makin tinggi dosisnya, respons imunnya akan meningkat secara sebanding. Akan tetapi pada dosis tertentu akan terjadi sebaliknya yaitu menurunnya respons imun atau bahkan dapat menghilangkan respons imun. Keadaan ini disebut dengan toleransi imunogenik.

Jenis-Jenis Imunogen

- a. Protein
- b. Polisakarida
- c. Asam nukleat
- d. Polipeptida sintetik

Protein merupakan sebuah antigen atau imunogen, apabila disuntikkan kepada organisme yang bukan merupakan sumber protein tersebut. Polisakarida dalam bentuk murni umumnya hanya dapat menimbulkan respons imun pada spesies tertentu saja. Asam nukleat murni, sangat sukar menginduksi respons imun, kecuali dilakukan

denaturasi terlebih dahulu. Pada manusia, antibodi terhadap asam nukleat terbentuk secara spontan.

Polipeptida sintetik terdapat beberapa jenis :

- a. Homopolimer yaitu polimer yg hanya terdiri dari satu jenis asam amino.
- b. Kopolimer penggal, terdiri atas peptida pendek yang tersusun dari beberapa asam amino yang dirangkai beberapa kali
- c. Kopolimer acak, terdiri dari asam amino yang dirangkakan secara acak
- d. Kopolimer rantai ganda, tersusun dari rantai utama, dengan rantai cabang yang terdiri dari tiga jenis polimer lainnya.
- e. Polimer dengan rantai- rantai yang merupakan peptida yang berulang secara periodic.

CARA KERJA IMUNOGEN

Ciri terpenting dari suatu imunogen adalah kemampuan untuk menyulut respon imun dengan bantuan dari limfosit T. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa imunogen sedikitnya harus memiliki dua determinan untuk merangsang pembentukan antibodi, dan sedikitnya satu determinan harus mampu merangsang limfosit T. selain itu ada indikasi bahwa dalam beberapa hal, determinan antigen yang berbeda pada satu molekul protein dapat menyulut respons subpopulasi limfosit T yang berlainan, misalnya salah satu determinan mungkin menyulut respons limfosit T penolong, akan tetapi determinan yang lain mungkin memicu respons limfosit T penekan. Namun, adakalanya suatu imunogen merangsang respons imun tanpa melibatkan limfosit T tetapi langsung merangsang limfosit B. Imunogenimunogen itu disebut dengan antigen T independent. Antigen semacam ini mungkin terdiri atas beberapa unit, yang masing-masing mempunyai susunan molekul yang sama. Misalnya ; polisakarida pada pneumokokus, beberapa jenis polimer protein dan PVP. Respons imun yang ditimbulkan oleh antigen T-independent, terutama antibody Ig M atau mungkin hanya Ig M saja.

LATIHAN SOAL

1. Sejak 3 hari terakhir Ny. T mengeluhkan pusing, batuk, sakit tenggorokan, hidung meler, serta nyeri otot. Setelah menjalani pemeriksaan, ternyata Ny. T terserang influenza. Berdasarkan kasus diatas, antigen yang menyerang Ny. T tersebut adalah...
 - a. Autoantigen
 - b. Neoantigen
 - c. Antigen virus
 - d. Antigen eksogen
 - e. Antigen endogen
2. Berdasarkan jenisnya imunogen terbagi atas protein, polisakarida, asam nukleat, dan polipeptida sintetik. Polipeptida sintetik juga terbagi atas 5 bagian yang mana salah satunya yaitu kopolimer rantai ganda. Manakah pernyataan dibawah ini yang menunjukkan ciri-ciri kopolimer rantai ganda....
 - a. Terdiri dari satu jenis asam amino
 - b. Terdiri atas peptida pendek yang tersusun dari beberapa asam amino yang dirantai beberapa kali
 - c. Terdiri dari asam amino yang dirangkai secara acak
 - d. Terdiri dari susunan rantai utama, dengan rantai cabang terdiri dari tiga jenis polimer lainnya
 - e. Terdiri dari peptida yang berulang secara periodik
3. Protein flagellar merupakan contoh antigen yang lebih resisten terhadap degradasi sehingga tetap tinggal dalam tubuh dalam jangka waktu lama dan dapat terus menerus memicu respon imun. Pernyataan ini disebut dengan antigen...
 - a. T-independent antigens
 - b. T-dependent antigens
 - c. Limfosit cell
 - d. B-independent antigens
 - e. B-dependent antigens

4. Molekul berukuran kecil, tidak imunogenik ,dapat bereaksi dengan Antibodi yang timbul akibat stimulasi hapten bersangkutan yang terikat molekul carrier disebut...
 - a. Hapten
 - b. Imunogen
 - c. Antigen
 - d. Paratop
 - e. Epitop
5. Bagian antigen yang dapat menginduksi pembentukan antibodi dan dapat diikat secara spesifik oleh bagian dari antibodi atau reseptor pada limfosit t (tcr) disebut dengan...
 - a. MHC
 - b. Epitope
 - c. Immunogen
 - d. Hapten
 - e. Antigen spesifik
6. Epitop yang disebabkan adanya deretan asam amino yang terletak berdekatan karena terbentuknya lipatan rantai polipeptid dinamakan dengan...
 - a. Epitop linear
 - b. Epitop neoantigenik
 - c. Epitop konformational
 - d. Epitop antigenik
 - e. Epitop non antigenik
7. Suatu reaksi antara antibodi dengan suatu epitop/imunogen lain (tetapi diketahui identitasnya) yang bukan penyebab terbentuknya antibodi tersebut, merupakan identifikasi epitop dengan cara...
 - a. Degradasi Antigen
 - b. Reaksi silang
 - c. Hopolimer buatan
 - d. Antigen buatan
 - e. Antigen alami

8. Berdasarkan asal antigen, dibawah ini yg termasuk klasifikasi nya adalah..
- Unideterminan univalen
 - Endogen & eksogen
 - Antigen sel T dan sel B
 - Heteroantigen dan xenoantigen
 - Lipid dan polisakarida
9. Berikut yang bukan pembagian antigen menurut epitop adalah..
- Unideterminan univalen
 - Unideterminan multivalen
 - Multideterminan univalen
 - Multideterminan multivalen
 - Multideterminan triplovalen
10. Antigen dapat diklasifikasikan berdasarkan determinan atau epitopnya. Antigen yang hanya memiliki satu jenis determinan namun jumlahnya lebih dari satu pada satu molekul disebut sebagai...
- Unideterminan univalen
 - Unideterminan multivalen
 - Multideterminan multivalen
 - Multideterminan univalen
 - Undeterminan

DAFTAR PUSTAKA

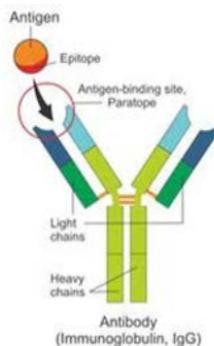
1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H. & Pillai, S., 2016. *Imunologi Dasar*. Elsevier.
2. Baratawidjaja, K. G. dan Rengganis, I. 2014. *Imunologi Dasar Edisi 11*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
3. Bratawidjaya, K. G., 2009. *Imunologi dasar Edisi ke-8*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
4. Fatmawati, Dina.2020. *Handout Kuliah Pakar Antigen*. Bandung: Universita Sultan Agung.
5. Huldani, 2018. *Imunologi, Pengantar Imunologi dari hmunoseluler Ke Exercise Imunologi*. Phoenix Publisher
6. Marlina, N. & Widhyasih, R. M., 2018. *Imunoserologi*. Jakarta Selatan: Pusdik SDM Kesehatan.
7. Syafruddin. *Imunologi Dasar*, 2019. *Prinsip Dasar Sistem Kekebalan Tubuh*. 1st ed. Klinik Cedekia, Bandung

BAB IV

ANTIBODI

Antibodi merupakan protein (imunoglobulin). Dihasilkan oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi dan diferensiasi sel B yang terjadi setelah kontak dengan antigen. Diklasifikasikan berdasarkan kegunaannya, yang utama adalah antibodi netralisasi yang berfungsi untuk melawan toksin, melapisi bakteri dengan opsonin untuk membantu proses fagositosis antibodi dengan mengikat bakteri. Antibodi dinamakan imunoglobulin, dijumpai dalam serum dan merupakan komponen cairan humoral utama.

Antibodi dapat membantu proses perusakan dan pemusnahan antigen. Antibodi adalah fraksi protein dalam cairan tubuh yang terbentuk atas rangsangan masuknya antigen yang berasal dari luar, terjadi secara spesifik, dan merupakan komponen sistem imun adaptif. Antibodi bersifat sangat spesifik dalam mengenali determinan antigenik dari suatu antigen sehingga apabila suatu mikroorganisme mempunyai beberapa determinan antigenik maka tubuh akan memproduksi beberapa antibodi sesuai dengan jenis epitope yang dimiliki oleh setiap jenis mikroorganisme. Setiap antibodi mempunyai sedikitnya dua situs identik yang dapat berikatan dengan determinan antigenik yang disebut *antigen-binding sites*. Pada manusia mempunyai 2 *binding sites* sehingga disebut antibodi bivalen.



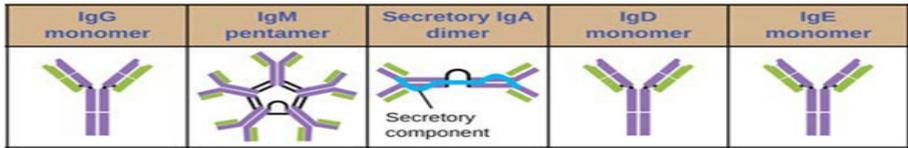
Gambar 4.1. Struktur Imunoglobulin

Antibodi, juga dikenal sebagai imunoglobulin, adalah struktur berbentuk Y, terdiri dari empat polipeptida yang dirangkai menjadi satu ikatan disulfida. Polipeptida dari imunoglobulin terdiri dari peptida yang ringan, disebut light chain (rantai ringan) atau rantai L, dengan berat molekul ± 24 kD. Peptida berat, disebut heavy chain (rantai berat) atau rantai H, dengan berat molekul $\pm 55-70$ kD. Satu molekul antibodi terdiri dari 2 rantai L yang sama dan 2 rantai H yang sama, dirangkai dalam satu molekul imunoglobulin. Struktur ini memungkinkan molekul antibodi untuk menjalankan fungsi yang berbeda. Imunoglobulin dapat dipecah menjadi berbagai fragmen dengan enzim proteolitik yaitu papain dan pepsin. Papain memecah imunoglobulin menjadi fragmen antigen binding (Fab) dan fragmen crystallized (Fc), sedangkan pepsin memecah menjadi fragmen Fab2. Fragmen antigen binding terdiri dari 2 fragmen Fab ditambah satu atau dua ikatan disulfida antar rantai, sehingga Fab2 merupakan bivalen sedangkan Fab merupakan monovalen. Fragmen Fab yang terdiri dari satu domain konstan dan satu variabel dari masing-masing rantai berat dan ringan, terdapat di ujung terminal amino monomer, mengandung domain yang membentuk paratope yaitu area pengikatan antigen.

Tabel 1. Tipe Antibodi

Tipe antibodi	Deskripsi
Ig A	Ditemukan pada mukosa usus, saluran pernapasan, dan saluran urogenital, termasuk air liur, air mata, dan ASI.
Ig D	Berfungsi terutama sebagai reseptor antigen pada sel B yang belum terpapar antigen.
Ig E	Terlibat dalam alergi, mengikat alergen, dan memicu pelepasan histamin dari sel mast dan basofil.
Ig G	antibodi yang dapat melewati plasenta yang memberikan kekebalan pasif pada janin.
Ig M	Bentuk pentamer yang disekresikan, diekspresikan pada permukaan sel B (monomer). Menghilangkan patogen pada tahap awal imunitas yang diperantarai sel B (humoral) sebelum ada cukup IgG.

Antibodi yang terbentuk secara spesifik akan mengikat antigen baru lainnya yang sejenis. Bila serum protein tersebut dipisahkan secara elektroforesis, maka immunoglobulin ditemukan banyak dalam fraksi globulin gama, meskipun ada beberapa immunoglobulin yang juga ditemukan dalam fraksi globulin alfa dan beta.



Gambar 4.2. Jenis Immunoglobulin

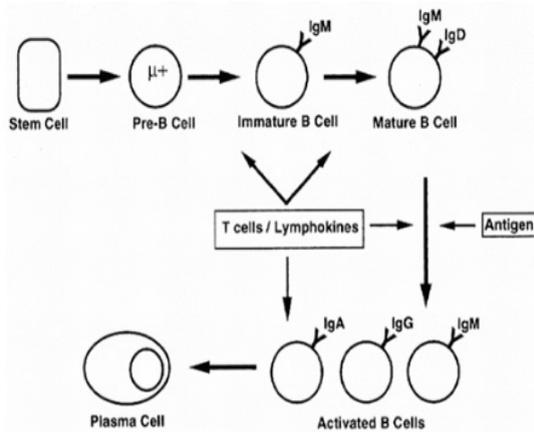
IgG yang merupakan 80% dari antibodi tubuh, merupakan immunoglobulin yang paling banyak. Antibodi yang disekresi oleh kelenjar liur adalah IgA (13%) dan sangat berperan dalam pertahanan permukaan mukosa. IgM (6%) merupakan antibodi yang mengaktifkan sistem komplemen. IgD (1%) terlibat dalam immune tolerance. IgE (1%) terlibat dalam reaksi hipersensitivitas imediat, antibodi ini menyebabkan sel mast melepaskan histamin dalam jumlah besar, menyebabkan vasodilatasi berat (25).

A. Pembentukan Antibodi

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

Pada pemaparan antigen yang kedua kali, terjadi respon imun sekunder yang sering juga disebut respons anamnestic atau booster. Baik IgM maupun IgG meningkat secara cepat dengan lag phase yang pendek. Puncak kadar IgM pada respons sekunder ini umumnya tidak melebihi puncaknya pada respons primer, sebaliknya kadar IgG meningkat jauh lebih tinggi dan berlangsung lebih lama. Perbedaan

respon tersebut adalah karena adanya limfosit B dan limfosit T memori akibat pemaparan pertama. Sifat pemaparan antibodi dengan antigen juga berubah dengan waktu, yaitu afinitas antibodi terhadap antigen makin lama makin besar, dan kompleks antigen-antibodi yang terjadijuga makin lama makin stabil. Antibodi yang dibentuk juga makin lama makin poliklonal sehingga makin kurang spesifik, yang berarti makin besar kemungkinan terjadi reaksi silang. Perbedaan dalam respons imun primer dan sekunder, kadar antibodi yang dibentuk, lamanya lag phase dan lain-lain sangat bergantung pada jenis, dosis dan cara masuk antigen, serta sensitivitas tehknik yang digunakan untuk mengukur antibodi.



Gambar 4.3. Mekanisme antibody class switching, pergantian kelas antibodi dari sel B dengan IgM dan IgG menjadi IfA, IgM dan IgG setelah induksi antigen

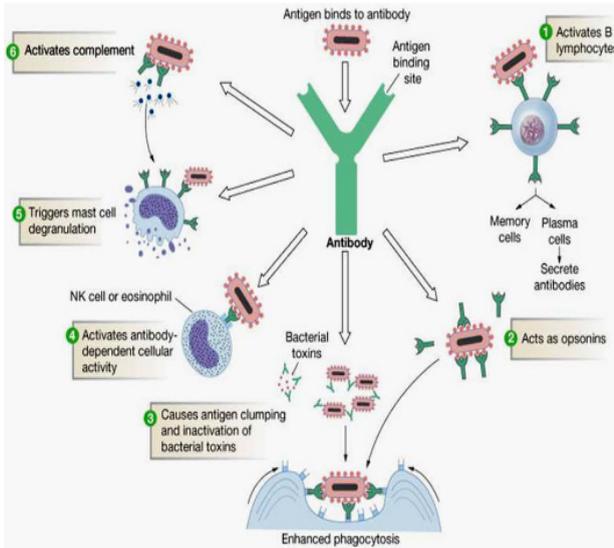
Kelas antibodi dapat berganti, disebut sebagai immunoglobulin class switching atau antibody class switching. Pergantian kelas adalah proses yang menyebabkan perubahan isotipe Ig yang diproduksi sel. Pergantian kelas melibatkan DNA sel tidak dapat kembali memproduksi Ig seperti semula. Pergantian kelas terjadi setelah aktivasi sel B matang melalui molekul reseptor sel B untuk menghasilkan kelas antibodi yang berbeda. Sel B naïve yang menghasilkan IgM dan IgD yang diaktivasi oleh antigen akan berproliferasi dengan dimodulasi oleh Th akan menjalani pergantian kelas antibodi untuk menghasilkan antibodi IgG,

IgA atau IgE. Selama pergantian kelas, wilayah konstan rantai berat imunoglobulin berubah tetapi wilayah variabel tidak berubah, dan karena itu spesifisitas antigenik tetap sama. Hal ini memungkinkan sel anak yang berbeda dari sel B teraktivasi yang sama untuk menghasilkan antibodi dari isotipe atau subtipe yang berbeda misalnya IgG1 and IgG2. Pembentukan antibodi tidak berlangsung tanpa batas, ada mekanisme kontrol yang mengendalikan dan menghentikan pembentukan antibodi berlebihan. Beberapa diantara mekanisme kontrol itu adalah; berkurangnya kadar antigen, pengaturan oleh idiotip dan penekanan oleh limfosit Treg atau Ts.

B. Peranan dan Fungsi Antibodi

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

Fungsi antibodi yang terdapat dalam cairan ekstraseluler (plasma darah, getah bening, lendir, dll) dan permukaan sel B adalah protein yang mengenali antigen spesifik dan mengikatnya melalui Fab. Fragmen Fc mengikat reseptor sel imun yang berbeda (misalnya pada fagosit) dan memediasi berbagai fungsi efektor. Antibodi (terutama IgG1 dan IgG3) dapat bertindak sebagai opsonin dengan mengikat patogen, yang memungkinkan pengenalan yang lebih baik oleh fagosit. Fagosit kemudian mengikat antibodi melalui reseptor Fc untuk memulai proses fagositosis.



Gambar 4.4. Fungsi Antibodi

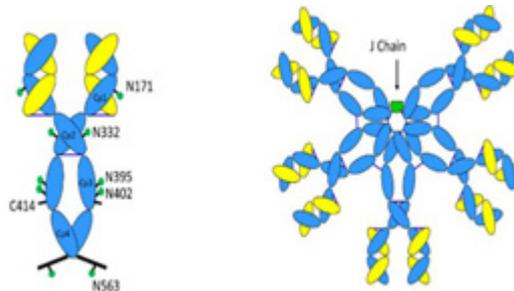
Antibodi juga berperan mengikat dan mengopsonisasi sel target. Sel NK dapat mengenali Fc dari antibodi dan melepaskan butiran sitotoksik (perforin dan granzime) ke dalam sel target yang memicu apoptosis. Disamping itu sel NK juga melepaskan interferon, yang menarik sel fagosit. Antibodi yang memiliki afinitas tinggi dapat secara efektif mencegah patogen mengakses sel dengan memblokir berbagai bagian permukaan sel bakteri atau virus untuk menetralkan virus dan toksin bakteri tertentu. Pengikatan beberapa antigen dan antibodi bersama-sama dapat membentuk kompleks imun. Pembentukan kompleks imun ini membatasi kemampuan difusi antigen, sehingga memudahkan fagosit untuk menemukan dan menelan patogen melalui fagositosis. Antibodi yang diproduksi terhadap antigen penyebab hipersensitivitas menyebabkan degranulasi dari sel mast.

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

C. Jenis Antibodi

1. Immunoglobulin M

IgM adalah antibodi pertama yang diproduksi dan diekspresikan pada permukaan sel B. IgM berperan pada respon imun primer terhadap antigen mikroba, karena merupakan antibodi pertama yang diproduksi selama infeksi. IgM beredar dalam darah, getah bening, dan permukaan sel B (dalam bentuk monomer). Persentase antibodi ini dalam serum adalah 5-10%. Bertindak sebagai reseptor antigen untuk sel-sel ini, dan juga hadir sebagai zat terlarut molekul dalam darah. Karena ukurannya yang besar, IgM banyak ditemukan terutama di ruang intravaskular (yaitu dalam aliran darah).



Gambar 4.5. Monomer IgM dan pentamer IgM

Karena IgM diproduksi dalam respons imun, efisiensinya dalam berikatan dengan antigen sangat penting sampai jumlah antibodi IgG yang cukup telah disintesis. Meskipun antibodi IgM biasanya memiliki situs pengikatan afinitas rendah untuk antigen, IgM memiliki sepuluh situs penggabungan per molekul yang dapat bersinergi satu sama lain pada molekul yang sama ketika mengikat mikroba. Dengan demikian, keketatan keseluruhan pengikatan molekul IgM (aviditas) ke mikroba cukup tinggi, membuat antibodi kelas ini sangat efektif dalam menghilangkan mikroba.

Nama M berasal dari makro-globulin dengan berat molekul IgM adalah 900.000 dalton. Antibodi dari isotipe IgM biasanya ditemukan dalam bentuk pentamerik atau heksamerik, di mana setiap monomer memiliki berat molekul kira-kira 190 kDa, terdiri dari rantai berat dengan lima domain dan rantai ringan dengan dua domain. Monomer

rantai konstan IgM menunjukkan tingkat homologi yang lebih besar terhadap IgE daripada isotype lainnya. Setiap rantai ringan disulfida terikat pada rantai berat menggunakan residu sistein pada posisi 136 dalam rantai berat. IgM merupakan imunoglobulin paling efisien dalam aktivasi komplemen (jalur klasik). Kebanyakan sel B mengekspresikan IgM pada permukaannya sebagai reseptor antigen. IgM dibentuk paling dahulu pada respons imun primer terhadap kebanyakan antigen dibandingkan IgG.

Produksi IgM tidak terbatas hanya pada respon antigen awal. Faktanya, sel B memori yang mengekspresikan IgM telah diidentifikasi. Interaksi antibodi IgM dengan antigen dapat meningkatkan respons imun humoral terhadap antigen di luar IgG. Antibodi IgM juga memainkan peran kunci dalam pertahanan mukosa. Jaringan limfoid sekunder yang mengandung sel B dan T, disebut sebagai jaringan limfoid terkait mukosa, berhubungan dengan beberapa sistem organ termasuk saluran pencernaan dan pernapasan. Jaringan sekunder ini kurang terorganisir daripada jaringan limfoid primer.

Fungsi IgM yaitu mengikat antigen mikroba, dimana antibodi IgM dalam hubungannya dengan sel *natural killer* (NK), sel dendritik, sel mast, dan makrofag adalah bagian dari sistem kekebalan tubuh bawaan, pertahanan pertama melawan mikroorganisme yang menyerang. Antibodi IgM ini memainkan peran penting dalam mekanisme pertahanan primer, mengenali bakteri dan virus asing atau sel manusia yang bermutasi seperti sel kanker. Biasanya, antibodi IgM ini menggunakan pengikatan afinitas rendah ke berbagai antigen asing yang serupa, dan kemampuannya untuk menghilangkan antigen asing ini, kemudian diperkuat oleh aviditas tinggi yang memiliki 10 (pentamer) atau 12 (hexamer) ikatan. Kemampuan kuat antibodi IgM untuk memperbaiki partikel komplemen dan opsonisasi membuatnya sangat efektif melawan bakteri dan virus. Struktur heksamerik atau pentameriknya memungkinkan pengikatan komponen komplemen C1q yang sangat kuat ke IgM, dan oleh karena itu IgM mampu memperbaiki komplemen secara substansial lebih baik daripada IgG.

Salah satu antigen yang dikenali oleh IgM alami untuk memfasilitasi pembuangan sel yang mengalami apoptosis adalah fosforilkolin, yang juga terdapat pada dinding sel banyak parasit

dan mikroba, dengan demikian, memberikan garis pertahanan pertama melawan patogen. Karbohidrat, fosfolipid, lipopolisakarida, lipoprotein densitas rendah, ditambah DNA untai tunggal dan ganda adalah spesifisitas antigen lain yang diketahui dikenali oleh antibodi IgM alami.

2. Immunoglobulin D

Imunoglobulin D (IgD) merupakan antibodi yang terdapat pada permukaan sel B dalam bentuk monomer dan yang belum jelas fungsinya. Hal ini disebabkan sulitnya mengisolasi antibodi ini dan konsentrasinya dalam serum 0,2%. Lokasi: permukaan sel B, darah, dan getah bening. Immunoglobulin D atau IgD juga terdapat dalam darah, getah bening, dan pada permukaan sel-sel B, tetapi dalam jumlah yang sangat sedikit. IgD ini bertindak dengan menempelkan dirinya pada permukaan sel-sel T, mereka membantu sel-sel T menangkap antigen.

3. Immunoglobulin E

Imunoglobulin E (IgE) terutama ditemukan pada sel mast, terdapat dalam konsentrasi sangat rendah didalam serum dan cairan ekstrasel, yaitu kurang dari 5000 ng/ml, dengan persentase antibodi serum: 0,002%. Namun level ini akan naik dengan cepat pada hipersensitivitas tipe I seperti penyakit atopi dan reaksi anafilaksi. Immunoglobulin E berikatan dengan sel sel mast dan basofil di seluruh tubuh. Pada tingkat rendah dalam darah dan cairan ekstraseluler. Antibodi ini memicu pelepasan histamin dari sel mast dan basofil, dan merupakan bagian dari respons tubuh terhadap infeksi parasit. Immunoglobulin E atau IgE merupakan antibodi yang beredar dalam darah antibodi ini kadang juga menimbulkan reaksi alergi akut pada tubuh. Oleh karena itu, imun seseorang yang sedang mengalami alergi memiliki kadar IgE yang tinggi.

4. Immunoglobulin A

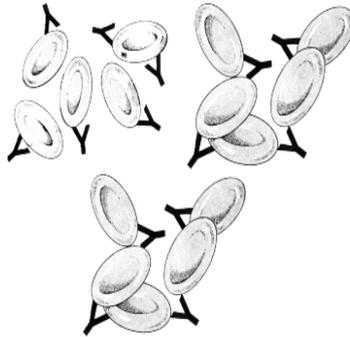
Imunoglobulin A (IgA) adalah antibodi yang paling dominan pada cairan sekresi seperti air liur, air mata, air susu ibu, darah, kelenjar getah bening dan mukus dari saluran mukosa seperti saluran pencernaan, pernafasan, serta mukosa genital wanita. Terdapat dua subkelas, IgA1 dan IgA2, memiliki rantai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

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

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

D. Reaksi Antigen dan Antibodi

Reaksi Ag dan Ab yang akan dibahas di modul ini adalah reaksi Ab dan Ag pada sel darah merah. Reaksi Ag dan Ab dipelajari untuk mengetahui cara deteksi Ag dan Ab yang digunakan pada pemeriksaan transfusi darah. Reaksi Ab dan Ag pada sel darah merah dimulai ketika Ab dan Ag berada pada suatu medium. Ketika Ab dan Ag pada medium tersebut sesuai, maka Ag mendekat di fragment antigen binding site (Fab) Ab dan Ab mulai tersensitisasi. Tahapan ini tidak dapat diamati. Reaksi ini berlangsung cukup cepat dan dipengaruhi oleh beberapa faktor yang akan dibahas selanjutnya. Tahap berikutnya adalah, perlekatan Ag dan Ab sehingga membentuk ikatan yang stabil yang terlihat sebagai aglutinasi. Tahapan ini membutuhkan waktu cukup lama untuk dapat diamati secara visual jika dibandingkan tahapan pertama. Untuk memperkuat reaksi Ag dan Ab yaitu aglutinasi, maka dapat dilakukan sentrifugasi. Jika Ag dan Ab tidak sesuai, maka setelah perlakuan, tidak akan terjadi reaksi, seperti aglutinasi.



Gambar 4.6. Tahapan aglutinasi, tahap pertama (kiri) dan tahap kedua (kanan)

Terdapat beberapa jenis reaksi Ag dan Ab yang digunakan pada pemeriksaan imunohematologi. Reaksi yang dihasilkan tergantung jenis Ag dan Ab, pereaksi serta jenis medium yang digunakan. Berikut adalah jenis reaksi yang digunakan pada pemeriksaan imunohematologi.

a. Reaksi hemaglutinasi

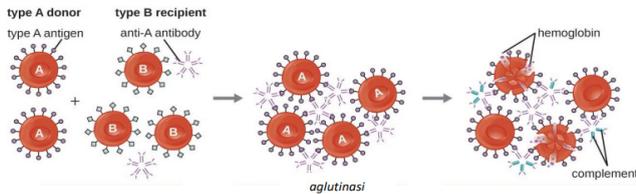
Reaksi hemaglutinasi yaitu reaksi aglutinasi yang terjadi pada sel darah merah. Contoh reaksi hemaglutinasi adalah reaksi pada sistem golongan darah ABO. Adanya Ab pada serum/plasma (contoh : anti A) yang direaksikan dengan sel darah merah yang sesuai (yaitu Ag A) akan membentuk aglutinasi/gumpalan pada sel darah merah, seperti terlihat pada Gambar 6. Gumpalan tersebut dapat berupa gumpalan besar sampai dengan kecil. Reaksi ini dapat dilakukan dan diamati di tabung reaksi, mikropate, mikrowell.



Gambar 4.7. Reaksi aglutinasi pada golongan darah A, AgA direaksikan dengan anti A (kiri) aglutinasi. Ag A direaksikan dengan anti B (kanan) tidak terjadi aglutinasi

b. Hemolisis

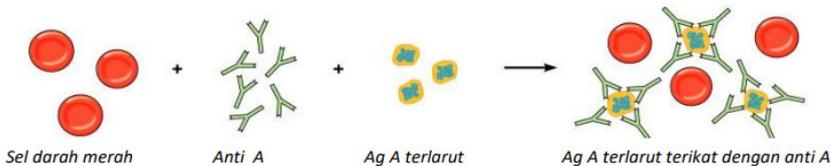
Reaksi Ag dan Ab dapat menghasilkan hemolisis. Hemolisis adalah kondisi pecahnya membran eritrosit, sehingga melepaskan molekul hemoglobin (Hb). Reaksi ini dapat terjadi karena adanya pengaktifan komplemen. Komplemen adalah suatu jenis protein serum yang dapat teraktifkan jika suatu jenis Ab yang sesuai melekat ke Ag atau mensensitisasi sel darah merah. Kondisi tersebut dapat memunculkan reaksi berantai pengaktifan komplemen dengan titik akhirnya adalah hemolisis sel darah merah. Sebagai contoh, pada Gambar 7. dapat dilihat Ag A pada donor akan bereaksi dengan anti A pada pasien, menyebabkan sel darah aglutinasi (menggumpal), kemudian mengaktifkan komplemen dan hasil akhir adalah lisis sel darah merah.



Gambar 4.8. Reaksi hemolisis

c. Netralisasi (Inhibisi aglutinasi)

Reaksi netralisasi biasanya diaplikasikan pada Ag terlarut di cairan tubuh seperti saliva. Saliva yang mengandung Ag A terlarut direaksikan dengan reagensia anti A akan mengalami reaksi netralisasi, yaitu anti A tidak dapat bereaksi dengan Ag A pada sel darah merah yang ditambah sesudahnya, karena Fab pada anti A diinhibisi oleh Ag A terlarut. Ilustrasi reaksi netralisasi dapat dilihat pada Gambar 8.



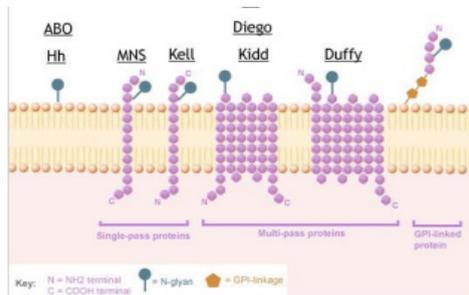
Gambar 4.9. Reaksi netralisasi

E. Faktor yang mempengaruhi Reaksi Antigen dengan Antibodi

Sebelumnya, telah dibahas mengenai sifat dan jenis reaksi Ag dan Ab. Berikut, akan dijelaskan mengenai faktor yang mempengaruhi reaksi Ag dan Ab. Dengan mengetahui sifat dan jenis reaksi Ag dan Ab serta faktor yang mempengaruhi reaksi, maka dapat digunakan untuk mengetahui metode dan optimasi deteksi Ag dan Ab. Berikut adalah faktor yang dapat mempengaruhi reaksi Ag dan Ab :

a. Letak dan Jumlah Ag

Letak Ag pada membran sel darah merah dapat mempengaruhi reaksi Ag dan Ab. Letak Ag yang menjorok ke luar membran seperti Ag A, B lebih cepat membentuk reaksi aglutinasi dengan Ab jika dibandingkan dengan jenis Ag yang letaknya tidak terlalu menonjol dari membran sel darah merah (ilustrasi pada Gambar 9.).

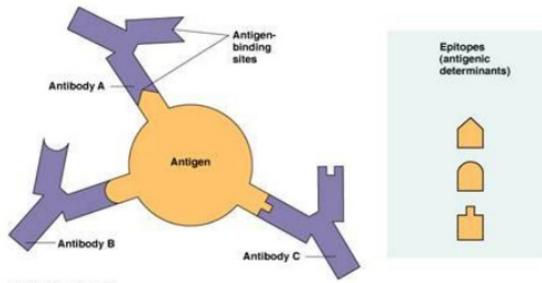


Gambar 4.10. Ag membran sel darah merah Sumber : blood group & red cell Ag

Jumlah Ag juga dapat mempengaruhi reaksi Ag dan Ab. Sebagai contoh, Ag A, B pada sistem golongan darah ABO mempunyai jumlah sekitar 1 juta dengan letak Ag yang menghadap ke luar membran, sehingga Ag lebih mudah terikat dengan Ab yang sesuai. Sedangkan Ag Rh mempunyai jumlah Ag per eritrosit yang lebih sedikit, yaitu sekitar 10.000 - 30.000 Ag. Selain itu, jenis Ag Rh yang merupakan protein intra membran, dengan letak Ag tidak terlalu menonjol ke luar membran sel, dapat berpengaruh terhadap lamanya reaksi aglutinasi yang tidak secepat Ag A, B.

b. Jumlah epitop Ag di membran sel darah

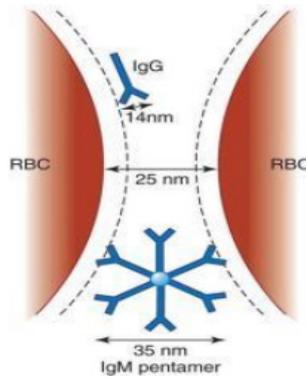
Jika sel darah merah mempunyai epitop Ag (tempat pengikatan Ag) dalam jumlah banyak, maka Ab akan lebih mudah bereaksi dibandingkan dengan sel darah merah yang jumlah epitopnya sedikit di membran. Hal ini berkaitan dengan sifat homozigot atau heterozigot suatu genotip. Jika Ag dengan genotip homozygot (contoh: AA) diekspresikan di sel eritrosit, maka sel tersebut mempunyai lebih banyak epitop (tempat pengikatan Ag) dibandingkan Ag dengan genotip heterozygot (contoh : Aa). Jenis genotip berkaitan dengan dosis Ag (dosage effect), genotip homozigot umumnya disebut dengan 'double dose', dan heterozigot 'single dose'. Ilustrasi epitop Ag dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 4.11. Epitop Ag

c. Tempat pengikatan Ag (Fragmen antigen *binding sites*/Fab) di antibodi

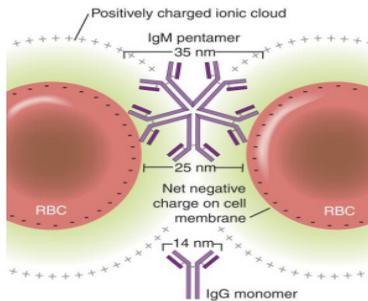
Ag IgM mempunyai 10 Fab, sedangkan Ab IgG hanya mempunyai dua Fab. Untuk reaksi aglutinasi dua sel darah merah, maka satu molekul Ab IgM dapat mengikat beberapa Ag di satu sel darah merah dan beberapa di sel darah merah lainnya. Ikatan yang dihasilkan cukup kuat. Pada molekul Ab IgG, hanya dapat mengikat satu Ag di satu sel darah merah dan satu Ag di sel darah merah lain, atau dapat juga Ab IgG hanya mensensitisasi sel darah merah, artinya hanya mengikat di satu sel darah merah dan tidak mengikat sel darah merah lainnya, sehingga ikatan yang dihasilkan lebih lemah dibandingkan Ab IgM, seperti tampak pada ilustrasi di Gambar 11.



Gambar 4.12. Reaksi IgG dan IgM pada sel darah merah

d. Jarak Ag dan Ab

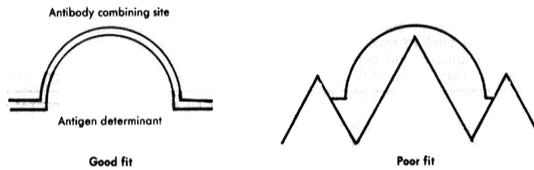
Semakin dekat jarak antara Ag dan Ab, maka reaksi ikatan Ag dan Ab akan lebih cepat terjadi. Sebagai contoh, Ab IgM akan lebih cepat mengikat Ag dibandingkan dengan jenis Ab IgG. Molekul Ab IgM mempunyai panjang 300 Å dan Ab IgG mempunyai panjang 120 Å. Semakin besar bentuk molekul, maka akan memperkecil jarak Ag dan Ab. Ilustrasi bentuk dan jarak Ab IgM dan IgG dapat dilihat pada gambar 12.



Gambar 4.13. Reaksi IgG dan IgM pada sel darah merah

e. Afinitas Ab dan Ag Reaksi Ag dan Ab b

Reaksi Ag dan Ab bekerja seperti kunci dan gembok. Ketika Ag dan Ab cocok satu sama lain, maka reaksi yang dihasilkan kuat, namun jika afinitas Ag dan Ab tidak terlalu kuat, maka menghasilkan reaksi yang lemah.



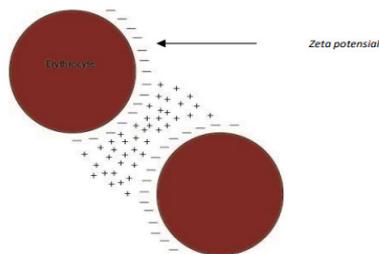
Gambar 4.14. Afinitas Ab dan Ag, kiri :Ag dan Ab sesuai, kanan : Ag dan Ab kurang sesuai

f. Konsentrasi Ag dan Ab

Reaksi Ag dan Ab yang terbaik, dihasilkan dari Ab dan Ag dalam jumlah seimbang. Kondisi Ag berlebihan (*postzone effect*) akan mengakibatkan melarutnya kembali kompleks yang terbentuk dan Ab berlebihan (*prozone effect*) menyebabkan kompleks Ag dan Ab tetap ada dalam larutan.

g. Ion negatif antar sel darah merah Zeta potensial

Setiap sel darah merah mempunyai ion negatif di sekitar area membran yang berfungsi untuk menjaga jarak antar sel darah merah dan mencegah Ab yang mensensitisasi atau melekat pada sel darah merah untuk beraglutinasi. Zeta potensial harus dikurangi jika ingin memperkecil jarak Ab yang mensensitisasi sel darah merah sehingga reaksi aglutinasi dapat dipercepat.



Gambar 4.15. Area zeta potensial

h. Suhu

Reaksi Ag dan Ab dipengaruhi oleh suhu. Hal ini berkaitan dengan jenis ikatan kimia dan jenis Ag, Ab. Pada ikatan hidrogen, reaksi optimal terjadi pada suhu rendah. Jenis reaksi ini terdapat pada jenis Ag karbohidrat. Molekul non polar membentuk ikatan hidrofobik, reaksi optimal terjadi pada suhu yang lebih tinggi. Jenis reaksi ini

terdapat pada Ag jenis protein. Suhu reaksi Ag dan Ab juga merupakan indikasi makna klinis jenis Ag dan Ab tersebut. Sebagai contoh, jenis Ab IgG dengan suhu reaksi optimal 37^o C (*warm* Ab) dapat dilemahkan reaksinya dengan menurunkan suhu, sehingga terjadi penurunan reaksi ikatan Ag dan Ab. Jenis Ab *cold*, akan bereaksi dengan baik untuk aglutinasi maupun sensitisasi sel darah merah pada suhu +20 C s/d +100^o C.

i. Waktu

Reaksi Ag dan Ab membutuhkan waktu optimum untuk inkubasi. Jika waktu inkubasi terlalu cepat, maka Ag dan Ab tidak mempunyai cukup waktu untuk menghasilkan reaksi yang baik. Jika waktu inkubasi terlalu lama, maka ikatan Ag dan Ab yang sudah terjadi, dapat terurai kembali. Pada saat melakukan tahapan inkubasi untuk suatu pemeriksaan, maka waktu optimum inkubasi harus sesuai dan ditepati. Konsentrasi ion Untuk mempercepat reaksi Ag dan Ab, maka konsentrasi ion di suatu larutan harus diperkecil. Hal ini dikarenakan ion yang terdapat di dalam larutan dapat menetralsir muatan molekul Ag dan Ab, sehingga reaksi antar keduanya terganggu. Maka dari itu, pada reaksi Ag dan Ab di imunohematologi disarankan untuk menggunakan larutan dengan kandungan ion rendah, yaitu larutan *Low Ionic Strength Saline* (LISS).

j. pH

Pengukuran pH dilakukan untuk mengetahui derajat basa atau asam suatu larutan. Kisaran pH optimal untuk reaksi Ag dan Ab adalah pH 6,5 – 7,5. Pada kisaran pH tersebut, muatan Ag dan Ab berlawanan, sehingga reaksi Ag dan Ab optimal. Sebagai contoh, anti M bereaksi optimal pada pH di bawah 7. Namun demikian, jika pH terlalu rendah, maka akan meningkatkan reaksi pelepasan ikatan Ag dan Ab.

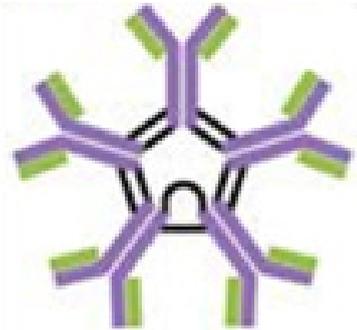
CONTOH LATIHAN SOAL

1. Antibodi pertama yang terbentuk ketika ada respon imun primer terhadap antigen mikroba, karena merupakan antibodi pertama yang diproduksi selama infeksi adalah antibodi...
 - a. Immunoglobulin A
 - b. Immunoglobulin D
 - c. Immunoglobulin G
 - d. Immunoglobulin M**
 - e. Immunoglobulin E
2. Antibodi merupakan yang dihasilkan oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi dan diferensiasi

 - a. Protein dan sel B**
 - b. Sel plasma dan sel B
 - c. Protein dan sel T
 - d. Sel plasma dan sel T
 - e. Protein dan sel plasma

3. Alergi merupakan suatu reaksi dari sistem imun tubuh yang terjadi karena suatu zat atau substansi yang disebut alergen. Berikut ini pernyataan yang benar mengenai antibodi yang berperan dalam reaksi alergi ialah...
 - a. Ig G : Terlibat dalam alergi, mengikat alergen, dan memicu pelepasan histamin dari sel mast dan basofil.
 - b. Ig A : Menghilangkan patogen pada tahap awal imunitas yang diperantarai sel B (humoral) sebelum ada cukup IgG.
 - c. Ig M : Terlibat dalam alergi, mengikat alergen, dan memicu pelepasan histamin dari sel mast dan basofil.**
 - d. Ig D : Menghilangkan patogen pada tahap awal imunitas yang diperantarai sel B (humoral) sebelum ada cukup IgG.
 - e. Ig E : Berfungsi terutama sebagai reseptor antigen pada sel B yang belum terpapar antigen.

4. Immunoglobulin A (IgA) adalah antibodi yang paling dominan pada seperti air liur, air mata, , darah, kelenjar getah bening dan mukus dari saluran mukosa seperti saluran pencernaan, pernafasan, serta mukosa genital wanita.
- a. Cairan sekresi dan urin
 - b. Cairan ekstrasel dan Air Susu Ibu
 - c. Cairan sekresi dan ASI**
 - d. Cairan ekstrasel dan urin
 - e. Cairan intrasel dan ASI
5. Perhatikan gambar berikut ini!



Gambar di atas menunjukkan struktur dari Immunoglobulin berikut, yaitu...

- a. Immunoglobulin A
- b. Immunoglobulin E
- c. Immunoglobulin D
- d. Immunoglobulin G
- e. Immunoglobulin M**

DAFTAR PUSTAKA

1. Sudiono J. 2024, Sistem kekebalan tubuh. Penerbit Buku Kedokt EGC. Jakarta.
2. Baratawidjaja KG, Rengganis I. 2014. Imunologi Dasar. XI. FKUI, Jakarta.
3. Radji M. 2015, Imunologi & Virologi, ISFI, Jakarta
4. Tomar N, De RK. A, 2024, Brief Outline of The Immune System. Methods Mol Biol.
5. Keyt BA, Baliga R, Sinclair AM, Carroll SF, Peterson MS, 2020, Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. Antibodies; 9(4):1–35.
6. Darwin E, Elvira D, Elfi EF, 2021, Imunologi dan Infeksi, Andalas University Press, Padang.
7. Maharani, EA, Ganjar N.2018, Imunohematologi dan Bank Darah. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

BAB V

PENGANTAR ANTIBODI

Selama paruh pertama abad ke-20, serangkaian penemuan ilmiah memutuskan bahwa kekebalan yang dimediasi antibodi adalah landasan dari respons imun spesifik. Sejak pertama kali digunakan sebagai alat penelitian imunolabel pada awal 1970-an, teknologi antibodi telah berkembang pesat, dan antibodi telah menjadi alat penting untuk sebagian besar bidang penelitian ilmu kehidupan. Prinsip dasar dari setiap teknik imunokimia adalah bahwa antibodi spesifik akan bergabung dengan antigen spesifiknya untuk menghasilkan kompleks antibodi-antigen eksklusif. Pada halaman berikut kita akan membahas sifat dari ikatan ini, dan penggunaan ikatan yang kuat dan spesifik ini sebagai label molekuler untuk penelitian.

ANTIGEN

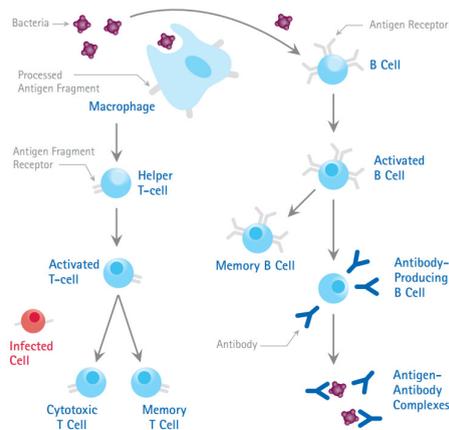
Istilah antigen berasal dari pembentukan antibodi, merujuk pada zat apa pun yang mampu menimbulkan respons imun (misalnya, produksi molekul antibodi spesifik). Menurut definisi, antigen (Ag) mampu bergabung dengan antibodi spesifik yang dibentuk oleh keberadaannya. Umumnya, antigen adalah protein asing atau fragmennya yang masuk ke tubuh inang melalui infeksi. Namun, dalam beberapa kasus, protein tubuh sendiri dapat bertindak sebagai antigen dan memicu respons autoimun. Bakteri dan virus mengandung antigen, baik di permukaan maupun di dalamnya. Antigen ini dapat diisolasi dan digunakan untuk mengembangkan vaksin.

Antigen umumnya berbobot molekul tinggi, dan biasanya berupa protein atau polisakarida. Polipeptida, lipid, asam nukleat, dan banyak bahan lainnya juga dapat berfungsi sebagai antigen. Respons kekebalan juga dapat dihasilkan terhadap zat yang lebih kecil, yang disebut haptan, jika zat ini digabungkan secara kimiawi dengan protein pembawa yang lebih besar, seperti bovine serum albumin, keyhole limpet hemocyanin (KLH), atau matriks sintetik lainnya.

Berbagai molekul seperti obat-obatan, gula sederhana, asam amino, peptida kecil, fosfolipid, atau trigliserida dapat berfungsi sebagai haptan. Jadi, dengan waktu yang cukup, hampir semua zat

asing akan diidentifikasi oleh sistem kekebalan dan membangkitkan produksi antibodi spesifik. Namun, respons imun spesifik ini sangat bervariasi dan sebagian besar bergantung pada ukuran, struktur, dan komposisi antigen. Protein atau glikoprotein dianggap sebagai antigen yang paling cocok karena kemampuannya menghasilkan respons imun yang kuat; dengan kata lain, mereka sangat imunogenik.

Antigen dikenali oleh tubuh inang melalui dua proses berbeda (1) oleh sel B dan antibodi permukaannya (sIgM) dan (2) oleh reseptor sel T pada sel T. Meskipun sel B dan T merespons antigen yang sama, mereka merespons bagian berbeda dari molekul yang sama. Antibodi pada permukaan sel B dapat mengenali struktur tersier protein. Di sisi lain, sel T membutuhkan antigen yang telah dicerna dan didegradasi menjadi fragmen yang dapat dikenali oleh sel penyaji antigen. Sel penyaji antigen yang umum digunakan adalah makrofag dan sel dendritik. Respon imun diilustrasikan pada Gambar 1. Untuk detail lebih lanjut tentang proses alami produksi antibodi, buku teks imunologi yang sesuai harus dikonsultasikan.



Gambar 5.1. Respon Imun

Ciri-Ciri Antigen Yang Baik

- Area stabilitas struktural dan kompleksitas kimia dalam molekul
- Peregangan signifikan tanpa unit berulang yang luas
- Berat molekul minimal 8.000 hingga 10.000 Dalton, meskipun hapten dengan berat molekul serendah 200 Da telah digunakan

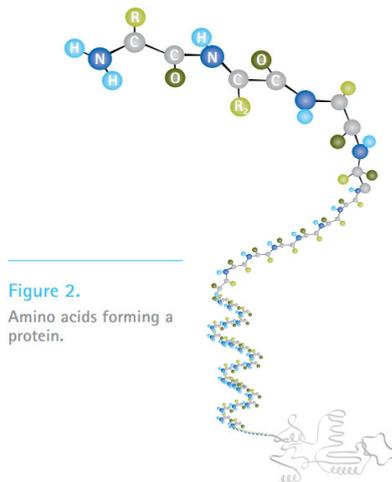
- dengan adanya protein pembawa.
- d. Kemampuan untuk diproses oleh sistem kekebalan tubuh
 - e. Daerah imunogenik yang dapat diakses oleh mekanisme pembentukan antibodi
 - f. Elemen struktural yang cukup berbeda dari yang ada di host
 - g. Untuk antigen peptida, daerah yang mengandung setidaknya 30% asam amino imunogenik: K, R, E, D, Q, N
 - h. Untuk antigen peptida, hidrofilik signifikan atau residu bermuatan

EPITOP

Situs kecil pada antigen yang saling melengkapi antibodi spesifik dapat mengikat disebut epitop atau determinan antigenik. Ini biasanya satu sampai enammonosakarida atau lima sampai delapan residu asam amino permukaan antigen. Karena molekul antigen ada di luar tubuh, epitop yang dikenali oleh antibodi mungkin tergantung pada kehadiran tiga tertentu konformasi antigenik dimensi (misalnya, situs unik dibentuk oleh interaksi dua loop protein asli atau subunit). Ini dikenal sebagai epitop konformasi. Itu epitop mungkin juga sesuai dengan urutan linier sederhana asam amino dan epitop tersebut dikenal sebagai epitop linier. Kisaran kemungkinan situs pengikatan pada molekul target (antigen) sangat besar, dengan masing-masing ikatan potensial situs yang memiliki sifat struktural sendiri berasal dari ikatan kovalen, ikatan ionik, hidrofilik, dan interaksi hidrofobik. Memang, ini penting konsekuensi untuk pemilihan dan kinerja antibodi. Untuk interaksi yang efisien terjadi antara antigen target dan antibodi, epitop harus tersedia untuk mengikat.

Jika molekul target didenaturasi, misalnya melalui fiksasi, reduksi, perubahan pH, atau selama persiapan elektroforesis gel, epitop dapat diubah dan ini dapat memengaruhi kemampuannya untuk berinteraksi dengan antibodi. Misalnya, beberapa antibodi tidak efektif dalam Western blotting (WB) tetapi cocok untuk aplikasi imunohistokimia (IHC), karena, dalam prosedur IHC, situs antigenik yang kompleks dapat dipertahankan dalam jaringan, sedangkan dalam prosedur WB, proses persiapan sampel mengubah konformasi protein cukup untuk menghancurkan situs antigenik, dan karenanya menghilangkan pengikatan antibodi.

Dalam protein terdenaturasi, hanya epitop linier yang dapat dikenali. Oleh karena itu, dalam protokol yang menggunakan protein terdenaturasi, seperti Western blotting, antibodi yang mengenali epitop linier lebih disukai. Terkadang epitop ada di bagian dalam protein yang terlipat. Epitop kemudian tidak dapat diakses oleh antibodi dalam protokol non denaturasi, seperti imunopresipitasi.



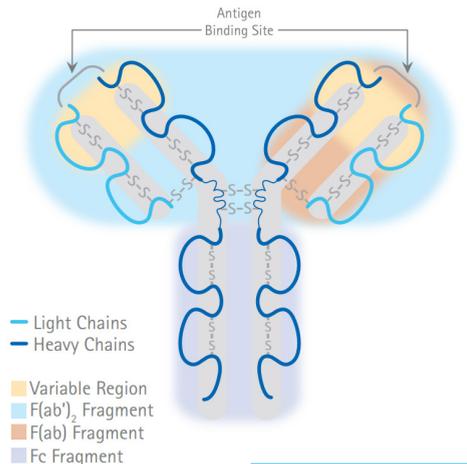
Gambar 5.2. Asam Amino membentuk protein

ANTIBODI

Antibodi didefinisikan sebagai “imunoglobulin yang mampu kombinasi spesifik dengan antigen yang menyebabkan produksinya pada hewan yang rentan.” Antibodi diproduksi sebagai respons terhadap invasi molekul asing di dalam tubuh. Antibodi, disingkat Ab, umumnya disebut sebagai imunoglobulin atau Ig. Imunoglobulin manusia adalah kelompok struktural dan secara fungsional serupa glikoprotein (82-96% protein dan 4-18% karbohidrat) yang memberikan kekebalan

Struktur Antibodi ada sebagai satu atau lebih salinan unit berbentuk Y, terdiri dari empat rantai polipeptida. Setiap Y mengandung dua salinan identik dari rantai berat dan dua salinan identik dari rantai ringan, dinamai demikian berdasarkan berat molekul relatifnya. Unit berbentuk Y ini terdiri dari dua variabel, lengan F(ab) khusus antigen, yang sangat penting untuk pengikatan antigen aktual, dan

“ekor” Fc konstan yang mengikat reseptor Fc sel kekebalan dan juga berfungsi sebagai “pegangan” yang berguna. ” untuk memanipulasi antibodi selama sebagian besar prosedur imunokimia. jumlah daerah F(ab) pada antibodi sesuai dengan subclassesnya (lihat di bawah), dan menentukan valensi antibodi (dinyatakan secara longgar; jumlah “lengan” yang dapat digunakan antibodi untuk mengikat antigennya).



Gambar 5.3. Struktur Antibodi

Ketiga wilayah ini dapat dibelah menjadi dua F(ab) dan satu fragmen Fc oleh enzim proteolitik, papain, atau menjadi hanya dua bagian: satu F(ab')₂ dan satu Fc di engsel, oleh pepsin. Fragmentasi antibodi IgG terkadang berguna karena fragmen F(ab) tidak mengendapkan antigen, dan tidak akan terikat oleh imun sel dalam studi hidup karena kurangnya wilayah Fc.

Subkelas

Antibodi dapat dibagi menjadi lima kelas: IgG, IgM, IgA, IgD, dan IgE, berdasarkan jumlah unit Y dan jenis rantai berat. Rantai berat IgG, IgM, IgA, IgD, dan IgE, dikenal sebagai γ , μ , α , δ , dan ϵ . Rantai ringan dari setiap antibodi dapat diklasifikasikan sebagai jenis kappa (κ) atau lambda (λ) (berdasarkan perbedaan struktural polipeptida kecil); Namun, rantai berat menentukan subkelas dari setiap antibodi.

Tabel 5.1. Subclass Immunoglobulin

Kelas/ Subkelas	Rantai Berat	Rantai Cahaya	MW (kDa)	Struktur	Fungsi
IgA1 IgA2	α 1 α 2	λ atau κ	150 - 600	Monomer - te- tramer	Ig yang paling banyak diproduksi; melindungi permukaan mukosa; tahan terhadap pencernaan; disekresikan dalam susu
IgD	δ	λ atau κ	150	Monomer	Fungsi tidak jelas; bekerja dengan IgM dalam pengembangan sel-B; sebagian besar terikat sel B
IgE	ϵ	λ atau κ	190	Monomer	Membela melawan parasit; menyebabkan reaksi alergi
IgG1 IgG2a IgG2b IgG3 IgG4	γ 1 γ 2 γ 2 γ 3 γ 4	λ atau κ	150	Monomer	Ig utama dalam serum; opsonizer yang baik; pemecah komplemen moderat (IgG3); dapat melewati plasenta
IgM	μ	λ atau κ	900	pentamer	Antibodi respons pertama; pemecah komplemen yang kuat; opsonizer yang baik

Subkelas antibodi berbeda dalam jumlah ikatan disulfida dan panjang daerah engsel. Antibodi yang paling umum digunakan dalam prosedur imunokimia adalah kelas IgG karena ini adalah kelas imunoglobulin utama yang dilepaskan dalam serum.

IgA :

Dalam darah IgA hadir dalam kadar rendah dalam bentuk monomer. Mereka paling aktif pada permukaan mukosa di mana mereka hadir dalam bentuk dimer dan memberikan pertahanan utama pada permukaan mukosa. Lebih banyak IgA diproduksi di lapisan mukosa daripada gabungan semua jenis antibodi lainnya. Fungsi utamanya adalah bertindak sebagai antibodi penawar. IgA tingkat tinggi hadir dalam air liur, air mata, dan ASI. Pada manusia diketahui ada dua subtipe IgA sedangkan pada tikus hanya satu bentuk yang dilaporkan. IgA1 dapat mencapai hingga 85% dari total IgA dalam serum. Defisiensi IgA selektif adalah salah satu penyakit imunodefisiensi yang paling umum yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Kekurangan IgA biasanya terlihat pada pasien dengan penyakit autoimun dan gangguan alergi. IgA memiliki waktu paruh sekitar 5 hari.

IgD:

IgD adalah antibodi monomer dengan dua situs pengikatan epitop dan ditemukan di permukaan sebagian besar limfosit B. Fungsi tepatnya masih diperdebatkan, tetapi disarankan untuk bertindak sebagai reseptor antigen yang diperlukan untuk aktivasi sel B. IgD juga dilaporkan mengikat basofil dan sel mast dan mengaktifkannya untuk menghasilkan faktor antimikroba. Itu juga diyakini berperan dalam menghilangkan limfosit B yang menghasilkan autoantibodi yang reaktif sendiri. IgD juga diproduksi dalam bentuk sekresi yang ditemukan dalam serum dalam jumlah kecil dan mengandung dua rantai berat kelas dan dua rantai ringan. IgD memiliki waktu paruh sekitar 3 hari.

IgE:

Kelompok antibodi ini efektif pada permukaan mukosa, darah, dan jaringan. Itu hadir sebagai monomer terdiri dari dua rantai berat (erantai) dan dua rantai ringan. Itu erantai berisi 4 domain konstan mirip Ig. Dalam serum, hadir dalam konsentrasi rendah berkontribusi hanya sekitar 0,002% dari total antibodi serum. Sebagian besar IgE

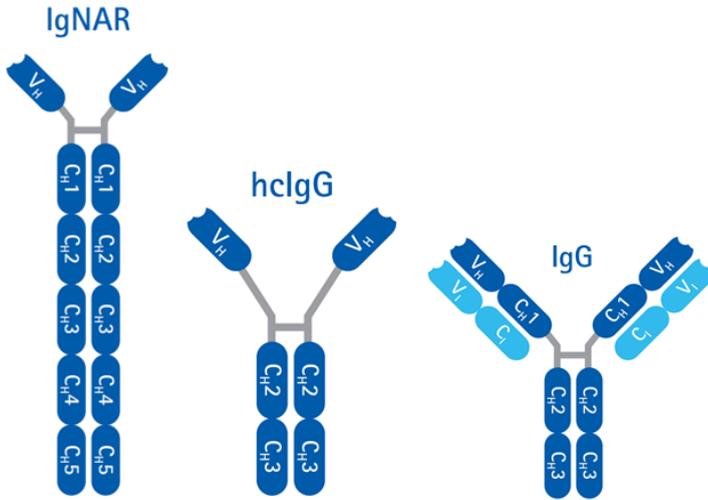
terikat erat dengan reseptornya pada sel mast dan basofil melalui wilayah Fc. Ini memainkan peran penting dalam reaksi hipersensitivitas dan produksinya ketat dikendalikan oleh sitokin. IgE memiliki waktu paruh sekitar 2 hari.

IgG:

Ini adalah kelas antibodi paling banyak di dalam darah, terdiri dari hingga 80% dari total antibodi serum. Itu hadir dalam bentuk monomer. Empat subkelas IgG telah dijelaskan tergantung pada kelimpahannya (IgG 1 > IgG 2 > IgG 3 > IgG 4) dan subkelas yang dihasilkan bergantung pada jenis sitokin yang ada. IgG 1 dan IgG 3 menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap reseptor Fc pada fagosit, sedangkan IgG 2 menunjukkan afinitas yang sangat rendah dan IgG 4 memiliki afinitas sedang terhadap reseptor Fc. IgG mampu keluar dari sistem peredaran darah dan memasuki jaringan. IgG 1, IgG 3, dan IgG 4 dapat melewati penghalang plasenta untuk memberikan perlindungan bagi bayi baru lahir. IgG efisien dalam mengaktifkan sistem komplemen, dan sangat efektif untuk opsonisasi menggunakan reseptor Fc pada fagosit. Melalui wilayah Fc-nya, IgG juga dapat berikatan dengan sel pembunuh alami dan berpartisipasi dalam sitotoksitas yang bergantung pada antibodi. IgG memiliki waktu paruh mulai dari 7 hingga 23 hari, tergantung pada subkelasnya.

IgM:

Kelas imunoglobulin ini pertama kali diproduksi sebagai respons terhadap infeksi dan ditemukan baik pada membran sel B atau sebagai makromolekul 5-subunit yang disekresikan oleh sel plasma. Ini juga merupakan kelas imunoglobulin pertama yang disintesis oleh neonatus. IgM permukaan berbeda dari bentuk yang disekresikan di wilayah Fc-nya. IgM permukaan berikatan langsung sebagai protein membran integral dan tidak berikatan dengan reseptor IgM Fc. IgM yang disekresikan adalah molekul pentamerik di mana beberapa imunoglobulin secara kovalen dihubungkan dengan ikatan disulfida. Struktur ini menyediakan beberapa situs pengikatan. Setiap monomer terdiri dari dua rantai ringan (baik κ atau λ) dan dua rantai berat. Karena sifat pentameriknya, IgM sangat cocok untuk mengaktifkan komplemen dan menyebabkan aglutinasi. IgM memiliki waktu paruh sekitar 5 hari.



Gambar 5. 4. Antibodi rantai berat saja. Antibodi hiu rantai berat (kiri) dan antibodi hiu rantai berat (tengah) dibandingkan dengan antibodi umum (bawah). Rantai berat ditampilkan dalam warna yang lebih gelap, rantai ringan dengan warna yang lebih terang.

INTERAKSI ANTIBODI-ANTIGEN

Sekarang setelah Anda mengetahui apa itu antigen dan antibodi, mari kita pertimbangkan interaksi di antara keduanya. Kekuatan interaksi antara antibodi dan antigen pada situs antigenik tunggal dapat dijelaskan oleh afinitas antibodi terhadap antigen. Dalam setiap situs antigenik, wilayah variabel dari “lengan” antibodi berinteraksi melalui kekuatan nonkovalen yang lemah dengan antigen di banyak situs. Semakin besar interaksinya, semakin kuat afinitasnya. Aviditas mungkin merupakan ukuran yang lebih informatif dari keseluruhan stabilitas atau kekuatan kompleks antibodi-antigen. Itu dikendalikan oleh tiga faktor utama: afinitas epitop antibodi, valensi antigen dan antibodi, dan susunan struktural dari bagian yang berinteraksi. Pada akhirnya faktor-faktor ini menentukan spesifisitas antibodi, yaitu kemungkinan bahwa antibodi tertentu berikatan dengan epitop antigen yang tepat. Reaktivitas silang mengacu pada antibodi atau populasi antibodi yang mengikat epitop pada antigen lain. Hal ini dapat disebabkan oleh aviditas atau spesifisitas antibodi yang rendah

atau oleh beberapa antigen berbeda yang memiliki epitop identik atau sangat mirip. Reaktivitas silang kadang-kadang diinginkan ketika seseorang menginginkan pengikatan umum ke kelompok antigen terkait atau ketika mencoba pelabelan lintas spesies ketika urutan epitop antigen tidak terlalu dilestarikan selama evolusi. Reaktivitas silang dapat mengakibatkan over- atau under-estimate dari konsentrasi antigen dan bermasalah dalam immunoassay.

Teknik imunokimia memanfaatkan spesifisitas ekstrim, pada tingkat molekuler, dari setiap immunoglobulin untuk antigennya, bahkan dengan adanya molekul pencemar tingkat tinggi. Multivalensi sebagian besar antigen dan antibodi memungkinkan mereka berinteraksi untuk membentuk endapan. Contoh aplikasi eksperimental yang menggunakan antibodi adalah Western blot, imunohistokimia dan imunositokimia, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), imunopresipitasi, dan flow cytometry. Masing-masing dibahas secara lebih rinci di bagian selanjutnya dari panduan referensi ini.

Kinetika Interaksi Antibodi-Antigen

Asosiasi spesifik antigen dan antibodi bergantung pada ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, gaya elektrostatik, dan gaya Van der Waals. Ini adalah sifat nonkovalen yang lemah, namun beberapa hubungan antara antigen dan antibodi bisa sangat kuat. Seperti antibodi, antigen bisa multivalen, baik melalui banyak salinan dari epitop yang sama, atau melalui keberadaan banyak epitop yang dikenali oleh banyak antibodi. Interaksi yang melibatkan multivalensi dapat menghasilkan kompleks yang lebih stabil; namun, multivalensi juga dapat mengakibatkan kesulitan sterik, sehingga mengurangi kemungkinan pengikatan. Semua pengikatan antigen-antibodi bersifat reversibel dan mengikuti prinsip termodinamika dasar dari setiap interaksi bimolekuler reversibel:

$$K_A = \frac{[Ab-Ag]}{[Ab][Ag]}$$

di mana K_A adalah konstanta afinitas, $[Ab-Ag]$ adalah konsentrasi molar dari kompleks antibodi-antigen, dan $[Ab]$ dan $[Ag]$ adalah konsentrasi molar dari tempat pengikatan yang tidak terisi pada antibodi (Ab) atau antigen (Ag), masing-masing.

Waktu yang diperlukan untuk mencapai kesetimbangan bergantung pada laju difusi dan afinitas antibodi terhadap antigen dan dapat sangat bervariasi. Konstanta afinitas untuk pengikatan antibodi-antigen dapat menjangkau rentang yang luas, mulai dari di bawah 10^5 /mol hingga di atas 10^{12} /mol. Konstanta afinitas dapat dipengaruhi oleh suhu, pH, dan pelarut. Konstanta afinitas dapat ditentukan untuk antibodi monoklonal, tetapi tidak untuk antibodi poliklonal, karena pembentukan ikatan berganda terjadi antara antibodi poliklonal dan antigennya. Pengukuran kuantitatif afinitas antibodi terhadap antigen dapat dilakukan dengan dialisis kesetimbangan. Dialisis kesetimbangan berulang dengan konsentrasi antibodi konstan, tetapi konsentrasi ligan yang bervariasi digunakan untuk menghasilkan plot Scatchard, yang memberikan informasi tentang valensi afinitas dan kemungkinan reaktivitas silang. Saat merancang prosedur eksperimental, penting untuk membedakan antara antibodi monoklonal dan poliklonal, karena perbedaan ini adalah dasar dari keuntungan dan keterbatasan penggunaannya.

SIFAT IKATAN ANTIGEN-ANTIBODI

Situs penggabungan antibodi terletak di bagian F(ab) dari molekul antibodi dan dirakit dari daerah hipervariabel rantai berat dan ringan. Pengikatan antara situs ini dan antigen terjadi dengan karakteristik dan proses berikut:

- Ikatan yang menahan antigen ke situs penggabungan antibodi apa pun adalah nonkovalen, dan karenanya bersifat reversibel.
- Ikatan ini dapat berupa ikatan hidrogen, ikatan elektrostatik, atau gaya Van der Waals.
- Biasanya ada beberapa formasi ikatan yang diamati, memastikan pengikatan yang relatif erat antara antibodi dan antigen.
- Pengikatan spesifik antara penentu antigenik pada sel (dikenal sebagai epitop) dan tempat penggabungan antigen (paratope) pada antibodi melibatkan bagian molekul yang sangat kecil, biasanya hanya terdiri dari beberapa asam amino.
- Situs-situs ini sangat penting dalam reaksi antigen-antibodi karena pengikatan spesifik harus mengatasi tolakan antara dua molekul.

- Ketika epitop bersentuhan dengan paratop, mereka pertama kali tertarik satu sama lain oleh gaya ionik dan hidrofobik.
- Kekuatan-kekuatan ini membantu mereka mengatasi energi hidrasi mereka dan memungkinkan pengusiran molekul air saat epitop dan paratope saling mendekat.
- Daya tarik ini menjadi semakin kuat ketika gaya Van der Waals digunakan di kemudian hari untuk mendekatkan epitop dan paratope.

FAKTOR-FAKTOR YANG MEMPENGARUHI REAKSI ANTIGEN-ANTIBODI.

Reaksi antigen-antibodi dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor. Beberapa faktor yang lebih umum adalah:

Suhu

Suhu optimum untuk reaksi antigen-antibodi akan bergantung pada sifat kimia epitop, paratope, dan jenis ikatan yang terlibat dalam interaksinya. Misalnya, pembentukan ikatan hidrogen cenderung eksotermik. Ikatan ini lebih stabil pada suhu yang lebih rendah dan mungkin lebih penting saat berhadapan dengan antigen karbohidrat. pH Pengaruh pH terhadap konstanta kesetimbangan kompleks antigen-antibodi terletak pada kisaran pH 6,5 dan 8,4. Di bawah pH 6,5 dan di atas pH 8,4, reaksi antigen-antibodi sangat terhambat. Pada pH 5,0 atau 9,5, konstanta kesetimbangan 100 kali lipat lebih rendah daripada pada pH 6,5 - 7,0. Di bawah kondisi pH yang ekstrim, antibodi dapat mengalami perubahan konformasi yang dapat merusak komplementaritas dengan antigen.

Kekuatan ionik

Pengaruh kekuatan ion pada reaksi antigen-antibodi sangat penting dalam serologi golongan darah. Di sini reaksi secara signifikan dipengaruhi oleh ion natrium dan klorida. Misalnya, dalam larutan garam normal, Na^+ dan Cl^- mengelompok di sekitar muatan kompleks dan menetralkan sebagian, berpotensi mengganggu ikatan antibodi dengan antigen. Ini bisa menjadi masalah ketika antibodi afinitas rendah digunakan. Diketahui bahwa, ketika terpapar pada kekuatan ionik yang sangat rendah, γ -globulin beragregasi dan membentuk kompleks reversibel dengan lipoprotein sel darah merah, yang menyebabkan sedimentasinya.

GENERASI ANTIBODI

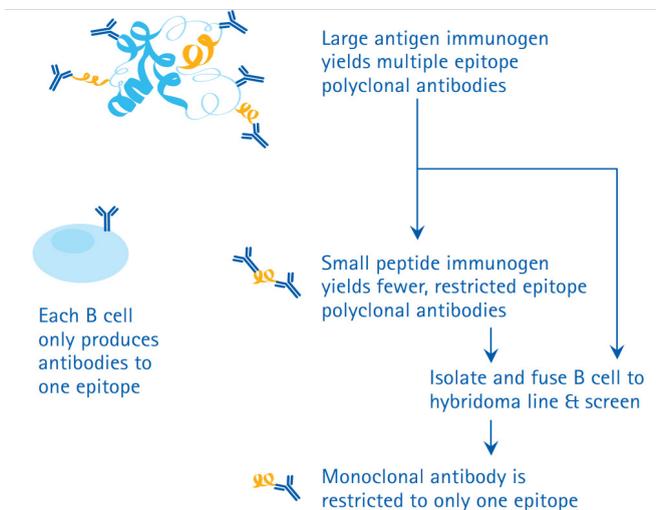
Antibodi Poliklonal dan Monoklonal

Antibodi biasanya diproduksi oleh sel B, yang merupakan bagian dari sistem kekebalan, sebagai respons terhadap masuknya zat asing, seperti agen infeksius, ke dalam tubuh hewan. Antibodi mengikat antigen yang menyebabkan pembentukannya dan menandainya untuk dihancurkan, sehingga membantu melawan infeksi. Kemampuan yang melekat pada tubuh hewan ini dapat dimanfaatkan untuk menghasilkan antibodi yang mengikat molekul tertentu. Antibodi spesifik target dapat digunakan untuk mengisolasi dan mengidentifikasi molekul yang diinginkan. Antibodi telah menjadi salah satu alat terpenting dalam penelitian ilmu kehidupan, yang memungkinkan deteksi, kuantisasi, dan penentuan perubahan protein dan molekul lain sehubungan dengan waktu dan gangguan lainnya.

Banyak antibodi yang digunakan dalam teknik imunokimia dibangkitkan dengan imunisasi berulang dari hewan yang cocok, misalnya kelinci, kambing, keledai, atau domba, dengan antigen yang sesuai. Serum dipanen pada puncak produksi antibodi. Konsentrasi IgG spesifik sekitar 1 sampai 10 mg/mL serum dapat diperoleh dengan metode ini. Molekul antigenik yang lemah mungkin memerlukan penambahan adjuvant, yang memungkinkan pelepasan antigen secara lambat, membuatnya lebih mudah ditangkap oleh makrofag. Molekul yang lebih kecil, seperti obat, harus digabungkan dengan struktur yang lebih antigenik (yaitu protein pembawa) untuk merangsang respons imun.

Salah satu ciri dari molekul antigen besar adalah mereka menginduksi aktivasi banyak klon sel B penghasil antibodi pada hewan yang diimunisasi. Campuran poliklonal dari antibodi yang dihasilkan ini kemudian dapat mengenali berbagai epitop pada antigen, yang dapat menjadi fitur yang berguna dalam beberapa prosedur percobaan. Karena campuran antibodi poliklonal ini bereaksi dengan beberapa epitop pada permukaan antigen, mereka akan lebih toleran terhadap perubahan kecil pada antigen, misalnya polimorfisme, heterogenitas glikosilasi, atau sedikit denaturasi, daripada antibodi monoklonal (homogen).

Bergantung pada antigen yang digunakan untuk membuat antibodi, seseorang dapat menggunakan antibodi poliklonal untuk mengidentifikasi protein dengan homologi tinggi terhadap protein imunogen atau untuk menyaring protein target dalam sampel jaringan dari spesies selain dari imunogen. Sejalan dengan itu, sangat penting ketika bekerja dengan antibodi poliklonal untuk mempelajari sebanyak mungkin tentang imunogen yang telah digunakan untuk produksi antibodi poliklonal dan potensi reaktivitas silang yang tidak diinginkan dalam sampel yang dianalisis. Imunogen peptida sering digunakan untuk menghasilkan antibodi poliklonal yang menargetkan epitop unik, terutama untuk keluarga protein dengan homologi tinggi



Gambar 5.5. Produksi antibodi monoklonal vs. poliklonal.

Populasi antibodi yang homogen (yaitu antibodi monoklonal) dapat ditingkatkan dengan fusi limfosit B dengan kultur sel abadi untuk menghasilkan hibridoma. Hibridoma akan menghasilkan banyak salinan dari antibodi yang sama persis. Fenomena yang mengesankan ini berperan penting dalam pengembangan antibodi untuk aplikasi diagnostik karena antibodi monoklonal bereaksi dengan satu epitop pada antigen. Namun, mereka lebih rentan terhadap hilangnya epitop melalui perlakuan kimia antigen daripada antibodi poliklonal. Ini dapat diimbangi dengan menyatukan dua atau lebih antibodi monoklonal ke antigen yang sama.

Beberapa Properti Antibodi Poliklonal yang Berguna

- Antibodi poliklonal sering mengenali beberapa epitop, membuatnya lebih toleran terhadap perubahan kecil dalam sifat antigen. Antibodi poliklonal seringkali merupakan pilihan yang lebih disukai untuk mendeteksi protein terdenaturasi.
- Antibodi poliklonal dapat dihasilkan dalam berbagai spesies, termasuk kelinci, kambing, domba, keledai, ayam, dan lainnya, memberi pengguna banyak pilihan dalam desain eksperimental.
- Antibodi poliklonal kadang-kadang digunakan ketika sifat antigen pada spesies yang belum diuji tidak diketahui.
- Antibodi poliklonal menargetkan beberapa epitop sehingga umumnya memberikan deteksi yang lebih kuat.

Beberapa Properti Antibodi Monoklonal yang Berguna

- Karena spesifisitasnya, antibodi monoklonal sangat baik sebagai antibodi primer dalam pengujian, atau untuk mendeteksi antigen dalam jaringan, dan seringkali menghasilkan sinyal latar belakang yang jauh lebih sedikit daripada antibodi poliklonal.
- Jika dibandingkan dengan antibodi poliklonal, homogenitas antibodi monoklonal sangat tinggi.
- Jika kondisi eksperimen dipertahankan konstan, hasil dari antibodi monoklonal akan sangat dapat direproduksi di antara eksperimen.
- Spesifisitas antibodi monoklonal membuatnya sangat efisien untuk mengikat antigen dalam campuran molekul terkait, seperti dalam kasus pemurnian afinitas.

Tabel 5.2: Kelebihan dan Kekurangan Antibodi Poliklonal dan Monoklonal

	<i>Kelebihan</i>	<i>Kelemahan</i>
Antibodi poliklonal	Relatif mudah dibuat dan lebih hemat biaya.	Kematian hewan dapat menghentikan sumber antibodi.
	Beberapa epitop pada protein yang sama dapat menghasilkan banyak antibodi. Oleh karena itu, mereka memberikan sinyal yang lebih kuat.	Perdarahan yang berbeda dapat memberikan hasil yang berbeda.
	Antibodi poliklonal dapat menghasilkan sinyal yang lebih baik dengan protein yang diekspresikan dalam kadar rendah.	Imunisasi hewan baru dengan antigen yang sama dapat menghasilkan epitop yang berbeda dan klon yang berbeda dapat dihasilkan.
	Mereka kompatibel dengan aplikasi yang lebih luas.	Epitop bersama pada protein yang berbeda dapat menyebabkan pelabelan protein selain protein antigen.
Antibodi Monoklonal	Antibodi poliklonal memberikan lebih banyak fleksibilitas dalam pengenalan antigen. Misalnya, mereka dapat mengikat antigen terlepas dari polimorfisme, heterogenitas glikosilasi, dll. Oleh karena itu, mereka dapat mengidentifikasi protein dengan homologi tinggi atau dari spesies yang berbeda.	Variabilitas batch-ke-batch yang lebih besar dimungkinkan.

Antibodi Monoklonal	Lebih cocok untuk mendeteksi protein terdenaturasi.	Dapat menghasilkan antibodi nonspesifik yang dapat menambah sinyal latar belakang.
	Klon antibodi yang berbeda dapat dihasilkan ke epitop yang berbeda pada satu antigen.	Produksi antibodi monoklonal lebih padat karya. Dibutuhkan lebih banyak pekerjaan, terutama dalam proses kloning dan seleksi.
	Sel hibridoma dapat berfungsi sebagai sumber tak terbatas dari antibodi yang sama.	Mereka mungkin terbatas dalam aplikasi mereka.
	Spesifisitas tinggi dari antibodi monoklonal meminimalkan latar belakang dan menghilangkan reaktivitas silang.	Sebagian besar antibodi monoklonal diproduksi pada tikus karena garis sel myeloma yang kuat.
	Homogenitasnya sangat tinggi dan memberikan hasil yang konsisten dan dapat direproduksi.	Spesifisitas tinggi dari antibodi monoklonal membatasi penggunaannya pada banyak spesies.
	Mereka hanya mengikat satu antigen dalam campuran protein terkait.	Antibodi monoklonal lebih rentan terhadap hilangnya epitop melalui perlakuan kimia dari antigen.
	Variabilitas batch-to-batch sangat minim.	

Nomor Klon

Setiap nomor klon mewakili garis sel tertentu yang digunakan untuk menghasilkan antibodi. Karena antibodi diproduksi oleh lebih dari satu inang, setiap garis sel hasil kloning menerima nomor klon yang unik. Setiap klon sel hibridoma hanya menghasilkan satu jenis antibodi murni.

- Hewan yang disuntik dengan antigen akan menghasilkan banyak antibodi terhadap banyak epitop. Karena antibodi diproduksi oleh sel B, klon tunggal sel B dapat menghasilkan antibodi hanya untuk satu epitop.
- Antibodi monoklonal berasal dari satu klon sel dan dapat dihasilkan dalam jumlah yang lebih besar.
- Antibodi poliklonal mengandung banyak klon antibodi yang diproduksi untuk epitop berbeda pada antigen. Misalnya, jika ada empat epitop pada antigen, maka akan dihasilkan empat klon antibodi yang berbeda.
- Klon antibodi yang berbeda mungkin memiliki sifat yang berbeda dan bahkan mungkin dari isotipe yang berbeda. Mereka juga dapat bekerja di aplikasi yang berbeda. Oleh karena itu, yang terbaik adalah memilih klon antibodi yang akan bekerja secara optimal dalam aplikasi pilihan Anda.
- Penting untuk diketahui bahwa nomor klon tidak identik dengan nomor lot, yang seringkali menunjukkan tanggal pembuatan

FORMAT ANTIBODI

Sesuai dengan namanya, format antibodi mengacu pada keadaan presentasi atau pemurnian antibodi. Berbagai format dijelaskan di bawah ini:

Antibodi poliklonal seringkali tersedia dalam format yang relatif tidak murni, dan disebut sebagai “antiserum” atau sekadar “serum”. **Antiserum** mengacu pada darah dari inang yang diimunisasi dari mana protein pembekuan dan sel darah merah telah dihilangkan. Antiserum, seperti namanya, masih memiliki antibodi/imunoglobulin dari semua kelas serta protein serum lainnya. Selain antibodi yang mengenali antigen target, antiserum juga mengandung antibodi

terhadap berbagai antigen lain yang terkadang dapat bereaksi secara tidak spesifik dalam uji imunologi. Untuk alasan ini, antiserum mentah sering mengalami tahap pemurnian, untuk mengeliminasi protein serum dan memperkaya fraksi imunoglobulin yang secara khusus bereaksi dengan antigen target.

Antiserum umumnya dimurnikan dengan salah satu dari dua metode: Pemurnian protein A/G atau kromatografi afinitas antigen.

Pemurnian protein A/G memanfaatkan afinitas tinggi *Staphylococcus aureus* protein A atau *Streptococcus* protein G untuk domain imunoglobulin Fc. Sementara pemurnian protein A/G menghilangkan sebagian besar protein serum dari antiserum mentah, itu tidak menghilangkan fraksi imunoglobulin nonspesifik. Akibatnya, antiserum yang dimurnikan protein A/G mungkin masih memiliki reaktivitas silang yang tidak diinginkan. Lihat Afinitas Pengikatan Protein A/G di Lampiran.

Pemurnian afinitas antigen mengambil keuntungan dari afinitas fraksi imunoglobulin spesifik untuk antigen yang mengimunisasi yang dihasilkannya. Metode ini dapat digunakan untuk menghilangkan antibodi yang tidak diinginkan dari sediaan. Persiapan antibodi dilewatkan melalui matriks kolom yang mengandung antigen yang menjadi sasaran antibodi yang tidak diinginkan. Antibodi yang tidak diinginkan tetap terikat pada kolom, dan efluen mengandung antibodi yang diinginkan dan dimurnikan dengan afinitas. Alternatifnya, matriks kolom yang digabungkan dengan antigen yang diinginkan dapat digunakan. Dalam hal ini, antibodi yang diarahkan terhadap antigen yang dipasangkan tetap terikat pada kolom dan kemudian dapat dielusi menggunakan larutan yang mengganggu pengikatan antigen-antibodi. Tidak seperti pemurnian protein A/G, pemurnian afinitas antigen menghasilkan eliminasi sebagian besar fraksi imunoglobulin nonspesifik, sekaligus memperkaya fraksi imunoglobulin yang secara khusus bereaksi dengan antigen target. Imunoglobulin yang dimurnikan dengan afinitas yang dihasilkan akan mengandung terutama imunoglobulin dengan spesifitas yang diinginkan.

Biasanya, antibodi yang dimurnikan afinitas menunjukkan latar belakang yang lebih rendah daripada antibodi yang tidak diserap dan proses pemurnian ini sangat penting untuk epitop yang sulit, atau

bergantung pada keadaan. Saat mengembangkan antibodi poliklonal yang mengenali target dengan modifikasi pasca-translasi, penggunaan kolom afinitas antigen spesifik modifikasi selama proses pemurnian dapat secara signifikan meningkatkan spesifisitas antibodi untuk target yang bergantung pada keadaan. Menipisnya protein target yang tidak dimodifikasi dari serum sebelum pemurnian afinitas (menggunakan protein target yang dimodifikasi dan diimobilisasi) meningkatkan spesifisitas untuk target yang dimodifikasi. Pengujian spesifisitas kemudian dapat dilakukan untuk memastikan bahwa antibodi hanya mengenali bentuk protein yang dimodifikasi pasca-translasi.

Antibodi monoklonal dapat ditanam dalam kultur sel dan dikumpulkan sebagai supernatan hibridoma, atau ditanam pada mencit atau mencit dan dikumpulkan sebagai cairan asites yang relatif tidak murni. Ini dapat dimurnikan melalui penggunaan protein A/G atau kromatografi afinitas antigen spesifik seperti pada antibodi poliklonal.

Persiapan antibodi yang tidak dimurnikan bervariasi secara signifikan dalam konsentrasi antibodi spesifik. Jika konsentrasi antibodi spesifik dari persiapan antibodi yang tidak dimurnikan tidak diketahui, seseorang dapat mengacu pada “kisaran tipikal” berikut sebagai pedoman untuk estimasi:

Antiserum Poliklonal: Konsentrasi antibodi spesifik biasanya berkisar antara 1–3 mg/mL.

Hibridoma Supernatan: Konsentrasi antibodi spesifik biasanya berkisar antara 0,1–10,0 mg/mL.

Cairan Asites (tidak dimurnikan): Konsentrasi antibodi spesifik biasanya berkisar antara 2–10 mg/ml.

EFEK BIOLOGIS ANTIBODI

Antibodi banyak digunakan untuk perlindungan dari infeksi agen. Sebagian besar vaksin (antigen mikroba) menginduksi produksi antibodi yang memblokir infeksi atau mengganggu dengan invasi mikroba ke aliran darah. Untuk mencapai ini, antibodi harus fungsional dalam arti bahwa mereka mampu netralisasi atau opsonophagocytosis.

Kompleks serangan membran (MAC) sitolisis

MAC terbentuk pada permukaan bakteri patogen sel sebagai akibat aktivasi komplemen sistem (baik jalur alternatif maupun jalur klasik). Itu MAC membentuk saluran transmembran di dinding bakteri, mengganggu bilayer fosfolipid mereka dan mengarah ke sel lisis dan kematian.

Netralisasi virus

Antibodi dapat mengganggu pengikatan virion ke reseptor dan memblokir penyerapannya ke dalam sel. Banyak virus yang diselubungi lisis ketika antibodi antivirus dan komplemen sistem mengganggu membran. Antibodi tertentu juga bisa agregat partikel virus. Antibodi non-penetrasi juga diproduksi setelah infeksi virus. Meskipun antibodi ini mengikat secara khusus ke partikel virus, mereka melakukannya tidak menetralkan mereka. Sebaliknya, mereka dapat meningkatkan infektivitas karena kompleks virus-antibodi memasuki sel dengan endositosis. Ini dapat menyebabkan replikasi virus.

Jenis antibodi yang dihasilkan dapat mempengaruhi hasilnya dari infeksi virus. Misalnya, virus polio dapat menimbulkan IgM dan respons IgG dalam darah, tetapi IgA mukosa sangat penting untuk memblokir infeksi. IgA menetralkan virus polio di usus, tempat infeksi primer. Oleh karena itu, vaksin virus polio Sabin hidup yang dilemahkan lebih efektif karena menimbulkan respon IgA mukosa yang kuat.

Imobilisasi

Antibodi dapat diarahkan terhadap silia atau flagela motil bakteri atau protozoa yang mengakibatkan terhentinya motilitasnya dan memblokir kemampuan mereka untuk bergerak dan menyebarkan infeksi.

Sitolisis

Antibodi tertentu dapat menyebabkan gangguan pada membran mikroba yang mengakibatkan kematian sel bakteri. Ini membutuhkan partisipasi sistem komplemen.

Opsonisasi

Dalam proses ini, organisme patogen ditargetkan untuk dicerna oleh fagosit. Antibodi mengikat reseptor pada membran sel bakteri,

menarik fagosit ke situs. Bagian F(ab) dari antibodi berikatan dengan antigen, sedangkan bagian Fc dari antibodi berikatan dengan reseptor Fc pada fagosit, memfasilitasi fagositosis. Proses ini lebih ditingkatkan dengan sistem komplemen.

Netralisasi eksotoksin

Antibodi antitoksin dapat dihasilkan melawan racun mikroba. Wilayah F(ab) dari antibodi yang dibuat melawan epitop dari tempat pengikatan eksotoksin dapat memblokir eksotoksin agar tidak berikatan dengan reseptor eksotoksin pada membran sel inang. Ini memblokir masuknya racun ke dalam sel.

Mencegah adhesi bakteri ke sel inang

Pertahanan bawaan tubuh secara fisik dapat menghilangkan bakteri dengan melepaskan sel epitel permukaan secara konstan dari kulit dan selaput lendir. Namun, bakteri dapat melawannya dengan memproduksi pili, protein adhesin dinding sel, dan kapsul penghasil biofilm. Wilayah F(ab) antibodi dapat berikatan dengan ujung perekat pili, adhesin dinding sel, atau molekul kapsuler, dan memblokir adhesi bakteri ke sel inang.

Aglutinasi mikroorganisme

Situs F(ab) antibodi IgM dan IgA dapat menghubungkan mikroorganisme bersama-sama dan menyebabkan mereka menggumpal. Mikroorganisme yang diaglutinasi dapat difagositosis lebih efektif.

LATIHAN SOAL

1. Berikut merupakan karakteristik dari antibodi, kecuali...
 - a. Dihasilkan oleh plasmasit yang berasal dari perkembangan sel T
 - b. Tersusun oleh protein immunoglobulin
 - c. Dapat diputus oleh enzim pepsin dan papain
 - d. Mampu menimbulkan reaksi silang
 - e. Memiliki spesifisitas yang tinggi
2. Antibodi terdiri dari ... rantai.
 - a. Dua
 - b. Tiga
 - c. Empat
 - d. Lima
 - e. Enam
3. Berikut ini merupakan antibodi yang dihasilkan oleh rantai α yaitu...
 - a. IgD
 - b. IgG
 - c. IgE
 - d. IgA
 - e. IgM
4. Pada program vaksinasi, yang diharapkan adalah...
 - a. Terbentuknya sel T sitotoksik sebagai reaksi spesifik
 - b. Terbentuknya sel NK sebagai reaksi spesifik
 - c. Terinduksinya sitokin
 - d. Jawaban A dan B benar
 - e. Semua benar
5. Penggolongan darah berdasarkan reaksi antara antigen dan antibodi di bawah ini yang tepat adalah...
 - a. Golongan darah A menghasilkan antigen B
 - b. Golongan darah B menghasilkan antibodi A

- c. Golongan darah O tidak menghasilkan antibodi A dan B
- d. Golongan darah AB menghasilkan antibodi A dan B
- e. Semua salah

DAFTAR PUSTAKA

1. Bellavite P, A.Conforti, F.Pontarollo and Ortolani, 2006. Immunology and Homeopathy; Cells of the immune system and inflammation Evid Based Complement Altern Med 2006; 3: 13-24
2. Bratawidjaja, K.G., 2009. Imunologi Dasar, Edisi 8. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
3. Burmester, G.R., and A. Pezzutto,(2003), Color Atlas of Immunology, Georg Thieme Verlag, Germany.
4. Mutneja, Manpreet & Mohan, Chandra & Long, Kevin & Das, Chandreyee & Brockett, Robert. 2014. An introduction to Antibodies and their applications.
5. Subowo, 2014, "Imunobiologi", Penerbit Angkasa Bandung

BAB VI

REAKSI ANTIGEN ANTIBODI

Antigen

Antigen merupakan zat yang merangsang respons imunitas, terutama dalam menghasilkan antibodi. Permukaan bakteri mengandung banyak protein dan 21 polisakarida yang bersifat antigen. Oleh karena itu, antigen dapat berupa bakteri, virus, protein, karbohidrat, sel-sel kanker, atau racun. Antigen memiliki bagian-bagian sebagai berikut.

- a. Determinan antigen (epitop), bagian antigen yang dapat membangkitkan respons imunitas (dapat menginduksi pembentukan antibodi).
- b. Hapten, molekul kecil yang jika sendirian tidak dapat menginduksi produksi antibodi. Namun, hapten akan bersifat imunogenik (mampu menginduksi produksi antibodi jika bergabung dengan carrier yang bermolekul besar. Contohnya, penisilin akan memicu respons imunitas jika bergabung dengan protein serum).

Antibodi

Antibodi merupakan protein larut yang dihasilkan oleh sistem imunitas sebagai respons terhadap keberadaan suatu antigen dan akan bereaksi dengan antigen tersebut. Antibodi merupakan protein plasma yang disebut imunoglobulin (Ig). Terdapat lima kelas imunoglobulin, yaitu sebagai berikut.

- a. IgA, berfungsi untuk melawan mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh. IgA berjumlah sekitar 15% dari semua antibodi dalam serum darah serta dapat ditemukan dalam zat sekresi seperti keringat, ludah, air mata, ASI, dan sekresi usus.
- b. IgD, berfungsi membantu memicu respons imunitas. IgD banyak ditemukan dalam limfosit B. IgD dalam serum darah dan limfa berjumlah relatif sedikit.
- c. IgE, terikat pada reseptor sel tiang dan basofil. IgE menyebabkan pelepasan histamin dan mediator kimia lainnya. IgE dapat

ditemukan dalam darah dengan konsentrasi yang rendah. Namun, kadarnya akan meningkat selama reaksi alergi dan pada penyakit parasitik tertentu.

- d. IgG, berjumlah paling banyak sekitar 80% dari keseluruhan antibodi yang bersirkulasi. Jumlahnya akan lebih besar saat terjadi pajanan kedua, ketiga, dan seterusnya terhadap suatu antigen spesifik. IgG dapat menembus plasenta dan memberikan imunitas pada bayi yang baru lahir. IgG berfungsi sebagai pelindung terhadap mikroorganisme dan toksin, mengaktifasi komplemen, dan meningkatkan efektivitas sel fagositik.
- e. IgM, antibodi yang pertama tiba di lokasi infeksi. IgM menetap di dalam pembuluh darah dan tidak masuk ke jaringan. IgM berumur relatif pendek serta berfungsi mengaktifasi komplemen dan meningkatkan fagositosis.

Struktur Antibodi

Pada umumnya, molekul antibodi berbentuk seperti huruf Y, yang terdiri atas bagian-bagian sebagai berikut:

- a. Dua rantai berat dan dua rantai ringan yang dihubungkan oleh jembatan disulfide.
- b. Daerah variabel (V) antarmolekul memiliki rangkaian asam amino yang berbeda dan membentuk suatu reseptor untuk antigen spesifik.
- c. Daerah konstan (C) menstabilkan sisi pengikat antigen.
- d. Daerah hinge (engsel) memungkinkan kedua lengan Y dapat terbuka atau menutup untuk mengakomodasi pengikatan terhadap dua determinan antigen yang terpisah pada jarak tertentu seperti yang ditemukan pada permukaan bakteri.

Reaksi antibodi antigen dan reaksi antibodi digit adalah reaksi spesifik non- manusia yang dapat dibalik antara antigen dan antibody, jika kita melihat antibodi antigen, antibodi lebih kecil dan selalu larut. Sedangkan antigen dapat larut semua, lebih kecil atau tidak larut. Jika antigen larut dan bergabung dengan antibodi maka disebut sebagai reaksi presipitasi. Selanjutnya Jika ketika antigen larut bereaksi dengan antibodi larut reaksi ini disebut sebagai reaksi aglutinasi .

Reaksi antibodi antigen dan reaksi antibodi ini, dapat berupa reaksi *in vivo* atau *in vitro* pada manusia. Reaksi terjadi di dalam organisme hidup dan ini adalah reaksi yang mengarah pada eliminasi penghancuran dan penghilangan antigen di mana reaksi *in vivo* dilakukan di laboratorium dan reaksi ini dapat kita dapat mendeteksi antibodi atau antigen secara *in vitro* sekarang dengan mudah.

Reaksi antigen-antibodi terbagi 2, yaitu :

1. Reaksi *in vivo*

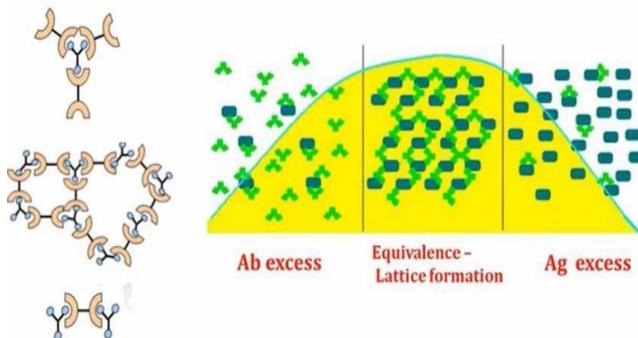
Merupakan reaksi yang terjadi di dalam organisme hidup yang mengarah pada eliminasi, penghancuran, dan penghilangan antigen. Reaksi *in vivo* terdiri dari :

a. Reaksi aglutinasi

Melalui proses ini sel-sel asing seperti bakteri atau sel darah merah yang berbeda golongan menyatu membentuk gumpalan.

b. Reaksi presipitasi

Proses ini melibatkan antigen terlarut, misalnya toksin tetanus. Antigen asing yang masuk akan diendapkan oleh antibodi dalam suatu larutan.



c. Fiksasi komplemen

Sel-sel bakteri yang masuk akan ditemplei oleh antibodi kemudian terbentuk lubang. Lubang-lubang tersebut memudahkan enzim lisozim masuk untuk memecahkan sel bakteri tersebut

d. Netralisasi

Antibodi berikatan dengan bakteri atau antigen virus. Antibodi dapat menetralkan beberapa virus dengan berikatan dengan antigen permukaannya dan mencegah virus masuk ke dalam sel.

e. Ab Dependent Cell Mediated Cytotoxicity (ADCC)

Mekanisme pertahanan kekebalan yang dimediasi sel di mana sel efektor dari sistem kekebalan secara aktif melisis sel target, yang antigen permukaannya memiliki telah diikat oleh antibodi spesifik

f. Immobilization

Tahap reaksi *in vivo* :

a. Tahap primer

Terjadi pembentukan kompleks antigen-antibodi oleh gaya intramolekul seperti ikatan van der Waals, ikatan ionik, dan ikatan hidrogen. Dalam reaksi ini membutuhkan NaCl dan elektrolit lainnya sehingga terjadi pembentukan kompleks antigen-antibodi.

b. Tahap sekunder

Terjadi setelah kompleks antigen-antibodi terbentuk. Terjadinya presipitasi (pengendapan), aglutinasi (pengenalan) atau sel lisis.

c. Tahap tersier

Terjadi penghancuran antigen netralisasi dan bahkan mengirim kerusakan jaringan.

2. Reaksi *in vitro*

a. Reaksi aglutinasi

Terjadi ketika antigen tak terlarut bergabung dengan antibodi terlarut menghasilkan terjadinya penggumpalan atau aglutinasi. Aglutinasi lebih sensitif daripada presipitasi. Hal ini dikarenakan molekul dari antigen besar dan tidak larut sehingga jumlah antibodi yang sangat sedikit dapat membuat terjadinya reaksi aglutinasi.

b. Reaksi presipitasi

Terjadi ketika antigen terlarut bergabung dengan antibodi terlarut menghasilkan kompleks antigen-antibodi tidak terlarut. Reaksi ini

sensitif terhadap deteksi antigen, tetapi kurang sensitif terhadap deteksi antibodi.

- c. Fiksasi komplemen
- d. Netralisasi
- e. ELISA
- f. Radioimmunoassay
- g. Immunochromatography (ICT)
- h. Florescent Antigen – Antibodi Technique

Contoh reaksi antigen antibodi in vitro, di pasien, oksigen yang melebihi area maka nontoksigenik diffteria. Garis kesehatan ini adalah garis tegak lurus yang terbentuk setelah pembentukan tubuh antigen, dan digit mucul dari garis ini, antibodi akan datang dan kemudian pada garis tegak lurus mereka akan bertemu jadi ini adalah contoh positif terhadap gerakan melawan arus listrik. Antigen antibodi bergerak menuju satu sama lain dan zona ekivalen mereka akan membentuk garis-garis ini sehingga dapat mendeteksi beberapa antigen antibodi berdasarkan elektroforesis imuno.

Interaksi Antigen-Antibodi Primer

Interaksi primer antara antigen dengan antibodi bukan ikatan kovalen tetapi kekuatan van der waals, kekuatan elektrostatik dan kekuatan hidrofobik. Diperlukan untuk menutup rapat antara epitop dan antibodi yang kadang-kadang berbeda antara kunci dengan gembok. Karena energi rendah pada interaksi antigen antibodi maka, kompleks antigen antibodi dapat dipecah oleh tinggi atau rendah dari pH, tinggi konsentrasi garam atau oleh ion khaotropic seperti sianat, dimana interfare ikatan hidrogen pada molekul air.

Afinitas adalah konstanta hubungan intrinsik terhadap karakteristik ikatan antara antibodi dengan epitop. Aviditas adalah semua energi ikatan antara antibodi dengan multivalen antigen. Secara umum antibodi Ig M aviditas lebih besar daripada antibodi Ig G, walaupun afinitasnya sama. Interaksi antigen-antibodi primer adalah permulaan reaksi dan merupakan pengikatan antigen dengan antibodi tingkat molekular. Biasanya reaksi ini tidak terlihat dengan mata belaka tetapi memerlukan suatu indikator, misalnya dengan

melabel antigen atau antibodi dengan berbagai zat seperti radioisotop, enzim atau zat warna fluoresin dan lain-lain.

Sesuai dengan label yang dipakai, maka teknik penetapan interaksi antigen- antibodi dengan label radioisotop disebut teknik RIA, dan teknik yang menggunakan label enzim disebut ELISA, sedangkan teknik yang menggunakan indikator fluoresin disebut teknik imunofluoresensi. Teknik-teknik itu bermanfaat untuk penetapan antigen atau antibodi yang kadarnya rendah.

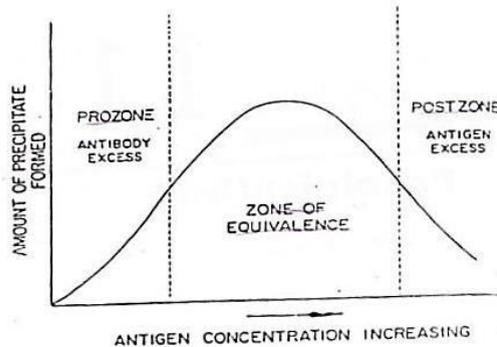
Interaksi Antigen-Antibodi Sekunder

Interaksi antigen-antibodi sekunder dapat mengakibatkan presipitasi atau aglutinasi. Reaksi antigen-antibodi dapat terjadi langsung, tetapi kadang-kadang reaksi baru terjadi apabila ada komplemen. Apabila antigen yang ada dalam larutan direaksikan dengan antibodi spesifik, akan terbentuk kompleks antigen-antibodi yang besar sehingga kompleks mengendap dan terjadi presipitasi. Bila antigen itu terikat pada suatu partikel, misalnya partikel lateks, kuman, eritrosit maupun partikel lain, maka interaksi antigen-antibodi tersebut menyebabkan terjadinya gumpalan atau aglutinasi.

Interaksi antigen-antibodi sekunder merupakan dasar berbagai jenis teknik uji *in vitro*, misalnya teknik imunodifusi, aglutinasi lateks, hemaglutinasi, uji fiksasi komplemen, turbidimetri, nefelometri dan lain-lain. Reaksi aglutinasi adalah reaksi antara antibodi dengan antigen multivalen (partikulat) sehingga menghasilkan ikatan silang pada variasi partikel antigen oleh antibodi.

- a. Titer adalah pengenceran serum tertinggi yang masih menyebabkan aglutinasi. Pro zone effect adalah serum dengan konsentrasi antibodi tinggi dimana tidak terjadi aglutinasi (antibodi ekkses = kelebihan antibodi).
- b. Post zone effect adalah suatu keadaan dimana terjadi kelebihan antigen sehingga tidak terjadi aglutinasi (antigen ekkses).
- c. Pro zone adalah suatu keadaan daerah dimana konsentrasi antigen sangat rendah, sedangkan konsentrasi antibody banyak yang akan membentuk formasi kompleks akan tetapi endapan antigen antibodi tetap berada di supernatan dan presipitasi mulai meningkat.

- d. Zona equivalence adalah suatu daerah dimana terjadi keseimbangan antara antigen- antibodi sehingga terjadi aglutinasi.



Macam reaksi aglutinasi

a. Aglutinasi direk

Ag harus berupa partikel atau sel mis pada Widal menggunakan kuman *S.typhi* dan *S.paratyphi* sebagai ag. Ab dalam serum dapat ditentukan titernya dengan cara pengenceran. Penentuan golongan darah juga menggunakan teknik ini.

b. Aglutinasi indirek (pasif)

Pada teknik ini sering dipakai partikel dari lateks atau eritrosit yang dipakai sebagai carrier. Eritrosit domba dilapisi ag kemudian direaksikan dengan ab yang terdapat dalam serum dimana ab ini sebelumnya diabsorben dulu untuk menghindari reaksi non-spesifik.

Contoh :

- Pemeriksaan TPHA , ag berasal dari *Treponema pallidum* yang dipakai melapisi eritrosit domba.
- Uji faktor rheumatoid menggunakan lateks.

c. Aglutinasi pasif terbalik (reversed passive hemagglutination assay = RPHA)

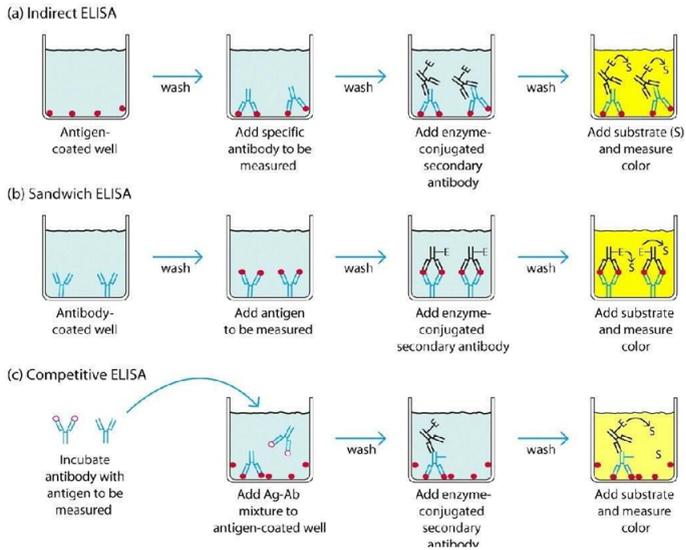
Teknik ini digunakan untuk mendeteksi ag yang larut dalam serum atau cairan tubuh lain. Ab spesifik dilekatkan pada permukaan carrier baik eritrosit atau partikel lain. Ag yang terdapat dalam serum di absorpsi dalam larutan absorben.

d. Uji hambatan aglutinasi

Teknik ini digunakan untuk deteksi ag yang larut, pengujian ini dinyatakan positif bila tidak terjadi aglutinasi.

Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

- Teknik ELISA mereaksikan ag dalam sampel dengan ab yang di label enzim.
- Kompleks ag-ab yang terbentuk kemudian dipisahkan dari ag dan ab yang bebas (dicuci), lalu diinkubasi dengan kromogen yang semula tak berwarna, tapi kemudian menjadi berwarna apabila dihidrolisis oleh enzim.
- Intensitas warna yang terbentuk dapat diukur.
- ELISA adalah asai yang biasanya menggunakan ab yang diimobilisasi pada fase solid dan menggunakan ag yang berlabel enzim.
- Enzim yang sering digunakan adalah :
 - a. ALP
 - b. GOD
 - c. G-6PD
 - d. Peroksidase
- Ada dua jenis pemeriksaan ELISA :
 - a. Langsung (direk)
Untuk penentuan antigen atau antibody.
 - b. Tidak langsung (indirek) Untuk penentuan antibody.
- Penentuan Ag-Ab dengan ELISA, dapat secara :
 - a. Kompetitif (persaingan)
 - b. Teknik Sandwich langsung
 - c. Teknik Sandwich tidak langsung
 - d. Teknik Inhibisi
 - e. Teknik Inhibisi tidak langsung



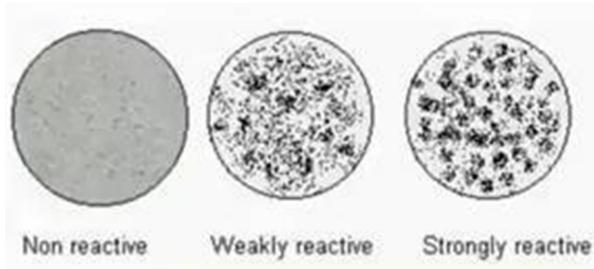
Contoh Metode Reaksi Antigen-Antibodi

Ring Test (Tes cincin)

- Streptococcal lancefield grouping
- Ascoli's thermoprecipitin test Terbentuk pengendapan di zona ekuivalen



Slide Test



VDRL tes di Syphillis

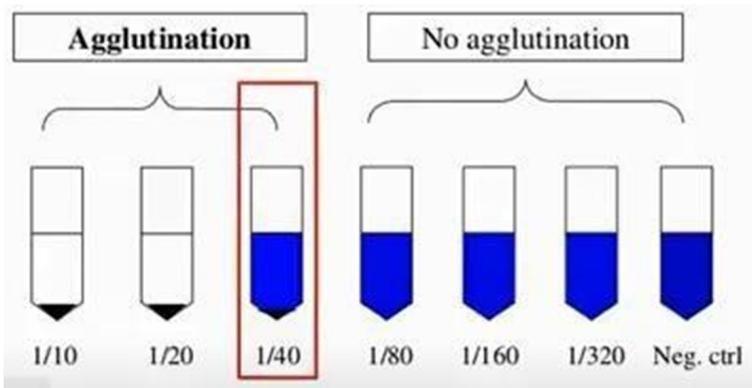
VDRL adalah Venereal Disease Research Laboratory. Tes tersebut bertujuan untuk diagnosis sifilis dengan menggunakan antigen heterophile yang merupakan gabungan antara antigen spirochete sifilis dengan antigen hati sapi.

Nonreaktif → tidak terbentuk gumpalan Reaktif lemah → terbentuk gumpalan sedikit.

Reaktif kuat : terbentuk gumpalan besar yang cukup jelas

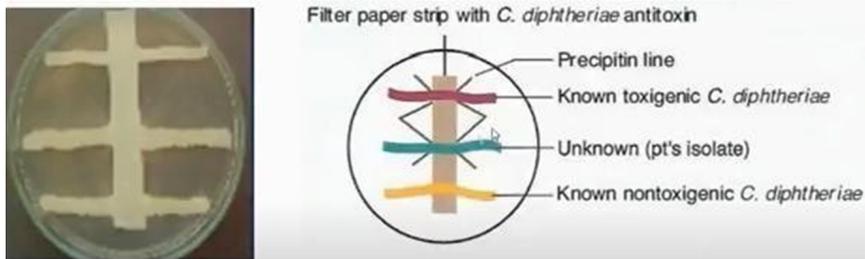
Tube test

Kahn Tube Test (Syphillis)



Imunodifusi

Uji imunodifusi didasarkan pada kemampuan antigen dan antibodi membentuk Imunodifusi digunakan untuk memisahkan antigen dengan menggunakan presipitasi, sehingga membentuk seperti lapisan cincin endapan (presipitat).



Counter current immunoelectrophoresis

Antigen dan antibodi ditaruh pada well dan listrik telah dipersiapkan. Pada buffer yang cocok, maka antigen yang bermuatan negatif akan bergerak mengarah ke anoda, sedangkan antibodi tanpa muatan akan ggj ke arah yang berlawanan. Diisi dengan antibodi kemudian antibodi akan menuju ke antigen bergerak satu sama lain. Pada zona ekuivalennya mereka akan membentuk Ag-Ab optimal

Rocket Immunoelectrophoresis

Ukuran roketnya menunjukkan seberapa banyak antigen yang ada. Dalam Rocket immunoelectrophoresis, agar-agar dituang yang dihomogenisasi dengan antiserum. Kemudian sebuah sumur dibuat di mana antigen ditambahkan. Setelah elektroforesis, antigen yang bermuatan negatif akan bermigrasi ke arah antibodi yang bermuatan positif. Migrasi antigen ini pada interaksi dengan antibodi akan membentuk sebuah kompleks muncul sebagai garis precipitin yang terlihat dalam bentuk roket. Ketinggian pergerakan roket berbanding lurus dengan jumlah antigen yang dimuat ke dalam sumur

LATIHAN SOAL

Kerjakan soal-soal berikut!

1. antibodi merupakan protein plasma yang disebut imunoglobulin (Ig) yang terdiri atas beberapa kelas, salah satunya adalah IgE yang berperan penting dalam.
 - A. membantu respons imunitas
 - B. melawan mikroorganisme
 - C. pelepasan histamin saat alergi
 - D. mengaktivasi komplemen
 - E. melindungi dari toksin dan mikroorganisme
2. pada saat antigen dicampurkan pada serum yang mengandung antibody, maka yang terjadi yaitu.
 - A. Antibodi terpisah dari serum
 - B. tidak terjadi apa-apa
 - C. antibody berikatan dengan antigen
 - D. antibody menolak antigen
 - E. antibody masuk ke dalam antigen
3. pada umumnya struktur molekul antibody berbentuk seperti huruf Y yang terdiri atas bagian dua rantai berat dan dua rantai ringan, daerah hinge serta daerah .., dan.. daerah..
 - A. variabel dan konstan
 - B. variabel dan komplemen
 - C. virus dan kompleks
 - D. variabel dan kompleks
 - E. engsel dan digit
3. reaksi antigen dengan antibody terbagi menjadi dua, yaitu reaksi in vivo dan reaksi in vitro. Berikut yang bukan merupakan rangkaian dari reaksi in vivo adalah..
 - A. netralisasi
 - B. fiksasi komplemen

- C. aglutinasi
 - D. immobilisasi
 - E. ADCC
4. Dalam interaksi primer antara antigen dengan antibody untuk menutup rapat antara epitope dan antibody yang terkadang berbeda, diperlukan ikatan interaksi molekuler berupa..
- A. Ikatan van der waals
 - B. Ikatan kovalen
 - C. Ikatan ionic
 - D. Ikatan fosfodiester
 - E. Ikatan hidroksil
5. Salah satu kelas imunoglobulin yang berfungsi membantu memicu respons imunitas adalah....
- A. IgA
 - B. IgD
 - C. IgE
 - D. IgG
 - E. IgM
6. Salah satu reaksi aglutinasi yang digunakan untuk deteksi ag yang larut, yang mana pengujian ini dinyatakan positif apabila tidak terjadi aglutinasi adalah
- A. Aglutinasi direk
 - B. Aglutinasi indirek
 - C. Aglutinasi pasif terbalik
 - D. Uji hambatan aglutinasi
 - E. Post zone effect
7. Terjadi penghancuran antigen netralisasi dan bahkan mengirim kerusakan jaringan merupakan tahap reaksi antibody-antigen secara in vivo pada...
- A. Tahap primer

- B. Tahap sekunder
 - C. Tahap tersier
 - D. Reaksi aglutinasi
 - E. Reaksi presipitasi
8. Suatu keadaan dimana terjadi kelebihan antigen sehingga tidak terjadi aglutinasi (antigen ekses) disebut dengan
- A. Zona equivalence
 - B. Presipitat
 - C. Post zone effect
 - D. Pro zone
 - E. Titer
9. Berikut ini tahap primer pada reaksi antigen antibodi secara in vivo ialah?
- A. penghancuran antigen netralisasi dan bahkan mengirim kerusakan jaringan
 - B. presipitasi (pengendapan), aglutinasi (pengenalan) atau sel lisis
 - C. pembentukan kompleks antigen-antibodi oleh gaya intramolekul seperti ikatan van der Waals, ikatan ionik, dan ikatan hidrogen
 - D. sel efektor dari sistem kekebalan secara aktif melisis sel target
 - E. antigen terlarut bergabung dengan antibodi terlarut menghasilkan kompleks antigen-antibodi tidak terlarut

DAFTAR PUSTAKA

1. Cruse, M. J., dkk. 2004. Immunology Guidebook. London.
2. Darwin, E. 2020. Antigen dan Antibodi S3. Padang: Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Press.
3. Effendi, N. dan Widiastuti, H. 2014. Identifikasi Aktivitas Immunoglobulin M (Ig.M) Ekstrak Etanolik Daun Ceplukan (*Physalis Minima* Linn.) Pada Mencit. *Jurnal Kesehatan*. 7(2). 353-354
4. Fabian, T.K., Fejerdy, P., Nguyen, M.T., Soti, C., Csermely, P., 2007, Potential Immunological Functions of Salivary Hsp70 in Mucosal and Periodontal Defense Mechanisms, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2007, 55, 1-8.
5. Fatmawati, Dina. 2020. Handout Kuliah Pakar Antigen. Bandung: Universitas Sultan Agung.
6. Nuraningsih, N., 2020. Immunologi : Antigen Antibodi. Malang: Universitas Brawijaya Press.
7. Sulandari, S. 2018. Reaksi Antigen-Antibodi & Prinsip Pengobatan. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang Press.

BAB VII

SISTEM KOMPLEMEN

Antibodi ditemukan antara tahun 1880 dan 1890, tetapi baru terungkap lebih cerinci segera setelah kemampuan antibodi dalam melumpuhkan bahan-bahan asing diketahui tergantung pada kerjasama dengan faktor lain, yang disebut komplemen. Dalam tahun 1894, Pfeiffer mengungkapkan bahwa basil kolera (*vibrio cholerae*) larut atau lisis secara *in vitro* apabila padanya dibubuhkan serum yang mengandung anti-kolera dari marmot yang telah disuntik *V. cholerae* beberapa hari sebelumnya. Ternyata apabila serum yang dibubuhkan tersebut lebih dahulu dipanaskan pada suhu 56° selama 30 menit, tidak mempunyai kemampuan lagi aktivitas melisis *V. cholerae*, tetapi tanpa mengganggu aktivitas antibodi sama sekali dalam serum tersebut terhadap basil kolera. Dipertahankannya kemampuan antibodi tersebut dibuktikan, dengan menyuntikkan antibodi/serum tersebut kepada marmot lain sebagai transfer imunitas. Pfeiffer melanjutkan percobaannya dengan mencampur serum yang telah dipanaskan dengan serum segar. Dari percobaan tersebut terungkap bahwa serum segar tersebut dapat mengembalikan kemampuan serum untuk melisis *V. cholera*. Pfeiffer menyimpulkan bahwa antibodi terhadap basil-basil dengan bantuan faktor yang labil terhadap suhu 56° C, yang keduanya terdapat dalam serum imun, diperlukan untuk melisis *V. cholera in vitro*.

Beberapa tahun kemudian, Bordet mengkonfirmasi melalui percobaannya, bahwa bakteriolisis oleh serum imun membutuhkan suatu komponen serum yang labil terhadap suhu (termolabil). Faktor yang dia maksud dinamakan "alexine". Istilah **komplemen**, baru diaplikasikan beberapa tahun kemudian oleh Ehrlich, untuk menggantikan istilah alexine. Ehrlich menegaskan bahwa istilah komplemen dipakai untuk faktor yang termolabil dalam serum normal yang secara bersama-sama dengan antibodi yang terikat antigen, menunjukkan berbagai sifat biologik, satu di antaranya mampu

melisis sel dan mikroorganisme. Ehrlich ingin menunjukkan bahwa komplemen merupakan faktor pelengkap terhadap antibodi dalam melumpuhkan aktivitas bakteri. Pada saat itu istilah bagi antibodi yang bersifat termostabil masih menggunakan kata “amboceptor”.

Bordet mengungkapkan bahwa faktor termolabil tersebut (komplemen) akan melisis eritrosit jika berada bersama dengan antibodi yang cocok (anti-eritrosit). Dari pengalamannya tersebut, Bordet mengembangkan uji laboratorium yang dinamakan: “*complement fixation test*” yang sampai kini masih dipakai.

Sistem komplemen merupakan kumpulan protein yang beredar dalam darah dan yang terikat pada membran, yang sangat penting dalam sistem pertahanan tubuh. Sebenarnya sistem komplemen merupakan sistem enzimatik yang terdiri atas berbagai molekul protein dalam serum, yang baru menunjukkan efeknya jika mengalami aktivasi. Mekanisme efektor tersebut sangat berbeda dengan mekanisme efektor pada antibodi.

EFEKTOR RESPONS IMUN

Sistem komplemen tergolong dalam sistem efektor dari respons imun yang bersifat tidak spesifik. Mekanisme efektor sistem komplemen melalui interaksi komponen-komponen sistem yang berakhir dengan terjadinya kerusakan membran sel. Namun untuk sampai kepada mekanisme efektor tersebut diperlukan aktivasi sistem yang merupakan reaksi kaskade. Reaksi kaskade ini juga ditemui pada reaksi pembekuan darah dan sistem kinin yang menghasilkan bradikinin yang keduanya juga berada dalam darah. Adanya reaksi kaskade ini memerlukan berbagai komponen yang diuraikan berikut.

Komponen Sistem Komplemen

Sebagai suatu sistem, sistem komplemen terdiri atas beberapa komponen yang masing-masing menempati peran yang berbeda. Untuk melangsungkan reaksi-reaksi komponen-komponen sistem, harus diawali proses aktivasi. Aktivasi sistem komplemen bukanlah merupakan peristiwa tunggal, melainkan suatu proses dinamis yang memungkinkan protein-protein komponennya mengadakan interaksi sehingga menghasilkan sistem yang terpadu. Dalam proses aktivasi tersebut berlangsung melalui jalur/lintasan yang berbeda, yaitu jalur klasik, jalur lektin, dan jalur alternatif.

Proses aktivasi tersebut sebenarnya merupakan lengan aferen yang akan berlanjut sebagai lengan eferen. Lengan aferen diawali aktivasi komponen pertama, sedang lengan eferen berakhir dengan kerusakan membran plasma. Masing-masing lintasan memiliki aktivator yang berbeda.

Sebenarnya komponen-komponen yang terlibat langsung dalam lintasan sistem dapat dikelompokkan dalam: komponen aktivator, komponen dalam proses aktivasi, komponen reaksi efektor yang akan merusak membran sel, dan komponen regulator.

1. Komponen Aktivator

Aktivasi lintasan klasik dapat bersifat imunologik, yang dapat berbentuk molekul kompleks imun, atau agregat imunoglobulin (IgG₁, IgG₂, IgG₃, dan IgM). Seding aktivator bagi lintasan alternatif, dapat berbentuk tripsin, LPS (lipopolisakarida) yang terdapat pada permukaan patogen, atau polisakarida lain yang terdapat pada permukaan sel-sel hewan dan tumbuhan. Sedangkan aktivator untuk lintasan lektin, disebutkan molekul yang terdapat pada permukaan patogen.

2. Komponen Komplemen

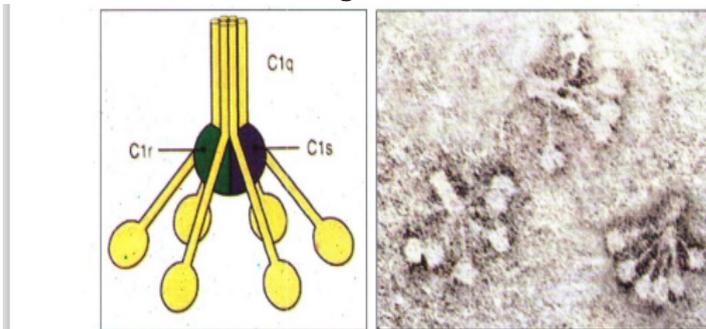
Komponen komplemen dikelompokkan dalam komponen yang terlibat aktivasi pada lengan aferen dan komponen efektor pada lengan eferen. Komponen komplemen melibatkan sejumlah protein yang ikut dalam reaksi tersebut. Untuk kemudahannya dilakukan tata penamaan atau nomenklatur. Karena sistem komplemen yang pertama diungkapkan adalah lintasan klasik, maka nomenklatur bagi lintasan yang kemudian diungkapkan mengikuti nomenklatur lintasan klasik.

Protein komponen yang terlibat, masing-masing diberi nama dengan simbol huruf C (kependekan dari *complement*) yang masing-masing dibedakan dengan membubuhkan angka 1 sampai 9. Komponen-komponen tersebut yaitu: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, dan C9. Yang terlibat dalam lengan aferen (aktivasi) lintasan klasik adalah komponen C1, C2, C3, C4, dan C5. Sisanya termasuk lengan eferen yang dipersiapkan untuk penyerangan membran sel. Sedangkan pada lengan aferen lintasan alternatif, melibatkan komponen C3, factor B, P (properdin), dan faktor D. Semula komponen C3 pada lintasan alternatif disebut dengan simbol huruf A, untuk membedakan dengan

komponen lintasan klasik, tetapi kemudian diketahui bahwa faktor A tersebut merupakan komponen C3 juga. Lintasan alternatif sering pula disebut lintasan properdin. Untuk mengenal fungsi masing-masing komponen akan dibahas pada uraian proses reaksi kaskade.

Komponen C1 terdiri atas 3 gugus protein yang masing-masing dinamakan **C1q**, **C1r** dan **C1s**. Ketiga gugus protein tersebut terikat erat jika terdapat ion Ca^{++} di sekitarnya. Untuk melepaskan ikatannya cukup dengan menghilangkan ion Ca^{++} dari lingkungannya. Molekul C1q mempunyai 6 ujung sebagai bangunan globuler, yang menyatu pada sebuah struktur berbentuk batang melalui 6 berkas serabut mirip molekul kolagen, seakan-akan 6 tangkai bunga. Seluruh kompleks molekul C1q seakan-akan seberkas tangkai 6 bunga membentuk karangan. Setiap ujung globuler dapat terikat pada daerah Fc sebuah molekul antibodi. Adanya ikatan 2 atau lebih struktur globuler akan mengaktifkan molekul C1q. Tangkai-tangkai tersebut berpangkal pada 2 buah molekul masing-masing C1r dan C1s (Gambar 6.1).

Molekul C1q mempunyai BM 400 kd (kilo Dalton) dengan struktur mirip serabut kolagen. Secara lebih rinci, molekul C1q terdiri atas 18 ranta polipeptida yang masing-masing dibedakan dalam 3 penggal. Di penggal ujung, kedelapanbelas rantai membentuk 6 berkas, dengan masing-masing ujungnya membentuk struktur globuler. Keenam struktur globuler tersebut mampu mengikat molekul Fc dari molekul IgG dan IgM. Sedang keenam berkas fibriler akan bertemu pada satu pusat dan melanjutkan sebagai satu berkas besar membentuk struktur batang.



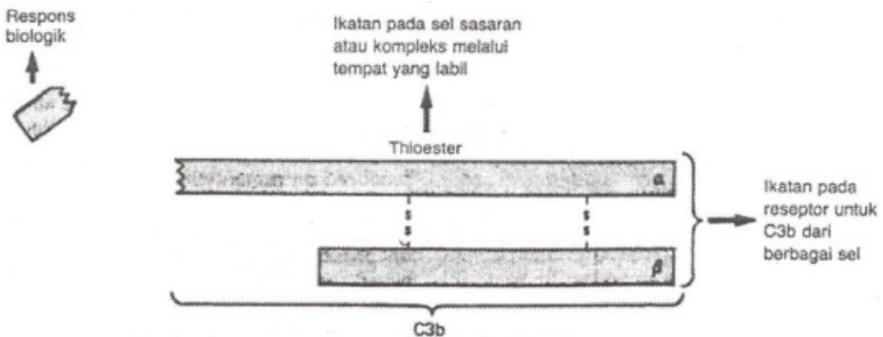
Gambar 6. 1. Bagan komponen C1 dengan bagian-bagiannya (kiri) dan foto ME (kanan)

Molekul C1r merupakan α -globulin dengan BM 97 kd. Aktivitas enzimatis C1s timbul apabila ikatan peptida tunggal dalam molekul C1s terlepas dari C1r. Dengan terbentuknya C1s aktif, maka berakhirilah fase inisial aktivasi lintasan klasik dari sistem komplemen.

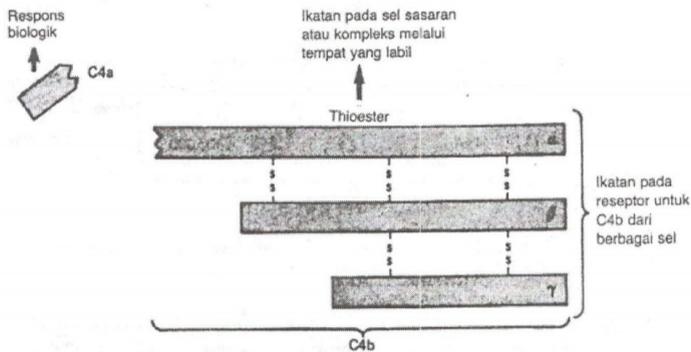
Komponen C2 merupakan molekul dengan BM 117 kd yang berfungsi sebagai substrat enzim C1 yang aktif. Pecahannya adalah C2a dan C2b. C2a yang lebih kecil daripada C2b, mempunyai kemampuan mengikat C4b (pecahan komponen C4) menjadi molekul yang lebih besar (C4b2a) dan berfungsi menjadi enzim dengan substrat komponen C3. BM molekul C4b2a 288 kd. Molekul C4b2a dapat terbentuk apabila terdapat ion Mg^{++} .

Komponen C3 merupakan molekul yang berfungsi sebagai substrat enzim C4b2a. Molekul C3 berstruktur sebagai β_2 -globulin dengan BM 185 kd (Gambar 6.2). Terdiri atas rantai α dan rantai β yang lebih pendek. Pada peristiwa pemecahan molekul oleh enzim konvertase akan terlepas ikatan ujung rantai α menjadi C3a memisahkan diri dari C3b yang lebih besar. Komponen C3 ini tidak saja terdapat pada lintasan klasik, tetapi juga pada lintasan alternatif, sehingga komponen C3 menempati posisi penting dalam sistem komplemen.

Komponen C4 merupakan molekul dalam bentuk β -globulin dengan rantai α , β , dan γ , dan mempunyai BM 206 kd. Komponen C4 sebagaimana komponen C2 merupakan substrat bagi enzim komponen C1. Komponen C4 akan dipecah menjadi C4a dan C4b. C4a jauh lebih kecil daripada C4b. C4a yang berasal dari pecahan rantai α memiliki aktivitas biologik sebagai anafilatoksin (Gambar 6.3).



Gambar 6.2. Bagan molekul C3 yang telah pecah menjadi C3a dan C3b



Gambar 6.3. Bagan komponen C4 yang telah terpecah menjadi C4a dan C4b

Komponen C5 merupakan protein globuler yang mempunyai BM 180 kd, berfungsi sebagai substrat bagi enzim C5 konvertase. Pecahan C5 adalah C5a dengan BM 17 kd dan C5b dengan BM 163 kd. Molekul C5b mempunyai kemampuan mengikat molekul C6 dan C7 membentuk kompleks C5b67 yang menempel pada membran sel dalam waktu sekejap sebagai MC5b67.

Komponen C6 merupakan protein globuler yang mempunyai BM 130 kd.

Komponen C7 merupakan protein globuler yang mempunyai BM 120 kd.

Komponen C8 merupakan protein yang mempunyai BM 160 kd.

Komponen C9 merupakan protein yang mempunyai BM 80 kd.

Aktivasi yang dilanjutkan dengan penggabungan komponen C5-C9 membentuk kompleks penyerang membran. Komponen dalam lintasan properdin terdiri atas molekul-molekul berikut:

Faktor P (Properdin) terdapat beredar dalam darah dalam bentuk dimer, trimer, tetramer dan polimer besar sehingga dapat memiliki BM berkisar dari 56 kd sampai 224 kd. Molekul komponen ini sangat penting untuk stabilisasi konvertase C3/C5 yang terdiri dari C3b dan Bb.

Faktor A yang kemudian ternyata tidak lain C3 dari lintasan klasik.

Faktor B terutama dibentuk dalam sel hati dan dalam sel makrofag, khusus dalam kondisi peradangan. Faktor B yang merupakan β_2 -globulin mempunyai BM sebesar 95 kd. Komponen tersebut dipecah oleh faktor D menjadi Ba dan Bb yang aktif sebagai enzim protease serin. Faktor B mempunyai fungsi homolog dengan C2 pada lintasan klasik.

Factor D berbentuk sebagai α -globulin dengan BM sebesar 25 kd, merupakan komponen yang paling kecil dan satu-satunya komponen yang tidak memiliki gugus karbohidrat dalam molekulnya.

3. Komponen Regulator

Dalam sistem imun terdapat molekul-molekul protein yang berfungsi sebagai regulator sistem, agar dapat melindungi sel-sel tubuh terhadap efek aktivasi komplemen. Jika komponen-komponen komplemen diaktivasi, biasanya mereka langsung menempel pada molekul-molekul yang terdapat pada permukaan patogen, yang selanjutnya molekul komponen komplemen tersebut terikat pada tubuh mikroba yang menyebabkan aktivasi komplemen. Tetapi, komponen komplemen yang diaktivasi kadang-kadang meyimpang untuk mengikat protein-protein sel-sel inang.

Tabel 6.1. Protein-protein regulator sistem komplemen pada lintasan klasik dan alternatif.

Nama/symbol	Peran dalam pengaturan dari aktivasi komplemen
C1 inhibitor(C1INH)	Mengikat C1r, C1s aktif, memindahkannya dari C1q
C4-binding protein (C4BP)	Mengikat C4b, memindahkan C2b, co-factor untuk pembelahan C4b oleh I
Complement-receptor 1 (CRI)	Mengikat C4b, memindahkan C2b atau C3b, memindahkan Bb, co-factor untuk I
Factor H (H)	Mengikat C3b, memindahkan Bb, co-factor untuk I
Factor I (I)	Merupakan protease serine yang membelah C3b dan C4b, dibantu oleh H, MCP, C4BP atau CrI
Decay accelerating factor (DAF)	Protein membran yang memindahkan Bb dari C3b dan C2b dari C4b.
Membrane co-factor protein (MCP)	Protein membran yang mendorong inaktivasi C3b dan C4b oleh I
CD59 (protein)	Mencegah pembentukan MAC pada sel-sel homolog; banyak ditemukan secara luas pada membran.

Sedang semua komponen komplemen diaktivasi secara spontan pada intensitas rendah dalam plasma. Komponen-komponen komplemen yang teraktifkan ini memiliki potensi merusak sembarang sel yang diikatnya. Maka sel-sel inang perlu dilindungi terhadap kerusakan-kerusakan yang tidak dikehendaki oleh peristiwa aktivasi komplemen. Perlindungan terhadap kerusakan tersebut berkat adanya rangkaian molekul-molekul protein regulator. Beberapa dari protein-protein tersebut berhubungan dengan permukaan sel-sel inang, dan molekul-molekul tersebut melindungi sel inang dari akibat picuan aktivasi tak sengaja lintasan alternatif komplemen. Beberapa molekul regulator sistem komplemen dirangkum dalam Tabel 6.1.

4. Komponen Reseptor Komplemen

Kegiatan penting yang utama komplemen yaitu memberi kemudahan untuk merusak patogen melalui fagositosis sel-sel makrofag. Hal ini dilakukan berkat adanya molekul reseptor khusus yang berada pada permukaan sel makrofag yang akan mengenali adanya komplemen yang terikat patogen. Terdapat beberapa jenis reseptor yang berbeda semacam itu untuk mengenali komponen komplemen secara khusus. Terdapat 5 jenis reseptor yang kini telah diketahui. Di antara kelima reseptor tersebut yang paling dikenal adalah reseptor untuk mengenali C3b yang disebut **CR1**. Terdapat pula reseptor yang mengenali C5a. Untuk jelasnya marilah kita simak Tabel 6.2. Yang merangkum reseptor komplemen tersebut.

Tabel 6.2. Penyebaran dan fungsi reseptor komplemen.

Tabel 8-2. Penyebaran dan fungsi reseptor komplemen.

Reseptor	Spesifisitas	Fungsi	Jenis sel
CR1	C3b, C4b	Mendorong kerusakan C3b dan C4b. Merangsang fagositosis, transport eritrosit dari kompleks imun.	Eritrosit, sel makrofag, monosit, PMN, sel B, FDC.
CR2 (CD21)	C3d, C3dg, C3bi, Epstein Barr virus (EBV)	Bagian dari co-reseptor sel B, EBV receptor.	Sel B, FDC
CR3 (CD11b/CD18)	C3bi	Merangsang fagositosis	Sel makrofag, monosit, PMN, FDC.
CR4(CD11c/CD18)	C3bi	Merangsang fagositosis	Sel makrofag, monosit, PMN.
C1q Receptor	C1q (<i>collagen region</i>)	Mengikat kompleks imun untuk fagositosis.	Sel B, sel makrofag, monosit, trombosit, sel endotel.

MEKANISME PROSES REAKSI LINTASAN

Terdapat 3 jenis mekanisme reaksi lintasan, khususnya yang menyangkut pada aktivasi yang masing-masing memiliki aktivator yang berbeda. Sedangkan mekanisme penyerangan membran sel, sama bagi ketiga jenis lintasan tersebut.

Mekanisme Aktivasi

1. Lintasan Klasik

Lintasan klasik disebut demikian karena lintasan ini yang paling awal diungkapkan. Lintasan klasik melibatkan komponen yang terdiri dari molekul-molekul polipeptida yang terdiri atas C1 sampai C5. Karena merupakan sistem enzimatik, maka di antara komponen tersebut ada yang bertindak sebagai enzim dan ada pula yang berfungsi sebagai substratnya. Agar reaksi kaskade dapat berlangsung, komponen yang berfungsi sebagai enzim harus diaktifkan dahulu. Aktivasi hanya berlangsung pada awal kaskade. Untuk membedakan antara komponen aktif dan tidak, simbol komponen aktif dibubuhi garis mendatar di atasnya, misalnya C1, C4b2a dan sebagainya. Sebagai akibat proses enzimatik, komponen yang bertindak sebagai substrat akan dibelah menjadi molekul yang lebih kecil. Agar hasil pembelahan molekul tersebut masih dapat dilacak asal-usulnya, komponen pecahan masih menggunakan simbol asalnya dengan dibubuhi huruf abjad. Misalnya C2 akan pecah menjadi C2a dan C2b, C3 pecah menjadi C3a dan C3b. Biasanya pecahan molekul yang lebih kecil diberi tambahan huruf a, dan pecahan yang lebih besar diberi tambahan huruf b. Komponen C3a berukuran lebih kecil daripada pecahan C3b. Kecuali komponen pecahan C2a lebih besar daripada komponen pecahan C2b, tetapi pada penamaan baru, kini C2a dinamakan C2b, sedang C2b dinamakan C2a.

Tujuan reaksi pada lengan aktivasi aferen ini yaitu pembentukan molekul C5b sebagai pecahan komponen C5 untuk mengawali proses penyerangan membran sel. Komponen pertama dalam lintasan klasik yang mengalami aktivasi adalah C1. Aktivasi lintasan klasik diawali oleh ikatan antara aktivator. Dalam hal ini aktivator dapat berupa molekul antibodi (IgG atau IgM) yang terikat dengan molekul pada permukaan patogen atau antigen lain membentuk kompleks imun. Karena alasan

struktur komponen komplemen tersebut, sistem komplemen tidak dapat diaktivasi dalam larutan. Komplemen hanya dapat diawali dengan aktivasi jika Clq terikat secara multipel, khususnya dengan antigen pada permukaan patogen. Antibodi IgM pentamer sangat efektif karena lima molekul IgM (dengan 5 Fc) sekaligus mempunyai kesempatan terikat dengan ujung-ujung molekul Clq yang berjumlah 6 melalui masing-masing Fc. Clq yang terikat ini pada gilirannya akan mengaktifkan C1s sebagai enzim yang memiliki substrat komponen C2 dan C4. Aktivitas enzimatis C1s timbul apabila ikatan peptida tunggal dalam molekul C1s terlepas dari C1r. Dengan terbentuknya C1s aktif, maka berakhirlah fase inisial aktivasi lintasan klasik dari sistem komplemen. Selanjutnya zat-zat seperti aktivator, Clq dan C1r tidak diperlukan lagi untuk berlangsungnya proses berikutnya, yaitu pembentukan enzim pada permukaan aktivator ([Ac]C4b2a). [Ac]C4b2a terbentuk dari kedua fragmen besar (C4b dan C2a) yang berasal dari C2 dan C4. (C2a nomenklatur lama)

C2 terpecah menjadi C2a dan C2b, sedang C4 terpecah menjadi C4a dan C4b. Pecahan dengan molekul yang lebih besar (C2b dan C4b) bergabung menjadi kompleks molekul C2b4b yang bertindak sebagai enzim. Enzim ini merupakan konvertase C3, karena C2b4b mempunyai substrat C3. Baik molekul C2a dan C4a, maupun molekul C2b4b melepaskan diri dari molekul C1. C2b yang lebih besar merupakan komponen aktif dari enzim tersebut dalam menghadapi molekul C3. Sangat penting bahwa enzim tersebut harus melekat erat pada permukaan patogen. Ikatan C4b pada permukaan patogen dijaga agar tidak berdifusi keluar dan melekat pada sel-sel inang.

Tahap reaksi kaskade berikutnya menghasilkan enzim konvertase C5. Setelah molekul C3 dipecah menjadi C3a dan C3b oleh enzim konvertase C3 (C2b4b), maka pecahan molekul C3b bergabung dengan molekul enzim C2b4b menjadi molekul C2b4b3b yang bertindak sebagai enzim dengan substrat C5. Molekul C5 harus terikat oleh enzim C2b4b3b, agar dapat berlangsung pemecahan C5 menjadi C5a dan C5b. (2b nomenklatur baru)

Sebagai hasil akhir dari aktivasi lintas klasik sistem komplemen, pada permukaan patogen terkumpul C3b dalam jumlah banyak dan sedikit molekul C5b, dibarengi dengan pelepasan C3a dan C5a.

Molekul- molekul C3b yang terdapat pada permukaan patogen tersebut akan dikenali oleh reseptor C3b pada permukaan sel makrofag (CR1), sehingga mempermudah fagositosis. Sedang molekul C4a, C3a, dan C5a yang ukurannya kecil merupakan mediator radang setempat. Dan akhirnya dengan terbentuknya C5b, dimulailah proses penyerangan terhadap membran sel patogen sebagai efek dari komplemen.

2. Lintasan alternatif

Aktivasi lintasan alternatif dapat diawali, jika komponen komplemen yang secara spontan teraktifkan, terikat pada permukaan patogen. Lintasan alternatif ini sekaligus sebagai lintasan amplifikasi bagi lintasan klasik, karena komponen teraktifkan dari lintasan klasik dapat pula mengawali aktivasi lintasan alternatif. Amplifikasi ini khususnya dimaksudkan untuk melipatgandakan molekul C3b.

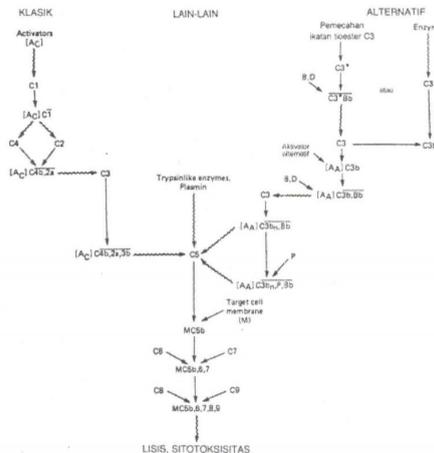
Lintasan alternatif atau lintasan properdin (karena terlibat faktor properdin) untuk pertama kalinya diungkapkan oleh Pillemer dalam tahun 1950. Lintasan ini dapat pula diaktifkan secara imunologik oleh IgA dan IgG manusia dan secara non-imunologik oleh beberapa kompleks senyawa seperti polisakarida, lipopolisakarida (LPS) dan enzim mirip tripsin. Pada umumnya aktivasi lintasan properdin tidak memerlukan antibodi dalam penghancuran bakteri dan virus tertentu.

Beberapa faktor yang terlibat dalam reaksi kaskade pada lintasan alternatif yaitu komponen C43b, properdin, faktor A, faktor B dan faktor D. Aktivasi lintasan alternatif agak berbeda dengan lintasan klasik. Syarat utama untuk mengawali aktivasi yaitu adanya molekul C3b. Molekul C3b walaupun dalam jumlah terbatas selalu tersedia dalam plasma darah. Rupanya pemecahan C3 ini dibangkitkan oleh molekul air pada ikatan thioester menjadi C3* yang akan bereaksi dengan faktor B dan D membentuk molekul enzim dalam fase cair yang mampu memecah C3 menjadi C3a dan C3b (Gambar 6.4). Mungkin juga C3 dalam peredaran darah oleh ikatan longgar kompleks C3b atau oleh enzim lain, misalnya dari sistem koagulasi, sistem fibrinolitik atau enzim jaringan.

Sebagian besar C3b tetap dalam bentuk cairan yang larut dan sebagian kecil menempel pada permukaan membran sel. C3b dengan cepat menjadi inaktif karena pengaruh faktor I dan H yang memecah

C3b. Faktor H bertindak sebagai ko-faktor dalam pemecahan C3b dan C3(H₂O) oleh faktor I menjadi iC3b. Selanjutnya oleh enzim serupa tripsin, iC3b dipecah menjadi C3c dan C3d. Perubahan-perubahan mengenai C3 dan pecahnya C3b secara tetap berlangsung terus, tetapi mudah dipengaruhi oleh aktivator lintasan alternatif (A_A) seperti misalnya polisakarida yang tidak larut dan beberapa jenis sel tertentu. Beberapa bagian dari C3b yang baru terbentuk akan diletakkan pada permukaan aktivator dan akan terlindung dari pengaruh perusakan faktor H dan I tadi. Selanjutnya C3b yang terlindung ini akan bereaksi dengan faktor B dan faktor D, membentuk enzim C3bBb.

Enzim C3bBb akan berfungsi lebih efisien apabila faktor properdin terikat pula, sehingga molekulnya lebih stabil, dan kerusakan Bb dapat dihambat.



Gambar 8-4. Bagan lintasan klasik (kiri) dan lintasan alternatif (kanan). Nomenklatur untuk C2a dan C2b masih istilah lama. (nomenklatur lama)

Gambar 6.4. Bagan lintasan klasik (kiri) dan lintasan alternatif (kanan). Nomenklatur untuk C2a dan C2b masih istilah lama. (nomenklatur lama)

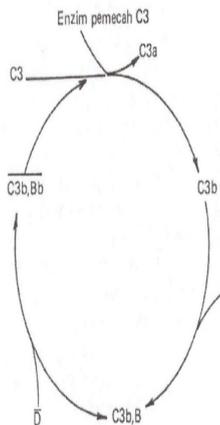
Amplifikasi C3b

Proses amplifikasi C3b merupakan tahap yang paling penting dan kritis dalam lintasan alternatif. Enzim C3bBb yang terikat membran mampu memecah C3 menjadi C3a dan C3b dalam jumlah banyak. Hasil C3b yang baru terbentuk selanjutnya juga akan menempel pada

membran dan bereaksi dengan faktor B dan D dan menambah jumlah molekul C3bBb. Pada tingkat ini terdapat mekanisme umpan balik positif yang akan

memperbesar picuan awal sehingga terjadi pemecahan C3 terus menerus (Gambar 6.5). Enzim C3bBb akan berfungsi lebih efisien apabila faktor properdin terikat pula sehingga molekulnya lebih stabil dan kerusakan Bb dapat dihambat.

Banyak molekul C3b yang berasal dari pemecahan komponen C3 oleh enzim C3bBb atau C3bPBb mengikat permukaan aktivator yang berdekatan dengan enzimnya sendiri. Hasilnya akan terbentuk berbagai jenis enzim dengan susunan molekul: C3b_nBb atau C3b_nPBb (n >1), yang mampu memecah komponen C5 sebagai substratnya. Bagian yang aktif dari enzim tersebut adalah komponen B. Pemecahan komponen C5 merupakan awal tahap penyerangan membran sel.



Gambar 6-5. Mekanisme amplifikasi.

Gambar 6.5. Mekanisme amplifikasi.

Lintasan alternatif dapat juga diaktifkan oleh sejenis protein yang berasal dari bisa ular kobra. Protein tersebut rupanya berfungsi sebagai molekul C3b, sehingga banyak dipakai untuk mempelajari fungsi biologik sistem komplemen secara *in vivo*. *Cobra venom factor* tersebut membentuk kompleks dengan faktor B bersama ion Mg⁺⁺.

3. Lintasan Lektin

Sebagaimana lintasan lainnya, aktivasi lintasan lektin bertujuan untuk membentuk enzim konvertase C3. Lintasan lektin diaktifkan oleh protein serum normal yang terikat pada bakteri berkapsel.

Mekanisme Efektor

Mekanisme penyerangan membran yang mengakibatkan lisisnya struktur membran, merupakan kelanjutan lintasan klasik yang melibatkan komponen C5-C9 dalam lengan eferen. Lintasan eferen ini juga dimanfaatkan oleh lintasan-lintasan lainnya.

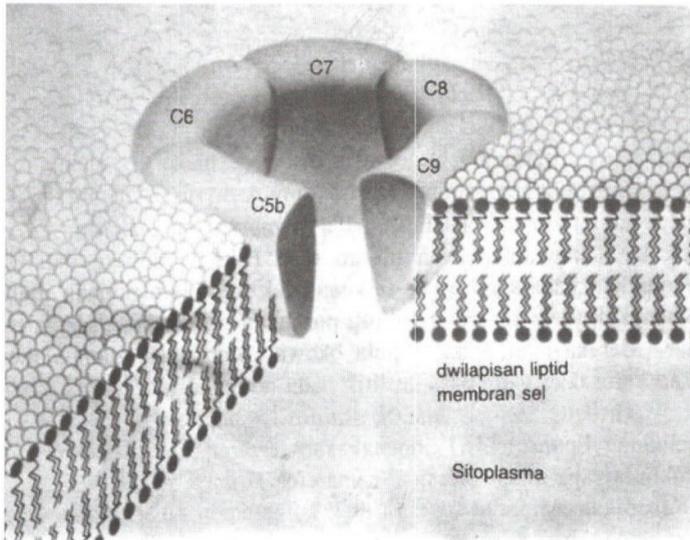
Apabila terjadi aktivasi lintasan C5b-C9, maka komponen-komponen tersebut akan menempel pada membran sel yang tidak ada hubungannya dengan aktivasi sebelumnya. Kejadian terakhir ini termasuk kategori mekanisme lisis membran oleh pengaruh aktivasi di dekatnya.

Mekanisme penyerangan diawali dengan pemecahan molekul komponen C5 oleh enzim konvertase C5, seperti: C4b2b3b, C3b_nBb atau enzim-enzim lain seperti plasmin. Komponen C5 akan dipecah menjadi CSa dengan BM 17 kd dan C5b dengan BM 163 kd. CSb mempunyai kemampuan mengikat komponen C6 dan C7 membentuk

kompleks C5b67 yang menempel pada membran dalam waktu sekejap sebagai MC5b67. Perlekatan pada membran sel dapat dihambat oleh protein S yang terdapat dalam plasma darah, karena ikatannya dengan C5b67 membentuk SC5b67.

Setiap molekul MC5b67 yang melekat pada membran mempunyai tempat perlekatan untuk molekul C8 yang berbentuk γ 1-globulin dengan BM 53 kd membentuk kompleks C5b678. Pada saat inilah telah dimulai terjadinya kebocoran pada membran sel. Proses sitolitik akan dipercepat dengan terikatnya molekul C9 yang merupakan molekul α -globulin dengan BM 72 kd membentuk kompleks molekul C5b6789 (Gambar 6.6).

Lubang yang terbentuk pada membran sel sebesar 8-12 nm, merupakan tempat terjadinya lisis membran. Terdapat 2 teori yang menjelaskan mekanisme kerusakan membran oleh kompleks C5b6789:



Gambar 8-6. Kerusakan membran oleh pembentukan kompleks C5b6789.

Gambar 6.6. Kerusakan membran oleh pembentukan kompleks C5b6789

- 1) Teori Donat: Terbentuk saluran yang ber dindingkan protein kompleks C5b-9 menembus lapisan lipid membran (Gambar 6).
- 2) Kompleks C5b-9 mendorong reorganisasi susunan lipid membran sehingga saluran tersebut dibatasi oleh molekul lipid.

Namun, penelitian tingkat molekuler lebih mendukung teori pertama. Ternyata komponen-komponen C5b sampai C9 yang bersifat hidrofilik mengalami perubahan amflik melalui mekanisme non-enzimatik dan menyusun diri membentuk kesatuan penyerang membran (MAC = *membrane attack complex*) yang berperangai seperti protein integral dari membran bersangkutan, sehingga dapat merobek integritas lapisan lipid.

Pada pengamatan kerusakan membran, setelah terbentuk kompleks C5b-8, C9 terikat dan kompleks C5b-8 bertindak sebagai katalisator untuk polimerisasi C9. Dengan adanya polimerisasi C9, maka MAC mempunyai susunan $C5bC6C7C8C9_n$ ($n=1$ sampai 18). Dengan demikian MAC memiliki BM yang berkisar dari 660 kd sampai 1850 kd. Pada kadar C9 yang rendah terhadap C5b-8 tidak

terbentuk MAC, namun hanya berbentuk sebagai agregat protein yang tidak efektif. Ternyata pada percobaan walaupun C9 mempunyai kemampuan ber-polimerisasi secara spontan tanpa kehadiran kompleks C5b-8, polimer tersebut tidak dapat merusak membran.

Adanya polimerisasi C9, pada beberapa aspek mirip dengan polimerisasi perforin, yang dihasilkan limfosit T. (sitotoksik) dan sel NK dengan bantuan induksi Ca^{*} . Perforin polimer akan merusak membran sel sasaran dari kedua jenis sel tersebut. Kalau perforin murni dengan Cat dapat menghancurkan sel tumor atau eritrosit, maka C9 membutuhkan keberadaan C5b-8 untuk polimerisasi sebelum mampu merusak membran.

Dengan terbentuknya saluran pada membran sel, maka ion-ion akan masuk ke dalam sel dengan diikuti oleh H_2O . Goldberg dan Green menunjukkan bahwa sel yang terkena efek komplemen pada mulanya membengkak, yang kemudian diikuti dengan pecahnya membran sel sehingga isi sel keluar. Mereka menunjukkan pula bahwa komplemen mampu menyebabkan kerusakan yang bersifat litik pada berbagai macam sel di antaranya: eritrosit, trombosit, limfosit, bakteri dan virus yang berselubung lipoprotein. Pembengkakan tersebut merupakan fenomena fisikokimia yang dikenal dengan nama **efek Donan**.

Kerusakan membran sel oleh efek komplemen diperkirakan ada dua kemungkinan mekanismenya. Apabila kerusakan sel disebabkan oleh adanya beberapa lubang pada membran sel, maka cara tersebut menunjukkan pola "pukulan ganda", tetapi apabila lisis disebabkan oleh hanya satu lubang hal tersebut menunjukkan pola "pukulan tunggal". Untuk menentukan mekanisme mana yang berlangsung, Mayer mengadakan percobaan dengan berbagai sel dan ditemukan jumlah kerusakan bermacam-macam polanya. Tetapi percobaan Mayer lebih mendukung teori pola "pukulan tunggal".

Kadang-kadang dijumpai kegagalan sitolisis oleh komplemen. Salah satu sebab diduga bahwa pada membran sel tidak terdapat reseptor komplemen. Namun pada umumnya kegagalan bergantung pada sifat dan struktur membran, seperti misalnya kemampuan membran untuk segera memperbaiki kerusakan membrannya.

Mekanisme Pengaturan Sistem

Pengaturan proses aktivasi sistem komplemen pada umumnya dilaksanakan melalui 2 mekanisme, yaitu 1) kerusakan/labilitas dari setiap komponen yang terlibat dalam tahap-tahap tertentu, dan 2) dengan perantaraan faktor-faktor tertentu yang dapat berpengaruh pada jalannya reaksi.

Mekanisme 1:

Pada umumnya terjadi kerusakan dari kompleks molekul yang aktif seperti C3bBb, C4b2b dan C4b2b3b, sehingga akan terjadi hambatan aktivasi sistem dalam tahap bersangkutan. Selain itu, terdapat suatu faktor yang disebut DAF (*decay acceleration factor*) yang terdapat sebagai glikoprotein integral membran sel. Penyebaran DAF sangat luas, tetapi paling utama terdapat pada membran trombosit, eritrosit dan leukosit.

Bentuk larutan terdapat terbatas dalam plasma darah, air ludah dan urine. DAF mempercepat kerusakan konvertase C3 dari kedua lintasan komplemen. Mungkin sekali perannya lebih menghambat penyatuan komponen-komponen konvertase daripada bekerja menguraikan molekul konvertase yang sudah terbentuk. Adanya DAF dalam membran tersebut akan mencegah aktivasi komplemen pada permukaan sel inang sehingga mencegah kerusakan sel inang.

Mekanisme 2:

Mekanisme kedua melalui substansi pengatur (faktor regulator) yang terdapat dalam serum.

1) C1 esterase inhibitor

Faktor yang mempunyai BM 105 kd ini terdapat dalam serum mempunyai berbagai fungsi. Selain menghambat aktivasi C1r dan C1s, juga dapat menghambat aktivasi enzim dalam sistem biologik lain, seperti plasmin, kalikrein dan faktor Hagemann. Maka apabila terjadi aktivasi sistem-sistem tersebut akan memberikan efek semakin aktifnya sistem komplemen lintasan klasik. Efek tersebut timbul karena disebabkan C1 *esterase inhibitor* dipakai oleh sistem-sistem tersebut.

2) Faktor I

Faktor I terlibat dalam pengaturan konvertase C3/C5 pada kedua lintasan. Faktor I merupakan enzim yang khusus memecah C4b dan C3b setelah dibantu oleh kofaktor yang cocok. Dengan adanya faktor I, fungsi konvertase bersangkutan sangat dihambat. Penderita-penderita yang mengalami aktivitas faktor I akibatnya hanya memiliki sedikit komponen C3 dalam darahnya, oleh karena pembentukan C3bBb yang tidak terkendalikan akan memecah C3 terus. Karena adanya C3bBb penderita kelainan ini tidak mengalami gangguan dalam menghadapi infeksi bakteri.

3) Faktor H

Faktor H yang memiliki BM 150 kd berbentuk sebagai rantai tunggal glikoprotein yang mampu mengikat C3b sehingga berperan faktor H berperan mengatur melalui fungsi-fungsi yang berkaikan dengan C3b. Berikatannya faktor H dengan C3b akan mempercepat kerusakan C3bBbP dalam plasma. Faktor H yang terdapat pada membran akan bertindak sebagai reseptor C3b pada limfosit dan sel makrofag tertentu. Agaknya faktor H juga mengatur konvertase C5 karena berkompetisi antara ikatan C3b dan C5. Faktor H juga bertindak sebagai ko-faktor dalam pemecahan C3b dan C3(H₂O) oleh faktor I. C3b dipecah menjadi iC3b yang selanjutnya dipecah menjadi C3c dan C3d oleh enzim.

4) C4 binding protein (C4bp)

C4bp mengatur konvertase C3 (C4b2b) dari lintasan klasik melalui ikatan dengan afinitas yang tinggi terhadap C4b fase cair atau fase terikat membran. Selain menghambat pembentukan konvertase C3, C4bp bertindak sebagai ko-faktor untuk faktor I dalam memecah C4b menjadi C4c dan C4d, jika faktor I terikat oleh C4bp. Keadaan ini akan mempercepat kerusakan C4b.

C4bp merupakan komponen terbesar dengan BM 570 kd dalam sistem komplemen. Struktur C4bp manusia terdiri atas 7 rantai polipeptida identik yang masing-masing mempunyai BM 71 kd. Ketujuh rantai polipeptida tersebut bersacu pada satu pusat sehingga dengan mikroskop elektron tampak sebagai gambaran laba-laba. Ketujuh ujung -NH₂ dari rantai C4bp tersebut masing-

masing dapat mengikat sebuah molekul C4b. Telah diketahui bahwa C4bp diatur oleh gena pada khromosom 1. Belum pernah dilaporkan adanya kelainan berupa defisiensi C4bp.

5) Protein S

Protein S ikut mengacur sistem komplemen dengan cara mengikat kompleks molekul C5b67, sehingga mengubah kemampuannya untuk menempel pada membran sel. Dengan demikian akan terjadi kegagalan tahap penyerangan membran. Perlekatan pada membran dihambat oleh protein S yang terdapat dalam plasma darah. Hambatan penempelan melalui mekanisme terbentuknya kompleks SCSb67.

6) Protein pengatur pada membran

Di antara substansi pengatur sistem komplemen, terdapat beberapa protein yang dikategorikan dalam sacu kelompok. Kategorisasi ini didasarkan bahwa faktor pengatur tersebut merupakan protein integral dari membran sel tertentu. Berikut beberapa substansi pengatur yang dimaksud.

a. Reseptor komplemen tipe 1 (CR1)

CR1 merupakan molekul glikoprotein yang terdapat pada berbagai jenis sel, seperti: eritrosit, monosit, sel makrofag, sel netrofil, limfosit B dan limfosit T tertentu dan podosit pada glomerulus ginjal. CR1 menunjukkan aktifitas pengikatan dalam pengaturan C4b dan C3b, tetapi peran utamanya dianggap terletak pada kemampuan pembersihan kompleks imun. Setelah kompleks imun terbungkus oleh C3b selama terjadinya aktivasi komplemen, selanjutnya akan terikat melalui CR1 pada eritrosit yang pada gilirannya dibersihkan melalui hati dan limpa. C3b yang telah terpakai akan dipecah dan dibersihkan oleh faktor H dan i. Maka kekurangan CR1 pada permukaan eritrosit akan mengganggu pembersihan kompleks imun. Keadaan ini dijumpai pada penderita SLE (*lupus erythematosus*).

b. Reseptor komplemen tipe 2 (CR2)

CR2 yang merupakan molekul glikoprotein yang berada pada membran sel secara integral. CR2 baru ditemukan pada membran sel B dan sel-sel dendritik dalam limpa. CR2 mungkin berperan dalam aktivasi limfosit B. CR2 dan CR1 diatur oleh gena yang sama pada pita 1q3.2 pada khromosom 1.

c. Membrane co-factor protein (MCP)

Faktor ini terdapat pada membran monosit, trombosit dan limfosit T, tetapi tidak dijumpai pada membran eritrosit. Peran utama MCP diduga mengawasi kerusakan C3 pada permukaan sel dengan bertindak sebagai ko-faktor dalam pemecahan C3b oleh factor I.

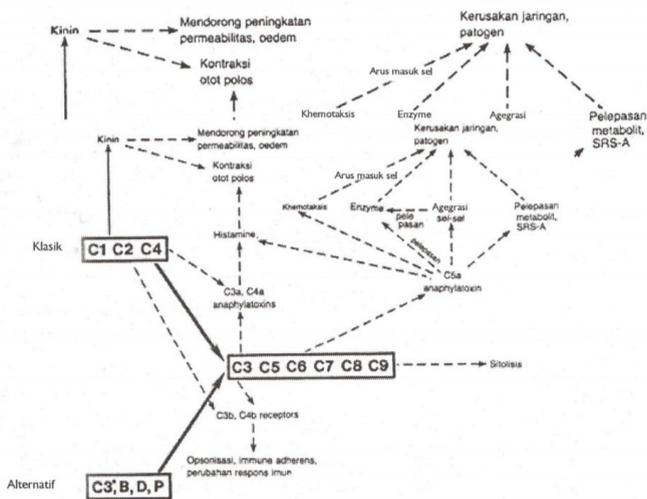
d. DAF (Faktor percepatan kehancuran)

Faktor yang termasuk dalam protein integral membran sebuah sel ini telah dibahas di depan.

AKTIVITAS BIOLOGIK PECAHAN KOMPONEN KOMPLEMEN

Aktivasi komplemen dapat mempengaruhi aktivasi sistem biologik lain. Molekul-molekul pecahan komponen komplemen yang beratnya tergolong ringan, seperti C3a, C4a dan C5a disebut anafilatoksin karena efek biologik yang merugikan. Peptida tersebut mekanisme kerjanya mirip hormone dan dapat menyebabkan kontraksi otot polos, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, pelepasan zat-zat vasoaktif amin (histamin) dari mastosit dan pucuan pelepasan enzim dari granulosit. Efek-efek tersebut terbangkit karena adanya sinyal oleh anafilatoksin. Selain efek-efek tersebut, C5a mempunyai kemampuan timbulnya agregasi lekosit dan pelepasan metabolit dan SRS-A (*Slow reactive Substance of anaphylaxis*).

Ada kemungkinan pula hasil pemecahan C2 (C2a) memberikan efek peningkatan permeabilitas pembuluh darah dan kontrakasi otot tidak secara langsung, melainkan melalui pembentukan kinin, yang tidak diperantarai oleh histamin yang dilepaskan oleh mastosit. Untuk melihat hubungan antara aktivasi sistem komplemen dengan aktivasi sistem biologik lainnya, marilah kita simak Gambar 6.7.



Gambar 8-7. Bagan efek aktivasi sistem komplemen yang meluas.

Gambar 6.7. Bagan efek aktivasi sistem komplemen yang meluas

SISTEM KOMPLEMEN DAN SISTEM MHC KELAS III

Dalam (HLA sebagai molekul penyaji) dijelaskan bahwa sistem HLA/MHC diklasifikasi dalam HLA kelas I, HLA kelas II dan HLA kelas III. Di antara ketiga kelas HLA/MHC tersebut, hanya HLA kelas I dan II saja yang berkaitan dengan penyajian antigen kepada limfosit 'T, sedang HLA kelas II termasuk dalam sistem komplemen. Ketiga kelas HLA/MHC tersebut diatur oleh gena-gena yang semuanya terletak pada khromosom 6 manusia atau khromosom 17 mencit. Seperti anggota HLA kelas I dan II yang bersifat polimorfik, anggota HLA kelas III tersebut polimorfik pula.

HLA kelas III mencakup komponen komplemen: C2, C4 dan faktor B. Struktur molekul C2 mirip struktur faktor B yang merupakan enzim jenis serin esterase. Sebaliknya struktur C4 sangat berbeda dengan struktur C2 dan faktor B, namun malahan menunjukkan homologi dengan komponen C3 dan C5 serta inhibitor protease α_2 -makroglobulin. Walaupun terdapat kemiripan struktur, namun ketiga molekul anggota HLA kelas III diatur oleh gena yang tidak ada hubungannya dengan gena HLA.

Molekul C4 sangar polimorfik dan merupakan hasil dari paling sedikit gena pada 2 lokus yang terpisah sekitar 10 kb pada khromosom ke-6 sebagai C4A dan C4B. Sampai saat ini telah diketahui paling sedikit terdapat 35 alotipe (Carroll), tetapi diduga jumlah ini akan meningkat. Selain C4A berbeda dalam reaktivitas kimiawi dengan C4B, mereka berbeda dalam antigenisitas. Biasanya alel C4A berkaitan dengan golongan darah Rodgers sedang C4B dengan golongan darah Chido.

Secara garis besar diketemukan defisiensi C4A atau C4B sekitar 10-5% pada populasi, yaitu disebut sebagai allele nul (Q0). Pada penderita SLE ditemukan 3 kali lebih banyak adanya alel Q4AQO daripada orang normal. Pada penderita myasthenia gravis dan diabetes mellitus yang tergantung insulin, ditemukan juga keterkaitan dengan temuan Q4AQO. Ketiga jenis penyakit tersebut sangat menonjol hubungannya dengan haplotipe: HLA- A1, -B8, -DR3, -BfS, -C2C, -C4AQO, -B1 (Hauptman). Namun belum diketahui peran dari Q0 pada penderita ketiga jenis penyakit tersebut. Ada dugaan bahwa tidak adanya C4A pada penderita SLE menyebabkan gangguan pelarutan kompleks imun, oleh karena pada kenyataannya C4A lebih efisien dalam menghambat pengendapan kompleks imun daripada C4B.

Walaupun struktur molekul C2 dan faktor B mempunyai kemiripan satu sama lain, namun mereka berbeda dalam ukuran panjang genanya. Karena banyaknya urutan intron pada gena untuk C2, maka ukuran gena C2 (18 kb) lebih panjang daripada gena faktor B (6 kb). Faktor B merupakan gena komplemen pertama yang diketahui seluruh urutannya. Dari pemetaan khromosom 6 manusia dikatakan bahwa gena-gena C2 dan faktor B sangat berdekatan letaknya (berjarak 421 bp). Sel hati merupakan tempat utama penghasil faktor B, tetapi pembentukan oleh sel makrofag berperan besar dalam pertahanan setempat. Produksi faktor B tersebut akan meningkat bila ada rangsangan interleukin 1 (IL-1), γ -interferon dan LPS.

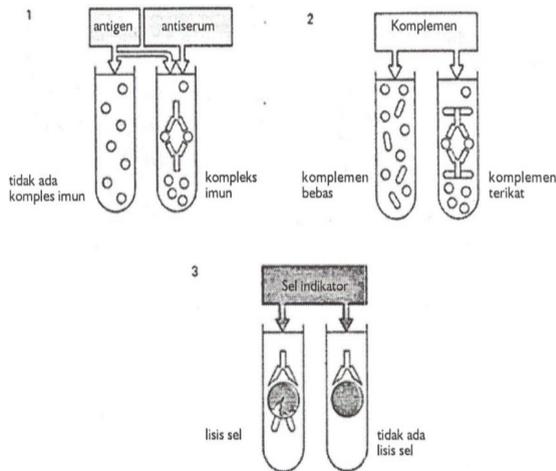
Defisiensi C2 terdapat paling sering (1 dalam 10 000) di antara gangguan genetik komplemen pada orang-orang Eropah, sedang defisiensi sempurna C4 selain sangat jarang juga terdapat pada berbagai latar belakang HLA. Defisiensi C2 lebih sering diwariskan melalui otosom secara dominan dalam kaitannya dengan haplotipe

-A10, -B18, -DR2, -BfS, -C4A, -4B2 dan -C2Q0. Hampir separuh dari penderita defisiensi C2 yang bersifat homozigot disertai gejala yang mirip SLE atau penyakit otoimun lain, bahkan penderita heterozigot berkecenderungan mempunyai gangguan dalam efisiensi pengelolaan kompleks imun. Baik faktor B dan C2 bersifat polimorfik dengan frekuensi dalam populasi: C2C = 97%, C2A <2 %, BF = 28 % (Fa = 11 % dan Fr = 17 %) dan BS = 70 %. Dari uraian di atas jelaslah bahwa sistem HLA baik kelas I dan II, maupun kelas III yang termasuk dalam sistem komplemen, berperan besar dalam sistem imun.

APLIKASI PENGETAHUAN KOMPLEMEN

Reaksi-reaksi biologik yang telah diutarakan di atas merupakan aspek individual dalam satu kesatuan sistem yang mampu menghasilkan reaksi radang dan mempermudah pencegahan penyebaran kuman patogen. Kemampuan sistem komplemen dalam sistem pertahanan tubuh ditunjukkan pada percobaan-percobaan hewan, pengalaman penyakit imunologik dan penyakit defisiensi komplemen pada manusia. Apalagi adanya gangguan sistem pengaturan sistem komplemen akan lebih mengukuhkan betapa pentingnya sistem komplemen tersebut. Misal adanya defisiensi kongenital C1 *inactivator* menyebabkan tidak terkawalnya aktivasi lintasan klasik, sehingga dapat mengakibatkan timbulnya gejala patologik yang disebut *angioedema heriditer*. Beberapa individu yang menderita defisiensi C5, C6, C7 dan C8 mengalami gangguan infeksi berulang dengan bakteri *Neisseria* (meningokokus dan gonokokus).

Aplikasi reaksi komplemen untuk diagnosis penunjang berupa "*Complement fixation test*" berdasarkan kompetisi akan komplemen di antara dua macam sistem kompleks imun. Kompleks imun tersebut terdiri atas antibodi anti-eritrosit domba dengan antigen eritrositnya (SRBC) dan sistem antigen-antibodi kedua. Semakin besar jumlah sistem antigen-antibodi kedua, semakin besar sistem tersebut mengikat (fx) komplemen dan akan menghambat lisis SRBC. SRBC digunakan sebagai indikator telah terjadinya aktivasi komplemen oleh kompleks imun (Ab-Ag) yang tampak sebagai lisis. Tes ini digunakan untuk deteksi antibodi terhadap antigen dalam sistem kedua.



Gambar 8-8. Bagan "complement fixation test".

Gambar 6.8. Bagan "complement fixation test"

1. Tabung kiri tidak ada antibodi, hanya Ag. Tabung kanan terjadi kompleks imun Ag-AbI.
2. Dibubuhkan komplemen pada kedua tabung, komplemen terikat OLEH antibodi I (tabung kanan)
3. Ke dalam kedua tabung dibubuhkan eritrosit domba (SRBC) dan antibodi anti-SRBC. Tabung kiri terjadi lisis SRBC, karena aktivasi komplemen bebas, tabung kanan tidak terjadi lisis, karena komplemen telah terikat oleh antibodi anti-Ag.

RANGKUMAN

1. Sistem komplemen terdiri atas sekelompok protein serum yang saling mengaktifkan dalam rangkaian kegiatan secara teratur dengan pola kaskade untuk membentuk molekul-molekul biologik aktif, seperti enzim, opsonin, anafatoksin dan kemotoksin.
2. Komplemen dapat diaktifkan melalui jalur klasik, alternatif dan lektin dengan aktivator berbeda, yang umumnya berbentuk sebagai dinding sel berbagai bakteri dan ragi yang terikat oleh beberapa faktor-faktor dalam serum.
3. Aktivasi lintasan klasik membutuhkan komponen C1q untuk mengawali, sedang untuk lintasan alternatif dibutuhkan komponen C3b, faktor B, D dan properdin.

4. Aktivitas sistem komplemen diatur secara ketat oleh berbagai jenis inhibitor.
5. Kadar komplemen tidak meningkat setelah imunisasi.
6. Aplikasi reaksi komplemen untuk diagnosis penunjang berupa: "*Complement fixation test*" berdasarkan kompetisi akan komplemen di antara dua macam sistem kompleks imun untuk deteksi antibodi. Kompleks imun tersebut terdiri atas antibodi anti-eritrosit domba dengan antigen eritrositnya (SRBC) dan sistem antigen-antibodi kedua. Semakin besar jumlah sistem antigen-antibodi kedua, semakin besar sistem tersebut mengikat (*fix*) komplemen dan akan menghambat lisis SRBC.

CONTOH LATIHAN SOAL

1. Jalur aktivasi komplemen adalah sebagai berikut
 - a. Jalur Alternatif dan Jalur klasik
 - b. Jalur Klasik, Jalur Alternatif, dan Jalur Lectin**
 - c. Jalur Klasik dan Jalur Lectin
 - d. Jalur Alternatif dan Jalur Lectin
 - e. Jalur Lectin dan Jalur Klasik melalui sirkulasi
2. Dalam mediator yang dilepas saat komplemen diaktifkan C2 berarti
 - a. Mengaktifkan kinin**
 - b. Meningkatkan permeabilitas vaskular
 - c. Mengerahkan leukosit
 - d. Mempengaruhi mastosit
 - e. Mempengaruhi imunitas
3. Aktivasi lintasan klasik dapat bersifat imunologik yang dapat berbentuk
 - a. Molekul kompleks imun atau Agregat imunoglobulin (IgG₁, IgG₂, IgG₃, dan IgM)**
 - b. Tripsin
 - c. Lipopolisakarida (LPS)
 - d. Polisakarida
 - e. Molekul yang terdapat pada permukaan patogen.

4. Aktivator bagi lintasan lectin dapat berupa
 - a. Molekul kompleks imun atau Agregat imunoglobulin (IgG₁, IgG₂, IgG₃, dan IgM)
 - b. Tripsin
 - c. Lipopolisakarida (LPS)
 - d. Polisakarida
 - e. Molekul yang terdapat pada permukaan patogen.**
5. Di antara substansi pengatur sistem komplemen, terdapat beberapa protein yang dikategorikan dalam satu kelompok. Kategorisasi ini didasarkan bahwa faktor pengatur tersebut merupakan protein integral dari membran sel tertentu. Berikut beberapa substansi pengatur yang dimaksud adalah, kecuali
 - a. Reseptor komplemen tipe 1 (CR1)
 - b. Reseptor komplemen tipe 2 (CR2)
 - c. Reseptor komplemen tipe 3 (CR3)**
 - d. *Membrane co-factor protein* (MCP)
 - e. DAF (Faktor percepatan kehancuran)**

DAFTAR PUSTAKA

1. Bratawidjaja, K.G., 2009. *Imunologi Dasar*, Edisi 8. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
2. Burmester, G.R., and A. Pezzutto, 2003, *Color Atlas of Immunology*, Georg Thieme Verlag, Germany.
3. Kresno, S.B., 2009 “*Imunologi Deagnosis dan Prosedur Laboratorium*”, Edisi Keempat, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
4. Pinchuk, G., 2008, *Theory and Problems Immunology*, Schaum’s Outline Series, Mc Graw-Hill, New York.
5. Subowo 2014, “*Imunobiologi*”, Penerbit Angkasa Bandung

BAB VIII

SITOKIN

Sitokin adalah mediator yang dihasilkan oleh sel dalam reaksi radang atau imunologik yang berfungsi sebagai isyarat antara sel-sel untuk mengatur respons setempat dan kadang-kadang juga secara sistemik. Sitokin tersebut mempengaruhi peradangan dan imunitas melalui pengaturan pertumbuhan, mobilitas dan diferensiasi leukosit dan sel-sel jenis lain.

Sedangkan hormon mempunyai sel sasaran dengan jangkauan yang dapat dicapai melalui peredaran darah maka jangkauan mediator sitokin terdapat di sekitar sel penghasilnya saja. Mekanisme kerjanya seperti *neurotransmitter* pada sistem saraf, namun dalam penyiapannya mempunyai perbedaan. Pada *neurotransmitter* sebelum dilepaskan bahannya sudah siap, maka sitokin dibuat secara *de novo* setelah sel penghasilnya mendapatkan rangsangan.

Berdasarkan jenis sel penghasil utamanya, sitokin dibedakan dalam **monokin** sebagai hasil dari monosit/makrofag dan **limfokin** sebagai hasil dari limfosit.

MONOKIN

Pada tahun 1940, para peneliti menemukan mediator yang muncul di daerah infeksi bakteri. Diduga mediator ini dibawa ke daerah otak dengan menghasilkan efek pengaturan panas sebagai demam sewaktu infeksi. Namun saat ini telah diketahui bahwa demam tersebut disebabkan 4 jenis monokin yaitu : IL-1, TNF, IFN- α dan IL-6. Sebagian besar dari monokin tersebut baru dikenal pada awal tahun 1960 yaitu setelah dikuasanya teknik biakan sel. Penelitian sitokin pada umumnya tiba pada puncak kegiatan dalam tahun 1980, setelah orang mengenal "gene cloning" sehingga dimungkinkan memperoleh sitokin murni dalam jumlah cukup besar untuk penelitian selanjutnya.

Sebagian besar monokin berbentuk peptida dengan jumlah gugus asam amino sebanyak 122-190, dan kebanyakan dihasilkan oleh beberapa jenis sel lain di samping sel penghasil utamanya monosit/makrofag. Di antara monokin tersebut memiliki fungsi yang

saling tindih, seperti misalnya TNF dan IL-1. Lagipula aktivitasnya beragam mulai dari meningkatkan pertumbuhan sel (IL-6 dan PDGF = *platelet derived growth factor*), menghentikan pertumbuhan (TGF- β = *Transferring growth factor*- β dan TNF - *Tumor necrosis factor*) sampai induksi pertahanan terhadap virus (IFN- α - β 1) dan menimbulkan kemotaksis (MDNCF = *Monocyte-derived neutrophil chemotactic factor*).

1. Interleukin-1 (IL-1)

Penemuan IL-1 didasarkan pada kemampuan produk makrofag yang bertindak sebagai “komitogen” untuk timosit dan limfosit. Dalam tahun 1972 telah ditemukan *leukocyte-activating factor* (LAF) yang diperoleh dari supernatan biakan sel-sel yang melekat dari darah perifer (monosit). Dua tahun kemudian dilaporkan adanya faktor pengaktif limfosit B (*B cell-activating factor* = BAF) dari biakan monosit manusia. Ternyata dari hasil analisis kedua substansi tersebut mempunyai struktur yang sama, sehingga dalam tahun 1979 substansi tersebut dibakukan namanya menjadi interleukin-1.

Walaupun dikatakan bahwa sumber utama IL-1 adalah monosit dan makrofag, tetapi telah dilaporkan bahwa beberapa sel seperti keratosit dari epidermis, sel LGL, sel dendritik, astrosit, mikroglia, limfosit B dan fibroblas setelah mendapatkan rangsangan oleh sejumlah zat tertentu dapat menghasilkan IL-1 walaupun dalam jumlah kecil. Rupanya sifat perangsangan akan menentukan apakah IL-1 dilepaskan atau tetap dalam sel. Faktor yang mengatur pelepasan IL-1 belum diketahui, tetapi kerusakan jaringan telah disarankan merupakan salah satu sebab pelepasannya. Sebaliknya hanya beberapa zat tertentu diketahui dapat menghambat pelepasan IL-1 oleh makrofag. Efek menghambat ini dimiliki salah satu dari jenis obat anti-radang seperti golongan steroid atau obat immunosupresor seperti cyclosporin. Hambatan produksi IL-1 ini bukan karena induksi oleh LPS melainkan oleh induksi limfosit T.

Demikian juga IL-1 mempunyai pengaruh yang luas, tidak saja mempunyai sel sasaran dalam sistem imun, melainkan juga sel-sel di luar sistem imun, bahkan dianggap sebagai kelompok mediator utama dalam proses radang, misalnya jenis responsnya akan mencakup percepatan pertumbuhan sel sasaran (limfosit), menginduksi

ekspresi molekul pada permukaan sel (ICAM-1 pada sel endotel) dan pelepasan mediator sekunder seperti prostaglandin (PG) dari makrofag dan sitokin lain (IL-2 oleh limfosit T, TNF- α dan GM-CSF dari makrofag dan IL-6 dari fibroblas).

Sel sasarannya akan bereaksi dalam bentuk yang berbeda, sel-sel imunokompeten akan meningkat proliferasinya, sedang sel-sel dalam proses radang tergantung jenis selnya. Fibroblas akan berproliferasi disamping produksi PGE₂, makrofag akan berproliferasi dan produksi PGE₂, pada susunan saraf pusat akan menyebabkan demam, anoreksi dan pada tulang dan kartilago akan terjadi resorpsi. Pada Tabel 7.1 dapat disimak keragaman efek dari IL-1 tersebut sehingga memperoleh berbagai nama lain. Ternyata sel sasarannya dapat berupa sebagai sel limfosit dan nonlimfosit.

Table 7.1. Sel Sasaran IL-1 dan Aktivitasnya

Nama	Sel Sasaran	Aktivitas
LAF	Timosit	Mendorong proliferasi (melalui IL-2)
LAF	Limfosit T	Mendorong proliferasi (IL2)
BAF	Limfosit B	Mendorong proliferasi, meningkatkan sekresi Ab dan ekspresi Ig membran
EP	Hipotalamus	Demam melalui PG, somnolen dan anoreksi
LEM	Hepatosit	Peningkatan protein fase akut, penurunan Zn dan Fe dan peningkatan Cu serum
LEM	Sel netrofil	Penglepasan dari sumsum monilisasi kemotaktik, pelepasan lisosom, laktoferin, dan butir spesifik, metabol
PIF	Otot	Proteolisis melalui PG

Nama	Sel Sasaran	Aktivitas
Katabolin	Khondrosit	Pemecahan matriks kartilago produksi PG, Kolegenase, proteoglikanase, dan aktivator plasminogen
Katabolin	Sel sinovial	Proliferasi dan produksi kolagen, PG dan aktivator plasminogen
IL-1	Osteoklas	Resorpsi tulang, produksi PG dan kolagen
IL-1	Osteoblas	Proliferasi dan produksi kolagen dan PG
IL-1	Sel epitel	Proliferasu dan produksi kolagen tipe IV
IL-1	Sel endotel	Proliferasi dan produksi tromboksan dan aktivasi prokolagen
IL-1	Fibroblas	Proliferasi dan produksi PG dan kolagen
IL-1	OKM 1+, LGL	Peningkatan aktivitas NK
IL-1	Monosit	Kemotaktik, aktivitas sitosidal melalui PG

Untuk bereaksinya sel sasaran tersebut dibutuhkan reseptor khusus untuk molekul IL-1. Setelah reseptor tersebut mengikat IL-1 disusul oleh internalisasi dan ekspresi reseptor berikutnya yang diatur oleh pengaruh glikokortikoid dan prostaglandin.

Protein IL-1 dibedakan dalam IL-1 α dan IL-1 β yang masing-masing mendapat pengaturan dari gena yang berbeda. Gena untuk IL-1 β diduga terletak pada lengan panjang khromosom 2 (2q14).Kedua jenis protein tersebut terutama dihasilkan oleh makrofag dan sel-sel lain seperti telah disebutkan di depan.

a. Aktivitas dan sasarannya

IL-1 dianggap sebagai mediator yang sangat penting dalam proses radang. Hal ini dapat dilihat dari gejala radang yang dapat diamati secara *in vivo* maupun *in vitro*. *In vivo* misalnya dapat diamati adanya demam dan perubahan susunan biokimia darah dan komponen sel darah. Dengan adanya IL-1 maka sel-sel netrofil dilepaskan dari sumsum tulang kedalam peredaran darah dibarengi dengan hematopoiesis. Timbul-nya demam merupakan efek neroendokrin karena terangsangnya pusat panas pada hipotalamus. Telah lama diketahui bahwa mediator yang dihasilkan oleh lekosit yang dinamakan *endogenous pyrogen* (EP) ber-tanggung jawab dalam induksi produksi prostaglandin (PG) oleh sel-sel yang terdapat di sekitar pusat demam di hipotalamus. Efek neroendokrin lain berlangsung karena produksi "*cortico releasing factor*" yang pada gilirannya akan merangsang hormon ACTH dari hipofise yang akan menginduksi produksi kortikosteroid dari kelenjar adrenal.

Pengaruh *in vivo* lainnya, yaitu induksi penglepasan sejumlah mediator sekunder termasuk PAF (*Platelet activating factor*), IL-6, TNF, CSF dan bahkan induksi IL-1 sendiri.

Sebaliknya produksi IL-1 dapat dihambat oleh inhibitor yang dilepaskan oleh makrofag sendiri dan diketahui terdapat dalam urine.

b. Efek diferensiasi limfosit T

Di samping sebagai mediator yang penting dalam proses peradangan, IL-1 merupakan mediator yang berperan dalam aktivitas imunolo-gik. Pengaruh IL-1 dalam imunitas ini terutama melalui dorongannya terhadap diferensiasi limfosit T yang dapat dipantau melalui perubahan-perubahan marka pada membran-nya; misalnya IL-1 akan lebih men-stabilkan reseptor untuk eritrosit domba (CD2) pada limfosit T, sehingga mempermudah pembentukan roset dengan eritrosit domba. Dengan demikian IL-1 meningkatkan fungsi limfosit T dan produksi limfokin seperti :IL-2, CSF, BCGF, IFN- γ dan LDCF (*Lymphocyte derived chemotactic factor*). Limfokin tersebut memiliki efek biologik yang ber-beda, sehingga IL-1 bertindak sebagai faktor diferensiasi untuk limfosit T.

c. Efek aktivasi limfosit T

Kecocokan akan MHC dari sel makrofag dalam menyajikan antigen kepada limfosit T sangat diperlukan dalam pengawalan reaksi imunologik. Sel-sel penyaji ini tidak saja menyajikan antigen dengan cara kon-tak dengan klon limfosit T yang cocok, namun juga diperlukan pelepasan IL-1. Dengan demikian akan terjadi peningkatan proliferasi dan diferensiasi sel T tersebut. Jelaslah bahwa tanpa antigen MHC, IL-1 tidak dapat berfungsi sendiri dalam membangkitkan reaksi imunologik dalam bentuk aktivasi sel T.

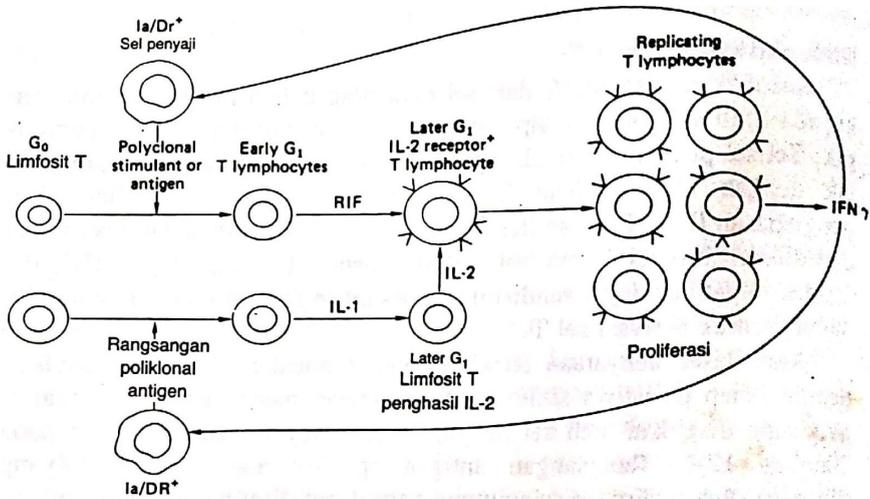
Atas dasar kenyataan tersebut, oleh Oppenheim (1987) diusulkan urutan tahap peristiwa siklus limfosit setelah menerima rangsang antigen yang disajikan oleh sel penyaji (makrofag) seperti dilukiskan pada Gambar 7.1. Rangsangan antigen spesifik atau poliklonal yang diproses oleh makrofag selanjutnya baru dapat disajikan kepada limfosit T. Tahap ini akan mengubah keadaan limfosit T istirahat (G_0) menjadi masuk ke dalam tahap G_1 awal, yang mampu sintesis lipid dan RNA dan protein. Beberapa limfosit T tersebut melanjutkan perkembangannya ke dalam tahap G_1 , lanjut sehingga mampu membentuk reseptor untuk IL-2. Sebagian dari limfosit lain karena rangsangan IL-1 dapat menghasilkan IL-2 yang pada gilirannya IL-2 ini akan merangsang limfosit T yang telah memiliki reseptor untuk IL-2 untuk membuat reseptor transferin dan melanjutkan diri ke dalam tahap S dari siklus sel. Limfosit yang telah mencapai tahap S sudah siap untuk mitosis.

d. Efek pada sel T sitotoksik dan supresor

IL-1 meningkatkan fungsi khusus sitotoksik dari CTL (*Cytotoxic lymphocyte*) yang diduga dengan perantaraan produksi IL-2 dan reseptor IL-2 atau dapat secara langsung berdiferensiasi menjadi CTL. Sebaliknya IL-1 dapat menekan aktivitas supresor.

e. Efek pada limfosit B

Dalam percobaan *in vitro*, IL-1 memperkuat proliferasi, diferensiasi dan fungsi produksi antibodi oleh limfosit B. Pengaruh IL-1 terhadap limfosit B dapat secara tidak langsung melalui T helper yang menghasilkan BCGF. Oleh karena IL-1 dapat dihasilkan juga oleh limfosit B sendiri, maka interleukin ini dapat bertindak sebagai otokrin yang dapat mengatur aktivitasnya sendiri.



Gambar 7.1 Bagan aktivasi Limfosit T oleh antigen dan IL-1 sehingga terjadi diferensiasi dan produksi mediator sekunder

2. Tumor Necrosis Factor (TNF)

TNF telah ditemukan karena kemampuannya menginduksi perdarahan karena nekrosis pada tumor tertentu dan pada penemuan lain pada penderita penyakit parasit dikenal sebagai “*cachectin*”. Penemuan terakhir tersebut karena timbulnya gejala kurus yang sangat (kaheksi), yang diduga oleh mediator tersebut.

TNF terutama dihasilkan oleh sel makrofag dan sel-sel jenis lain dengan berbagai aktivitas biologik dan sel-sel sasaran baik yang termasuk dalam sistem imun maupun bukan. Sejumlah jenis sel dapat menghasilkan TNF setelah mendapatkan rangsangan yang cocok, misalnya limfosit dan sel NK. Sangat menarik terungkapnya jaringan pengawasan induksi dan efek dari TNF. Misalnya IL-1 menginduksi produksi TNF dan sebaliknya TNF menginduksi produksi IL-1 oleh makrofag, produksi $IFN-\beta_1$ dan $IFN-\beta_2$ oleh fibroblas dan produksi GM-CSF oleh beberapa jenis sel.

Gena untuk TNF terdapat pada lengan pendek kromosom 6 yang diduga di dekat atau dalam kompleks MHC. TNF manusia memiliki homologi sebesar 80% dengan TNF mencit atau kelinci dan 28% dengan limfotoksin. Limfotoksin yang mempunyai mekanisme kerja dan reseptor yang sama dengan TNF disebut sebagai “TNF- β ”.

Efek dari TNF dapat bermanifestasi sebagai sitotoksin, radang, hematopoietik dan imunologik. Efek sitotoksik terlihat pada beberapa jenis tumor yang mengalami kemunduran dan nekrosis yang disertai perdarahan. Mekanisme pembunuhan sel tumor *in vivo* belum jelas, tetapi yang jelas kematian sel tumor membutuhkan adanya reseptor untuk TNF dan dipercepat dengan terjadinya hambatan sintesis protein dalam sel tumor. Kerusakan tumor mencit *in vivo* diduga bukanlah pengaruh langsung TNF, melainkan secara tidak langsung. Mungkin nekrosis terjadi oleh karena adanya gangguan vaskularisasi tumor. Makrofag teraktifkan dapat membunuh sel tumor, sedangkan terdapat bukti-bukti bahwa TNF berperan dalam situasi tersebut.

Kini TNF dianggap sebagai mediator utama dalam radang. Lagipula TNF yang diperoleh kemurniannya secara biokimiawi ternyata bertanggung jawab kepada aktivitas "cachectin" yang umumnya bekerja pada penderita yang mengalami infeksi parasit. Mekanisme pada beberapa kejadian radang setempat diramalkan berdasarkan pengamatan percobaan *in vitro*. Misalnya sel netrofil yang bereaksi dengan TNF meningkat pengikatannya dengan sel endotel, letupan respiratori dan degranulasinya. Pola kerusakan radang mirip dengan kerusakan oleh IL-1. Demikian pula kemampuannya dalam menginduksi proliferasi fibroblas, TNF seperti IL-1, sehingga penting dalam proses penyembuhan luka. Efek hematopoietik TNF terlihat sebagai hambatan pembentukan koloni biakan granulosit-monosit, eritroid dan koloni sel multi-potensial pada manusia. Namun sebaliknya pada mencit, TNF meningkatkan sel-sel progenitor apabila diberikan *in vivo*.

Walaupun TNF dalam beberapa aktivitas biologik mirip IL-1, namun ada beberapa perbedaan dalam pengaturan mekanisme imun. Secara umum nampak bahwa TNF tidak banyak terlibat dalam pengaturan tersebut. TNF mempunyai aktivitas perangsangan yang multipel terhadap limfosit T teraktifkan, misalnya respons proliferasi terhadap antigen, peningkatan reseptor IL-2 dan induksi produksi INF- γ . Demikian juga imunitas spesifik terhadap tumor ditingkatkan oleh TNF. Di samping itu telah dilaporkan pula adanya pengaruh peningkatan aktivitas limfosit B setelah mendapatkan TNF. TNF dapat meningkatkan ekspresi antigen MHC kelas I pada fibroblas dan sel endotel.

Efek perlindungan nonspesifik terhadap patogen telah dilaporkan pula untuk TNF. Misalnya aktivitas antivirus dan beberapa parasit.

3. Interleukin-6 (IL-6)

Secara terpisah IL-6 ditemukan karena efek anti-virus, maka dinamakan IFN- β 2, dan aktivitas biologik lain seperti meningkatkan pertumbuhan hibridoma, merangsang hepatosit dan limfosit B. Maka IL-6 mempunyai efek yang beragam terhadap sejumlah sel sasaran. Efek-efek lain seperti juga yang dimiliki oleh IL-1 dan TNF sehingga IL-6-pun dianggap sebagai mediator peradangan dan sistem imun yang utama. Di samping dihasilkan oleh makrofag, IL-6 juga dihasilkan oleh jenis sel lain, seperti limfosit T, fibroblas dan sel-sel tumor seperti glioblastoma, miksoma dan sel karsinoma kandung kencing. Maka IL-6 dapat digolongkan pula sebagai limfokin seperti yang akan dibahas lagi dalam limfokin.

IL-6 mempunyai kaitan dengan IL-1 dan TNF karena ketiga sitokin ini dapat dihasilkan oleh monosit/makrofag secara terkoordinasi. Kaitan ketiga sitokin tersebut juga disebabkan oleh karena masing-masing dapat saling menginduksi penglepasannya; misalnya IL-1 atau TNF dapat menginduksi penglepasan IL-6, TNF menginduksi penglepasan IL-1 dan IL-6 menginduksi IL-1. Lagipula ketiga sitokin tersebut dapat diangkut melalui peredaran darah untuk membangkitkan reaksi peradangan yang dinamakan "respons fase akut". Respons ini bermanifestasi sebagai demam dan pergeseran kandungan beberapa protein dalam serum yang diproduksi oleh hepatosit. Jenis protein produksi hepatosit tersebut tergantung pada masing-masing rangsangan oleh ketiga sitokin tersebut.

Efek imunologik nampak pada saat ditemukan sebagai hasil dari sel T helper yang menginduksi proliferasi sel B. Pada mulanya inter-leukin ini dinamakan sebagai "T cell replacing factor" (TRF), namun kemudian ternyata TRF terdiri atas berbagai limfokin lain seperti IL-1, IL-2, IL-4, IL-5 dan IL-6. IL-6 sendiri sebenarnya tidak menginduksi proliferasi limfosit B, melainkan untuk diferensiasi.

LIMFOKIN

Dalam masa 10-15 tahun terakhir ini, nampak sangat pesat kemajuan penelitian aspek molekuler limfokin khususnya yang dihasilkan oleh limfosit T. Kemajuan tersebut oleh Gilis (1989) dikelompokkan dalam 3 kategori yaitu:

1. Kemajuan dalam teknologi, pengukuran secara tepat setiap jenis limfokin,
2. Pengetrapan teknik-teknik baru dalam proses penapisan dan pemurnian biokimiawi, misalnya dengan metoda HPLC (High-pressure liquid chromatography),
3. Pengetrapan pengetahuan biologi molekuler, misalnya dengan cara mengisolasi cDNA dari sitokin tertentu.

Dalam keluarga limfokin ini telah dapat diidentifikasi dan diisolasi dengan nama : γ -IFN, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7 dan GM-CSF. Pembahasan limfokin yang dihasilkan oleh limfosit T dimulai dari IL-2 kemudian disusul GM-CSF, sedang γ -IFN akan dibahas bersama dalam keluarga interferon (IFN). Walaupun IL-7 tidak dihasilkan oleh limfosit T, namun karena erat kaitannya dengan perkembangan sel-sel T dan B, maka sekaligus akan dibahas dalam pasal ini.

1. Interleukin-2 (IL-2)

Sejak dilaporkan adanya faktor mitogenik dalam biakan campuran lekosit, sejumlah faktor telah diusulkan sebagai produk limfosit T. Faktor-faktor yang mempunyai beberapa aktivitas diberikan penamaan yang mengingatkan pada manifestasi aktivitas biologik yang nampak oleh peneliti bersangkutan. Dari kumpulan faktor dapat diamati adanya aktivitas mitogenik (*Thymocyte mitogenic factor* = TMF dan *Lymphocyte mitogenic factor* = LMF), aktivasi timosit (*Thymocyte activating factor* = TAF), aktivitas membunuh (*Killer helper factor* = KHF) dan aktivitas stimulasi (*Thymocyte stimulating factor* = TSF).

Pernah dipertunjukkan bahwa pertumbuhan limfosit T selalu dipertahankan dalam biakan oleh substansi yang pada saat itu dinamakan sebagai TCGF (*T cell growth factor*) dan kemudian ternyata bahwa substansi tersebut mempunyai kesamaan sifat biokimiawi dengan TAF dan TSF. Akhirnya pada Lokakarya Internasional tentang limfokin yang ke-II, limfokin yang bersifat mitogenik tersebut dinamakan sebagai Interleukin-2 (IL-2). Sejak saat itu faktor yang menyebabkan pertumbuhan sel T telah dapat dimurnikan bahkan telah dapat diidentifikasi genanya pada kromosom ke-4 mencit.

Dengan percobaan *in vitro* telah dapat dikukuhkan bahwa IL-2 mempunyai kemampuan meningkatkan respons imun, baik seluler

(aktivitas sitotoksik limfosit T, aktivitas sel NK melalui γ -IFN) maupun respons imun humoral dengan cara meningkatkan sintesis dan sekresi antibodi. Pada pengkajian *in vivo* menunjukkan bahwa pengobatan tumor pada mencit dengan IL-2 sangat efektif, sehingga lebih memantapkan kepastian fungsi IL-2 dalam respons imun seluler. Percobaan ini dilanjutkan pada percobaan klinik dengan memberikan IL-2 pada penderita tumor ganas yang menunjukkan adanya efektivitas juga, terutama pada karsinoma ginjal dan melanoma.

2. Interleukin-3 (IL-3)

IL-3 mula-mula ditemukan dalam biakan sel-sel limpa mencit yang sebelumnya menderita infeksi virus sarkoma Moloney. Penelitian berikutnya dapat mengungkapkan aktivitas dan sel penghasilnya: Aktivitas utama yang mula-mula diketahui yaitu mendorong proliferasi sel sumsum, sel basofil dan mastosit. Pada percobaan *in vitro* ternyata merangsang proliferasi berbagai koloni sel sumsum tulang seperti granulosit, makrofag, megakariosit, eosinofil, basofil dan mastosit. Dengan demikian agaknya IL-3 bertanggung jawab atas proliferasi sel-sel darah yang masih pleripoten. Ada pendapat bahwa pada manusia IL-3 yang ditemukan pada mencit adalah GM-CSF.

Berbeda dengan IL-2, IL-3 bersifat khas spesies. Hal inilah yang menyebabkan timbulnya kesulitan pada awal penelitian efek IL-3 sebenarnya, karena IL-3 manusia tidak mempunyai aktivitas pada sel-sel sumsum tulang mencit atau sebaliknya. Karena percobaan klinik pada manusia baru dapat berlangsung sejak tahun 1988, maka saat ini belum dapat diperoleh hasil yang pasti tentang efek biologik setelah pemberian IL-3 kepada manusia, tidak seperti halnya percobaan *in vivo* pada mencit.

3. Interleukin-4 (IL-4)

Sebagai interleukin yang berasal dari limfosit T, IL-4 mempunyai riwayat hampir sama dengan IL-2 dengan pengecualian bahwa perhatian utama ditujukan kepada kemampuannya untuk memicu proliferasi limfosit B mencit. Sehubungan dengan hal tersebut, interleukin ini semula dinamakan BSF (*B cell stimulating factor*). Aktivitas ini telah dikukuhkan dengan percobaan yang cukup mendalam. Antara IL-4 mencit dan manusia terdapat 50% homologi, sehingga IL-4 masih khas spesies.

Di samping kemampuannya merangsang proliferasi limfosit B yang teraktifkan, IL-4 telah didapatkan juga mampu menginduksi ekspresi MHC kelas II pada permukaan limfosit B yang istirahat, dan mendorong produksi antibodi khususnya IgE dan IgG, dari limfosit B. Akhirnya IL-4 diketahui dapat menginduksi ekspresi reseptor Fcε pada limfosit B. Oleh karena IL-4 khususnya mempunyai efek pada awal perangsangan limfosit B istirahat, maka semula dinamakan BSF-1 (*B cell stimulation factor-1*).

Pada percobaan *in vitro*, IL-4 ternyata sangat kuat menginduksi reaktivitas sel T sitotoksik, yaitu melalui diferensiasi dan mitosis. Dalam percobaan *in vivo* ternyata IL-4 bekerja sinergistik dengan IL-2 dalam efek anti-tumor. Akibatnya orang telah mulai mencoba imunoterapi pada penderita kanker dengan memberikan IL-4 secara tunggal atau bersama dengan IL-2.

Finkelman dan kawan-kawan (1989) menyimpulkan dari hasil percobaan *in vitro* dan *in vivo* pada mencit, bahwa IL-4 mempunyai peran sentral dalam produksi IgE.

4. Interleukin-5 (IL-5)

Dalam rangka usaha mencari faktor-faktor yang menyebabkan proliferasi limfosit B, orang telah menemukan dari supernatan biakan limfosit T yang semula dinamai TRF (*T cell replacing factor*) atau BCGF II (*B cell growth factor II*) setelah BSF-1 atau IL-4 gagal menyebabkan proliferasi limfosit B.

Kalau IL-4/BSF-1 semula dinamakan BCGF I, maka IL-5 yang mempunyai efek utama pada limfosit B yang telah aktif dinamai BCGF II pada mulanya. Pada penelitian yang lebih mendalam ternyata IL-5 inipun sama dengan apa yang disebut oleh Sanderson dan kawan-kawan (1985) EDF (*Eosinophil differentiation factor*).

5. Interleukin-6 (IL-6)

Di samping adanya faktor pendorong proliferasi limfosit B yang telah diketemukan yaitu IL-4 dan IL-5, orang masih mencoba untuk mengisolasi faktor lain yang menyebabkan diferensiasi limfosit B. Diferensiasi limfosit B sangat penting untuk tahap perkembangan selanjutnya dalam mengatur jumlah Ig yang dihasilkan. Semula orang juga menjumpai kesulitan dalam menetapkan ciri-ciri BCDF

(*B cell differentiation factor*) karena menghadapi kendala teknis. Kishimoto dan kawan-kawan (1985) dengan menggunakan bahan-bahan yang disebut juga sebagai BSF-2 (*B cell stimulating factor*) berhasil memurnikan gugus aktif dari bahan yang dimaksud. Peneliti lain (Zieberstein, 1986) mendapatkan kenyataan bahwa apa yang sebelumnya disebut sebagai IFN- β 2 (interferon ini lemah daya anti-virusnya) tidak lain adalah IL-6 ini.

Pengkajian lain menunjukkan bahwa IL-6 bersama dengan IL-3 bekerja sama dalam memperkuat proliferasi sel-sel induk dari jaringan sumsum tulang. Akhirnya IL-6 bersama IL-2 menginduksi proliferasi limfosit T dan meningkatkan pembentukan sel-sel efektor sitotoksik. Oleh karena itu Gillis (1989) menyimpulkan bahwa IL-6 merupakan interleukin yang berfungsi sebagai penghubung antara sejumlah jenis sel dengan cara berperan dalam mendorong proliferasi dan diferensiasi limfosit B, limfosit T, sel-sel induk darah, hepatosit. Pada pasal monokin, IL-6 yang juga merupakan faktor yang dihasilkan oleh monosit disebutkan sebagai komponen mediator peradangan. Di samping monosit dan limfosit, IL-6 juga diproduksi oleh sejumlah jenis sel lain.

6. Granuloeyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF)

Sejak saat-saat permulaan penelitian dalam mempelajari hematopoiesis dan perkembangan metoda biakan agar-agar untuk menunjukkan koloni sel-sel biakan, para pakar telah mengetahui adanya faktor-faktor yang dihasilkan oleh limfosit T yang dapat mendorong pembentukan koloni granulosit dan makrofag dari sel-sel induk sumsum tulang. Para peneliti menduga bahwa faktor-faktor yang dimaksud berbeda dalam struktur molekulnya dengan zat-zat yang dihasilkan oleh fibroblas dalam paru-paru. Setelah orang berhasil memurnikan GM-CSF dari mencit barulah para pakar berhasil menyediakan GM-CSF dalam bentuk murni yang cukup untuk pengkajian lebih lanjut. Seperti juga IL-3, GM-CSF bersifat khas spesies, sehingga GM-CSF dari mencit tidak menunjukkan pengaruh terhadap sel-sel induk darah sumsum tulang manusia atau sebaliknya.

Seperti γ -IFN, GM-CSF juga menunjukkan aktivitas meningkatkan fungsi makrofag termasuk aktivitas tumorisidal dan penghasil superoksida

Dalam percobaan *in vivo* baik pada monyet atau manusia, GM-CSF menunjukkan efek yang menguntungkan, misalnya pada orang-orang yang mengalami penurunan yang tajam sel-sel granulosit dan makrofag akibat telah mendapat terapi radiasi atau kemoterapi, terjadi perbaikan jumlah sel-sel tersebut.

Demikian pula telah dicoba pada penderita netropeni baik karena kemoterapi atau diperoleh secara herediter, GM-CSF dapat meningkatkan jumlah sel-sel tersebut. Pengobatan terhadap penderita defisiensi hematopoietik yang tadinya tidak dapat disembuhkan, misalnya *myelodysplasia* dan anemia aplastika, kini telah berhasil menaikkan jumlah sel-sel darah putih secara menggembirakan apabila diberikan GM-CSF. Hal inilah yang memberikan harapan bahwa dalam tahun 1991 telah dapat diperoleh sitokin yang berasal dari limfosit T di pasaran bebas secara mudah dan aman diberikan dalam usaha memperbaiki keseimbangan fungsi hematopoiesis dalam berbagai kondisi penyakit.

7. Interleukin-7 (IL-7)

Walaupun dalam pasal ini dibicarakan limfokin, namun karena mediator yang dihasilkan oleh stroma sumsum tulang ini menunjukkan kenyataan adanya keterlibatannya yang erat dalam perkembangan limfosit B dan T baik muda maupun dewasa, maka mediator yang disebut sebagai IL-7 ini sudah selayaknya dibahas bersama-sama dengan interleukin lain.

Untuk bertahun-tahun lamanya para peneliti mencari jawaban teka-teki tentang bagaimana sel-sel induk limfoid berkembang :dalam sumsum tulang untuk selanjutnya menjadi sel-sel yang bertanggung jawab dalam respons imun humoral dan seluler. Pada mulanya para peneliti kecewa, karena pada pihak penelitian mediator yang bertanggung jawab pada aspek lain dari hematopoiesis berhasil dengan baik, tetapi pada pihak lain belum berhasil menjawab teka-teki di atas. Hal ini tidak lain disebabkan oleh lemahnya teknik pembiakan yang cocok.

Dalam pertengahan 1980, suatu sistem pembiakan yang khas telah dikembangkan oleh Whitlock dan Witte. Mereka menggunakan sel-sel “pengasuh” dari sumsum tulang untuk membiakan sel-sel pre-B

yang sangat muda. Apabila sel-sel stroma sumsum tulang tersebut mati dalam biakan, maka pertumbuhan sel pre-B pun akan berhenti.

Dalam tahun 1987, Nanem dan kawan-kawan berhasil membiakkan sel-sel stroma sumsum tulang dari biakan Whitlock dan Witte dengan memasukkan plasmid yang mengekspresikan antigen SV40 T. Yang mencengangkan bahwa supernatan dari biakan ini dapat mendukung perkembangan awal dari sel pre-B. Dalam laporannya mereka menyebutkan bahan yang terdapat dalam supernatan tersebut sebagai "lymphopoietin I" yang kini dinamakan sebagai IL-7.

Sitokin	Aktivitas
IL-2	Meningkatkan pertumbuhan sel T/sel B/ LAK/ NK yang teraktifkan
IL-3	Meningkatkan pertumbuhan sel progenitor dalam jaringan sumsum tulang
GM-CSF	Meningkatkan pertumbuhan / diferensiasi sel netrofil/ makrofag, aktivitas makrofag
IL-4	Meningkatkan proliferasi sel B, memperkuat: ekspresi gena MHC KI. II, produksi IgG ₁ , IgE dan meningkatkan aktivasi sel T, proliferasi dan fungsi sel efektor
IL-5	Memperkuat produksi IgA, merangsang pertumbuhan eosinofil
IL-6	Menginduksi produksi Ig, Pertumbuhan hibridoma dan hepatosit

Walaupun aktivitas biologik IL-7 manusia dapat bekerja terhadap sel pre-B mencit, namun nampaknya aktivitas khusus IL-7 mencit adalah 5-10 kali lipat lebih tinggi dari IL-7 manusia. Dengan menggunakan IL-7 yang murni orang lebih jelas mengetahui bahwa interleukin ini bekerja terbatas pada pertumbuhan sel-sel pre-B yang masih muda serta proliferasi sel T yang masih muda, yaitu timosit yang belum memiliki CD4 atau CD8. Dari percobaan-percobaan in vivo dapat diha. rapkan berguna dalam pemakaian IL-7 untuk terapi terhadap penderita immunosupresi dan insufisiensi limfoid lainnya.

INTERFERON

Interferon ditemukan dalam tahun 1957 oleh Isaacs dan Lindenmann sebagai protein yang pembentukannya diinduksi oleh sel yang diinfeksi virus dan ia akan berperan mengganggu replikasi virus. Aktivitas anti-virus ini stabil pada pH 2,00 dalam konsentrasi rendah dan khas spesies. Sedang khasiat antiproliferatif dan pengatur imun baru diketa-hui kemudian.

Berbagai jenis aktivitas interferon telah diidentifikasi dan diklasifikasi berdasarkan sumber selnya sebagai : **interferon fibroblas** dan **interferon imun**. Kemudian dikelompokkan kembali menjadi : IFN- α , IFN- β dan IFN- γ . Dari kloning molekuler terungkap adanya 20 sub tipe IFN α dan 2 sub tipe IFN- β (IFN- β 1 dan IFN- β 2). IFN- β 2 disebut pula sebagai IL-6, sedang IFN- γ termasuk keluarga limfokin karena IFN ini dihasilkan oleh limfosit T dan LGL.

1. Interferon- α dan Interferon- β 1 (IFN- α , β 1)

Baik IFN- α maupun IFN- β 1 manusia dikendalikan oleh gena yang berdekatan pada khromosom ke-9. Berdasarkan strukturnya, IFN- α dibedakan dalam kelas I dan kelas II. Sedang IFN- β 2 oleh karena kemampuan anti virusnya tidak begitu kuat, maka dikelompokkan dalam interleukin sebagai IL-6.

Dalam percobaan *in vitro*, fibroblas yang terinfeksi virus terutama akan menghasilkan lebih banyak IFN- β 1 dari pada IFN- α (20%). Sedangkan suspensi murni limfosit T yang terinfeksi virus akan lebih banyak menghasilkan IFN- α daripada IFN- γ . Sebaliknya makrofag yang teraktifkan menghasilkan lebih banyak IFN- α daripada IFN- β 1. Lagi-pula beberapa produk parasit dan mikroba lain dapat pula menginduksi penganlepasan IFN- α , β 1 oleh berbagai jenis sel termasuk fibroblas dan makrofag, limfosit B dan T, sel endotel dan epitel. Demikian pula beberapa mediator seperti CSF-I dan PDGF dapat menginduksi penganlepasan IFN- α , β 1.

Secara *in vivo* dapat diamati bahwa sel-sel peritoneum mencit dapat menghasilkan IFN- α , β 1, apalagi kalau diberikan rangsangan oleh endotoksin. Hal ini menunjukkan bahwa adanya rangsangan oleh endotoksin yang selalu ada di lingkungan kita akan selalu terjadi penganlepasan IFN, sehingga tubuh selalu dapat membentuk pertahanan alamiah terhadap serangan infeksi virus.

Semua molekul IFN- α dan IFN- β , akan terikat oleh reseptor yang sama pada permukaan sel yang kebanyakan daripadanya mempunyai aviditas yang tinggi. Sel-sel T yang istirahat memiliki sekitar 250 reseptor untuk IFN- α , β 1 dibandingkan dengan 1000-4000 buah pada jenis sel lain. Apabila terjadi ikatan IFN dengan reseptornya, terjadilah sinyal bagi sel bersangkutan yang belum begitu jelas diketahui mekanisme selanjutnya. Pada manusia gena untuk reseptor IFN terdapat pada khromosom ke-21, sehingga pada penderita sindroma Down (trisoma 21), terdapat kepekaan yang lebih tinggi terhadap pemberian IFN- α , β 1 manusia.

a. Aktivitas anti-proliferatif

IFN- α , β 1 menghambat proliferasi yang sering disertai mendorong diferensiasi sel-sel normal ataupun sel-sel tumor. Demikian pula interferon tersebut dapat melawan aktivitas mitogenik dari sejumlah faktor pertumbuhan seperti : CSF-1, PDGF, EGF (*epidermal growth factor*), IL-2 dan IL-4.

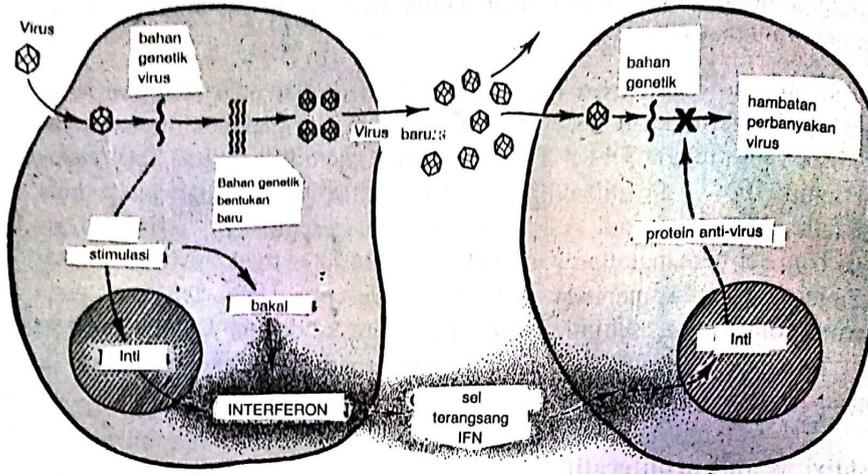
b. Aktivitas anti-virus

Mekanisme efek anti-virus dari IFN- α , β 1 membutuhkan sintesis jenis-jenis protein baru termasuk enzim 2'5' oligo (A) sintetase dan kinase protein. Aktivasi enzim tersebut menyebabkan degradasi RNA virus yang pada gilirannya akan menghambat sintesis protein virus yang penting bagi kehidupannya. Di samping mempunyai efek anti-virus, IFN- α , β 1 juga melindungi terhadap infeksi bakteri, parasit dan jamur.

c. Efek terhadap sel makrofag

Efek IFN- α , β 1 yang bersifat nonspesifik dan imunologik melalui sel-sel leukosit yang bertanggung jawab untuk pertahanan tubuh. Misalnya IFN- α , β 1 meningkatkan fungsi makrofag untuk menyajikan antigen, mendorong diferensiasi makrofag. Sesungguhnya IFN- α , β 1 berkemampuan melawan efek proliferasi dari CSF-1 pada sel-sel induk sumsum tulang.

Di samping itu IFN- β 1 mendorong produksi beberapa sitokin seperti IL-1 dan TNF oleh sel makrofag, sehingga secara tidak langsung berperan dalam respons imun seluler melalui peningkatan fungsi penyajian sel makrofag kepada limfosit T.



Gambar 7.2 Bagan Aktivitas IFN yang berefek anti-virus

d. Efek terhadap sel-sel limfoid

Aktivitas nonspesifik dari sel NK dapat dilangsungkan oleh subpopulasi LGL (*large granule containing lymphocyte*). Limfosit yang teraktifkan secara *in vitro* oleh IL-2 dapat menjadi sel pembunuh (LAK = *Lymphokine activated killer*) yang sebagian besar adalah sel NK. Pemberian IFN- α , β 1 secara *in vivo* akan meningkatkan fungsi sel NK melalui peningkatan aviditas pengikatan sel NK dengan sel sasarannya.

IFN- α , β 1 nampak jelas mendorong imunitas spesifik pada sel T sitotoksik (CTL) melalui peningkatan fungsi makrofag seperti halnya untuk sel NK. Demikian pula IFN- α , β 1 meningkatkan produksi antibodi oleh sel B dan melawan pengaruh IL-4 dalam produksi IgE. Di pihak lain, IFN meningkatkan pelepasan histamin dari mastosit, sehingga hal ini menjelaskan peningkatan gejala alergi pada penderita asma apabila mendapatkan pengobatan IFN.

e. Pengaruh *in vivo*

Efek anti-virus dan anti-bakteri yang berlangsung *in vivo* dari IFN- α , β 1 tidak saja disebabkan oleh pengaruh langsung IFN tersebut pada sel-sel, tetapi juga melalui pengaturan respons imun. Maka IFN- α , β 1 akan meningkatkan aktivitas fagositosis dan mikrobisidal

dari makrofag, peningkatan produksi antibodi, peningkatan aktivitas sel NK dan CTL, meningkatkan respons peradangan dan demam, yang kesemuanya dapat memperkuat pertahanan tubuh terhadap infeksi virus dan nonvirus. Dengan demikian IFN- α , β 1 meningkatkan respons imun spesifik dan nonspesifik secara nyata. Namun hal tersebut masih tergantung kepada dosis dan lamanya pemberiannya ; IFN- α , β 1 dapat berpengaruh meningkatkan atau menekan respons imun seluler dan humoral.

Pemberian IFN- α , β 1 bersama-sama atau sebelum pemaparan antigen, pada umumnya akan meningkatkan efek menekan respons imun yang nyata, namun apabila pemberian IFN- α , β 1 sesudah tubuh mengenal antigennya, biasanya terjadi peningkatan respons imun. Selanjutnya dosis tinggi cenderung menekan respons imun, sedang dosis rendah malahan meningkatkan respons imun. Karena umumnya IFN- α , β 1 dihasilkan selama berlangsungnya respons imun, maka akibatnya IFN tersebut akan meningkatkan respons imun. Sebaliknya IFN- α , β 1 jika telah ada sebelumnya akan mengganggu kelangsungan respons imun dan hal ini biasanya terlihat sebagai efek immunosupresif terhadap infeksi virus.

Dasar mekanisme imunomodulasi yang bersifat bifasik dari IFN- α - β 1 sangat kompleks. Mungkin hal tersebut disebabkan oleh saling berpengaruhnya efek antiproliferatif, diferensiasi dan induksi pelepasan sitokin dari IFN- α , β 1. Misalnya pada pemberian dosis tinggi IFN- α , β 1 akan bekerja dengan efek antiproliferasi sehingga terjadilah supresi respons imun. Kepentingan faali dari IFN- α , β 1 dilukiskan pada penderita immuno-defisiensi yang masih tetap mampu menghasilkan IFN- α , β 1 untuk menghadapi infeksi virus, baik secara nonspesifik maupun melalui efek demam dan pengaturan respons imun.

Pengobatan dengan IFN- α , β 1 memberikan harapan pada penderita infeksi berbagai jenis virus. Sedang efek anti tumor dari IFN- α , β 1 mungkin sebagian besar karena efek antiproliferatif dan diferensiasinya. Telah banyak dicoba pemberian IFN- α , β 1 dosis tinggi pada manusia yang menderita leukemia dengan hasil sekitar 85% mengalami remisi. Namun pemberian IFN- α , β 1 biasanya akan menyebabkan gejala toksik akut, seperti gejala influenza. Apabila pemberiannya dilanjutkan akan mengakibatkan lekopenia, gangguan hepar dan lain-lainnya.

IFN- α , β 1 yang dilepaskan oleh inang sebagai respons terhadap infeksi dari luar, mungkin dapat menyebabkan akibat patologik yang parah. Keadaan ini telah diamati pada mencit dewasa yang diinfeksi dengan virus LCMV (*lymphocytic choriomeningitis virus*) akan berakhir dengan kematian secara cepat. Namun infeksi pada mencit yang baru lahir sebaliknya dapat menyebabkan glomerulonefritis kronik yang dikaitkan dengan produksi IFN yang lebih tinggi dan viremia. Apabila kadar IFN dari mencit tersebut dikurangi dengan cara memberikan antibody terhadap IFN- α , maka gejala penyakitnya akan berkurang walaupun viremia-nya meningkat.

2. Interferon-gama (IFN- γ)

IFN- γ sebagai anggota keluarga interferon pertama yang dikenal kemampuannya mengganggu replikasi virus dalam fibroblas dan kemudian dimurnikan. Kemampuan aktivitas anti-virus ini merupakan ciri khas dari interferon yang tidak dimiliki oleh sitokin lain. Pada mulanya IFN- γ dinamakan sebagai interferon imun karena sebagai hasil dari limfosit T. Perbedaan IFN- γ dengan interferon lainnya yaitu kepekaannya terhadap pH rendah. Sifat ini dapat dipakai untuk memisahkan terhadap interferon lain.

a. Efek in vitro dan in vivo

Dibandingkan dengan mediator lain, IFN- γ paling banyak diteliti oleh karena keinginan orang untuk memanfaatkan kemampuannya melawan tumor. Seperti juga IFN- α , β 1, kegunaan potensi anti-tumor dari IFN- γ dapat dihubungkan dengan kemampuannya mendorong aktivitas sel NK. Disimpulkan bahwa IFN- γ mempunyai potensi yang besar untuk mendorong aktivitas sel NK dalam memerangi sel-sel tumor. Namun sayangnya untuk mendukung kesimpulan tersebut sangat terbatas laporan yang mengungkapkan peran sel NK dalam imunitas anti-tumor. Dari percobaan binatang untuk mengungkapkan hubungan sistem imun dengan tumor, ternyata mencit "nude mouse" yang tidak memiliki kelenjar timus mempunyai angka kejadian tumor spontan tidak lebih rendah daripada mencit normal yang memiliki limfosit T dan sel NK. Disimpulkan bahwa "nude mouse" yang hanya memiliki sel NK tanpa sel T tidak lebih tahan terhadap timbulnya tumor spontan, sedang limfosit T merupakan penghasil IFN- γ . Dengan kata lain IFN- γ tidak begitu berarti dalam melawan tumor spontan.

Percobaan-percobaan klinik memberikan petunjuk bahwa IFN- γ diragukan kegunaannya untuk pengobatan tumor. Namun demikian orang kini mengalihkan penelitian pengobatan dengan IFN- γ ke arah penggunaan pengaruh immunosupresinya. Penelitian tersebut agaknya telah memberikan harapan kepada penderita arthritis, walaupun belum diketahui mekanisme kerjanya.

FAKTOR PERTUMBUHAN

Selain anggota keluarga sitokin yang telah dibahas, sebenarnya masih ada anggota keluarga lain yang dikelompokkan dalam Faktor pertumbuhan. Pada umumnya kelompok sitokin ini merupakan media-tor dalam peradangan. Pada Bab ini tidak dibahas secara rinci, namun hanya disebut jenisnya dalam Tabel 7.3.

Table 7.3 Faktor Pertumbuhan

Nama	Kepanjangan
TGF- β	Transfoming growth factor- β
PDGF	Platelet-derived growth factor
EGF	Epidermal Growth Factor
FGF	Fibroblast growth factor
KTGF	Keratocyte T cell growth factor
ENKGF	Epidermal NK cell growth factor

CONTOH LATIHAN SOAL

- Berikut ini 4 jenis monokin yang menyebabkan demam yaitu
 - IL-1, TNF, IFN- α dan IL-6**
 - IL-5, IL-6, IL-7, dan IL-4
 - IFN- α, β , NK, IL-2, TNF
 - Limfokin, Limfoid, IL-1, IL-6
 - TNF, IL-1, IL-4, IL-6
- Sel sasaran IL-1 yang mempunyai aktivitas kemotaktik dan aktivitas sitosidal melalui prostaglandin adalah
 - Fibroblas

- b. Osteoblas
 - c. **Monosit**
 - d. Kondrosit
 - e. Limfosit T
3. Salah satu mediator yang memiliki kemampuan menginduksi perdarahan karena nekrosis pada tumor dan penyakit parasit "cachectin" adalah
- a. Interferon
 - b. **TNF**
 - c. Monokin
 - d. Interleukin
 - e. Limfokin
4. Berikut ini yang bukan perbedaan TNF dan IL-1 dalam pengaturan mekanisme imun adalah
- a. TNF tidak banyak terlibat dalam pengaturan mekanisme imun
 - b. TNF mempunyai aktivitas perangsangan yang multipel terhadap limfosit T
 - c. TNF mempengaruhi peningkatan aktivitas limfosit B
 - d. TNF meningkatkan ekspresi antigen MHC kelas I pada fibroblas dan sel endotel
 - e. **TNF merangsang hepatosit dan limfosit B**
5. Berikut ini faktor-faktor yang mempunyai aktivitas biologik yang sesuai, kecuali..
- a. Aktivasi mitogenik (*Thymocyte mitogenic factor*)
 - b. Aktivasi timosit (*Thymocyte activating factor*)
 - c. Aktivasi membunuh (*Killer helper factor*)
 - d. Aktivasi stimulasi (*Thymocyte stimulating factor*)
 - e. **Aktivasi pertumbuhan (*Lymphocyte mitogenic factor*)**

DAFTAR PUSTAKA

1. Subowo, 2014, *Imunobiologi*, Penerbit Angkasa Bandung
2. Bratawidjaja, K.G., 2009. *Imunologi Dasar*, Edisi 8. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
3. Kresno, S.B., 2009 “*Imunologi Deagnosis dan Prosedur Laboratorium*”, Edisi Keempat, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
4. Pinchuk, G., 2008, *Theory and Problems Immunology*, Schaum’s Outline Series, Mc Graw-Hill, New York.
5. Bellavite P, A.Conforti, F.Pontarollo and Ortolani, 2006. *Immunology and Homeopathy; Cells of the immune system and inflammation Evid Based Complement Altern Med.*

BAB IX

HIPERSENSITIVITAS

DEFINISI REAKSI ALERGI (REAKSI HIPERSENSITIVITAS)

Reaksi Hipersensitivitas adalah reaksi-reaksi dari sistem kekebalan yang terjadi ketika jaringan tubuh yang normal mengalami cedera/terluka. Mekanisme dimana sistem kekebalan melindungi tubuh dan mekanisme dimana reaksi hipersensitivitas bisa melukai tubuh adalah sama. Karena itu reaksi alergi juga melibatkan antibodi, limfosit dan sel-sel lainnya yang merupakan komponen dalam system imun yang berfungsi sebagai pelindung yang normal pada sistem kekebalan. Reaksi ini terbagi menjadi empat kelas (tipe I – IV) berdasarkan mekanisme yang ikut serta dan lama waktu reaksi hipersensitif.

Tipe I hipersensitivitas sebagai reaksi segera atau anafilaksis sering berhubungan dengan alergi. Gejala dapat bervariasi dari ketidaknyamanan sampai kematian. Hipersensitivitas tipe I ditengahi oleh IgE yang dikeluarkan dari sel mast dan basofil. Hipersensitivitas tipe II muncul ketika antibodi melilit pada antigen sel pasien, menandai mereka untuk penghancuran. Hal ini juga disebut hipersensitivitas sitotoksik, dan ditengahi oleh antibodi IgG dan IgM. Kompleks imun (kesatuan antigen, protein komplemen dan antibodi IgG dan IgM) ditemukan pada berbagai jaringan yang menjalankan reaksi hipersensitivitas tipe III. hipersensitivitas tipe IV (juga diketahui sebagai selular) biasanya membutuhkan waktu antara dua dan tiga hari untuk berkembang. Reaksi tipe IV ikut serta dalam berbagai autoimun dan penyakit infeksi, tetapi juga dalam ikut serta dalam contact dermatitis. Reaksi tersebut ditengahi oleh sel T, monosit dan makrofag.

GEJALA ALERGI (HIPERSENSITIVITAS)

Gejala Reaksi alergi bisa bersifat ringan atau berat. Kebanyakan reaksi terdiri dari mata berair, mata terasa gatal dan kadang bersin. Pada reaksi yang esktrim bisa terjadi gangguan pernafasan, kelainan fungsi jantung dan tekanan darah yang sangat rendah, yang menyebabkan syok. Reaksi jenis ini disebut anafilaksis, yang bisa terjadi pada orang-

orang yang sangat sensitif, misalnya segera setelah makan makanan atau obat-obatan tertentu atau setelah disengat lebah, dengan segera menimbulkan gejala.

KLASIFIKASI REAKSI HIPERSENSITIVITAS

Klasifikasi menurut waktu timbulnya reaksi

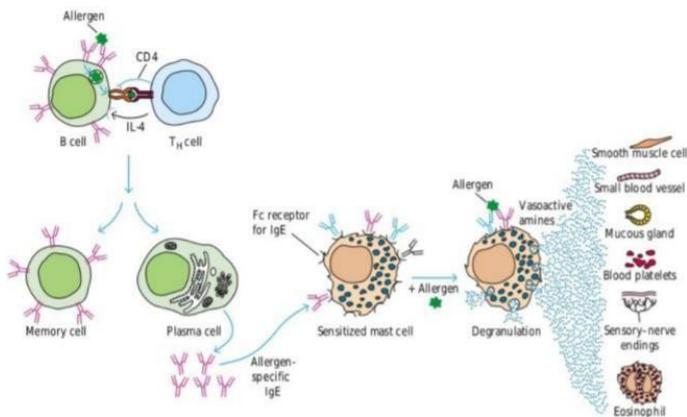
- a. Reaksi cepat
- b. Reaksi intermediet
- c. Reaksi lambat

TIPE-TIPE ALERGI (HIPERSENSITIVITAS)

Hipersensitivitas tipe I (Anafilaktik)

Merupakan respon jaringan yang terjadi karena adanya ikatan silang antara alergen dan IgE. Reaksi ini dapat disebut juga sebagai reaksi cepat, reaksi alergi, atau reaksi anafilaksis. Mekanisme umum dari reaksi ini adalah alergen berikatan silang dengan IgE. Sel mast dan basofil mengeluarkan amina vasoaktif dan mediator kimiawi lainnya. Timbul manifestasi berupa anafilaksis, urtikaria, asma bronkial atau dermatitis atopi.

Reaksi hipersensitivitas tipe I, atau tipe cepat ini ada yang membagi menjadi reaksi anafilaktik (tipe Ia) dan reaksi anafilaktoid (tipe Ib). Untuk terjadinya suatu reaksi selular yang berangkai pada reaksi tipe Ia diperlukan interaksi antara IgE spesifik yang berikatan dengan reseptor IgE pada sel mast atau basofil dengan alergen yang bersangkutan.



Ada dua bentuk yaitu :

- Lokal : terjadi disebabkan karena antigen masuk dapat melalui hirupan, penelanan, kontak yang bisa menyebabkan asma, diare, gatal.
- Sistemik : terjadi disebabkan karena antigen masuk dengan suntikan sehingga dapat menyebabkan shock anafilaktik. Pada tipe ini jenis antibodi yang dibentuk adalah IgE.

Reaksi yang timbul dapat segera yaitu antara 5 sampai 30 menit setelah kontak atau lebih lambat antara 2 sampai 8 jam setelah kontak yang terjadi oleh karena metabolisme dari granula pada sel mast. Mekanisme yang terjadi adalah sebagai berikut :

- Pada pemaparan pertama dengan antigen maka antigen, akan ditangkap oleh reseptor sel B yang menyebabkan sel B teraktivasi yaitu berproliferasi yang kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma. Sel plasma ini akan membentuk antibodi jenis Ig E yang selanjutnya akan ditangkap oleh sel mast karena sel mast mempunyai reseptor terhadap Ig E pada bagian Fc nya.
- Pada pemaparan kedua dengan antigen maka antigen akan ditangkap oleh antibody IgE pada bagian F ab di permukaan sel mast sehingga terjadi ikatan silang antara 1 antigen dan 2 antibodi yang menyebabkan enzim fosfolipase A2 teraktivasi. Aktivasi enzim fosfolipase A2 akan menyebabkan dinding sel tidak stabil dan mengeluarkan isi granulanya yang merupakan mediator yang menimbulkan anafilaktik.

Mediator-mediator tersebut terdiri dari :

Mediator Utama :

1. Adenosin yang berfungsi untuk meningkatkan pengeluaran mediator sel mast
2. Histamin yang berfungsi untuk kontraksi otot polos bronchial, intestine dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.
3. Faktor Kemotaktik yang terdiri dari Eosinofil khemotaktik faktor yang akan menarik eosinofil dan Netrofil khemotaktik factor yang akan menarik netrofil.
4. Protease yang berfungsi untuk aktivasi komplemen Proteoglikan yang berfungsi sebagai antikoagulan

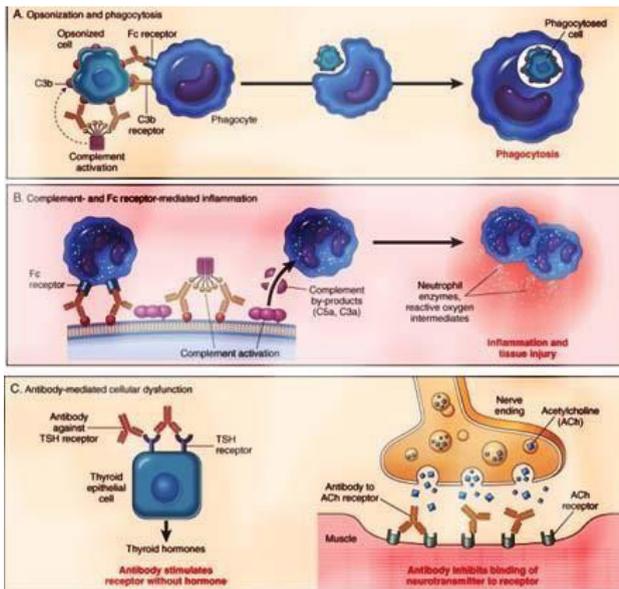
Mediator sekunder :

1. Asam arahidonat terdiri dari Leukotriene yang menyebabkan kontraksi bronchiale dan Prostaglandin yang menyebabkan asma bronchiale.
2. Platelet activating factor menyebabkan reaksi fase lambat
3. Inti akan mengeluarkan sitokin

Mediator-mediator tersebut diatas menyebabkan timbulnya inflamasi, sesak nafas dan hipersekresi.

Hipersensitivitas tipe II (Sitotoksik)

Terjadi karena dibentuknya IgG dan IgM terhadap antigen yang merupakan bagian dari sel pejamu. Reaksi ini dapat disebut juga sebagai reaksi sitotoksik atau reaksi sitolitik. Reaksi ini terdiri dari 3 jenis mekanisme, yaitu reaksi yang bergantung pada komplemen, reaksi yang bergantung pada ADCC dan disfungsi sel yang diperantarai oleh antibodi. Mekanisme singkat dari reaksi tipe II ini sebagai berikut : IgG dan IgM berikatan dengan antigen di permukaan sel. Fagositosis sel target atau lisis sel target oleh komplemen, ADCC dan atau antibody. Pengeluaran mediator kimiawi. Timbul manifestasi berupa anemia hemolitik autoimun, eritroblastosis fetalis, sindrom Good Pasture, atau pemvigus vulgaris.



Ada 3 mekanisme :

1. Complement Dependent Reaksi $\rightarrow Ag + Ab + C \rightarrow$ Lisis antigen yang dilakukan oleh C89 aktif melalui membrane attack complex Fagosit oleh makrofag karena makrofag mempunyai reseptor terhadap komplemen C3b \rightarrow - Reaksi transfusi - Erythroblastosis foetalis - Auto Imun Anemia Hemolitik - Reaksi obat
2. ADCC (Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity) $\rightarrow Ag + Ab$ NK sel - NF Monosit Netrofil Eosinofil - NF Sel supaya difagosit harus di coat / di opsonisasi dulu oleh antibodi \rightarrow Parasit, Tumor, Graft Rejection
3. Anti Receptor Antibodi: Pada mekanisme ini terbentuknya antibodi terhadap receptor, sehingga receptor tidak dapat berikatan dengan ligan nya. Pada miastenia gravis terbentuk antibody terhadap receptor asetil kolin sehingga receptor asetil kolin tidak dapat berikatan dengan asetil kolin dengan efek hambatan. Sedangkan pada Penyakit Graves terbentuk antibodi terhadap receptor thyroid stimulating hormone (TSH) sehingga receptor TSH tidak dapat berikatan dengan TSH dengan efek stimulasi.

Hipersensitivitas tipe III (Complex Immun Mediated)

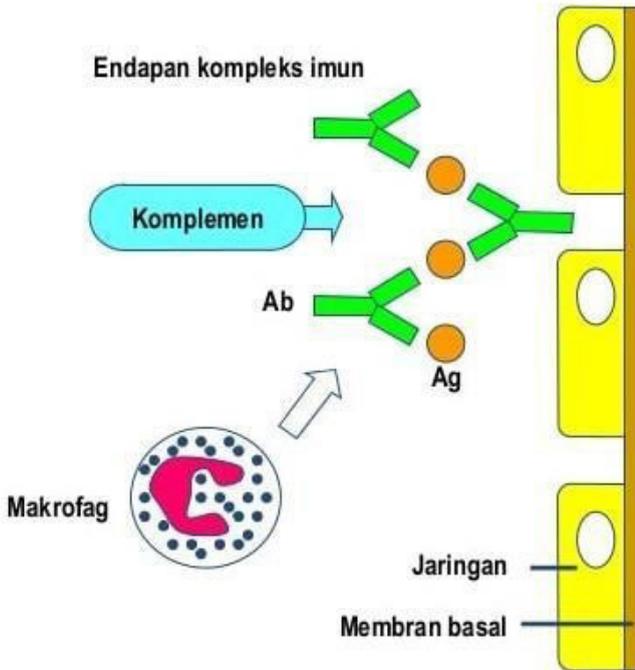
Terjadi karena pengendapan kompleks imun (antigen-antibodi) yang susah difagosit sehingga akan mengaktivasi komplemen dan mengakumulasi leukosit polimorfonuklear di jaringan. Reaksi ini juga dapat disebut reaksi yang diperantarai kompleks imun. Reaksi ini terdiri dari 2 bentuk reaksi, yaitu : reaksi Kompleks Imun Sistemik (Serum Sickness) dan reaksi Sistem Imun Lokal (Arthus).

Mekanisme reaksi ini secara umum sebagai berikut :
Terbentuknya kompleks antigen-antibodi yang sulit difagosit.
Mengaktifkan komplemen. Menarik perhatian Neutrofil. Pelepasan enzim lisosom. Pengeluaran mediator kimiawi. Timbul manifestasi berupa reaksi Arthus, serum sickness, LES, AR, glomerulonefritis, dan pneumonitis.

Bentuk reaksi dari Hipersensitivitas tipe III terdiri dari:

1. Reaksi lokal atau fenomena arthus.
2. Reaksi Tipe III sistemik – serum sickness.

Tipe III



Pada penyakit ini terdapat 3 tahap yaitu:

1. Pembentukan kompleks imun.
2. Pengendapan kompleks imun, yang ditentukan oleh :
 - Besar ukuran kompleks imun. Hal ini terjadi jika antibodi excess (kelebihan antibodi) maka kompleks imun yang terbentuk besar selanjutnya, akan difagosit oleh mono fagosit sistem. Tetapi jika antigen excess (kelebihan antigen) maka kompleks imun yang terbentuk kecil maka akan diendapkan oleh karena kurang afinitas terhadap sistem mono fagosit.
 - Muatan listrik kompleks imun
 - Afinitas antigen pada berbagai jaringan.
 - Faktor hemodinamik

3. Reaksi Radang

- Anafilaktik → Release Amino Vaso Aktif → Permeabilitas pembuluh darah meningkat
- Aktifasi Komplemen
- Kemotaktik → Release Enzyme Lisosomal → Nekrosis Agregasi Trombosit → Trombosis → Ischemia → Nekrosis → Demam, urtikaria, proteinuria, nyeri sendi, kelenjar getah bening membesar.

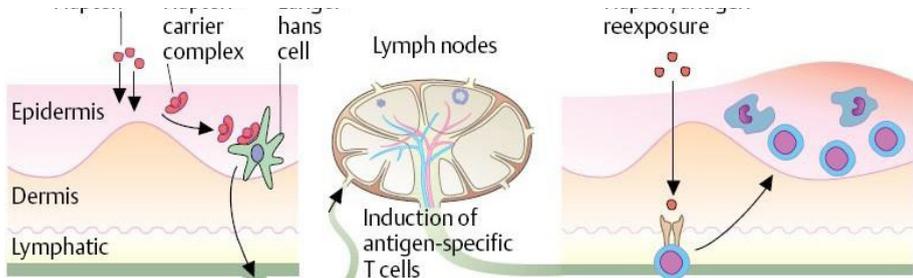
Hipersensitivitas tipe IV (T Cell Mediated)

Merupakan reaksi alergi yang dapat disebut juga reaksi imun seluler lambat karena diperantarai oleh sel T CD4+ dan CD8+. Reaksi ini dibedakan menjadi beberapa reaksi, seperti reaksi Tuberkulin, reaksi Inflamasi Granulosa, dan reaksi penolakan transplant.

Mekanisme reaksi ini secara umum sebagai berikut : Limfosit T tersensitasi. Pelepasan sitokin dan mediator lainnya atau sitotoksik yang diperantarai oleh sel T langsung. Timbul manifestasi berupa tuberkulosis, dermatitis kontak dan reaksi penolakan transplant.

Ciri-ciri Reaksi Hipersensitivitas tipe IV terdiri dari:

- Perlu rangsangan antigen
- Pada penderita yang peka reaksi terjadi pada pemaparan terhadap antigen yang khas misalnya reaksi tuberculin
- Masa inkubasi berlangsung selama 7 sampai 10 hari.
- Hipersensitivitas tipe lambat dapat dipindahkan melalui sel-sel jaringan limfoid, eksudat peritoneum dan limfosit darah.



Type IV: Delayed type hypersensitivity (DTH)

A. Types of hypersensitivity reactions

LATIHAN SOAL

1. Reaksi Hipersensitivitas yang merupakan reaksi alergi yang terjadi karena terpapar antigen spesifik yang dikenal sebagai alergen disebut dengan reaksi hipersensitivitas...
 - a. Reaksi Anafilaktik
 - b. Reaksi sitotoksik
 - c. Reaksi kompleks antigen antibodi
 - d. Reaksi hipersensitivitas tipe lambat
 - e. Reaksi Stimulatory hipersensitivity
2. Reaksi hipersensitivity yang bersifat sitotoksik yang melibatkan peran antibodi IgG dan IgM dimana antibodi yang terdapat pada serum berinteraksi dengan antigen yang berasal dari mikroba atau haptan adalah reaksi hipersensitivitas...
 - a. Reaksi Anafilaktik
 - b. Reaksi sitotoksik
 - c. Reaksi kompleks antigen antibody
 - d. Reaksi hipersensitivitas tipe lambat
 - e. Reaksi Stimulatory hipersensitivity
3. Reaksi hipersensitivity yang dimulai dengan adanya reaksi antara antibodi dan antigen pasangannya yang membentuk kompleks imun disebut reaksi hipersensitivitas...
 - a. Reaksi Anafilaktik
 - b. Reaksi sitotoksik
 - c. Reaksi kompleks antigen antibody
 - d. Reaksi hipersensitivitas tipe lambat
 - e. Reaksi Stimulatory hypersensitivity
4. Sel kelenjar tiroid yang menerima instruksi untuk melepaskan hormon tiroid karna terjadinya interaksi antara TSH dengan reseptor yang terdapat pada permukaan sel adalah contoh dari reaksi hipersensitivitas jenis
 - a. Reaksi Anafilaktik

- b. Reaksi sitotoksik
 - c. Reaksi kompleks antigen antibody
 - d. Reaksi hipersensitivitas tipe lambat
 - e. Reaksi Stimulatory hipersensitivity
5. reaksi hipersensitivitas anafilaktik terdapat dua dampak serius yaitu anafilaktik pada lokal dan anafilaktik sistemik, ciri dari anafilaktik lokal adalah...
- a. Batuk, mata berair, kematian
 - b. Batuk, mata berair, kulit memerah, pucat dan gatal
 - c. Batuk, mata berair, kulit memerah, dilatasi arteriol
 - d. Batuk, mata berair, kulit memerah, tekanan darah menurun
 - e. Batuk, mata berair, kulit memerah, kematian
6. reaksi ini terjadi karena dibentuknya IgG dan IgM terhadap antigen yang merupakan bagian dari sel penjamu menimbulkan manifestasi berupa
- a. anemia hemolitik autoimun dan eritroblastosis fetalis
 - b. pneumonia, glomerulonefritis, motion sickness
 - c. dermatitis kontak, tubercolosis,
 - d. asma, diare, alergi (gatal)
 - e. dermatitis kontak, reaksi arthus
7. Hipersensitivitas 4 juga disebut sebagai reaksi hipersensitivitas tipe lambat, karena reaksinya relatif lebih lama dibandingkan dengan tipe hipersensitivitas lain. Contoh hipersensitivitas tipe 4 adalah..
- a. Anemia hemolitik autoimun
 - b. Urtikaria
 - c. Dermatitis kontak
 - d. Rhinitis
 - e. Glomerulonefritis
8. Berikut ini yang bukan merupakan tahapan mekanisme reaksi dari hipersensitivitas tipe III (complex imun mediated) yaitu..

- a. Enzim lisosom disekresikan
 - b. Antigen- Antibodi berikatan membentuk kompleks yang sulit difagositosis
 - c. Mediator kimiawi dilepaskan
 - d. Timbul reaksi Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity
 - e. Timbul manifestasi berupa pneumonitis
9. Reaksi hipersensitivitas tipe kedua disebut juga reaksi hipersensitivitas sitotoksik, yaitu kondisi saat sel tubuh normal secara keliru dimusnahkan oleh sistem kekebalan tubuh sendiri. Penyakit yang diakibatkan karena reaksi hipersensitivitas tipe II adalah...
- a. Anemia hemolitik
 - b. Asma
 - c. Syok anafilaksis
 - d. Rhinitis alergi
 - e. Dermatitis kontak
10. Hipersensitivitas tipe II Terjadi karena dibentuknya IgG dan IgM terhadap antigen yang merupakan bagian dari sel penjamu. Reaksi ini dapat disebut juga sebagai reaksi sitotoksik atau reaksi sitolitik. Reaksi ini terdiri dari 3 jenis mekanisme. reaksi ini terjadi karena dibentuknya IgG dan IgM terhadap antigen yang merupakan bagian dari sel penjamu menimbulkan manifestasi berupa..
- a. anemia hemolitik autoimun dan eritroblastosisfetalis
 - b. pneumonia, glomerulonefritis, motion sickness
 - c. dermatitis kontak, tuberculosis,
 - d. asma, diare, alergi (gatal)
 - e. dermatitis kontak, reaksi arthus

DAFTAR PUSTAKA

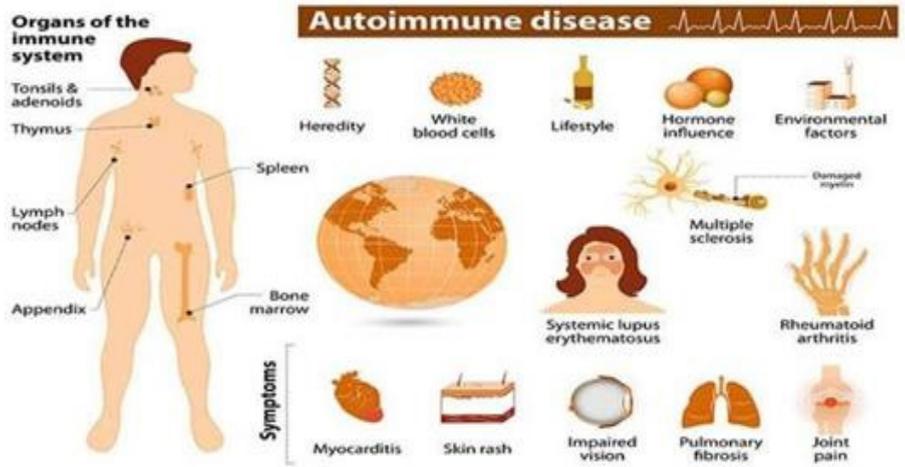
1. Hakim, A. (2016). Toleransi Immunologi dan Autoimunitas. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
2. Hasdianah, H., Dewi, P., Peristiwati, Y. & Imam, S., 2014. Immunologi. Yogyakarta: Nuha Medika.
3. Hikmah, N. and Dewanti, I. D. A. R. (2010) 'Seputar Reaksi Hipersensitivitas (Alergi)' Somatognatic (J.K.G Unej), 7(2), pp. 108-119.
4. Hikmah, Nuzulul & I Dewa, A.R.D.(2015). Seputar Reaksi Hipersensitivitas(Alergi).Jurnal K.G Unej,7(2),108-120.
5. Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. 2007. Buku Ajar Patologi. Cetakan 1. Jakarta : EGC
6. Maharani, E. A. & Noviar, G., 2018. Imunohematologi dan Bank Darah. Jakarta Selatan: Pusdik SDM Kesehatan.
7. Ningrum, S. 2016. Hipersensitivitas (Alergi). Semarang: Universitas Diponegoro Eprints.
8. Playfair, J. H. L., & Chain, B. M. 2012. Immunology at a Glance. London: John Willey & Sons.
9. Riwayati, 2015. Reaksi Hipersensitivitas atau Alergi. Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera, pp. 22-27.
10. Sastra, I.M.W.(2017).Hipersensitifitas:Proses Imun yang Menyebabkan Cedera Jaringan.Denpasar: Universitas Udayana.

BAB X AUTOIMUN

DEFINISI AUTOIMUN

Autoimun merupakan gangguan sistem kekebalan tubuh akibat gagalnya pertahanan kestabilan kondisi tubuh, sehingga sistem imun menyerang tubuh yang sehat dianggap sebagai benda asing yang harus dimusnahkan. Contoh penyakit Autoimun yang paling sering ditemukan diantaranya Artritis Reumatoid, Lupus Eritematosus Sistemik, Penyakit Seliak, Sindrom Sjorgen, Polomialgia Reumatika, Sklerosis Multipel, Spondilitis Ankilosa, Diabetes Tipe 1, Alopesia Areata, Radang Pembuluh Darah, Arteritis Temporalis dan lain sebagainya.

Normalnya, sistem kekebalan tubuh berfungsi untuk menjaga tubuh dari serangan organisme asing, seperti bakteri atau virus. Ketika terserang organisme asing, sistem kekebalan tubuh akan melepas protein yang disebut antibodi untuk melawan dan mencegah terjadinya penyakit.



ETIOLOGI AUTOIMUNITAS

1. Teori Tentang Terjadinya Autoimunitas Berubah-ubah

a. Teori forbidden clones menurut Jerne dan Burnett

Self antigen dalam sirkulasi yang sampai di sistem limfoid yang belum matang akan dikenal sebagai self dan selanjutnya tidak terjadi respons imun terhadapnya (proses self tolerance).

b. Rangsangan molekul poliklonal

Autoimunitas dapat terjadi oleh karena molekul poliklonal seperti virus Epstein-Bar (EBV) atau lipopolisakarida (LPS) dapat merangsang sel B secara langsung dan menimbulkan autoimunitas.

c. Kegagalan auroregulasi

Diketahui terdapat juga limfosit B yang self-reactive, namun kenyataannya penyakit autoimun merupakan lebih banyak kekecualian. Hal ini ditunjang teori immunoregulation yang mempertahankan homeostasis. Sehingga terdapat anggapan bahwa gagalnya sistem pengontrolan yang menimbulkan respons terhadap antigen sendiri.

d. Sequestered antigen

Sequestered antigen adalah antigen sendiri yang karena letak anatominya, tidak terpajan dengan sel B atau sel T dari sistem imun. Pada keadaan normal sequestered antigen dilindungi dan tidak ditemukan untuk dikenal sistem imun.

2. Peran Genetik pada Autoimunitas

Peran genetik pada penyakit autoimun melibatkan gen multiple. Namundemikian defek sejumlah gen tunggal dapat jugamenimbulkan autoimunitas. Studi keluarga atau kembar menunjukkan kontribusi genetik dalam semua penyakit autoimun dan autoimunitas sub klinis yang lebih sering ditemukan pada anggota keluarga.

3. Faktor Lingkungan yang Berperan pada Autoimunitas

a. Mikroba

Hubungan antara infeksi mikroba dapat berupa virus ataupun bakteri dengan autoimunitas disebabkan karena adanya kemiripan (mimicracy).

b. Hormon

Studi epidemiologi menemukan bahwa wanita lebih cenderung menderita penyakit autoimun dibanding pria. Selain itu, wanita pada umumnya memproduksi antibodi lebih banyak dibandingkan pria yang biasanya merupakan respons proinflamasi Th1.

c. Radiasi UV

Radiasi UV dapat menimbulkan modifikasi struktur radikal bebas self antigen yang meningkatkan imunogenitas.

d. Logam

Berbagai macam logam seperti Zn, Cu, Cr, Pb, Cd, Pt, perak dan silikon diduga dapat menimbulkan efek terhadap sistem imun, baik in vitro maupun in vivo dan kadang serupa autoimunitas.

JENIS-JENIS IMUNITAS

Imunitas terdiri atas 2 jenis yaitu:

1. Imunitas alamiah

Imunitas alamiah adalah mekanisme pertahanan tubuh yang timbul pertama kali terhadap infeksi. Respons imun ini dengan segera membunuh mikroba, menstimulasi imunitas adaptif, memberi sinyal yang penting untuk memulai respons limfosit B dan T terkait antigen spesifik. Komponen imunitas alamiah meliputi sel epitel, fagosit (neutrofil dan monosit), sel dendrit, sel mast, sel natural killer (NK), beberapa jenis limfosit, sistem komplemen, protein plasma, dan sitokin. Proteksi respons imun alamiah terhadap berbagai jenis mikroba meliputi pertahanan terhadap bakteri-intra dan ekstraselular, jamur, dan virus. Respons inflamasi akut terhadap bakteri ekstraselular dan jamur diperantarai oleh neutrofil, monosit, dan sistem komplemen. Pertahanan terhadap bakteri intraselular diperantarai oleh makrofag dan sitokin, sedangkan pertahanan terhadap virus diperantarai oleh interferon 1 dan sel NK.

2. Imunitas adaptif

Imunitas adaptif berkembang lebih lambat dibandingkan alamiah, memerlukan proliferasi dan diferensiasi limfosit untuk beradaptasi terhadap invasi mikroba, sehingga menghasilkan respons yang lebih efisien ketika menghadapi paparan mikroba yang sama. Terdapat dua

jenis imunitas adaptif yaitu humoral dan selular. Imunitas humoral diperantarai oleh antibodi yang diproduksi oleh sel limfosit B, dan berperan sebagai pertahanan terhadap mikroba ekstraselular. Sedangkan imunitas selular diperantarai oleh sel limfosit T, dan berperan sebagai pertahanan terhadap mikroba intraselular.

GEJALA PENYAKIT AUTOIMUN

Ada lebih dari 80 penyakit yang digolongkan penyakit autoimun dan beberapa di antaranya memiliki gejala awal yang sama, seperti:

- Kelelahan
- Pegal otot
- Ruam kulit
- Demam ringan
- Rambut rontok
- Sulit konsentrasi
- Kesemutan di tangan dan kaki

Meski menimbulkan beberapa gejala awal yang sama, masing-masing penyakit autoimun tetap memiliki gejala spesifik, seperti diabetes tipe 1 yang gejalanya berupa sering haus, lemas, dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas. Berikut ini adalah beberapa contoh penyakit autoimun dan gejalanya:

a. Lupus

Lupus dapat memengaruhi hampir semua organ tubuh dan menimbulkan beragam gejala, seperti demam, nyeri sendi dan otot, ruam kulit, kulit menjadi sensitif, sariawan, bengkak pada tungkai, sakit kepala, kejang, nyeri dada, sesak napas, pucat, dan perdarahan.

b. Penyakit Graves

Penyakit Graves dapat menimbulkan gejala berupa kehilangan berat badan tanpa alasan yang jelas, mata menonjol, rambut rontok, jantung berdebar, insomnia, dan gelisah.

c. Psoriasis

Penyakit ini dapat dikenali dengan kulit yang bersisik dan munculnya bercak merah pada kulit.

d. Multiple sclerosis

Gejala yang dapat ditimbulkan oleh multiple sclerosis meliputi nyeri, mati rasa pada salah satu bagian tubuh, gangguan penglihatan, otot kaku dan lemas, koordinasi tubuh berkurang, dan kelelahan.

e. Myasthenia gravis

Gejala yang dapat dialami akibat menderita myasthenia gravis adalah kelopak mata terkulai, pandangan kabur, lemah otot, kesulitan bernapas, dan kesulitan menelan.

f. Tiroiditis Hashimoto

Penyakit ini dapat menimbulkan gejala berupa berat badan naik tanpa sebab yang jelas, sensitif terhadap udara dingin, mati rasa di tangan dan kaki, kelelahan, rambut rontok, dan kesulitan berkonsentrasi.

g. Kolitis ulseratif dan Crohn's disease

Gejala yang dapat dialami jika menderita kedua penyakit ini adalah nyeri perut, diare, buang air besar berdarah, demam, dan berat badan turun tanpa sebab.

h. Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis dapat membuat penderitanya mengalami gejala berupa nyeri sendi, radang sendi, pembengkakan sendi, dan kesulitan bergerak.

i. Sindrom Guillain Barre

Penyakit ini menimbulkan gejala berupa lemas yang jika kondisinya semakin parah dapat berkembang menjadi kelumpuhan.

j. Vaskulitis

Vaskulitis dapat dikenali dengan gejala demam, penurunan berat badan tanpa alasan yang jelas, kelelahan, tidak nafsu makan, dan ruam kulit.

PENYEBAB

Penyebab penyakit autoimun belum diketahui secara pasti, tetapi beberapa faktor di bawah ini diketahui dapat meningkatkan risiko seseorang untuk menderita penyakit autoimun:

- Genetik
- Gender: Biasanya perempuan lebih sering dibanding laki-laki.
- Memiliki riwayat penyakit autoimun dalam keluarga
- Memiliki berat badan berlebih atau obesitas
- Merokok
- Menggunakan obat-obatan yang memengaruhi sistem kekebalan tubuh, seperti obat simvastatin atau antibiotik
- Terkena paparan bahan kimia atau cahaya matahari
- Menderita infeksi bakteri atau virus, misalnya infeksi virus Epstein Barr.

SPEKTRUM PENYAKIT AUTOIMUN

1. Spektrum sangat luas; organ spesifik → sistemik (non organ spesifik)
2. Organ spesifik: organ tunggal, respon langsung terhadap antigen di dalam organ tersebut.
3. Non organ spesifik: organ multiple, respon autoimun terhadap molekul yang tersebar di seluruh tubuh terutama molekul intraseluler.

TOLERANSI DIRI

1. Autoimunitas dan toleransi diri

Untuk menghindari penyakit autoimun, pembentukan sel T dan B yang autoreaktif harus dicegah melalui eliminasi/down regulation. Sel T (CD4) berperan penting

2. Toleransi timus

Perkembangan di timus berperan penting dalam eliminasi sel T yang dapat mengenali peptide protein diri (proses positive selection) → reseptor sel T yang gagal berikatan dengan molekul MHC di timus akan mati melalui apoptosis

3. Toleransi perifer

Kontrol lini kedua mengatur sel autoreaktif

4. Ignorance

Terjadi karena keberadaan antigen terasing di organ avaskuler seperti humor vitreus pada mata. Ag tersebut secara selektif tidak terlihat oleh sistem imun

5. Pemisahan sel T autoreaktif dengan autoantigen

6. Energi dan kostimulasi

7. Supresi → penghambatan populasi sel T yang dapat mengenali antigen yang sama (sel T supresor)

8. Toleransi sel B → bekerja pada sistem perifer

PEMBAGIAN PENYAKIT AUTOIMUN

1. Penyakit Autoimun Menurut Organ

a. Penyakit Autoimun Organ Spesifik

- Alat tubuh yang menjadi sasaran adalah kelenjar tiroid, kelenjar adrenal, lambung dan pankreas.
- Respon imun yang terjadi adalah terbentuknya antibodi terhadap jaringan alatnya sendiri.

b. Penyakit Autoimun Non-Organ Spesifik

- Terjadi karena dibentuknya antibodi terhadap autoantigen yang tersebar luas di dalam tubuh, seperti DNA.
- Pada penyakit autoimun nonorgan spesifik, sering juga dibentuk kompleks imun yang dapat diendapkan pada dinding pembuluh darah, kulit, sendi, dan ginjal, serta menimbulkan kerusakan pada organ tersebut.
- Tempat endapan kompleks imun di dalam ginjal bergantung pada ukuran kompleks yang ada di dalam sirkulasi

Perbedaan antara penyakit autoimun organ spesifik dengan yang non-organ spesifik

	Organ spesifik	Non organ spesifik
Antigen	Terdapat dalam alat Tubuh tertentu	Tersebar di seluruh tubuh
Kerusakan	Antigen dalam tubuh	Penimbunan kompleks terutamadalam ginjal, sendi, dan kulit
Tumpang tindih	Dengan antibody organ	Dengan antibody-non organ spesifikdan penyakit spesifik lainnya

1. Penyakit Autoimun Menurut Mekanisme

a. Penyakit Autoimun Melalui Antibodi

- Anemia hemolitik autoimun
- Miastenia gravis
- Tirotoksikosis

b. Penyakit Autoimun Melalui Kompleks Imun

- Lupus Eritematosus Sistemik (SLE)
- Rheumatoid Arthritis (RA)
- Penyakit autoimun melalui sel T → Hashimoto thyroiditis (HT)

FAKTOR-FAKTOR YANG BERPERAN AUTOIMUNITAS

1. Infeksi dan kemiripan molecular

Banyak infeksi menunjukkan hubungan dengan penyakit autoimun tertentu, beberapa bakteri memiliki epitope yang sama dengan sel sendiri. Respon imun yang timbul terhadap bakteri tersebut dapat bermula pada rangsangan terhadap sel T yang selanjutnya merangsang pula sel B untuk membentuk antibodo. Penyakit autoimun sering diawali dengan infeksi. Kerusakan tidak disebabkan oleh mikroba tetapi merupakan respons imun pejamu

2. Sequestered antigen

Di dalam keadaan normal, sequestered antigen (antigen yang karena letak anatominya, tidak terpajan dengan sistem imun) tidak ditemukan untuk dikenal dengan sistem imun.

3. Kegagalan autoregulasi

Pengawasan beberapa sel autoreaktif diduga bergantung pada sel Ts. Bila terjadi kegagalan sel Ts, maka sel Th dapat dirangsang sehingga menimbulkan autoimunitas. Penyakit autoimun baru terjadi bila reaksi autoimun menimbulkan kerusakan jaringan patologik.

4. Aktivasi sel B poliklonal

Autoimunitas dapat terjadi oleh karena aktivasi sel B poliklonal oleh bahan seperti virus atau LPS dan parasite malaria yang dapat merangsang sel B secara langsung dan menimbulkan autoimunitas.

5. Obat

Obat tertentu dapat memacu reaksi autoimun melalui mekanisme yang belum jelas. Trombositopenia dan anemia merupakan contoh umum dari penyakit autoimun yang dicetuskan obat.

6. Faktor Keturunan

Penyakit autoimun mempunyai persamaan genetic. Polimorfisme atau mutasi banyak gen yang berperan dalam aktivasi atau supresi limfosit nampaknya ikut berperan. Defisiensi komplemen akibat mutasi gen C2, C4, C5 dan C8 menimbulkan peningkatan resiko LES.

Heat Shock Protein (Hsp) adalah protein yang diproduksi sel pada saat sel tersebut berada dalam kondisi stres. Kemunculan Hsp bermakna positif bagi tubuh karena mereka memainkan peran penting dalam melindungi sel dari kerusakan. Semua sel hidup mampu memproduksi Hsp, baik sel manusia maupun sel patogen—sebagai salah satu bentuk mekanisme pertahanan. Hsp juga merupakan cara adaptasi makhluk hidup terhadap perubahan lingkungan hidupnya. Pada saat menginfeksi tubuh manusia, patogen juga akan memproduksi Hsp. Hsp yang diproduksi sel patogen akan dianggap sebagai benda asing (antigen) oleh sistem imun manusia, sehingga memicu respon imun yang kuat.

Untuk melawan Hsp patogen, sistem imun manusia akan memproduksi Hsp sebagai bentuk pertahanan. Dan ternyata, Hsp yang diproduksi manusia dan Hsp patogen sangatlah mirip. Walaupun demikian, reseptor limfosit pada sistem imunitas sel (sel-T) mampu mengenali mana Hsp manusia dan Hsp patogen. Akan tetapi, pada penderita penyakit autoimun, fungsi sensor tidak bekerja dengan baik sehingga gagal membedakan mana Hsp-nya sendiri dan mana Hsp lawan. Hal ini menyebabkan sistem imun manusia justru menyerang Hsp-nya sendiri.

PENYAKIT AUTOIMUN

Penyakit disebabkan oleh autoimun:

1. Lupus

Lupus dapat memengaruhi hampir semua organ tubuh dan menimbulkan beragam gejala, seperti demam, nyeri sendi dan otot, ruam kulit, kulit menjadi sensitif, sariawan, bengkak pada tungkai, sakit kepala, kejang, nyeri dada, sesak napas, pucat, dan perdarahan.

2. Penyakit Graves

Penyakit Graves dapat menimbulkan gejala berupa kehilangan berat badan tanpa alasan yang jelas, mata menonjol, rambut rontok, jantung berdebar, insomnia, dan gelisah

3. Psoriasis

Penyakit ini dapat dikenali dengan kulit yang bersisik dan munculnya bercak merah pada kulit.

4. Multiple sclerosis

Gejala yang dapat ditimbulkan oleh multiple sclerosis meliputi nyeri, mati rasa pada salah satu bagian tubuh, gangguan penglihatan, otot kaku dan lemas, koordinasi tubuh berkurang, dan kelelahan.

5. Myasthenia gravis

Gejala yang dapat dialami akibat menderita myasthenia gravis adalah kelopak mata terkulai, pandangan kabur, lemah otot, kesulitan bernapas, dan kesulitan menelan.

6. Tiroiditis Hashimoto

Penyakit ini dapat menimbulkan gejala berupa berat badan naik tanpa sebab yang jelas, sensitif terhadap udara dingin, mati rasa di tangan dan kaki, kelelahan, rambut rontok, dan kesulitan berkonsentrasi.

7. Kolitis ulseratif dan Crohn's disease

Gejala yang dapat dialami jika menderita kedua penyakit ini adalah nyeri perut, diare, buang air besar berdarah, demam, dan berat badan turun tanpa sebab.

8. Rheumatoid arthritis

Rheumatoid arthritis dapat membuat penderitanya mengalami gejala berupa nyeri sendi, radang sendi, pembengkakan sendi, dan kesulitan bergerak.

9. Sindrom Guillain Barre

Penyakit ini menimbulkan gejala berupa lemas yang jika kondisinya semakin parah dapat berkembang menjadi kelumpuhan.

10. Vaskulitis

Vaskulitis dapat dikenali dengan gejala demam, penurunan berat badan tanpa alasan yang jelas, kelelahan, tidak nafsu makan, dan ruam kulit.

11. Penyakit Anemia Hemolitik Autoimun

Penyakit ini menyerang sel darah merah, ditandai dengan gejala Anemia (berkurangnya jumlah sel darah merah) terjadi, menyebabkan kepenatan, kelemahan, dan sakit kepala ringan. Limpa mungkin membesar. Anemia bisa hebat dan bahkan fatal.

12. Penyakit Sindrom Goodpasture

Penyakit ini menyerang paru-paru dan ginjal, ditandai dengan Gejala, seperti pendeknya nafas, batuk darah, kepenatan, bengkak, dan gatal, mungkin berkembang. Prognosis baik jika pengobatan dilakukan sebelum kerusakan paru- paru atau ginjal hebat terjadi.

OBAT-OBATAN

Obat-obatan yang dapat diberikan untuk menangani penyakit autoimun meliputi:

- Obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), seperti ibuprofen atau aspirin, untuk mengatasi nyeri.
- Obat penekan sistem kekebalan tubuh, seperti kortikosteroid, untuk menghambat perkembangan penyakit dan memelihara fungsi organ tubuh.
- Obat anti-TNF, seperti infliximab, untuk mencegah peradangan akibat penyakit autoimun rheumatoid arthritis dan psoriasis.

PENCEGAHAN

Belum diketahui cara mencegah penyakit autoimun sepenuhnya. Namun, beberapa upaya di bawah ini bisa mengurangi risiko terjadinya penyakit autoimun:

- Berolahraga secara rutin.
- Tidak merokok.
- Menjaga berat badan tetap ideal.
- Menggunakan alat pelindung ketika bekerja, agar terhindar dari paparan bahan kimia.
- Menjaga kebersihan tubuh agar terhindar infeksi virus dan bakteri.

DIAGNOSIS PENYAKIT AUTOIMUN

Untuk mendiagnosis penyakit autoimun, dokter akan melakukan tanya jawab seputar gejala dan keluhan yang dialami pasien, riwayat kesehatan pasien, serta riwayat penyakit di dalam keluarga pasien. Selanjutnya, dokter akan melakukan pemeriksaan fisik secara menyeluruh. Tidak mudah bagi dokter untuk mendiagnosis penyakit autoimun. Meski setiap penyakit autoimun memiliki ciri khas, tetapi gejala yang muncul bisa sama. Oleh karena itu, dokter biasanya akan melakukan pemeriksaan penunjang berikut ini untuk memastikan diagnosis:

- Tes ANA (antinuclear antibody), untuk mengetahui aktivitas antibodi yang menyerang tubuh

- Tes autoantibodi, untuk mendeteksi karakteristik antibodi dalam tubuh
- Tes darah lengkap, untuk menghitung jumlah sel darah merah dan sel darah putih
- Tes C-Reactive protein, untuk mendeteksi peradangan dalam tubuh
- Tes sedimentasi eritrosit, untuk mengetahui tingkat keparahan peradangan yang terjadi di dalam tubuh

CONTOH LATIHAN SOAL

1. Berikut yang bukan mekanisme toleransi imun baik sentral maupun perifer adalah.....
 - a. Anergi
 - b. Delesi
 - c. Apoptosis
 - d. Adhesi
 - e. Penekanan aktivasi limfosit dan fungsi efektor oleh limfosit regulator
2. Ketidakmampuan respon imun terhadap antigen “eksogen” disebut...
 - a. Toleransi imunologik
 - b. Toleransi imunologik perolehan
 - c. Toleransi imunologik diri
 - d. Toleransi imunologik alami
 - e. Toleransi imunologik buatan
3. Mekanisme primer yang terjadi selama maturasi dalam organ limfoid primer seperti sumsum tulang dan kelenjar timus (timus untuk sel T dan sumsum tulang untuk sel merupakan mekanisme toleransi dari...
 - a. Toleransi perifer
 - b. Toleransi sekunder
 - c. Toleransi sentral
 - d. Toleransi eksternal
 - e. Toleransi internal
4. Antigen pada area yang terlokalisasi pada mata tidak ditemukan di timus untuk membuat toleransi, oleh karena itu ketika mata mengalami kecelakaan hingga antigen nya masuk ke peredaran darah maka antigen dihiraukan saja atau tidak dikenali oleh sistem imun dan tidak menimbulkan reaksi imunologis, hal ini disebut
 - a. Apoptosis

- b. Delesi
 - c. Ignorance
 - d. Anergis
 - e. Konstimulan
5. Berdasarkan tempat terjadinya toleransi imun dibagi menjadi dua yaitu..
- a. Toleransi perifer pada organ limfoid generative dan toleransi sentral pada organ limfoid perifer
 - b. Toleransi sentral pada organ limfoid generative dan toleransi perifer pada organ limfoid perifer
 - c. Toleransi sentral pada organ limfoid perifer dan toleransi perifer pada organ limfoid generative
 - d. Toleransi perifer pada organ limfoid primer dan toleransi sentral pada organ limfoid sekunder
 - e. Toleransi sentral pada organ limfoid sekunder dan toleransi perifer pada organ limfoid tersier
6. Ketidakmampuan dari sistem imunitas untuk memberikan respons (unresponsiveness) terhadap suatu antigen dikarenakan induksi dari antigen yang sama sebelumnya merupakan pengeritian dari ...
- a. Immunomodulator
 - b. Toleransi Immunologi
 - c. Reaksi antigen antibodi
 - d. Hipersensitivitas
 - e. Antoleransi imunologi
7. Mekanisme primer yang terjadi selama maturasi dalam organ limfosit primer seperti sumsum tulang belakang dan kelenjar timus (timus untuk sel T dan sumsum tulang untuk sel B). Merupakan mekanisme toleransi dari
- a. Toleransi sentral
 - b. Toleransi perifer
 - c. Toleransi sekunder

- d. Toleransi eksternal
 - e. Toleransi internal
8. Toleransi yang berperan sebagai backup untuk toleransi sentral yang masih meloloskan sel limfosit autoreaktif. cara sederhana. mekanisme toleransi dilakukan melalui penghancuran atau aktivasi limfosit self reactive. Merupakan mekanisme toleransi dari..
- a. Toleransi sentral
 - b. Toleransi perifer
 - c. Toleransi Sekunder
 - d. Toleransi Eksternal
 - e. Toleransi Internal
9. Kerusakan toleransi kekebalan tubuh dapat menyebabkan..
- a. Autoimunitas
 - b. Epilepsi
 - c. Alergi
 - d. Sakit kepala
 - e. Inflamasi
10. Berikut ini merupakan pernyataan yang benar mengenai peristiwa clonal exhaustion adalah..
- a. Peristiwa yang disebabkan oleh keberadaan antigen yang dependent terhadap sel T maupun yang bersifat independen.
 - b. Peristiwa ketika pertama kali sel B yang belum matang bertemu dengan suatu antigen dalam jumlah yang kecil.
 - c. Peristiwa yang terjadi jika terjadi paparan terhadap suatu antigen yang bersifat T-independent.
 - d. Peristiwa yang disebabkan oleh tidak adanya bantuan dari sel T untuk melawan antigen
 - e. Semua salah

DAFTAR PUSTAKA

1. Hakim, A. 2016. Toleransi Immunologi dan Autoimunitas. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
2. Khasanah, Y., 2019. Potensi Koekspressi Chimeric Antigen Receptor (Car) Dan Gen Foxp3 Pada Sel T Regulators Sebagai Modalitas Terapi Penatalaksanaan Autoimun. *Essence of Scientific Medical Journal*
3. Purwaningsih, E. Disfungsi Telomer Pada Penyakit Autoimun Telomere Dysfunction in Autoimmune Diseases. *Jurnal Kedokteran Yarsi* 21 (1): 041-049 (2013).
4. Roitt, I. M & P. J. Delves. 2001. *Roitt's Essential Immunology* 10th ed.
5. Santosa, D. 2011. Autoimunitas Sebagai Dasar Kelainan Pada Sistem Endokrin. Bandung: FK Universitas Islam Bandung
6. Saraswati, H. 2017. Modul Immunologi. Jakarta: Universitas Esa Unggul.
7. Sari, D. P. 2019. Penyakit Autoimun. Malang: Institut Teknologi Nasional Eprints
8. Suardana, I, B, K. 2017. Diktat Immunologi Dasar: Sistem Imun. Denpasar: Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana.

BAB XI

TOLERANSI IMUNOLOGI

DEFINISI

Toleransi Imunologi (Immunological Tolerance) adalah ketidakmampuan dari sistem imunitas untuk memberikan respons (unresponsiveness) terhadap suatu antigen dikarenakan induksi dari antigen yang sama sebelumnya. Sel limfosit yang berhadapan dengan antigen dapat menjadi aktif dan menghasilkan respons imun, ataupun dapat menjadi tidak aktif atau tereliminasi dan menghasilkan toleransi. Antigen yang menyebabkan toleransi disebut tolerogen (tolerogenic antigens). Toleransi terhadap antigen yang diproduksi tubuh (self- antigen) disebut sebagai self-tolerance.

Lymphocyte anergy (disebut clonal anergy) adalah kegagalan dari klon sel B ataupun sel T untuk bereaksi terhadap antigen dan menjadi representasi terhadap mekanisme untuk mempertahankan toleransi imunologi tubuh sendiri.

Sistem imun pada dasarnya dipegang oleh dua sel utama, yakni sel limfosit B (berperan dalam respons humoral) dan sel limfosit T (berperan dalam respons seluler). Ketidakmampuan kedua sel tersebut dalam memberikan respons terhadap antigen spesifiknya dikenal dengan istilah anergy.

Dasar dari mekanisme toleransi imunologi ditemukan sekitar tahun 1945 dimana, Owen melakukan observasi terhadap kembar sapi non-identik (dizygotic) yang saling berbagi sirkulasi plasental yang sama dan mengembangkan toleransi terhadap antigen dari sel darah satu sama lain. Fenomena ini kemudian diteliti lebih lanjut oleh Burnet dan Fenner. Mereka menduga bahwa suatu antigen yang mencapai sel limfoid, dimana perkembangan imunitasnya belum matang, akan menekan respons terhadap antigen yang sama saat paparan berikutnya dan hewan tersebut secara imunologi telah matang.

Percobaan lebih lanjut dilakukan oleh Medawar, Brent, dan Billingham menggunakan transplantasi kulit pada tikus. Medawar dan rekannya menemukan prinsip penting bahwa toleransi imunologi

dapat terjadi karena adanya induksi dari suatu antigen pada suatu masa perkembangan limfosit dan proses induksi tersebut dapat dilakukan secara buatan (artificial).

REGULASI OLEH ANTIGEN DAN ANTIBODI

1. Regulasi oleh Antigen

Antigen diperlukan untuk mengawali respon imun yang derajatnya dipengaruhi faktor genetic (gen MHC). Tidak semua suntikan antigen menimbulkan respons imun. Respon imun dipengaruhi jenis antigen, larut atau berupa partikel, dosis, waktu pemberian, sifat dan komposisi antigen (protein atau hidrat arang).

2. Regulasi oleh Antibodi

Pembentukan antibodi berakhir dalam pencegahan umpan balik. Antibodi dapat meningkatkan atau mencegah produksi immunoglobulin (IgG, umpan balik negative). Timbulnya antibodi IgM berakhir dalam penghentian produksinya dan mulainya sintesis IgG. Hal ini diduga terjadi oleh karena adanya kompetisi antigen dan reseptor untuk IgG pada permukaan sel B. demikian pula bila kadar antibodi meningkat, kadar antigen akan menurun.

TOLERANSI SENTRAL DAN PERIFER

Proses induksi toleransi (induced tolerance) ini kemudian dijelaskan dalam dua tipe, yakni:

1. Toleransi sentral (central tolerance)

Toleransi sentral dijelaskan sebagai toleransi yang timbul selama perkembangan dari sel limfosit, sementara toleransi peripheral dijelaskan sebagai toleransi yang timbul setelah sel limfosit meninggalkan organ perkembangan primer. Toleransi sentral (central tolerance) terjadi pada organ primer/sentral dari perkembangan sel limfosit, yakni thymus pada sel T dan sumsum tulang pada sel B.

Selama perkembangan sel B dan sel T di sumsum tulang dan thymus, kehadiran antigen yang terdapat pada organ tersebut umumnya hanya berupa antigen sendiri (self- antigen). Hal ini dikarenakan antigen asing dari lingkungan luar, tidak akan ditransport ke dalam timus, melainkan ditangkap dan ditransportasikan menuju organ limfoid perifer.

Paparan terhadap antigen sendiri dengan dosis tinggi akan memicu sel limfosit muda (immature) mengalami beberapa kemungkinan selama toleransi sentral, yakni sel tersebut akan apoptosis (disebut juga clonal deletion), beberapa sel B muda yang tidak mati akan mengalami perubahan pada reseptor mereka sehingga tidak mengenali antigen sendiri (proses ini disebut juga receptor editing), dan beberapa CD4+ akan berdeferensiasi menjadi sel T regulator (biasa disebut sel T suppressor) yang kemudian bermigrasi ke organ perifer dan mencegah respons terhadap antigen sendiri.

2. Toleransi perifer

Toleransi perifer terjadi saat limfosit dewasa yang mampu mengenal antigen sendiri akan kehilangan kemampuannya dalam memberikan respons (disebut anergy), turunnya viability sel, dan terinduksi memicu apoptosis. Sel B dapat menjadi toleransi terhadap suatu antigen melalui empat tahapan peristiwa, yaitu:

- Clonal abortion adalah peristiwa ketika pertama kali sel B yang belum matang bertemu dengan suatu antigen dalam jumlah yang kecil. Kondisi seperti ini diduga dapat memicu pembatalan pematangan sel B untuk memicu respons imun, hal tersebut mengakibatkan tidak terjadinya respons imun terhadap antigen tersebut.
- Peristiwa clonal exhaustion terjadi jika terjadi paparan terhadap suatu antigen yang bersifat T-independent dapat menyebabkan terjadinya clonal exhaustion. Hal tersebut mengakibatkan AFC dari sel B yang terbentuk berusia pendek dan akhirnya tidak lagi tersedia sel yang dapat merespons antigen.
- Peristiwa delesi fungsioanal disebabkan oleh keberadaan antigen yang dependent terhadap sel T maupun yang bersifat independen. Terjadinya delesi fungsional disebabkan oleh tidak adanya bantuan dari sel T untuk melawan antigen tersebut sehingga sel B tidak dapat merespons secara normal. Dosis antigen yang sangat besar dapat mengakibatkan terjadinya penghambatan pembentukan sel AFC sehingga antibodi tidak terbentuk.

Jalur toleransi pada sel T secara umum memiliki kemiripan dengan sel B. Terdapat tiga tahapan yaitu clonal abortion, functional deletion, dan suppression sel T.

- Clonal abortion adalah tahapan dimana sel T yang belum matang dapat dihambat proses pematangannya dengan cara yang mirip dengan sel B.
- Functional deletion terjadi saat sel T yang matang fungsinya dihambat oleh paparan terhadap antibodi.
- Sel T suppression bekerja dengan melepaskan materi penekan sel T sehingga dapat menghambat fungsi sel T yang telah matang untuk mengenali antigen. Sel T dan sel B memiliki karakteristik toleransi yang berbeda antar satu dengan yang lainnya. Perbedaan-perbedaan karakteristik tersebut meliputi waktu induksi, dosis antigen, keberadaan antigen, spesifisitas antigen, dan durasi antigen. Waktu induksi yang dimiliki oleh sel T berbeda dengan sel B dan bergantung pada jenis antigennya.

Keberadaan suatu antigen juga dapat sangat memengaruhi toleransi yang terbentuk sehingga akan berpengaruh juga terhadap waktu lamanya paparan suatu antigen. Spesifisitas suatu antigen juga berpengaruh terhadap respons toleransi yang terbentuk.

Diketahui bahwa suatu toleransi terbentuk secara spesifik untuk epitope tertentu, bukan terhadap antigen tertentu. Hal tersebut dapat mengakibatkan timbulnya toleransi terhadap berbagai jenis antigen yang memiliki kesamaan determinan. Obat immunosupresif tidak dapat memproduksi toleransi antigen- spesifik jika obat tersebut berfungsi secara seimbang pada klon yang mudah dirangsang. Beberapa obat immunosupresif dapat berfungsi secara spesifik terhadap derivat limfosit, contohnya cyclosporin A mempengaruhi hanya sel T.

Obat immunosupresif dapat membuat keadaan antigen-spesifik dengan melibatkan elemen antigen spesifik pada tolerizing regimen, yaitu saat obat berfungsi sebagai kofaktor dalam tolerogenesis. Obat immunosupresif dapat bekerja dengan salah satu dari dua cara berikut:

- Pertama, dengan merendahkan level dimulainya induksi toleransi.
- Kedua, dengan memblok sekuen yang berdiferensiasi pada sel yang dipicu oleh antigen.

PERBEDAAN KARAKTERISTIK TOLERANSI SEL B DAN SEL T

Sel T dan sel B memiliki karakteristik toleransi yang berbeda antar satu dengan yang lainnya. Perbedaan-perbedaan karakteristik tersebut meliputi waktu induksi, dosis antigen, keberadaan antigen, spesifisitas antigen, dan durasi antigen.

- Waktu Induksi

Waktu induksi yang dimiliki oleh sel T berbeda dengan sel B dan bergantung pada jenis antigennya. Pada antigen dependent sel T, sel T dapat terinduksi dengan cepat sedangkan sel B terinduksi dalam waktu yang lebih lama, yaitu sekitar empat hari. Sedangkan pada antigen yang independent terhadap sel T, antigen tersebut lebih cepat menginduksi toleransi pada sel B.

- Dosis Antigen

Dosis antigen yang diperlukan untuk menginduksi toleransi sel B perlu lebih banyak dibandingkan jumlah antigen yang diperlukan untuk menginduksi toleransi sel T. Diperkirakan perlu antigen sejumlah 100-1000 kali lebih banyak untuk menginduksi sel B dibandingkan jumlah antigen yang diperlukan untuk menginduksi sel T.

- Keberadaan Antigen

Keberadaan suatu antigen juga dapat sangat memengaruhi toleransi yang terbentuk sehingga akan berpengaruh terhadap waktu lamanya paparan suatu antigen.

- Spesifisitas

Spesifisitas suatu antigen dapat memengaruhi respons toleransi yang terbentuk. Diketahui bahwa suatu toleransi terbentuk secara spesifik untuk epitope tertentu, bukan terhadap antigen tertentu. Hal tersebut dapat mengakibatkan timbulnya toleransi terhadap berbagai jenis antigen yang memiliki kesamaan determinan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Burmester, G.R., and A. Pezzutto,(2003), Color Atlas of Immunology, Georg Thieme Verlag, Germany.
2. Subowo (2014), "Imunobiologi", Penerbit Angkasa Bandung
3. Bratawidjaja, K.G., 2009. Imunologi Dasar, Edisi 8. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
4. Bellavite P, A.Conforti, F.Pontarollo and Ortolani, 2006. Immunology and Homeopathy; Cells of the immune system and inflammation Evid Based Complement Altern Med 2006; 3: 13–24
5. Kresno, S.B., (2009) "Imunologi Deagnosis dan Prosedur Laboratorium", Edisi Keempat, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.

BAB XII

DEFISIENSI IMUN

Defisiensi imun adalah kondisi dimana salah satu atau beberapa komponen respon imun mengalami penurunan jumlah dan fungsinya. Karena hal ini berkaitan dengan proses kekebalan tubuh dalam menghadapi penyakit, maka imunodefisiensi dapat menyebabkan kita mudah sekali menjadi sakit.

Defisiensi imun terjadi akibat kegagalan sayi atau lebih komponen sistem imun. Defisiensi imun primer ditemukan pada waktu lahir ; sekunder atau didapat timbul kafena berbagai sebab setelah lahir. Penyakit defisiensi imun disertai oleh peningkatan kerentanan terhadap infeksi yang sifatnya tergantung dari komponen yang defek. Penyakit defisiensi imun ditimbulkan defek kongenital atau didapat dari limfosit, fagosit, dan mediator imunitas non spesifik dan spesifik.

DEFISIENSI IMUN NON SPESIFIK

a. Defisiensi komplemen

Defisiensi komponen atau fungsi komplemen berhubungan dengan peningkatan insidens infeksi dan penyakit autoimun seperti LES. Komponen komplemen diperlukan untuk membunuh kuman, opsonisasi, kemotaksis, pencegahan penyakit autoimun dan eliminasi kompleks antigen antibodi. Defisiensi komplemen dapat menimbulkan berbagai akibat seperti infeksi bakteri yang rekuren dan peningkatan sensitivitas terhadap penyakit autoimun. Kebanyakan defisiensi komplemen adalah herediter.

Defisiensi Imun	
Defisiensi sel B	Defisiensi sel T
Infeksi bakterial rekuren	Infeksi virus, jamur dan protozoa berat
Agamaglobulinemia Bruton (gangguan perkembangan sel B)	Sindrom bare lymphocyte (tidak ada MHC-II)
Variasi umum - hipogamaglobulinemia (gangguan diferensiasi sel plasma)	Sindrom Omenn (gangguan pengaturan ulang gen TCR)
Sindroma hiper-IgM (gangguan pengalihan kelas)	Sindrom DiGeorge (aplasia timus)
Defisiensi sel fagosit	Defisiensi komplemen
Infeksi bakteri rekuren	Infeksi bakteri rekuren (gangguan klirens kompleks imun)
Penyakit granulomatos kronik (tidak ada respiratory burst)	Defisiensi C1, C2 atau C4 (gangguan klirens kompleks imun)
Defisiensi adhesi leukosit (tidak ada ekstravasasi PMN ke jaringan)	Defisiensi C3 atau C5 (hambatan jalur alternatif dan klasik)
Sindrom Chediak-Higashi (gangguan fungsi mikrotubulus dan fusi fagosom/lisosom yang berhubungan)	C6, C7, C8 atau C9 (gangguan pembentukan dan fungsi MAC)

Gambar 11.1. Defisiensi imun primer

Konsekuensi defisiensi komplemen tergantung dari komponen yang kurang. Defisiensi C2 tidak begitu berbahaya. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh karena mekanisme jalur alternatif tidak terganggu. Defisiensi C3 biasanya menimbulkan infeksi rekuren bakteri piogenik dan negatif-Gram yang mungkin disebabkan oleh karena tidak adanya faktor kemositotaktik, opsonisasi dan aktivitas bakterisidal.

1. Defisiensi komplemen kongenital

Defisiensi komplemen biasanya menimbulkan infeksi yang berulang atau penyakit kompleks imun seperti LES dan glomerulonefritis.

- **Defisiensi inhibitor esterase C1**

Defisiensi C1 INH berhubungan dengan angioedem herediter, penyakit yang ditandai dengan edem lokal sementara tetapi seringkali. Defek tersebut menimbulkan aktivitas C1 yang tidak dapat dikontrol dan produksi kinin yang meningkatkan permeabilitas kapilar. C2a dan C4a juga dilepas yang merangsang sel mast melepas histamin di daerah dekat trauma yang berperan pada edem lokal. Kulit, saluran cerna dan napas dapat terkena dan menimbulkan edem laring yang fatal.

- **Defisiensi C2 dan C4**

Defisiensi C2 dan C4 dapat menimbulkan penyakit serupa LES, mungkin disebabkan kegagalan eliminasi kompleks imun yang komplemen dependen.

- **Defisiensi C3**

Defisiensi C3 dapat menimbulkan rekasi berat yang fatal terutama

yang berhubungan dengan infeksi mikroba piogenik seperti streptokok dan stafilokok. Tidak adanya C3 berarti fragmen kemotaktik C5 tidak diproduksi. Kompleks antigen-antibodi-C3b tidak diendapkan dimembran dan terjadi gangguan opsonisasi.

- **Defisiensi C5**

Defisiensi C5 menimbulkan kerentanan terhadap infeksi bakteri yang berhubungan dengan gangguan kemotaksis.

- **Defisiensi C6, C7 dan C8**

Defisiensi C6, C7 dan C8 meningkatkan kerentanan terhadap septikemi meningokok dan gonokok. Lisis melalui jalur komplemen merupakan mekanisme kontrol utama dalam imunitas terhadap neseria. Penderita dengan defisiensi protein tersebut menunjukkan derajat infeksi neseria, sepsis, atritis yang lebih berat dan peningkatan DIC.

2. Defisiensi komplemen fisiologik

Defisiensi komplemen fisiologik hanya ditemukan pada neonatus yang disebabkan kadar C3, C5 dan faktor B yang masih rendah.

3. Defisiensi komplemen didapat

Defisiensi komplemen didapat disebabkan oleh depresi sintesis, misalnya pada sirosis hati dan malnutrisi protein/kalori. Pada anemia sel sabit ditemukan gangguan aktivasi komplemen yang meningkatkan resiko infeksi salmonela dan pneumokok.

- **Defisiensi Cl_{q,r,s}**

Defisiensi Cl_{q,r,s} terjadi bersamaan dengan penyakit autoimun, terutama pada penderita LES. Penderita ini sangat rentan terhadap infeksi bakteri. Penyakit yang berhubungan dengan defisiensi C1 adalah edem angioneuritik hereditas. Penderita tersebut tidak memiliki inhibitor esterase C1. Akibatnya ialah efek C1 terhadap C4 atau C2 berjalan terus yang dapat mengaktifkan berbagai bahan seperti plasmin dan peptida yang vasoaktif. Hal ini menimbulkan edem lokal dalam berbagai alat tubuh yang dapat fatal bila terjadi dalam larings. Danazol dan oksimetolon memacu sintesis inhibitor esterase C1 pada penderita dengan edem angioneurotik.

- **Defisiensi C4**

Defisiensi C4 ditemukan pada beberapa penderita LES.

- **Defisiensi C2**

Defisiensi C2 merupakan defisiensi komplemen yang paling sering terjadi. Defisiensi tersebut tidak menunjukkan gejala seperti telah dijelaskan terlebih dahulu dan terdapat pada penderita LES.

- **Defisiensi C3**

Penderita dengan defisiensi C3 menunjukkan infeksi bakteri rekuren. Pada beberapa penderita disertai dengan glomerulonefritis kronik.

- **Defisiensi C5-C8**

Penderita dengan defisiensi C5 sampai C8 menunjukkan kerentanan yang meningkatkan terhadap infeksi terutama neseria.

- **Defisiensi C9**

Defisiensi C9 sangat jarang ditemukan. Anehnya penderita tersebut tidak menunjukkan tanda infeksi rekuren, mungkin karena lisis masih dapat terjadi atas pengaruh C8 tanpa C9 meskipun terjadi secara perlahan.

b. Defisiensi interferon dan lisozim

1. Defisiensi interferon kongenital

Defisiensi interferon kongenital dapat menimbulkan infeksi mononukleosis yang fatal.

2. Defisiensi interferon dan lisozim didapat

Defisiensi interferon dan lisozim dapat ditemukan pada malnutrisi protein/kalori.

c. Defisiensi sel NK

1. Defisiensi kongenital

Defisiensi sel NK kongenital telah ditemukan pada penderita dengan osteopetrosis (defek osteoklas dan monosit). Kadar IgG, IgA dan kekerapan autoantibodi biasanya meningkat.

2. Defisiensi didapat

Defisiensi sel NK yang didapat terjadi akibat immunosupresi atau radiasi.

d. Defisiensi sistem fagosit

Fagosit dapat menghancurkan mikroorganisme dengan atau tanpa bantuan komplemen. Defisiensi fagosit sering disertai dengan infeksi berulang. Kerentanan terhadap infeksi piogenik berhubungan langsung dengan jumlah neutrofil yang menurun. Risiko infeksi meningkat bila jumlah fagosit turun sampai di bawah 500/mm³. Meskipun defek terutama mengenai fagosit, defisiensi fagosit juga terjadi pada PMN.

1. Defisiensi kuantitatif

Neutropenia atau granulositopenia dapat disebabkan oleh penurunan produksi atau peningkatan destruksi. Penurunan produksi depresan sumsum tulang (kemoterapi neutrofil dapat disebabkan oleh pemberian pada kanker), leukemia, kondisi genetik yang menimbulkan defek dalam perkembangan semua sel progenitor dalam sumsum tulang termasuk prekursor mieloid (disgenesis retikular). Peningkatan destruksi neutrofil dapat merupakan fenomena autoimun akibat pemberian obat tertentu (kuinidin, oksasilin). Hipersplenisme dengan ciri destruksi fungsi limpa yang berlebihan dapat menimbulkan defisiensi elemen darah perifer. Asplenia (kongenital), tindakan bedah atau destruksi keganasan atau anemia sel sabit dapat meningkatkan risiko infeksi terutama sepsis oleh Streptokok pneumoniae dan enterobakteria.

2. Defisiensi kualitatif

Defisiensi kualitatif dapat mengenai fungsi fagosit seperti kemotaksis, menelan/ memakan dan membunuh mikroba intraselular.

- ***Chronic Granulomatous Disease***

CGD adalah infeksi rekuren berbagai. Defisiensi mieloperoksidase mikroba, baik negatif-Gram (*Escherichia*, *Serratia*, *Klebsiella*) maupun positif Gram (*Stafilokok*). CGD biasanya merupakan penyakit X-linked resesif yang terjadi pada usia 2 tahun pertama. Pada CGD ditemukan defek neutrofil dan ketidakmampuan

membentuk peroksid hidrogen atau metabolit oksigen toksik lainnya.

- **Sindrom Job**

Sindrom Job berupa pilek yang berulang (tidak terjadi inflamasi normal), abses stafilokok, eksim kronis dan otitis media. Kemampuan neutrofil untuk menelan-memakan tidak menunjukkan kelainan, tetapi kemotaksis terganggu. Kadar IgE serum sangat tinggi dan dapat ditemukan eosinofilia.

- **Sindrom leukosit malas (lazy leucocytte)**

Sindrom leukosit malas berupa kerentanan terhadap infeksi mikroba yang berat. Jumlah neutrofil menurun, respons kemotaksis (asal nama sindrom) dan respons inflamasi terganggu.

DEFISIENSI IMUN SPESIFIK

Gangguan dalam sistem imun spesifik dapat terjadi kongenital, fisiologik dan didapat.

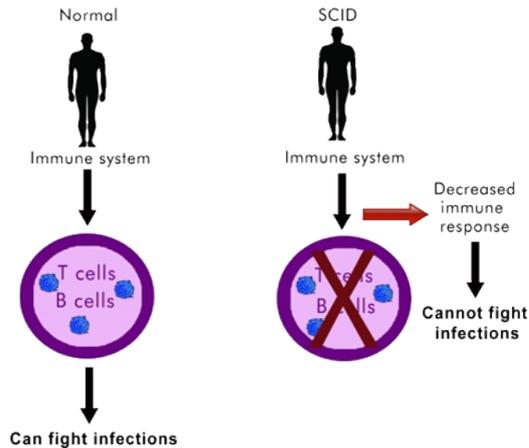
1. Defisiensi Kongenital atau primer

Defisiensi imun spesifik kongenital sangat jarang terjadi. Defisiensi sel B ditandai dengan infeksi rekuren oleh bakteri. Defisiensi sel T ditandai dengan infeksi virus, jamur dan protozoa yang rekuren. Defisiensi fagosit disertai oleh ketidakmampuan untuk memakan dan menghancurkan patogen, biasanya timbul dengan infeksi bakteri rekuren. Penyakit komplemen menunjukkan defek dalam jalur aktivasi klasik, alternatif dan atau lektin yang meningkatkan mekanisme pertahanan pejamu spesifik.

Imunodefisiensi pada sel limfosit T.

Salah satu contoh penyakit imunodefisiensi jenis ini adalah ***Severe Combined Immunodeficiency (SCID)***. Penyakit ini merupakan penyakit kelainan respon imun yang disebabkan kegagalan pembentukan limfosit T dan limfosit B. yang fungsional. Akibat kegagalan ini adalah penderitanya memiliki respon imun yang sangat lemah untuk melawan infeksi patogen. Sehingga hal ini dapat mengancam jiwa dari penderita SCID.

SEVERE COMBINED IMMUNODEFICIENCY (SCID)



Gambar 11.2. Severe Combined Immunodeficiency (SCID) adalah penyakit kelainan respon imun, dimana terjadi kegagalan pembentukan sel limfosit T dan B fungsional

Bentuk SCID bermacam-macam, tetapi yang paling sering ditemukan adalah X-linked SCID. Ini artinya bahwa kelainan respon ini terkait dengan kromosom X. Terjadi mutasi pada gen *IL12RG* pada kromosom X untuk jenis penyakit ini. Karena disebabkan oleh mutasi gen, maka pengobatan penyakit ini cukup terbatas. Terdapat terapi transplantasi sumsum tulang dari pendonor yang sesuai kepada penderita. Terapi jenis ini memperlihatkan kesuksesan pada beberapa kasus, terutama pada usia di bawah 1 tahun. Apakah kalian masih ingat kisah David Vetter sang *Bubble Boy*?

David Vetter merupakan penderita SCID yang sangat rentan terkena infeksi patogen yang dapat mengancam jiwanya. Vetter terpaksa hidup dalam sebuah balon steril yang melindunginya dari lingkungan luar yang dapat mengakibatkan penyakit. Untuk bisa menikmati lingkungan luar, Vetter harus menggunakan baju khusus yang dapat melindunginya dari infeksi patogen dan juga menggunakan oksigen bersih yang dipasok melalui selang khusus.



Gambar 11.3. David Vetter, merupakan salah seorang penderita SCID yang dikenal karena harus hidup di dalam balon steril selama hidupnya untuk menjaganya dari lingkungan tidak steril yang dapat mengancam jiwanya.

Vetter kemudian menerima transplantasi sumsum tulang dari saudarinya untuk pengobatan penyakitnya. Namun, beberapa bulan kemudian Vetter mengalami gejala Burkitt's lymphoma dan kemudian meninggal karena penyakit ini. Diketahui kemudian bahwa penyakit ini disebabkan adanya virus Epstein Barr yang terdapat dalam sumsum darah transplantasi. Virus ini dalam keadaan dorman dan sulit dideteksi pada masa itu.

Terapi lain yang juga bisa dilakukan untuk SCID adalah dengan terapi gen. Pada metode ini penderita akan menerima injeksi gen fungsional untuk pembentukan sel limfosit T dan B, menggantikan gen yang mengalami mutasi atau hilang. Salah satu cerita sukses terapi gen untuk pengobatan ini adalah terapi yang dilakukan pada pasien bernama Ashanti de Silva.



Gambar 11.4. Ashanti de Silva, penderita SCID yang menerima terapi gen untuk penyakitnya.

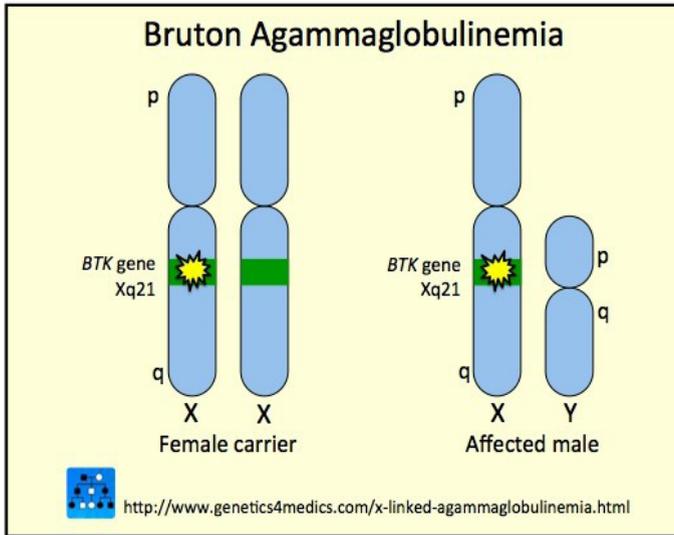
Ashanti menderita SCID dengan bentuk lain yaitu kekurangan gen pembentuk enzim ADA (Adenosine Deaminase), yang menyebabkan Ashanti sangat rentan terkena infeksi patogen. Bentuk SCID yang diderita Ashanti masih lebih ringan dibandingkan dengan David Vetter, tetapi tetap memerlukan pengobatan yang tepat untuk menyelamatkan jiwanya. Ashanti kemudian mendapat terapi gen, dengan memasukkan gen ADA ke dalam tubuhnya. Terapi ini sukses dan Ashanti dapat hidup normal selayaknya anak-anak hingga sekarang.

Imunodefisiensi pada Limfosit B.

Salah satu penyakit imunodefisiensi pada limfosit B adalah ***Agammaglobulinemia***. Penyakit ini merupakan bentuk dari kegagalan dari pembentukan antibodi. Kita tahu bahwa antibodi sebagai komponen dari respon imun spesifik sangat penting dalam melawan infeksi patogen. Sehingga, penyakit ini dapat menyebabkan penderitanya sangat lemah dalam melawan infeksi. Penderita penyakit ini dapat mengalami pneumonia, bronchitis, sinusitis, conjunctivitis, otitis dan lain-lain.

Kegagalan pembentukan antibodi ini disebabkan karena adanya mutasi gen *BTK* yang berperan dalam pembentukan antibodi. Gen ini juga terkait dengan kromosom X, dan penyakitnya disebut dengan nama

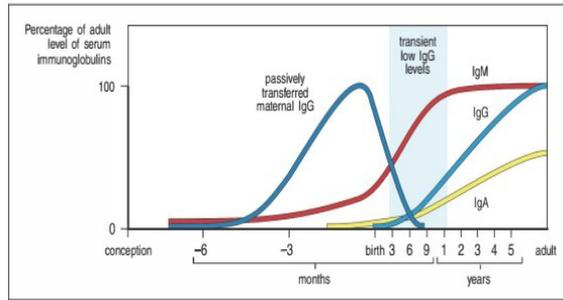
***X-linked agammaglobulinemia* atau *Bruton Agammaglobulinemia*.**



Gambar 11.5. Bruton Agammaglobulinemia disebabkan oleh mutasi pada gen *BTK* yang terdapat pada kromosom X.

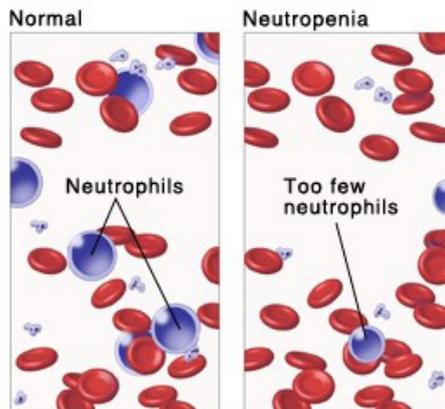
Penderita agammaglobulinemia mulai dapat diketahui pada usia-usia awal, ketika antibodi dari ibu telah berkurang dan seharusnya digantikan oleh antibodinya sendiri. Pada Gambar 6 diperlihatkan bahwa pada saat lahir, bayi masih membawa antibodi dari ibunya, namun mulai usia 3 bulan, antibodi ini akan digantikan oleh antibodi yang diproduksi oleh dirinya sendiri. Namun pada penderita agammaglobulinemia pembentukan antibodi baru ini sangat sedikit sehingga penderita tidak mampu untuk melawan infeksi patogen.

Pengobatan penyakit ini bisa dilakukan dengan pemberian imunoglobulin secara rutin kepada penderita. Setiap 2-4 minggu sekali penderita akan menerima injeksi imunoglobulin ke dalam tubuhnya. Hal ini untuk menjaga ketersediaan antibodi dalam tubuh penderita. Terapi lain yang berpotensi adalah dengan menggunakan sel punca, tetapi ini masih dalam bentuk penelitian.



Gambar 11.6. Proses penggantian antibodi pada individu sejak sebelum lahir hingga setelah kelahiran. Antibodi ibu pada bayi secara perlahan-lahan akan mulai digantikan oleh antibodi yang dihasilkan dari individu itu sendiri.

Salah satu bentuk imunodefisiensi lainnya adalah netropenia. Penyakit ini merupakan bentuk imunodefisiensi yang disebabkan karena kurangnya jumlah netrofil dalam tubuh. Kita ketahui bahwa netrofil adalah salah satu sel penyusun respon imun non spesifik/*innate*. Penyakit ini sering disebut dengan severe congenital neutropenia/ Kostmann syndrome yang disebabkan karena adanya mutasi pada gen yang berperan dalam pembentukan netrofil seperti gen ELANE. Penderita penyakit ini kemudian dapat menderita Hepatitis C, malaria, sepsis dan lain-lain.



Gambar 11.7. Netropenia merupakan penyakit berupa kekurangan jumlah sel-sel netrofil dalam darah

2. Defisiensi imun spesifik fisiologik

a. Kehamilan

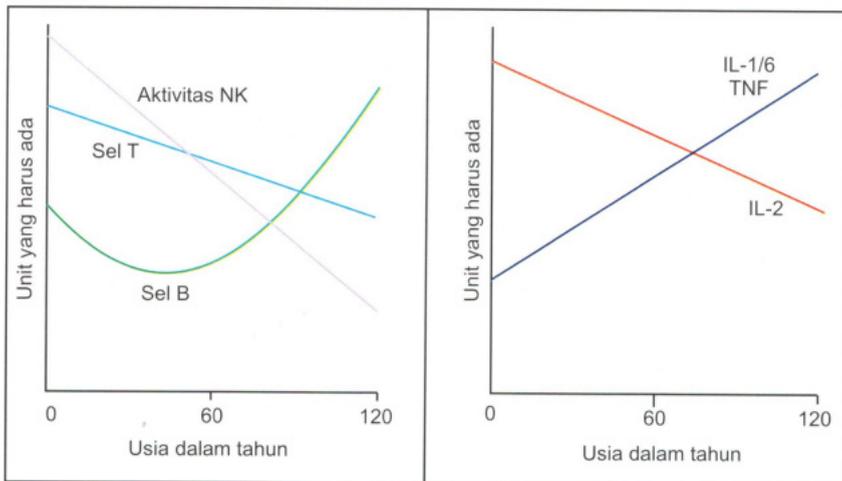
Defisiensi imun sclular dapat ditemukan pada kehamilan. Keadaan ini mungkin diperlukan untuk kelangsungan hidup fetus yang merupakan allograft dengan antigen paternal. Hal tersebut antara lain disebabkan karena terjadinya peningkatan aktivitas sel Ts atau efek supresif faktor humoral yang dibentuk trofoblast. Wanita hamil memproduksi Ig yang meningkat atas pengaruh estrogen. IgG diangkut melewati plasenta oleh reseptor Fc pada akhir hamil 10 minggu.

b. Usia tahun pertama

Sistem imun pada anak usia satu tahun pertama sampai usia 5 tahun masih belum matang. Meskipun neonatus menunjukkan jumlah sel T yang tinggi, semuanya berupa sel naif dan tidak memberikan respons yang adekuat terhadap antigen. Antibodi janin disintesis pada awal minggu ke 20, tetapi kadar IgG dewasa baru dicapai pada usia sekitar 5 tahun. Pada usia beberapa bulan pertama, bayi tergantung dari IgG ibu. Susu ibu juga merupakan sumber protcksi pada usia dini dan mencegah infeksi paru dan saluran cerna. Bayi yang mendapat minuman botol, 60x lebih berisiko untuk menderita pneumonia pada usia 3 bulan pertama. Bayi prematur lebih mudah mendapat infeksi oleh karena lebih sedikit menerima imunoglobulin ibu selama akhir-akhir kchamilan.

c. Usia lanjut

Golongan usia lanjut lebih sering mendapat infeksi dibanding usia muda. Hal ini disebabkan olch karena terjadi atrofi timus dengan fungsi yang menurun. Akibat involvusi timus, jumlah sel T naif dan kualitas respon sel T makin berkurang. Jumlah sel T memori meningkat tetapi semakin sulit untuk berkembang. Terutama sel CD8* dan sel Th1 sangat menurun, diduga oleh karena aktivitas apoptosis. Sitokin Th2, IL-6 meningkat sedang IL-2 menurun.



Gambar 11.8. Hubungan beberapa parameter imunologis dengan usia

Defisiensi selular sering disertai dengan meningkatnya kejadian kanker, kepekaan terhadap infeksi misalnya tuberkulosis, Herpes zoster, gangguan penyembuhan infeksi dan fenomena autoimun. Penyakit autoimun yang sering timbul pada usia lanjut disebabkan oleh penurunan aktivitas sel T. Pada usia 60 tahun, jaringan timus hampir seluruhnya diganti oleh lemak dan edukasi sel T dalam timus hampir hilang. Jadi pejamu tergantung dari persediaan sel T yang sudah diproduksi sebelumnya pada usia lebih muda. Juga dengan mengurangnya repertoire, kemampuan sel T pada usia lanjut untuk berkembang adalah terbatas. Hal itu akan merespons CMI. Pada usia lanjut, imunitas humoral juga menurun yang terlihat dari perubahan dalam kualitas respons antibodi yang mengenai:

- Spesifisitas antibodi dari autoantigen asing
- Isotipe antibodi dari IgG dan IgM
- Afinitas antibodi dari tinggi menjadi rendah

Hal tersebut disebabkan oleh menurunnya kemampuan sel T untuk menginduksi pematangan sel B. Di samping itu terjadi penurunan produksi sel B dalam sumsum tulang yang mengurangi kemajemukan sel B, namun sel B yang sudah tua masih menunjukkan respons terhadap mikroba seumur hidup.

Sintesis imunoglobulin meningkat dengan adanya pertumbuhan klon sel B dapat menimbulkan para-protein atau keganasan sel B. Proses tersebut dipacu oleh virus Epstein-Barr. Autoantibodi juga lebih sering ditemukan pada usia lanjut. Menurunnya respons imun akan menurunkan pula respons terhadap vaksinasi, sehingga risiko infeksi pada usia lanjut akan meningkat. Nutrisi buruk pada usia lanjut cenderung menimbulkan defisiensi imun sekunder yang ringan namun berarti.

3. Defisiensi imun didapat atau sekunder

Imunodefisiensi didapat atau sekunder sering ditemukan. Defisiensi tersebut asing mengenai fungsi fagosit dan limfosit yang dapat terjadi akibat infeksi HIV, malnutrisi, terapi sitotoksik dan lainnya. Defisiensi imun sekunder dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi oportunistik. Faktor-faktor yang dapat menimbulkan defisiensi sekunder :

a. Infeksi

Infeksi dapat menimbulkan defisiensi imun. Malaria dan rubella kongenital dapat berhubungan dengan defisiensi antibodi. Campak sudah diketahui berhubungan dengan defek imunitas selular yang menimbulkan reaktivasi tuberkulosis. Hal-hal tersebut dapat terjadi bersama pada penderita sakit berat. Campak dan virus lain dapat menginfeksi tubuh dan menginduksi supresi DTH sementara. Jumlah sel T dalam sirkulasi dan respons limfosit terhadap antigen dan mitogen menurun. Hal yang sama dapat terjadi setelah imunisasi dengan campak. Pada beberapa keadaan, infeksi virus dan bakteri dapat menekan sistem imun. Kehilangan imunitas selular terjadi pada penyakit campak, mononukleosis, lepra, tuberkulosis miliar dan onkosis, hepatitis virus, sifilis, parasit.

b. Obat, trauma, tindakan kateterisasi dan beda

Obat sering menimbulkan defisiensi imun sekunder. Tindakan kateterisasi dan bedah dapat menimbulkan imunokompromais. Antibiotik dapat menekan sistem imun. Obat sitotoksik, gentamisin, amikain, tobramisin dapat mengganggu kemotaksis neutrofil. Tetrasiklin dapat menekan imunitas selular. Kloramfenikol dapat menekan respons antibodi, sedangkan rifampisin dapat menekan

baik imunitas humoral maupun selular. Jumlah neutrofil yang berfungsi sebagai fagosit dapat menurun akibat pemakaian obat kemoterapi, analgesik, antihistamin, antitiroid, antikonvulsi, penenang dan antibiotik. Steroid dalam dosis tinggi dapat menekan fungsi sel T dan inflamasi. Penderita yang mendapat trauma (luka bakar atau tindakan bedah besar/ mayor) akan kurang mampu menghadapi patogen. Sebabnya tidak jelas, mungkin karena penglepasan faktor yang menekan respons imun.

c. Penyinaran

Penyinaran dosis tinggi menekan seluruh jaringan limfoid, sedang dosis rendah dapat menekan aktivitas sel Ts secara selektif.

d. Penyakit berat

Defisiensi imun didapat bisa terjadi akibat berbagai penyakit yang menyerang jaringan limfoid seperti penyakit Hodgkin, mieloma multipel, leukemia dan limfosarkoma. Uremia dapat menekan sistem imun dan menimbulkan defisiensi imun. Gagal ginjal dan diabetes menimbulkan defek fagosit sekunder yang mekanismenya belum jelas. Immunoglobulin juga dapat menghilang melalui usus pada diare.

e. Kehilangan imunoglobulin

Defisiensi imunoglobulin dapat terjadi karena tubuh kehilangan protein yang berlebihan seperti pada penyakit ginjal dan diare. Pada sindrom nefrotik terjadi kehilangan protein dan penurunan IgG dan IgA yang berarti, sedang IgM tetap normal. Pada diare (limfangiectasi intestinal, protein losing enteropathy) dan luka bakar terjadi kehilangan protein.

f. Agamaglobulinemia dengan timoma

Agamaglobulinemia dengan timoma disertai dengan menghilangnya sel B total dari sirkulasi. Eosinopenia atau aplasia sel darah merah dapat pula menyertai agamaglobulinemia. Berbagai faktor predisposisi yang dapat menimbulkan imunokompromais.

4. Acquired Immune Deficiency Syndrome

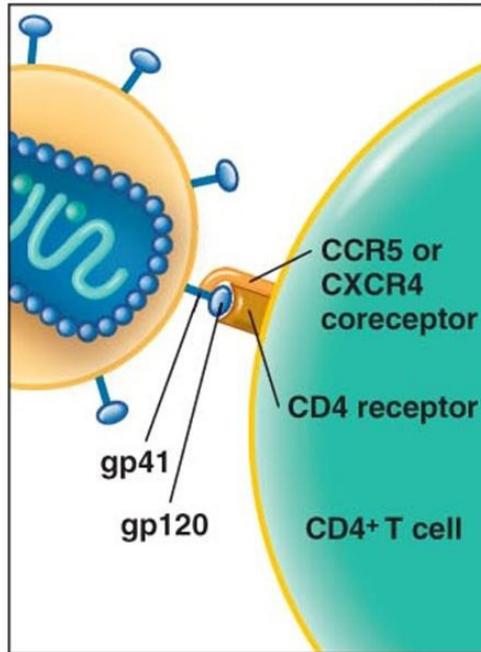
Beberapa jenis virus dapat mengganggu respons imun dengan menekan fungsi sistem imun atau dengan menginfeksi sel sistem

imun. Contoh fenomena yang baik adalah AIDS. AIDS adalah penyakit yang disebabkan oleh virus yang disebut HIV. Pada umumnya AIDS disebabkan HIV-1, dan beberapa kasus seperti di Afrika tengah disebabkan HIV-2 yang merupakan homolog HIV-1. Keduanya merupakan virus lenti yang menginfeksi sel CD4⁺ T yang memiliki reseptor dengan afinitas tinggi untuk HIV, makrofag dan jenis sel lain. Transmisi virus terjadi melalui cairan tubuh yang terinfeksi seperti hubungan seksual, homoseksual, penggunaan jarum yang terkontaminasi, transfusi darah atau produk darah seperti hemofili dan bayi yang dilahirkan ibu dengan HIV. Perkiraan distribusi kasus AIDS diseluruh dunia per Desember 2005 yaitu sekitar 40,3 juta penduduk dunia hidup dengan AIDS. Terbanyak dari mereka hidup di Sahara, Afrika dan Asia Tenggara. Di Amerika Utara dan Eropa Barat sekitar 75% dari mereka yang terkena adalah pria, sedang di Sub-Sahara Afrika, sekitar 57% adalah wanita.

Infeksi HIV.

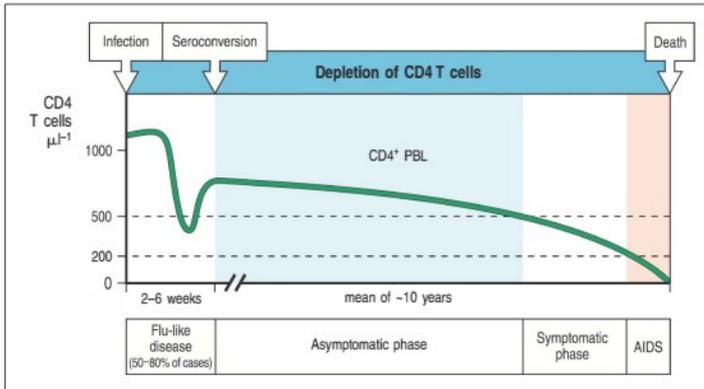
Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang dapat menyebabkan imunodefisiensi pada individu yang terinfeksi. Mengapa hal ini bisa terjadi? Imunodefisiensi yang disebabkan oleh HIV bisa terjadi karena virus ini dapat menginfeksi sel-sel limfosit T *helper* yang memiliki molekul CD4 di permukaan selnya. Virus ini akan menggunakan molekul ini untuk bisa masuk ke dalam sel (Gambar 9). Infeksi HIV dapat menyebabkan kerusakan pada sel-sel limfosit T CD4⁺ dan kemudian sel-sel ini akan mati. Pada awal infeksi, jumlah sel yang rusak masih bisa digantikan dengan pembentukan sel-sel limfosit yang baru. Tetapi dengan semakin banyaknya virus yang bereplikasi, maka akan semakin banyak sel yang terinfeksi, sehingga banyak mengakibatkan kematian sel limfosit T CD4⁺. Jumlah sel-sel ini akan semakin berkurang seiring perjalanan penyakit.

Seperti kita ketahui bahwa sel limfosit T CD4⁺ sangat berperan dalam respon imun dan merupakan komponen respon imun spesifik. Fungsi dari sel-sel ini adalah sebagai pengatur respon imun dengan menghasilkan berbagai sitokin untuk maturasi komponen respon imun, diferensiasi sel-sel imun, inflamasi, proses fagositosis patogen dan lain-lain. Sehingga, dapat dibayangkan jika sel-sel limfosit T CD4⁺ ini berkurang, maka respon imun juga semakin melemah.



Gambar 11.9. Virus HIV menggunakan reseptor CD4 sebagai jalan masuk ke dalam sel. Selain CD4, virus ini juga menggunakan molekul CXCR4 dan CCR5 sebagai ko-reseptor (reseptor tambahan)

Pasien yang terinfeksi HIV akan mengalami penurunan jumlah sel limfosit T $CD4^+$, sehingga respon kekebalan tubuhnya semakin menurun. Perjalanan penyakitnya dapat dilihat pada gambar 10. Pada awal infeksi, penderita akan mengalami gejala seperti flu, sehingga tidak khas untuk infeksi HIV. Pada saat awal infeksi ini jumlah sel limfosit T $CD4^+$ menurun, tetapi kemudian dapat meningkat kembali. Setelah 6 minggu terinfeksi, sel limfosit T $CD4^+$ kemudian semakin lama semakin menurun jumlahnya. Pada periode ini gejala penyakit tidak nampak pada penderita. Periode ini disebut dengan fase asimtomatik yang bisa berjalan hingga 10 tahun. Setelah itu, pasien mulai mengalami gejala seperti mudah sakit karena jumlah sel limfosit T $CD4^+$ yang menjadi sangat rendah. Jika sel limfosit T ini sudah mencapai kurang dari 200 sel/ml darah, maka pasien sudah masuk ke tahap AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*).



Gambar 11.10. Penurunan jumlah sel limfosit T CD4⁺ selama infeksi HIV

Pada tahap AIDS, penderita akan mudah sekali mengalami infeksi oportunistik (infeksi penyerta) selain infeksi HIV yang sudah dideritanya. Saat tahap ini pula gejala infeksi penyerta sangat terlihat dan dapat menurunkan kualitas hidup penderita dan mengancam jiwanya. Hal ini dapat dimengerti karena komponen respon imun berupa sel limfosit T CD4⁺ sudah sangat jauh berkurang. Infeksi penyerta yang biasanya terjadi pada penderita HIV/AIDS antara lain **Hepatitis C, Hepatitis B, tuberkulosis, kandidiasis dan lain-lain.**

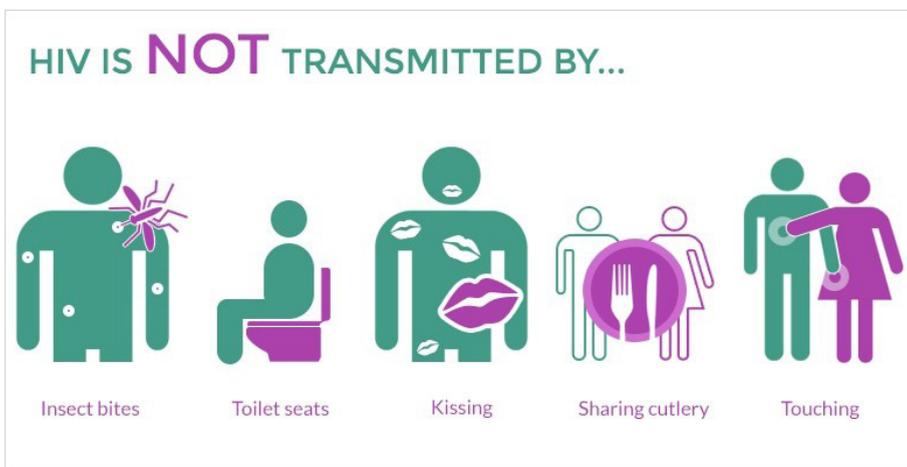
Hepatitis C dan B bisa menjadi infeksi penyerta karena jalur masuk virus ini ke dalam tubuh sama seperti pada virus HIV, yaitu melalui darah. Sedangkan penyakit penyerta lain dapat timbul karena lemahnya respon imun penderita sehingga tidak mampu melawan patogen.

Perlu kita ketahui dengan jelas bagaimana cara penularan HIV. Virus ini bisa menular hubungan seksual tanpa pengaman, dari ibu ke anak melalui kehamilan, melalui jalan lahir dan proses menyusui, penggunaan jarum suntik bergantian, transfusi darah yang terkontaminasi dan transplantasi organ dan jaringan. Penularan HIV ini juga berisiko tinggi pada tenaga kesehatan yang merawat pasien HIV.



Gambar 11.11. Berbagai cara penularan HIV

Virus HIV sendiri tidak bisa ditularkan melalui gigitan serangga, penggunaan toilet umum, berciuman, bersentuhan maupun penggunaan alat makan bersama.



Gambar 11.12. Penularan HIV tidak bisa dilakukan melalui beberapa metode yang disebutkan dalam gambar

Pengobatan penderita HIV yang ada sekarang adalah untuk menekan perkembangbiakan virus, sehingga sel limfosit T CD4⁺ tidak berkurang secara drastis. Obat ini disebut dengan **obat antiretroviral**. Obat ini tidak dapat membunuh virus namun dapat memperlambat

perkembangbiakannya sehingga kualitas hidup penderita dapat meningkat. Oleh karena itu, obat ini harus diminum seumur hidup. Terdapat beberapa efek samping dari obat ini dan juga kejadian resistensi obat. Sampai saat ini pencegahan menggunakan vaksin belum tersedia karena adanya mutasi virus yang terus menerus sehingga pengembangan vaksin menjadi sangat lambat.

Ada salah satu kisah pasien HIV yang berhasil sembuh dari penyakit ini, atau lebih tepatnya dinyatakan sembuh. Pasien ini dulu tidak disebutkan identitasnya, hanya disebutkan sebagai pasien Berlin (*Berlin Patient*). Pasien tersebut bernama Timothy Ray Brown. Selain menderita infeksi HIV, Brown juga mengalami leukemia. Dia mendapatkan transplantasi sumsum tulang untuk mengobati penyakit leukemianya di Berlin. Ternyata sumsum tulang yang didonorkan memiliki keunikan dibandingkan dengan sumsum tulang yang lain, yaitu tidak memiliki molekul CCR5 pada permukaan selnya. Diketahui bahwa CCR5 ini menjadi “pintu” masuknya HIV ke dalam sel. *Viral load* HIV di dalam tubuh Brown kemudian menjadi sangat sedikit hingga tidak terdeteksi setelah proses transplantasi. Lebih jauh lagi, ternyata Brown juga tidak memerlukan obat antiretroviral untuk mempertahankan viral load yang rendah. Diduga ini ada kaitannya dengan karakteristik sumsum tulang yang diterimanya. Brown kemudian dinyatakan sembuh dari infeksi HIV.



Gambar 11.13. Timothy Ray Brown

Timothy Ray Brown meninggal pada tahun 2020 bukan karena infeksi HIV yang pernah dideritanya tetapi karena leukemia yang muncul kembali meskipun telah menjalani transplantasi sumsum tulang.

DIAGNOSIS

A. Antibodi mikrobial dalam pemeriksaan defisiensi imun

Penemuan antibodi mikrobial telah digunakan dalam diagnosis infeksi. Antibodi terhadap mikroba merupakan juga bagian penting dalam pemeriksaan defisiensi imun. Kemampuan untuk memproduksi antibodi merupakan cara paling sensitif untuk menemukan gangguan dalam produksi antibodi. Antibodi tersebut biasanya ditemukan dengan esai ELISA.

Antibodi terhadap *S. pneumoniae* ditemukan pada hampir semua orang dewasa hebat, tetapi tidak pada individu dengan defisiensi imun primer. Antibodi terhadap antigen virus yang umum juga dapat digunakan bila ditemukan ada riwayat terpajan dengan virus. Demikian juga, bila seseorang diimunisasi, sebaiknya diperiksa untuk antibodi terhadap toksoid tetanus, toksoid difteri dan virus polio. Bila kadar antibodi rendah, sebaiknya individu tersebut dites dengan imunisasi terhadap antigen mati dan responsnya dievaluasi 4-6 minggu kemudian.

B. Pemeriksaan in vitro

Sel B dapat dihitung dengan *flow cytometry* yang menggunakan antibodi terhadap CD19, CD20, dan CD22. Sel T dapat dihitung dengan *flow cytometry* yang menggunakan antibodi monoklonal terhadap CD23 atau CD2, CD5, CD7, CD4, dan CD8. Penderita dengan defisiensi sel T hanya hiporeaktif atau tidak reaktif terhadap tes kulit dengan antigen tuberkulin, kandida, trikofiton, streptokinase/streptodornase dan virus parotitis. Produksi sitokinnya berkurang bila dirangsang dengan PHA atau mitogen nonspesifik yang lain.

Tes in vitro dilakukan dengan uji fiksasi komplemen dan fungsi bakterisidal, reduksi NBT atau stimulasi produksi superoksida yang memberikan nilai enzim oksidatif dan berhubungan dengan fagositosis aktif dan aktivitas bakterisidal.

PENGOBATAN

A. Garis umum

Pengobatan penderita dengan defisiensi imun antara lain adalah dengan menggunakan antibiotik/antiviral yang tepat, pemberian *pooled human immunoglobulin* yang teratur. Transplantasi sumsum tulang dari donor dan resipien yang memiliki hubungan genetik yang cocok telah dilakukan dengan hasil yang baik pada beberapa kasus. Transplantasi timus fetal telah pula dilakukan dengan aplasi timus. Komplikasi yang dapat terjadi akibat transplantasi yaitu bila jaringan transplantasi menyerang sel pejamu-*Graft Versus Host (GVH) reaction*. Iridiasi kelenjar getah bening total kadang memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan iridiasi seluruh tubuh dalam mengontrol reaksi GVH

B. Tujuan Pengobatan

Tujuan pengobatan penderita dengan penyakit defisiensi imun umumnya adalah untuk mengurangi kejadian dan dampak infeksi seperti menjauhi subyek dengan penyakit menular, memantau penderita terhadap infeksi, menggunakan antibiotik/antiviral yang benar, imunisasi aktif atau pasif bila memungkinkan dan memperbaiki komponen sistem imun yang defektif dengan transfer pasif atau transplantasi.

C. Pemberian globulin gama

Globulin gama diberikan kepada penderita dengan defisiensi Ig tertentu (tidak pada defisiensi IgA)

D. Pemberian sitokin

Pemberian infus sitokin seperti IL-2, GM-CSF, M-CSF, dan IFN- γ kepada subyek dengan penyakit tertentu.

E. Transfusi

Transfusi diberikan dalam bentuk neutrofil kepada subyek dengan defisiensi fagosit dan pemberian autologus yang sudah menjalani transfeksi dengan gen adenosin deaminase (ADE) untuk mengobati ACID.

F. Transplantasi

Transplantasi timus fetal atau *stem cell* dari sumsum tulang dilakukan untuk memperbaiki kompetensi imun.

G. Obat antivirus

Ada beberapa strategi yang dapat digunakan dalam pengembangan obat efektif. Siklus virus HIV menunjukkan beberapa titik rentan yang diduga dapat dicegah obat antiviral. Ada 2 jenis obat antivirus yang digunakan untuk mengobati infeksi HIV dan AIDS. Analog nukleotida mencegah aktivitas reverse transcriptase seperti timidine-AZT, dideoksinosin dan dideoksisitidin yang dapat mengurangi kadar RNA HIV dalam plasma. Biasanya tidak berhasil menghentikan progres penyakit karena timbulnya bentuk mutasi reverse transkriptase yang resisten terhadap obat. Inhibitor protease virus sekarang digunakan untuk mencegah proses protein prekursor menjadi kapsid virus matang dan protein core. Terapi dewasa ini menggunakan kombinasi tiga obat yang terdiri atas protease inhibitor dengan 2 inhibitor reverse transcriptase yang terpisah. Hal itu digunakan untuk menurunkan kadar RNA virus dalam plasma menjadi sangat rendah untuk lebih dari satu tahun. Perlu pengamatan terhadap kemungkinan terjadinya resistensi. Resistensi terhadap inhibitor protease dapat terjadi setelah pemberian beberapa hari. Resistensi terhadap zidovudin (atau azidotimidin) dapat terjadi setelah pemberian beberapa bulan. Untuk resistensi terhadap zidovudin, diperlukan tiga sampai 4 mutasi dalam reverse transkriptase virus, tetapi satu mutasi saja sudah dapat menimbulkan resistensi terhadap inhibitor protease.

H. Vaksinasi

Pengembangan vaksin untuk mencegah penyebaran AIDS merupakan penelitian yang diprioritaskan para ahli imunologi. Dewasa ini vaksinasi terhadap AIDS masih belum dapat dikembangkan.

I. Terapi genetik

Terapi gen somatik menunjukkan harapan dalam terapi penyakit genetik. Prosedur tersebut antara lain dilakukan dengan menyisipkan gen normal ke populasi sel yang terkena penyakit. Hasil sementara menunjukkan bahwa limfosit T perifer mempunyai kemampuan

terbatas untuk berproliferasi. Untuk pengobatan jangka panjang akan diperlukan penyisipan gen ke sel asal sumsum tulang yang pleuripoten. Namun hal tersebut masih sulit untuk dilakukan dan diperlukan studi lebih lanjut.

J. Terapi potensial

AIDS disebabkan oleh berbagai virus varian retrovirus HIV yang tergolong virus lenti, oleh karena menimbulkan penyakit dengan perkembangan lambat. Virus merupakan virus RNA yang memiliki enzim unik, reverse transcriptase yang diperlukan untuk sintesis dsDNA sepsifik dari genom viral RNA. DNA baru dintegrasikan dalam genom sel terinfeksi dan banyak yang tetap laten dalam sel. Bila diaktifkan, DNA digunakan sebagai templat RNA yang diperlukan untuk produksi virus. Virus dilepas di permukaan sel dan envelop virus dibentuk dari membran sel pejamu, diubah oleh insersi glikoprotein virus. Dewasa ini obat dengan aktivitas anti HIV mencegah virus masuk, mencegah tahap reverse transcription RNA ke cDNA atau mencegah prekursor protein virus membelah diri dalam protein yang diperlukan untuk membentuk virion baru dan melengkapi pematangannya pada virus infeksius. Reverse transcriptase dapat dicegah tidak hanya oleh analog nukleoside tetapi juga oleh analog nuklotide dan bahan non-nukleoside.

CONTOH LATIHAN SOAL

1. Seorang perempuan berusia 17 tahun datang ke UGD dengan keadaan lemah, bercak merah diseluruh tubuh, mata merah dan bibir pecah-pecah terkelupas sejak 5 hari yang lalu awalnya hanya bercak kemerahan dan gatal. Diagnosis yang mungkin adalah?
 - a. **Sindrom Steven Johnson**
 - b. Eritema multiforme minor
 - c. Nekrolisis epidermal toksik
 - d. Staphylococcal scald skin syndrome
 - e. Pemfigus vulgaris
2. Seorang laki-laki berusia 37 tahun datang ke dokter dengan keluhan gatal diwajah dan badan, pada pemeriksaan fisik tampak papul polimorf. Dikedua lengan dan tungkai terdapat tatto. Keluhan

lain berat badan menurun drastis dalam 1 bulan terakhir. Penderita sudah berobat ke puskesmas tapi tidak ada perubahan hasil pemeriksaan dokter ada TB (Tuberkulosis Paru). Apa penyebab yang paling mungkin untuk kasus diatas?

- a. **Human Immunodeficiency Virus**
 - b. Human Papilloma Virus
 - c. Varicella Zoster Virus
 - d. Hepatitis Virus
 - e. Herpes Simpleks Virus
3. Yang tidak bisa menularkan Human Immunodeficiency Virus adalah:
- a. Air susu Ibu
 - b. **Air liur**
 - c. Hubungan seksual
 - d. Darah yang sudah terkontaminasi
 - e. Jarum suntik
4. Seorang wanita usia 26 tahun menderita HIV/AIDS, virus ini masuk menembus CD4 menggunakan?
- a. **Gp120 dan Gp41**
 - b. Gp160 dan Gp41
 - c. P17 dan P24
 - d. P 7 dan P 9
 - e. CXCR4 dan CCR5

DAFTAR PUSTAKA

1. Murphy, K. 2012. *Janeway's Immunobiology*. 8th Ed. Garland Science. London
2. Abbas, A.K, Andrew H.L, Shiv P. 2012. *Cellular and Molecular Immunobiology*. 6th Ed. Saunders Elsevier. Philadelphia.
3. Tortora, G.J, B.R Funke, C.L. Case. 2010, *Microbiology: An introduction*. 10th Edition. Pearson Education. New York.
4. Subowo, 2014, "Imunobiologi", Penerbit Angkasa Bandung
5. Baratawidjaja, Karnen G , Rengganis I. 2012. *Imunologi Dasar*. Ed 10. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta

BAB XII

IMMUNOMODULATOR

IMMUNOMODULATOR

Imunomodulator adalah senyawa tertentu yang dapat meningkatkan mekanisme pertahanan tubuh baik secara spesifik maupun non spesifik, dan terjadi induksi non spesifik baik mekanisme pertahanan seluler maupun humoral. Pertahanan non spesifik terhadap antigen ini disebut paramunitas, dan zat berhubungan dengan penginduksi disebut paraimunitas. Induktor semacam ini biasanya tidak atau sedikit sekali kerja antigennya, akan tetapi sebagian besar bekerja sebagai mitogen yaitu meningkatkan proliferasi sel yang berperan pada imunitas. Sel tujuan adalah makrofag, granulosit, limfosit T dan B, karena induktor paramunitas ini bekerja menstimulasi mekanisme pertahanan seluler. Mitogen ini dapat bekerja langsung maupun tak langsung (misalnya melalui sistem komplemen atau limfosit, melalui produksi interferon atau enzim lisosomal) untuk meningkatkan fagositosis mikro dan makro (Gambar 1). Mekanisme pertahanan spesifik maupun non spesifik umumnya saling berpengaruh. Dalam hal ini pengaruh pada beberapa sistem pertahanan mungkin terjadi, hingga mempersulit penggunaan imunomodulator, dalam praktek.

Imunomodulator adalah berbagai agen yang berefek meningkatkan jalur Th1 (fagositosis), menghambat jalur Th2, agen yang berefek antiinflamasi, antihistamin, menghambat migrasi eosinofil ke daerah lesi, mencegah degranulasi sel mast dan basofil, memblokir Fc reseptor, menginhibisi IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, dan IL-5, mengurangi secara selektif sel-sel imun yang aktif berlebihan, menginhibisi aktivasi sistem komplemen, menekan fungsi limfosit T dan B.

Terdapat 2 jenis Imunomodulator yaitu Imunomodulator sintesis dan imunomodulator alam. Imunomodulator sintesis adalah seperti Isoprinosin, Levamisol, Vaksin BCG dan banyak lagi. Penggunaan imunomodulator sintetik ini mempunyai beberapa kekurangan seperti mengakibatkan reaksi alergi dan hipersensitivitas pada sesetengah orang. Ia juga dapat mengakibatkan efek samping yang tidak diinginkan.

Dengan ini, adalah lebih aman jika digunakan imunomodulator alami karena efek samping darinya juga lebih ringan dibanding dengan imunomodulator sintetik. Penggunaan tanaman sebagai obat setelah diketahui mengandung antioksidan alami serta dapat meningkatkan aktivitas sistem imun. Terjadi peningkatan dalam dekade terakhir pada manusia karena penggunaan tanaman sebagai obat merupakan suatu pendekatan yang aman dan alami untuk mengobati penyakit.

Untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh dapat dilakukan dengan banyak cara salah satunya melalui suplemen obat yang berfungsi sebagai imunomodulator. Saat ini tersedia banyak jenis imunomodulator untuk suplemen makanan, terutama yang menggunakan bahan herbal alami seperti Echinacea, Meniran, Mengkudu, Sambiloto dan lain-lain. Disamping menyeimbangkan sistem imun suplemen tersebut juga berfungsi untuk meningkatkan dan menguatkan sistem imun.

Aktivitas suatu senyawa yang dapat merangsang sistem imun tidak tergantung pada ukuran molekul tertentu. Efek ini dapat diberikan baik oleh senyawa dengan berat molekul yang kecil maupun oleh senyawa polimer. Karena itu usaha untuk mencari senyawa semacam ini hanya dapat dilakukan dengan metode uji imunobiologi saja. Metode pengujian yang dapat dilakukan adalah metode *in vitro* dan *in vivo*, yang akan mengukur pengaruh senyawa kimia terhadap fungsi dan kemampuan sistem mononuklear, demikian pula kemampuan terstimulasi dari limfosit B dan T. Metode uji aktivitas imunomodulator yang dapat digunakan, yaitu:

- Metode bersihan karbon (“Carbon-Clearance”)

Pengukuran secara spektrofotometri laju eliminasi partikel karbon dari daerah hewan, Ini merupakan ukuran aktivitas fagositosis.

- Uji granulosit

Percobaan *in vitro* dengan mengukur jumlah sel ragi atau bakteri yang difagositir oleh fraksi granulosit yang diperoleh dari serum manusia. Percobaan ini dilakukan di bawah mikroskop,

- Bioluminisensi radikal

Jumlah radikal yang dibebaskan akibat kontak mitogen dengan granulosit atau makrofag, merupakan ukuran besarnya stimulasi yang dicapai.

- Uji transformasi limfosit T

Suatu populasi limfosit T diinkubasi dengan suatu mitogen. Timidin bertanda (3H) akan masuk ke dalam asam nukleat limfosit J. Dengan mengukur laju perbentukan dapat ditentukan besarnya stimulasi dibandingkan dengan fitohemaglutinin A (PHA) atau konkanavalin A (Con A).

Menurut WHO, imunomodulator haruslah memenuhi persyaratan berikut:

1. Secara kimiawi murni atau dapat didefinisikan secara kimia.
2. Secara biologik dapat diuraikan dengan cepat
3. Tidak bersifat karsinogenik atau ko-karsinogenik.
4. Baik secara akut maupun kronis tidak toksik dan tidak mempunyai efek samping farmakologik yang merugikan.
5. Tidak menyebabkan stimulasi yang terlalu kecil ataupun terlalu besar.

Beberapa tanaman obat yang berfungsi sebagai imunomodulator adalah:

1. Echinacea
2. Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)
3. Sambiloto (*Andropogon paniculata*).
4. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

Bentuk imunomodulator

- Imunodepresan : Substansi yang dapat menghambat sistem imun
 - o Eksogen = obat
 - o Endogen = hormon
 - o Imunotoksin = lingkungan
- Imunostimulan : Substansi yang dapat menstimulasi sistem imun

Senyawa yang memiliki kelas efek imunomodulator

Sumber Aktivitas imunomodulator Con A Phytohemagglutinin (PHA) Lektin tumbuhan Mengaktifkan limfosit T dan menyebabkan mereka mensekresi berbagai limfokin Lipopolisakarida (LPS) Produk mikroba Mengaktifkan limfosit B secara langsung Polisakarida (Zymosan, lentinan, pachymaran) Tumbuhan tingkat tinggi, jamur , jamur, rumput laut, alga, lumut kerak, sayuran Mengaktifkan makrofag, sel NK, dan limfosit T sitotoksik dan memiliki aktivitas anti tumor Asam galat dan asam protokatekuat (Katekol) Stimulasi fagositosis tanaman yang lebih tinggi BCG mengaktifkan makrofag Timosin (hormon protein) hewan lince pematangan sel pra-T.

Imunomodulator bekerja menurut tiga cara, yaitu melalui imunorestorasi, imunostimulasi, dan imunosupresi.

1. Imunorestorasi ialah suatu cara untuk mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun.
2. Imunostimulasi yang juga disebut imunopotensiasi adalah cara memperbaiki fungsi sistem imun dengan menggunakan bahan yang merangsang sistem tersebut.
3. Imunosupresan merupakan tindakan untuk memperbaiki fungsi sistem pertahanan tubuh dengan cara menekan respon imun. Kegunaan di klinik ternyata pada transplantasi dalam mencegah reaksi penolakan dan pada berbagai penyakit inflamasi yang menimbulkan kerusakan atau gejala sistemik.

IMUNOSTIMULAN

Imunostimulan atau imunostimulator adalah substansi (obat atau nutrien) yang dapat meningkatkan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit, dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem imun. Berbagai penyakit kulit misalnya infeksi virus dan non-virus, dan tumor kulit dapat diterapi dengan imunostimulan.

Imunostimulan terdiri dari dua golongan yaitu imunostimulan biologi dan sintetik. Beberapa contoh imunostimulan biologi adalah sitokin, antibodi monoklonal, jamur dan tanaman obat (herbal) sedangkan imunostimulan sintetik yaitu levamisol, isoprinosin dan muramil peptidase.

Imunostimulan terdiri dari dua jenis, yaitu imunostimulan spesifik dan non- spesifik. Imunostimulan spesifik, seperti vaksin, dapat merangsang respons imun terhadap tipe antigen spesifik. Artinya, imunostimulan ini khusus digunakan untuk penyakit atau penyebab penyakit tertentu. Sementara itu, imunostimulan non-spesifik tidak memiliki spesifikasi terhadap antigen atau penyakit tertentu.

Jenis-Jenis Imunostimulan dan Penggunaannya Dalam Bidang Dermatologi dan Venereologi:

a. Levamisol

Levamisol pertama kali digunakan sebagai bahan antihelmintik pada tahun 1969. Obat ini menstimulasi dan mensupresi respons imun terhadap berbagai antigen. Levamisol bekerja pada limfosit B dan T, walaupun efeknya terhadap limfosit T lebih bermakna berupa aktivasi dan peningkatan motilitas limfosit T, juga meningkatkan fagositosis makrofag, meningkatkan perlekatan dan kemotaksis neutrofil, serta meningkatkan pembentukan antibodi terhadap berbagai antigen. Levamisol dapat menstimulasi reaksi hipersensitivitas tipe lambat, melalui proliferasi sel T helper (Th)1 dan produksi interleukin (IL-12), interferon- γ (IFN- γ) dan atau penurunan jumlah produksi Th 2 dengan efek pada IL-4, IL-5 dan IL-10. Levamisol juga menekan kadar serum IgE. Dosis umum levamisol adalah 150 mg/hari selama 2-4 hari setiap minggu atau tiap 2 minggu. Levamisol bermanfaat untuk penyakit infeksi dan infestasi parasit, terutama pada pioderma kronik rekuren, dan dermatofitosis kronik. Obat ini juga dapat digunakan untuk mengobati pedikulosis dengan dosis 3,5 mg/kgBB/hari selama 10 hari, dan dilaporkan berhasil dalam mengobati cutaneous larva migrans pada bayi. Infeksi virus misalnya herpes simpleks rekuren dan herpes neonatal dapat membaik dengan levamisol, serta mempercepat penyembuhan dan menurunkan risiko rawat inap pada herpes zoster dibandingkan dengan plasebo. Levamisol juga digunakan untuk penyakit kulit inflamasi, meliputi akne fulminan, pemfigoid bulosa, psoriasis, ulkus kruris, alopesia areata, liken nitidus, dan dermatosis likenoid, dengan rentang dosis 150 mg/hari satu kali seminggu, sampai 150 mg/hari 2 kali seminggu.

b. Simetidin

Peran simetidin terhadap efek imunologis berbagai penyakit, dan efektivitas monoterapi simetidin terhadap penyakit kulit masih harus dibuktikan lebih lanjut. Namun, simetidin tampak paling efektif apabila digunakan sebagai kombinasi dengan obat lain. IL-12 akan meningkatkan aktivitas sel NK dan produksi IFN- γ , sehingga mengakibatkan pergeseran respons imun ke arah Th1. Simetidin juga meningkatkan aktivitas Antigen-presenting cell (APC) sel dendritik. Simetidin dilaporkan memiliki efek terapi bervariasi untuk beberapa penyakit kulit dengan dosis secara umum adalah 800-1.600 mg/hari, sebagai dosis tunggal atau terbagi selama 4-8 minggu. Bukti klinis pertama manfaat simetidin pada melanoma terdapat pada tiga kasus melanoma maligna rekuren yang diobati dengan kombinasi kumarin 100 mg/hari dan simetidin 1.000 mg/hari. Terdapat regresi cepat lesi melanoma dan perbaikan kondisi klinis. Namun pada kasus lain, terjadi perburukan lesi melanoma setelah pemberian kombinasi kumarin dan simetidin dengan dosis yang sama.

c. Isoprinosin (inosine pranobex/inosine dimepranol acedoben)

Isoprinosin menunjukkan efek antivirus, dan aktivitas imunostimulan, efektif pada infeksi virus herpes, dan infeksi virus lain. Isoprinosin dapat menstimulasi diferensiasi sel T menjadi sel T helper dan sel T sitotoksik, meningkatkan produksi IL-1, IL-2, IFN- γ , IL-12, dan fungsi sel NK. Obat ini juga menurunkan produksi IL-3 dan IL-4, menstimulasi diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma serta meningkatkan produksi antibodi, sehingga meningkatkan respons imun humoral. Isoprinosin dapat menghambat replikasi beberapa virus RNA dan DNA pada kultur jaringan, termasuk virus herpes simplek.

d. Talidomid

Talidomid adalah derivat asam glutamat sintetik. Talidomid berperan sebagai antiinflamasi, imunomodulator, dan antiangiogenik dengan fungsi imunostimulan dan immunosupresan, tergantung dari komponen respons imun yang dipengaruhi. Efek antiangiogenik didapatkan dari inhibisi vascular endothelial growth factor (VEGF).

Beberapa contoh imunostimulan untuk meningkatkan sistem imun, antara lain :

- a. Vaksin untuk bakteri: vaksin tifoid (Vivotif Berna), vaksin pneumonia (meningococcal conjugate vaccine)
- b. Vaksin untuk virus : vaksin cacar, vaksin Covid-19
- c. Interferon : interferon beta-1a (Avonex), interferon alfacon-1 (Infergen)
- d. Colony stimulating factors : filgrastim (Zarxio), pegfilgrastim (Neulasta)
- e. Interleukins : aldesleukin (Proleukin)

IMUNOSUPRESAN

Imunosupresan merupakan zat yang memiliki kemampuan menekan atau mengurangi kekuatan sistem kekebalan tubuh. Obat yang memiliki sifat imunosupresan disebut obat imunosupresif.

Imunosupresan mempunyai peranan besar dalam transplantasi organ dan dalam pengendalian penyakit autoimun. Mereka adalah golongan inhibitor sel T spesifik, sitotoksik (antiproliferatif), glukokortikoid, dan antibodi.

Indikasi imunosupresan

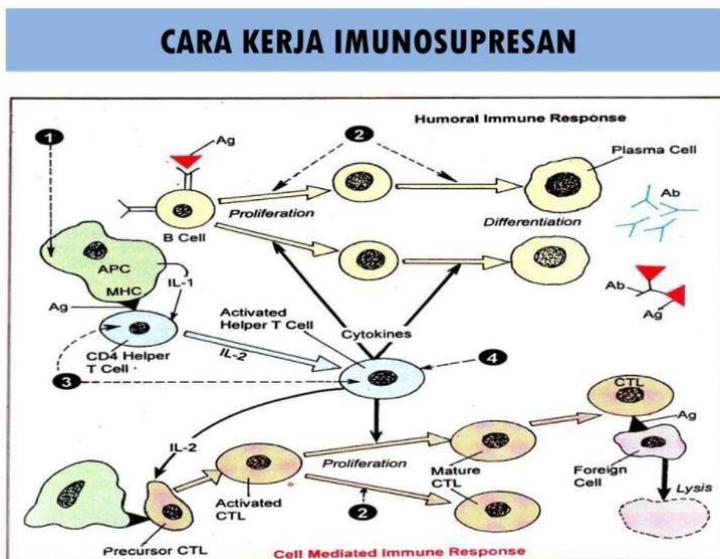
Imunosupresan digunakan untuk tiga indikasi utama yaitu, transplantasi organ, penyakit autoimun, dan pencegahan hemolisis Rhesus pada neonatus.

1. Transplantasi organ
2. Penyakit autoimun
3. Pencegahan hemolisis rhesus pada neonates

Cara kerja imunosupresan

- Imunosupresan Inhibitor sel T spesifik : menghambat aktivasi dan proliferasi sel Th oleh ag serta ekspresi IL dan sitokin lainnya contoh : Siklosporin, Takrolimus Obat- obat sitotoksik : blok proliferasi dan diferensiasi sel B dan T contoh : Azathioprin, Siklofosfamid, Methotreksat, Mikofenolat mofetil, klorambusil

- Imunosupresan Glukokortikoid menghambat ekspresi MHC dan produksi IL- 1, IL-2 dan IL-6, dinding sel T tidak teraktivasi contoh : prednisolon, metilprednisolon Antibodi secara spesifik berikatan dengan sel Th, mencegah responsnya dan mengurangi jumlahnya. contoh : Muromonab CD3, Antithymosit globulin (ATG)



Prinsip Umum Terapi Imunosupresan

Prinsip umum penggunaan imunosupresan untuk mencapai hasil terapi yang optimal adalah sebagai berikut:

1. Respon imun primer lebih mudah dikendalikan dan ditekan dibandingkan dengan respon imun sekunder. Tahap awal respon primer mencakup: pengolahan antigen oleh APC, sintesis limfokin, proliferasi dan diferensiasi sel-sel imun. Tahap ini merupakan yang paling sensitif terhadap obat imunosupresan. Sebaliknya, begitu terbentuk sel memori, maka efektifitas obat imunosupresan akan jauh berkurang.
2. Obat imunosupresan memberikan efek yang berbeda terhadap antigen yang berbeda. Dosis yang dibutuhkan untuk menekan respon imun terhadap suatu antigen berbeda dengan dosis untuk antigen lain.
3. Penghambatan respon imun lebih berhasil bila obat imunosupresan diberikan sebelum paparan terhadap antigen. Sayangnya, hampir

semua penyakit autoimun baru bisa dikenal setelah autoimunitas berkembang, sehingga relatif sulit di atasi.

Obat yang berefek pada imunosupresan

- Bertujuan untuk menghambat dan mencegah proses aktivitas sistem imun
- Mencegah terjadinya penolakan transpatasi oragan dan jaringan
- Pengobatan terhadap penyakit auto imun
- Pengobata terhadap penyakit alergi kronis

Obat yang bertindak sebagai imunosupresan

- Kortikosteroid: prednisone, budesonide, prednisolone
- Janus kinase inhibitor: tofacitinib
- Calcineurin inhibitors: cyclosporine, tacrolimus
- mTOR inhibitors: sirolimus, everolimus
- IMDH inhibitors: azathioprine, leflunomide, mycophenolate
- Biologics: abatacept, infliximab
- Monoclonal antibodies: basiliximab, daclizumab

IMUNOREGULATOR

Immunoregulator adalah zat yang dapat mengantur sistem imun. Kebanyakan obat tidak bersifat spesifik terhadap satu target reseptor saja, sehingga hendaklah dipahami bahwa suatu imunomodulator bisa saja bersifat sebagai imunosupresan dan sebagai imunostimulan pada saat yang bersamaan pada target yang berbeda dalam suatu sistem imun.

Produk yang bukan merupakan suatu komponen kimia tunggal, seperti ekstrak herbal dan produk tidak murni, bahkan bisa memberikan efek yang lebih bermacam- macam. Saat ini, banyak sekali bahan alam yang diketahui mempunyai efek immunomodulator, tergantung dari teknik ekstraksi khusus yang digunakan.

TOLERAGEN

Toleransi imunologik didefinisikan sebagai ketidakresponan terhadap suatu antigen yang pernah terpapar sebelumnya terhadap antigen tersebut. Antigen yang menginduksi sifat toleransi ini disebut sebagai tolerogen atau antigen tolerogenik. Banyak berperan dalam transfus sumsum tulang.

LATIHAN SOAL

1. Berikut ini merupakan hal yang berkaitan dengan imunomodulator, kecuali.....
 - a. Obat-obatan yang dapat mengembalikan ketidakseimbangan sistem imun
 - b. Cara kerja meliputi imunostimulan, imunosupresan dan imunorestorasi
 - c. Bagian dari imunofarmakologi
 - d. Digunakan terutama pada penyakit imunodefisiensi, infeksi kronis, dan kanker
 - e. Hanya digunakan untuk pertahanan humoral
2. Berikut adalah kondisi dimana tidak perlu diberikan dosis dari imunomodulator adalah..
 - a. Transplantasi ginjal
 - b. Pericarditis
 - c. GERD
 - d. Ataksia Friedreich
 - e. Amyotrophic lateral
3. Berikut adalah cara kerja dari zat imunomodulator, kecuali..
 - a. Menekan produksi sel limfosit di sumsum tulang belakang
 - b. Mencegah sistem imun menyerang saraf yang ada di otak dan sumsum tulang belakang
 - c. Membantu untuk memperlambat atau menghentikan pertumbuhan sel kanker
 - d. Menghalangi aktivitas interleukin yang menyebabkan inflamasi
 - e. Mengurangi peradangan dan mencegah kerusakan saraf penyebab gejala sclerosis
4. Urutan dari tahap proses fagositosis yang benar adalah..
 - a. Kemotaksis, opsonisasi, dan fagositosis
 - b. Inisiasi, kemotaksis, dan fagositosis
 - c. Opsonisasi, kemotaksis, dan fagositosis

- d. Kemotaksis, inisiasi, dan fagositosis
 - e. Inisiasi, kemotaksis, dan opsonisasi
5. isoprinosin atau inosine pranobex adalah suatu immunostimulan yang dapat menghambat replikasi sejumlah RNA dan DNA pada kultur jaringan. imunostimulan ini efektif khususnya terhadap..
- a. virus HIV
 - b. virus herpes
 - c. bakteri gram positif
 - d. bakteri gram negatif
 - e. virus ebolla
6. Berikut yang bukan termasuk kedalam persyaratan imunomodulator menurut WHO yaitu...
- a. Tidak bersifat karsinogenik atau ko-karsinogenik
 - b. Baik secara akut maupun kronis tidak toksik dan tidak mempunyai efek samping farmakologik yang merugikan
 - c. Tidak menyebabkan stimulasi yang terlalu kecil ataupun terlalu besar
 - d. Terurai lambat dalam tubuh manusia
 - e. Secara biologik dapat diuraikan dengan cepat
7. Salah satu metode uji aktivitas imunomodulator yang dapat digunakan adalah uji dibawah mikroskop dengan mengukur jumlah sel ragi atau bakteri yang difagositir oleh fraksi granulosit yang diperoleh dari serum manusia secara in vitro..
- a. Metode bersihan karbon ("Carbon-Clearance")
 - b. Uji granulosit
 - c. Bioluminisensi radikal
 - d. Uji transformasi limfosit T
 - e. Uji test Mayer
8. Vaksin BCG termasuk dalam imunisasi dasar yang harus diberikan pada bayi. Vaksin ini diberikan untuk mencegah anak terjangkit penyakit TB paru. Vaksin ini sebaiknya diberikan segera setelah

bayi lahir hingga paling lambat saat bayi berusia 3 bulan. Vaksin BCG ini termasuk dalam...

- a. Imunosupresan
 - b. Immunostimulan spesifik
 - c. Immunostimulan non-spesifik
 - d. Immunomodulator alami
 - e. Immunomodulator sintetis
9. Berikut ini merupakan hal yang berkaitan dengan immunomodulator, kecuali...
- a. Mempunyai 2 jenis immunomodulator yaitu immunomodulator sintesis dan immunomodulator alam
 - b. Cara kerja meliputi immunostimulan, imunosupresan dan immunorestorasi
 - c. Bagian dari immunofarmakologi
 - d. Digunakan terutama pada penyakit inflamasi dan infeksi kronis
 - e. Hanya digunakan untuk pertahanan humoral
10. Berikut merupakan tanaman obat yang berfungsi sebagai immunomodulator adalah...
- a. Jahe (*Zingiber officinale*)
 - b. Cengkeh (*Syzygium aromaticum*)
 - c. Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)
 - d. Lidah Buaya (*Aloe vera*)
 - e. Rosela (*Hibiscus sabdariffa*)

DAFTAR PUSTAKA

1. Djauzi S. 2003. Perkembangan imunomodulator. Simposium Peranan Echinacea pada Penyakit Infeksi Virus dan Bakteri.
2. Martinus, Agustin, T., Dachlan, A. S., & Effendi, E. H. (2019). Penggunaan Imunostimulan Dalam Bidang Dermatovenereologi. *Media Dermato Venereologica Indonesiana*, 46(2), 111–115.
3. Puspitaningrum, I., Franyoto, Y. D., & Munisih, S. (2018). Aktivitas Imunomodulator Fraksi Etil Asetat Daun Som Jawa (*Talinum Paniculatum* (Jacq.) Gaertn) Terhadap Respon Imun Spesifik. *JIFFK : Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 15(2), 48.
4. Rovina Ruslami. Peranan Imunomodulator Untuk Penanganan Penyakit. Universitas Padjadjaran Bandung: Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran; 2019.
5. Siregar, M., n.d., 2015. Peran Imunomodulator Pada Penyakit Infeksi. Banda Aceh: Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala.
6. Shetty, Nandini. 2005. *Immunology: Introductory Textbook*.
7. Wahab A S, Madarina Julia, 2002, *Sistem Imun, Imunisasi, dan Penyakit Imun*, Penerbit Widya Medika, Jakarta.

BAB XIV

IMUNO KANKER

Penyakit kanker merupakan suatu penyakit degeneratif yang sering menyebabkan kematian apabila tidak mendapat perawatan dengan baik. Terapi kanker yang saat ini dilakukan adalah pembedahan, radioterapi dan kemoterapi. Terapi tersebut bila dilakukan sendiri atau bersama-sama, kira-kira dapat menyembuhkan setengah dari penderita kanker. Hal ini berarti terapi tersebut belum memberikan hasil yang memuaskan, oleh karena itu dicoba berbagai macam pendekatan baru terapi kanker.

Seperti telah diketahui bersama bahwa sampai saat ini terapi kanker yang biasa dilakukan adalah kemoterapi, radiasi, dan pembedahan. Terapi tersebut jika dilaksanakan sendiri atau bersama-sama, mungkin dapat menyembuhkan setengah dari penderita kanker. Oleh karena cukup tingginya angka kejadian penyakit kanker, angka kematian yang terjadi pada penderita kanker yang diterapi melalui tiga cara terapi tersebut di atas masih cukup tinggi. Penyakit kanker terjadi pada satu dari empat orang. Satu dari enam orang di Amerika Serikat dan Eropa meninggal disebabkan kanker.

Hasil kemoterapi yang dilaksanakan saat ini, kadang-kadang hanya memperlambat kematian, namun jarang dapat menyembuhkan penderita kanker secara keseluruhan. Obat kemoterapeutik dirancang untuk merusak sel neoplastik karena mengalami proliferasi berlebihan. Sasaran obat tersebut adalah sintesis DNA atau mitosis. Problem dari cara pendekatan dengan obat kemoterapeutik ini adalah proliferasi tidak terjadi pada sel kanker saja, namun sel normal seperti sel hematopoietik dan sel epitel juga berproliferasi untuk mempertahankan integritas jaringan ini. Akibat dari obat kemoterapeutik yang digunakan saat ini menimbulkan efek samping yang kurang memuaskan dan berbahaya bagi penderita.

Radioterapi dalam pengobatan penyakit kanker juga masih memiliki keterbatasan, sebab dibatasi oleh toksisitas radiasi pada sel normal dan resistensi dari banyak jenis keganasan terhadap dosis radiasi konvensional.

Terapi konvensional yang digunakan untuk pengobatan penyakit kanker, sampai saat ini belum memberikan hasil yang memuaskan, maka perlu cara pendekatan baru dalam pengobatan penyakit kanker agar dapat menyembuhkan penyakit tanpa menimbulkan efek samping yang kurang memuaskan dan tidak berbahaya bagi penderita.

KEJADIAN KANKER DAN PENYEBABNYA

Dalam usaha memperoleh pendekatan yang tepat dan efektif dalam pengobatan kanker, para ilmuwan telah mengeksplorasi sifat-sifat kanker terutama bagaimana kejadian kanker dan penyebarannya. Akhir-akhir ini kecacatan molekuler yang mentransformasikan sel-sel normal menjadi sel malignan menjadi jelas. Sebagian besar tumor disebabkan mutasi satu atau lebih dari suatu jenis gen yaitu proto-oncogen, tumor suppressor gen, dan DNA repair gen.

Proto-oncogen adalah gen normal yang menyandi faktor pertumbuhan atau protein yang berperan dalam transduksi sinyal. Onkogen adalah versi mutan proto-onkogen yang merangsang pertumbuhan sel melewati siklus sel. Gen inilah yang menyebabkan kanker yaitu proliferasi yang tidak terkendalkan dari satu jenis sel. Tumor suppressor gen merupakan gen yang mencegah pertumbuhan kanker, banyak kanker terjadi karena tidak berfungsinya protein pengatur kunci yang dikode oleh gen ini. DNA repair gen adalah gen yang mengontrol dan memelihara keutuhan DNA, yang sering mengalami kerusakan selama replikasi. Tanpa mekanisme ini, gen yang rusak akan diturunkan pada anak sel sebagai mutasi permanen. Sel-sel tumor sering mengalami kecacatan dalam proses perbaikan DNA.

Penyebaran kanker sebagian besar tidak dimunculkan, namun sebagai akibat mutasi yang didapat karena faktor eksternal seperti asap tembakau atau dosis radiasi yang tinggi. Akumulasi yang lama ini terakumulasi dalam sel dan akhirnya mengubah sel menjadi tidak mampu mengontrol pertumbuhannya sendiri, suatu ketidakmampuan yang cenderung menimbulkan kanker.

Sel-sel tumor dapat merangsang angiogenesis atau neovascularisasi merupakan proliferasi kapiler baru yang tidak terjadi dalam keadaan normal kecuali saat menstruasi atau terjadi

kerusakan jaringan. Neofaskularisasi merupakan salah satu tahap penting transisi mmor dari kelompok sel-sel mutan yang kecil, tidak berbahaya, menjadi besar, menjadi ganas dan dapat menyebar ke organ lain di seluruh tubuh. Apabila scl yang sehat menjadi kanker dan mulai membelah dengan cepat, sel-sel anakan yang dihasilkan bergabung menjadi suatu massa yang memiliki ukuran mikroskopik. Ketika sel tersebut menumpuk, ia semakin menjauh dari kapiler yang terdekat. Jika berjuta-juta sel demikian terakumulasi, tumor kecil atau in situ carcinoma berhenti meluas dan mencapai suatu keadaan stabil, jumlah sel yang mati seimbang dengan sel yang berproliferasi. Sesudah beberapa bulan atau beberapa tahun dalam keadaan stabil, in situ carcinoma secara spontan dapat merangsang pertumbuhan kapiler baru dan mulai menyerang jaringan di sekitarnya.

INTERAKSI ANTARA SISTEM IMUN DAN KANKER

Bukti telah terkumpul sejak pertengahan abad lalu, pertama dari model hewan dan kemudian dari penelitian pada pasien kanker, bahwa sistem kekebalan dapat mengenali dan menolak tumor. Tujuan imunologi tumor adalah untuk memahami komponen sistem kekebalan yang penting untuk imunosurveilans tumor dan penolakan tumor untuk memahami bagaimana, kapan, dan mengapa mereka gagal dalam kasus penyakit klinis. Imunoterapi, yang melibatkan penguatan sistem kekebalan pasien kanker dengan meningkatkan kemampuannya untuk mengenali tumor atau memberikan fungsi efektor kekebalan yang hilang, adalah salah satu pendekatan pengobatan yang menjanjikan penyembuhan seumur hidup.

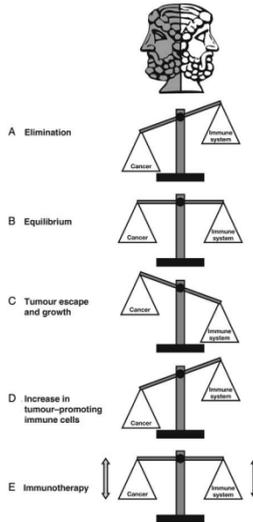
Studi interaksi kanker-sistem kekebalan telah mengungkapkan bahwa setiap mekanisme efektor kekebalan bawaan dan adaptif yang diketahui berpartisipasi dalam pengenalan dan pengendalian tumor. Beberapa sel pertama yang berubah terdeteksi oleh sel NK melalui perjumpaannya dengan ligan spesifik pada sel tumor. Hal ini menyebabkan penghancuran beberapa sel yang berubah dan pengambilan serta pemrosesan fragmennya oleh makrofag dan sel dendritik. Pada gilirannya, makrofag dan sel dendritik ini diaktifkan untuk mengeluarkan banyak sitokin inflamasi dan menghadirkan molekul turunan sel tumor ke sel T dan sel B. Aktivasi sel T dan B mengarah pada produksi sitokin tambahan yang selanjutnya

mendorong aktivasi imunitas bawaan dan mendukung ekspansi dan produksi sel T spesifik tumor dan antibodi. Kekuatan penuh dari sistem kekebalan adaptif mengarah pada penghapusan sel tumor yang tersisa dan, yang penting, untuk menghasilkan memori kekebalan terhadap komponen tumor tertentu yang akan berfungsi untuk mencegah kekambuhan tumor.

Efektor imunitas adaptif, seperti sel T helper CD4+, sel T sitotoksik CD8+, dan antibodi, secara khusus menargetkan antigen tumor; yaitu molekul yang diekspresikan dalam sel tumor, tetapi tidak dalam sel normal. Antigen tumor adalah protein seluler normal yang diekspresikan secara abnormal sebagai hasil dari mutasi genetik, perbedaan kuantitatif dalam ekspresi, atau perbedaan dalam modifikasi pascatranslasi. Pada jenis tumor yang memiliki asal virus yang terdokumentasi dengan baik, seperti kanker serviks, yang disebabkan oleh human papillomavirus, atau karsinoma hepatoseluler yang disebabkan oleh virus hepatitis B, protein virus juga dapat berfungsi sebagai antigen tumor dan target untuk respon imun antitumor.

Indikasi pertama bahwa tumor membawa molekul yang berbeda dari yang ada pada sel normal asal berasal dari mengimunisasi tikus dengan tumor manusia dan memilih antibodi yang mengenali sel tumor manusia tetapi tidak mengenali sel tumor normalnya. Pertanyaan utamanya adalah apakah beberapa, atau semua, molekul ini juga akan dikenali oleh sistem kekebalan tubuh manusia. Kloning MAGE-1, gen yang mengkodekan antigen melanoma manusia yang dikenali oleh sel T antitumor pasien. Ini bukanlah protein mutan; pengenalannya oleh sistem kekebalan disebabkan oleh fakta bahwa itu hanya diekspresikan oleh sel-sel ganas yang berubah dan, dengan pengecualian sel kuman testis, tidak diekspresikan dalam jaringan dewasa normal. Banyak penemuan serupa menyusul, dengan setiap molekul baru memberikan pemahaman yang lebih baik tentang apa yang mungkin menjadi target yang baik untuk berbagai bentuk imunoterapi kanker. Antigen tumor telah diuji sebagai vaksin, sebagai target antibodi monoklonal, dan sebagai target sel T sitotoksik yang ditransfer secara adopsi. Ada banyak publikasi dari studi praklinis yang menargetkan antigen ini dan hasil dari uji klinis fase I/II. Baru-baru ini, studi-studi ini ditinjau secara kritis dan daftar antigen tumor

dengan kumpulan data terbesar yang tersedia disusun. Tujuannya adalah untuk mendorong kemajuan yang lebih cepat dalam desain, pengujian, dan persetujuan reagen imunoterapi yang menggabungkan atau menargetkan antigen yang paling menjanjikan.



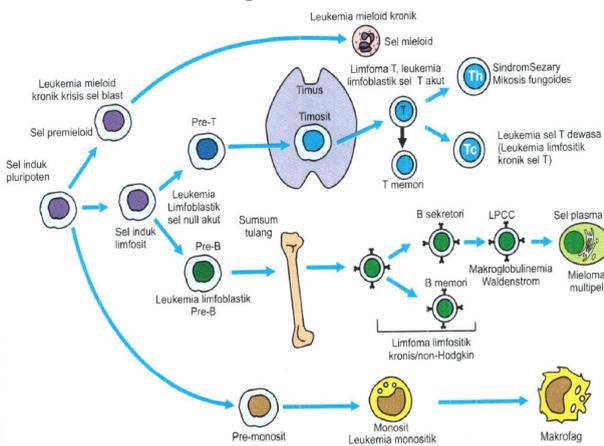
Respon imun antitumor pada model hewan dan pasien kanker telah berkontribusi pada kebangkitan teori immunosurveilans; meskipun yang telah dimodifikasi untuk mencakup hasil pengamatan yang berbeda. Alih-alih mendefinisikan immunosurveilans sebagai proses dimana kanker tidak diakui dan dihilangkan dan diagnosis kanker mewakili kegagalan proses ini, sekarang diakui bahwa pada individu yang berbeda dan dengan kanker yang berbeda, proses tersebut dapat dibedakan setidaknya dalam 3 bagian dengan hasil yang berkaitan: eliminasi, equilibrium, dan escape. Tumor yang sangat immunogenik pada individu yang sangat immunokompeten akan menghasilkan stimulasi optimal dari sistem imun bawaan yang mengarah pada produksi sitokin yang sangat immunostimulan, peradangan akut, aktivasi sejumlah besar sel T dan B, dan eliminasi cepat dari tumor yang muncul. Namun, dengan individu yang kurang immunokompeten dan/atau tumor yang kurang immunogenik, mungkin tidak ada eliminasi total yang mengarah pada kelangsungan hidup beberapa sel kanker yang tetap berada di bawah pengawasan immunosurveilans. Selama periode waktu yang lama, pertumbuhan

tumor yang lambat akan disertai dengan aktivasi berulang dari sistem kekebalan dan penghapusan beberapa sel tumor, diikuti oleh siklus lebih lanjut dari pertumbuhan kembali tumor dan penghancuran yang dimediasi oleh kekebalan. Periode ini, ketika tumor sudah ada tetapi belum menjadi penyakit klinis, dikenal sebagai kondisi ekuilibrium. Fase kesetimbangan bisa seumur hidup, sehingga meniru eliminasi, atau terganggu oleh perubahan tumor yang memungkinkan untuk menghindari imunosurveilans atau perubahan sistem kekebalan yang melemahkan kapasitasnya untuk pengawasan tumor. Entah perubahan pada akhirnya mengarah pada pelarian tumor.

Sampai saat ini, sebagian besar penelitian tentang interaksi tumor/sistem kekebalan telah dilakukan setelah kanker didiagnosis, yaitu pada fase lepas dari pengawasan kekebalan. Fase khusus ini ditandai dengan peningkatan sel immunosupresif yang sebelumnya tidak diketahui, seperti sel T regulator (Treg) dan sel penekan turunan myeloid (MDSC), sitokin immunosupresif yang berasal dari Treg, MDSC, dan sel tumor dan ekspresi sel T efektor berfungsi buruk yang mampu mencegah aktivasi sel-T.

KEGANASAN SISTEM IMUN

Transformasi maligna sel dapat terjadi dengan hilangnya ekspresi MHC-1. Hal itu dapat berhubungan dengan meningkatnya potensi metastasis dan diduga karena menurunkan kemungkinan sel ganas untuk dikenal sel T, tetapi tidak oleh sel NK.



Gambar 13.1. Jalur diferensiasi leukosit pada berbagai keganasan

Transformasi maligna sel limfoid dapat menimbulkan sejumlah penyakit limfoproliferatif seperti leukemia limfosistik kronis, limfoma, myeloma multiple, makroglobulinemia Waldenstrom dan beberapa jenis krioglobulinemia.

Tumor sistem imun dapat dibagi menjadi limfoma atau leukemia. Perbedaan secara tradisional antara leukemia dan limfoma adalah bahwa limfoma berproliferasi sebagai tumor padat dalam jaringan limfoid seperti sumsum tulang, KGB atau timus. Contohnya limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin. Leukemia cenderung berproliferasi sebagai sel tunggal dan ditemukan dari peningkatan jumlah sel dalam darah atau kelenjar limfe. Leukemia dapat berkembang dalam jaringan limfoid atau myeloid. Pada limfoma sel abnormal hanya ditemukan dalam jaringan (terutama kelenjar limfoid dan limpa) namun ada tumpang tindih antara leukemia dan limfoma.

Pada beberapa kasus teknik diagnostik histologis dan morfologis mungkin kurang adekuat untuk membedakan keduanya. Sistem deteksi modern yang sensitif mampu mengenali sel abnormal dalam darah perifer pada hampir 50% penderita limfoma non-Hodgkin.

1. Limfoma Hodgkin

Limfoma Hodgkin yang juga dikenal sebagai penyakit Hodgkin merupakan suatu penyakit yang khas, menyerang usia muda. Biopsi kelenjar limfoid merupakan keharusan untuk menemukan sel Reed-Stenberg. Sel tersebut adalah sel B nukleat besar dengan nucleolus eosinofilik.

2. Limfoma Non-Hodgkin

Limfoma non-Hodgkin tersering ditemukan pada usia lanjut, walau dapat juga ditemukan pada anak dan dewasa. Diagnosis memerlukan biopsi kelenjar limfoid. Limfoma non-Hodgkin dibagi sesuai asal sel (B atau T) dan fase kematangan sel.

3. Limfoma Angioimunoblastik

Sering ditemukan adanya anemia hemolitik autoimun dan hipergamaglobulinemia. Histologi kelenjar limfoid menunjukkan adanya infiltrate campuran limfoid dengan pembentukan pembuluh darah kecil.

4. Limfoma/leukemia Sel T Dewasa

Leukemia jenis ini sering ditemukan di Karibia dan Jepang. Ditimbulkan oleh virus HTCL tipe 1 yang ditandai dengan proliferasi CD4 yang aktif mengekspresikan CD25.

5. Leukemia Limfositik Kronis

Tes diagnostik dilakukan dengan phenotyping limfosit. Pada 95% kasus ditemukan sel yang berasal dari sel B (B-CLL). Sel tersebut menunjukkan ekspresi CD5 yang biasa ditemukan pada antigen pan-T (CD19+, CD5+). Beberapa sel tersebut juga ditemukan pada neonatus dan beberapa penyakit autoimun.

6. Hairy Cell Leukemia (HCL)

HCL merupakan penyakit limfoproliferatif sel B yang ;ain yang cenderung ditemukan pada usia lanjut. Lebih banyak ditemukan pada pria dibanding wanita. Sering ditemukan pansitopenia dan sel limfoid dengan penampilan hairy yang ditimbulkan oleh proyeksi sitoplasma halus yang banyak. Fibrosis sumsum tulang dapat terjadi dan limfosit menunjukkan ekspresi molekul adhesi CD11c yang abnormal.

7. Common Acute Lymphoblastic Leukemia

cALL berasal dari sel B yang berkembang menjadi sel plasma dan sangat agresif. Tanpa terapi, cALL dapat menimbulkan kematian dalam beberapa minggu setelah diagnosis ditegakkan. Myeloma berasal dari sel plasma mayang, tumbuh perlahan, melepas immunoglobulin monoclonal dan penderita dapat hidup bertahun-tahun tanpa terapi.

8. Mikosis Fungoides

Mikosis fungoides merupakan limfoma sel T kulit yang khas mengenai pria usia pertengahan. Sel ganas adalah sel T CD4 dengan nucleus yang menunjukkan gambaran yang tidak normal. Meskipun definisi mikosis fungoides terbatas pada kulit namun dapat menjadi sistemik yang ditandai dengan limfadenopati, splenomegaly dan leukemia yang disebut sindrom Sezary.

9. Mieloma Multipel

Myeloma multiple (MM) ditemukan terutama pada usia di atas 70 tahun, lebih utama pada pria dibanding wanita. Dalam serum ditemukan paraprotein yaitu suatu immunoglobulin abnormal yang diproduksi klon sel B yang ganas. Myeloma IgG merupakan yang terbanyak (37%), IgA (27%), IgD (1,5%), IgM (0,2%) dan IgE (0,1%).

10. Gamopati Monoklonal

Gamopati monoklonal adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan paraprotein yang tidak memiliki ciri paraprotein ganas. Diduga bahwa stimulasi imun menimbulkan proliferasi selektif klon sel B.

11. Makroglobulinemia Waldenstrom

Merupakan suatu penyakit yang umumnya terjadi pada usia sangat lanjut, yaitu di atas 90 – 90 tahun. Namun kini mulai banyak ditemukan pada usia yang lebih muda. Penyakit ini ditandai dengan perkembangan paraprotein IgM.

12. Krioproteinemia

Krioprotein (termasuk krioglobulin dan kriofibrinogen) merupakan serum protein abnormal yang akan diendapkan pada suhu di bawah normal. Protein ini selanjutnya akan membentuk kompleks imun dan secara parsial mengaktifkan jalur komplemen klasik. Kadar C4 serum yang rendah disertai C3 normal merupakan temuan yang khas pada krioproteinemia, yang terjadi sebagai akibat aktivasi jalur klasik yang tidak sempurna pada fase cair.

IMUNOTERAPI KANKER

Sistem imun telah diketahui sejak lama dapat menyerang kanker. Sel tumor cukup berbeda dengan sel normal, sehingga sistem imun dapat mengenal dan merusak sel kanker. Kanker pada manusia acap kali mengalami regresi spontan, yang ditimbulkan oleh respons imun yang merusak sel kanker, namun yang seringkali terjadi adalah immune surveillance gagal mengeliminasi sel kanker, sehingga sel kanker akan berkembang terus dan membentuk tumor yang mengancam kehidupan manusia.

Kerja respons imun melibatkan berbagai tipe sel yang berbeda, yaitu limfosit, monosit, makrofag, eosinofil, dan basofil, sebagai komando dari sel-sel tersebut adalah limfosit. Ada dua subkelas limfosit yaitu sel B dan sel T. Kedua sel inilah yang bertanggung jawab terhadap spesifikasi respons imun. Sel T terdiri dari sel T helper, sel T supresor, yang memodulasi respons imun, dan sel T sitotoksik yang membunuh sel abnormal secara langsung

Imunoterapi dikatakan dapat memperlambat, menghentikan perkembangan sel kanker, serta mencegahnya menyebar ke organ lain. Sejumlah jenis kanker, seperti kanker kulit, paru, ginjal, kandung kemih, dan limfoma, telah terbukti dapat ditangani dengan imunoterapi. Beberapa jenis kanker stadium lanjut, seperti kanker serviks stadium 4, juga terkadang dapat diberikan penanganan dengan imunoterapi.

Beberapa sel kanker sangat mirip dengan sel normal, sehingga sistem imun tidak menyerangnya. Meskipun sistem imun dapat mengenali sel kanker, responsnya terkadang tidak cukup kuat untuk dapat membasminya. Apalagi, perkembangan sel kanker sangat cepat dan tidak terkontrol.

Pengobatan dengan imunoterapi dilakukan agar sistem imun lebih cerdas mengenali sel kanker serta memperkuat respons sistem imun terhadap sel kanker, sehingga perkembangan sel-sel yang ganas dapat diperlambat, bahkan dihentikan.

Imunoterapi dipilih sebagai penanganan kanker dengan berbagai alasan berikut ini:

- Lebih efektif dibandingkan pengobatan kanker lainnya, seperti radiasi atau kemoterapi, terutama pada kanker kulit.
- Membantu efektivitas pengobatan lain yang sedang dilakukan. Contohnya, kinerja kemoterapi bisa lebih baik saat pasien juga menjalani imunoterapi.
- Efek samping lebih kecil dibandingkan pengobatan lain, karena imunoterapi membuat sistem imun hanya menyerang sel kanker secara spesifik.
- Dapat meminimalkan kanker muncul kembali, karena pengobatan ini memicu imunomemori, yaitu kemampuan sistem imun untuk mengingat sel kanker, sehingga akan segera diserang bila muncul kembali.

Dalam penanganan kanker, ada beberapa jenis imunoterapi yang dapat digunakan, yaitu:

- Antibodi monoklonal adalah protein imun buatan. Protein ini didesain khusus untuk dapat menandai sel-sel kanker secara spesifik, sehingga dapat membunuh sel ganas tanpa ikut menghancurkan sel yang sehat.
- Cek Poin inhibitor adalah obat yang dapat membantu sistem imun dalam merespon sel kanker. Cara kerjanya adalah dengan mengganggu kemampuan sel kanker untuk menghindari serangan sistem kekebalan tubuh.
- Vaksin adalah zat yang disuntikkan ke dalam tubuh untuk mendorong respons imun terhadap suatu penyakit. Pada penanganan kanker, vaksin dapat digunakan baik untuk mencegah maupun untuk mengobati kanker.
- Imunoterapi non-spesifik adalah jenis imunoterapi yang dapat meningkatkan kinerja sistem imun secara keseluruhan. Beberapa jenis zat penguat sistem imun yang umum digunakan adalah sitokin dan BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*).

1. Aktivasi Sel T

Sel T adalah salah satu jenis sel imun yang mengarahkan penyerangan sistem imun terhadap sel kanker. Aktivasi sel T membutuhkan dua sinyal yaitu suatu antigen khusus yang dipaparkan molekul permukaan yang disebut antigen presenting cells (APC) dan protein B7. Tanpa protein B7, sel T menjadi tidak responsif biarpun tumor membawa antigen yang menimbulkan respons imun, namun biasanya sel tumor tidak mempunyai protein B7, sehingga tidak dapat membangkitkan respons imun yang merusak sel tumor tersebut.

Sel T memiliki dua reseptor yang dapat berikatan dengan molekul B7 yaitu CD28 dan CTLA-4. Jika molekul B7 berikatan dengan CD28, sel T menjadi aktif, hal ini menunjukkan bahwa sel T telah menerima sinyal antigen khusus. Jika B7 berikatan dengan CTLA-4, sel T menjadi penghambat terhadap aktivasi yang membatasi respons imun. Pemberian antibodi yang berikatan dengan CTLA-4 pada sel-sel tumor mencit, menghambat interaksinya dengan B7 dan meningkatkan respons anti tumor hewan tersebut.

2. Transfer Sel lymphokine-Activated Killer (LAK) dan Interleukin-2

Sel-sel sistem imun sering mengontrol aktivitas satu sama lainnya dengan mensekresi sejumlah kecil hormon potensial yang disebut sitokin. Sel T helper juga memproduksi sitokin yang dikenal dengan interleukin-2 (IL2), yang awalnya disebut faktor pertumbuhan sel T. IL-2 ini menyebabkan sel T helper dan sel T sitotoksik yang dirangsang antigen bereplikasi. Jika sel-sel tumor dibiakkan dengan IL-2, maka IL-2 tidak saja menimbulkan limfosit bereplikasi, tetapi juga merangsang limfosit untuk mengenal dan membunuh sel kanker. Pemberian IL-2 pada limfosit yang berasal dari darah orang yang sehat juga memungkinkan limfosit tersebut membunuh berbagai sel kanker manusia secara *in vitro*. Sel-sel yang teraktivasi ini kemudian disebut sel lymphokine-activated killer (LAK) dan tidak membahayakan sel-sel normal, sehingga sel LAK ini digunakan untuk senjata anti kanker. Hasil pengobatan kanker stadium lanjut dengan menggunakan kombinasi sel LAK dengan IL-2 atau IL-2 saja pada mencit dan manusia menunjukkan bahwa terapi kombinasi pada mencit lebih efektif jika dibandingkan IL-2 saja, untuk manusia dalam membuat kesimpulan yang sama masih memerlukan data yang lebih banyak.

3. Transfer Sel Tumor infiltrating Lymphocytes (TIL)

Diduga bahwa apabila sistem imun dibangkitkan terhadap suatu kanker, tumor akan merupakan tempat yang paling banyak mengandung limfosit yang peka terhadap sel kanker. Oleh karena itu, dirancang suatu metode baru untuk isolasi limfosit pada tumor. Salah satu metode yang dikembangkan adalah mengambil suatu tumor kecil dari binatang. Tumor tersebut dicerna secara enzimatik untuk memisahkan sel satu dengan sel lainnya, selanjutnya sel dibiakkan dengan IL-2 selama beberapa minggu. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL), yaitu limfosit yang terdapat pada tumor akan berkembang biak di bawah pengaruh IL-2. LAK cells, biasanya akan berhenti berproliferasi setelah 10 hari, namun limfosit lain yang mampu membunuh sel mmor tetap tumbuh dan bahkan mengganti tumor dengan kumpulan sel. Sel tersebut adalah: tumor infiltrating lymphocytes (TIL). Tidak seperti LAK cells, tumor infiltrating lymphocytes (TIL) seringkali hanya membunuh sel tumor tempat

dia berasal, dan tidak membunuh sel tumor yang lain, apabila TIL disuntikkan kepada mencit, TIL mempunyai efektivitas 30 sampai 100 kali lebih besar dari LAK cells dalam menyebabkan regresi tumor yang telah ada, di samping itu TIL juga lebih efektif dalam mengeliminasi kanker yang telah menyebar, apabila dibandingkan dengan LAK cells.

4. Imunisasi Preventif

Imunoterapi gen ini menggunakan antigen dan antibodi. Vaksin kanker yang menggunakan antigen dilakukan dengan menyuntikkan langsung fragmen DNA yang menyandi antigen asing ke sel otot. Ini akan merangsang respons imun yang potensial terhadap antigen tersebut, sebab fragment antigen asing yang memasuki sel otot menyebabkan produksi protein asing yang disandi oleh gen tersebut. Selanjutnya protein ini dikenali oleh limfosit B dan T yang mengakibatkan sel B dan T yang sudah mengalami sensitisasi menyebar ke seluruh tubuh dan siap menyerang sel kanker yang mengandung antigen yang telah mengaktifkan sel tersebut.

Dewasa ini para ilmuwan berusaha membuat antibodi terhadap antibodi yang ada di membran sel kanker. Antibodi adalah produk gen, mereka sudah berhasil membuat vaksin DNA anti-idiotipe termasuk DNA penyandi masker kanker. Untaian DNA ini disambung gen yang menyandi sitokin GM-CSF. Walaupun penelitian ini baru dikerjakan pada hewan percobaan namun menunjukkan gejala yang baik.

Terapi gen lain yaitu menggabungkan antibodi anti-tumor dari mencit dengan kemampuan membunuh sel T manusia, dengan menggunakan teknik DNA rekombinan. Penggabungan sel antibodi anu-kanker dari mencit digabung dengan gen yang menyandi reseptor yang dipakai sel T killer mengenal targetnya. Gen reseptor yang sudah dimodifikasi akan membuat membuat sel T killer yang belum mengenal sel kanker dapat mengenal sel kanker shepherd antibodi mencit. Dalam tabung percobaan sel T ini membunuh sel kanker secara efektif, namun percobaan untuk pengobatan penderita kanker sedang dilakukan.

CONTOH LATIHAN SOAL

1. Bagaimana peran sel limfosit T pada sel kanker?
 - a. Sel limfosit T dapat memperparah sel-sel kanker
 - b. Sel limfosit T bekerja dengan cara mematikan sel-sel kanker
 - c. Sel limfosit T menstimulus sel kanker
 - d. Sel limfosit T menghambat sel kanker untuk berkembang
 - e. Sel limfosit T memecah sel kanker
2. Metode yang dilakukan dengan memasukkan gen CAR ke dalam sel limfosit T disebut dengan metode...
 - a. Metode vektor virus
 - b. Metode checkpoint inhibitor
 - c. Metode antibody poliklonal
 - d. Metode aktivasi antibody
 - e. Metode radioaktif
3. Berikut yang merupakan peran dari sel dendritik dalam melawan kanker adalah...
 - a. Sel dendritik berfungsi untuk mematikan sel kanker
 - b. Sel dendritik mengenali protein sel kanker dan langsung menghancurkan sel kanker
 - c. Sel dendritik akan mengenali protein sel kanker dan mempresentasikannya ke sel limfosit T
 - d. Sel dendritik akan melakukan lisis terhadap sel kanker
 - e. Sel dendritik tidak dapat mengenali sel kanker
4. Seorang wanita paruh baya melakukan imunoterapi kanker yaitu dengan cara memasukkan protein atau DNA kanker ke dalam tubuhnya sehingga dapat menstimulasi sel-sel imun untuk menyerang sel-sel kanker. Termasuk dalam terapi apakah itu?
 - a. Terapi antibodi
 - b. Terapi variatif
 - c. Terapi vaksinasi

- d. Terapi stimulus
 - e. Terapi kanker
5. Obat yang bekerja dengan cara menempel dan memblokir protein sel kanker serta menjaga system kekebalan tubuh adalah...
 - a. CTLA-4 inhibitor, contohnya cemiplimab
 - b. PD-1, contohnya ipilimumab
 - c. PDL-1 inhibitor, contohnya nivolumab
 - d. LAG-3 inhibitor, contohnya relatlimab
 - e. CTLA-3 inhibitor, contohnya avelumab
 6. Efek yang paling sering ditemukan pada pasien yang melakukan imunoterapi kanker adalah...
 - a. Batuk kering
 - b. Kepala pusing dan meriang
 - c. Mual dan muntah
 - d. Demam
 - e. Diare
 7. APC (Antigen Presenting Cell) yang pa;ing efektif dalam mengaktivasi CD4 dan CD8 sel T adalah...
 - a. Sel lemak
 - b. Limfosit B
 - c. Sel dendritik
 - d. Sel endotel
 - e. Makrofag
 8. Metode imunoterapi kanker dengan mencerna tumor secara enzimatik untuk memisahkan sel satu dengan sel lainnya yang selanjutnya dibiakkan dengan IL-2 selama beberapa minggu disebut dengan metode...
 - a. Transfer sel TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes)
 - b. Transfer sel LAK (Lymphokyne-Activated Killer)
 - c. Transfer sel Interleukin-2

- d. Aktivasi sel T
 - e. Aktivasi sel B
9. Yang termasuk peran dari antibody monoclonal pada sel kanker adalah...
- a. Menstimulus pengikatan protein sel kanker sehingga terjadi proses pembelahan sel kanker
 - b. Mengaktivasi protein sel kanker sehingga dapat memecah sel kanker
 - c. Menghambat pengikatan protein sinyal dengan reseptor di sel sehingga proses pembelahan sel kanker dapat dihambat
 - d. Menghambat aktivitas sel kanker sehingga sel kanker tidak dapat menyebar
 - e. Mendorong kerja protein sinyal dengan reseptor di sel kanker sehingga dapat menghambat pembelahan sel kanker
10. Bagaimanakan metode pembentukan CAR-T?
- a. Gen CAR dimasukkan ke dalam sel limfosit T sehingga nanti dapat diekspresikan pada permukaan sel
 - b. Gen CAR dikeluarkan ke dalam sel limfosit T sehingga dapat diekspresikan pada protein sel
 - c. Gen CAR menghambat sel limfosit T sehingga akan diekspresikan pada permukaan sel
 - d. Gen CAR diaktivasi ke dalam sel limfosit B sehingga dapat diekspresikan pada protein sel
 - e. Gen CAR dihidrolisis menggunakan antibodi monoklonal dan dapat diekspresikan pada permukaan sel

DAFTAR PUSTAKA

1. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi Dasar Edisi Ke-10*. Jakarta: Penerbit FKUI. 2012.
2. Barus OP, Sanjaya T. 2020, Prediksi Tingkat Keberhasilan Pengobatan Kanker Menggunakan Imunoterapi Dengan Metode Naive Bayes. *Information System Development*. 2020;5(1).
3. Finn OJ. *Immuno-Oncology: Understanding The Function And Dysfunction Of The Immune System In Cancer*. *Annals of Oncology*. 2012;23(8):86-89.
4. Subowo (2014), "Imunobiologi", Penerbit Angkasa Bandung
5. Sugiharto. Pendekatan Baru Terapi Kanker. *Medikora*. 1006;11(1):39-56.

BAB XV

GOLONGAN DARAH DAN TRANSFUSI DARAH

Golongan darah adalah klasifikasi darah berdasarkan ada dan tidak adanya antibodi dan zat antigenik yang diwariskan pada permukaan sel darah merah. Antigen ini dapat berupa protein, karbohidrat, glikoprotein, atau glikolipid, tergantung pada sistem golongan darah. Beberapa antigen ini juga terdapat pada permukaan sel lain dari berbagai jaringan. Beberapa antigen permukaan sel darah merah ini dapat berasal dari satu alel dan secara kolektif membentuk sistem golongan darah.

Golongan darah diwariskan dan merupakan kontribusi dari kedua orang tua individu. Pada tahun 2022, International Society of Blood Transfusion (ISBT) menyatakan bahwa terdapat 44 sistem penggolongan darah manusia (Tabel 14.1). Namun, sistem golongan darah ABO dan Rhesus adalah pengelompokan golongan darah yang berperan penting dalam tujuan klinis. Sistem penggolongan ini menentukan golongan darah seseorang yaitu A, B, AB, dan O, dengan + atau - menunjukkan status RhD untuk kesesuaian dalam transfusi darah.

Tabel 14.1. Sistem golongan darah (*International Society of Blood Transfusion*)

No ISBT	Nama	Simbol	Jumlah Antigen
001	ABO	ABO	4
002	MNS	MNS	50
003	P1PK	P1PK	3
004	Rh	RH	56
005	Lutheran	LU	26
006	Kell	KEL	37
007	Lewis	LE	6

No ISBT	Nama	Simbol	Jumlah Antigen
008	Duffy	FY	5
009	Kidd	JK	3
010	Diego	DI	23
011	Yt	YT	6
012	G	G	2
013	Scianna	SC	9
014	Dombrock	DO	10
015	Colton	CO	4
016	Landstein- er-Wiener	LW	4
017	Chido/Rodgers	CH/RG	9
018	H	H	1
019	Kx	XK	1
020	Gerbich	GE	13
021	Cromer	CROM	20
022	Knops	KN	12
023	Indian	IN	6
024	Ok	OK	3
025	Raph	RAPH	1
026	John Milton Hagen	JMH	8
027	I	I	1
028	Globoside	GLOB	3
029	Gill	GIL	1
030	Rh- associated Glycoprotein	RHAG	5
031	FORS	FORS	1
032	JR	JR	1
033	LAN	LAN	1

No ISBT	Nama	Simbol	Jumlah Antigen
034	Vel	VEL	1
035	CD59	CD59	1
036	Augustine	AUG	4
037	Kanno	KANNO	1
038	SID	SID	1
039	CTL2	CTL2	2
040	PEL	PEL	1
041	MAM	MAM	1
042	EMM	EMM	1
043	ABCC1	ABCC1	1
044	Er	ER	5

ANTIGEN PENANDA GOLONGAN DARAH

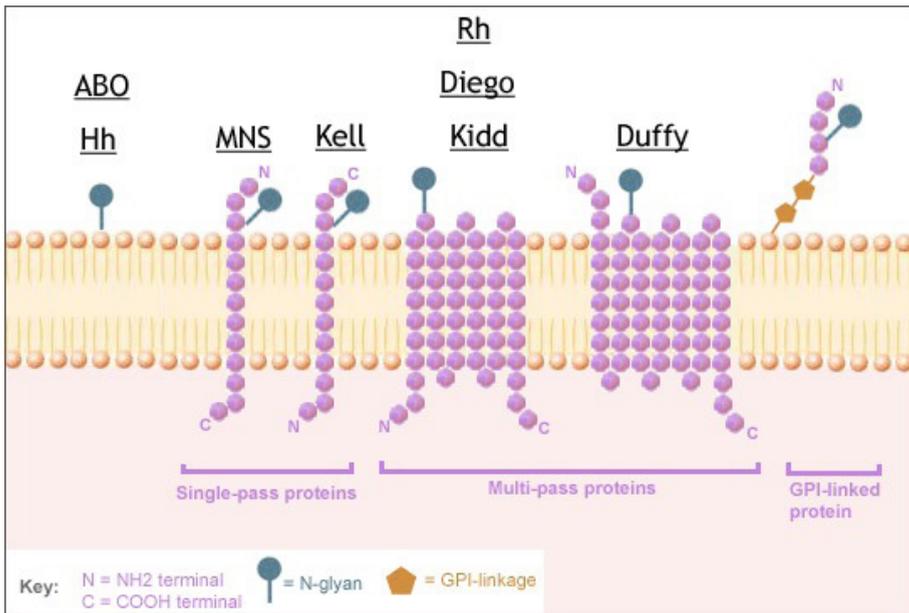
Gen-gen dari sistem golongan darah ini bersifat autosomal, kecuali XG dan XK yang diturunkan melalui kromosom X. Antigen dapat berupa protein integral dimana polimorfisme terletak pada variasi urutan asam amino (misalnya: Rhesus, Kell), glikoprotein atau glikolipid (misalnya ABO).

Antigen golongan darah dapat melekat pada berbagai komponen dalam membran sel darah merah. Misalnya, antigen golongan darah ABO adalah gula. Mereka diproduksi oleh serangkaian reaksi di mana enzim mengkatalisis transfer unit gula. DNA seseorang menentukan jenis enzim yang dimilikinya yang nantinya akan menentukan jenis antigen gula yang terdapat di sel darah merahnya.

Sebaliknya, antigen golongan darah Rh adalah protein. DNA seseorang menyimpan informasi untuk memproduksi antigen protein. Gen RhD mengkodekan antigen D, yang merupakan protein besar pada membran sel darah merah. Beberapa orang memiliki gen yang tidak menghasilkan antigen D, sehingga protein RhD tidak ada dalam sel darah merah seseorang.

Gambar 14.1 di bawah menunjukkan membran sel darah merah dan beberapa antigen golongan darah yang melekat padanya. Selain antigen gula (glikan atau karbohidrat), membran sel darah merah

mengandung tiga jenis protein yang membawa antigen golongan darah: protein single-pass, protein multi-pass, dan protein terkait glikosilfosfatidlinositol (GPI).



Gambar 14.1. Antigen golongan darah (Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens)

Antigen yang diekspresikan pada sel darah merah menentukan golongan darah seseorang. Fungsi dari sebagian besar antigen golongan darah tidak diketahui, dan jika mereka hilang dari membran sel darah merah, tidak ditemukan adanya efek buruk yang terjadi. Tetapi ada atau tidaknya antigen sel darah merah menjadi sangat penting ketika melakukan transfusi darah, misalnya ketika seorang pasien menerima transfusi darah dari bank darah. Ini juga terjadi ketika seorang ibu hamil karena selama persalinan, sejumlah kecil darah janin masuk ke dalam peredarannya. Dalam keadaan ini, paparan antigen asing pada sel darah merah dapat memicu reaksi imun.

Tidak mungkin untuk sepenuhnya menghindari bahaya reaksi yang merugikan ketika transfusi darah dilakukan, tetapi bahayanya dapat diminimalkan. Sebelum transfusi darah berlangsung, darah yang akan ditransfusikan harus digolongkan dan dicocokkan silangkan

dengan darah pasien untuk memastikan kecocokan kekebalan tubuh. Pada kehamilan, risiko sistem kekebalan ibu menyerang antigen asing yang ada pada sel darah merah janinnya dicegah dengan memberikan antibodi ibu untuk menutupi antigen sel darah merah janin dan mengeluarkannya dari sirkulasi ibu sebelum sel kekebalannya menemukannya.

Seseorang akan memiliki golongan darah yang sama selama hidupnya. Perubahan golongan darah sangat jarang terjadi, namun dapat terjadi melalui penambahan atau penekanan antigen pada kondisi infeksi, kanker, atau penyakit autoimun. Penyebab lain yang lebih umum terjadi sebagai penyebab dari perubahan golongan darah adalah transplantasi sumsum tulang. Jika seseorang menerima sumsum tulang dari donor dengan tipe ABO yang berbeda (misalnya, pasien tipe A menerima sumsum tulang tipe O), tipe darah pasien pada akhirnya akan menjadi tipe donor, karena sel induk hematopoietik pasien dihancurkan, baik dengan ablasi sumsum tulang atau sel T donor. Setelah semua sel darah merah asli pasien mati, mereka akan sepenuhnya digantikan oleh sel baru yang berasal dari sel induk donor.

SISTEM GOLONGAN DARAH ABO

Sistem golongan darah ABO digunakan untuk menunjukkan ada atau tidak adanya antigen A dan B pada eritrosit. Untuk transfusi darah manusia, ini adalah yang terpenting dari 44 sistem klasifikasi golongan darah yang saat ini diakui oleh ISBT. Ketidakcocokan pada golongan darah dapat menyebabkan reaksi merugikan yang berpotensi fatal setelah transfusi, atau respons imun yang tidak diinginkan terhadap transplantasi organ. Antibodi anti-A dan anti-B yang terkait biasanya adalah antibodi IgM, diproduksi pada tahun-tahun pertama kehidupan melalui sensitisasi terhadap substansi lingkungan seperti makanan, bakteri, dan virus.

Golongan darah ABO ditemukan oleh Karl Landsteiner pada tahun 1900; ia menerima Hadiah Nobel dalam Fisiologi atau Kedokteran pada tahun 1930 untuk penemuan ini. Sistem penggolongan darah ditemukan dengan mencampur eritrosit dan serum darah para stafnya. Landsteiner, dari percobaan tersebut menemukan 3 dari 4, jenis golongan darah dalam sistem ABO, yaitu A, B, dan O. Golongan darah yang keempat, yaitu AB ditemukan pada tahun 1901. Sebelum

tahun 1901, diperkirakan semua golongan darah adalah sama. Kondisi tersebut mendorong terjadinya reaksi transfusi yang fatal sampai menyebabkan kematian.

Antigen ABO

Antigen ditemukan pada sel darah merah dan antibodi pada serum. Berdasarkan jenis antigen darah, sistem golongan darah ABO dapat diklasifikasikan menjadi empat kelompok (Gambar 13.2). Kelompok yang memiliki antigen A (grup A), kelompok yang memiliki antigen B (grup B), kelompok yang memiliki antigen A dan B (grup AB) dan kelompok yang tidak memiliki kedua antigen (grup O). Antibodi yang terdapat bersama dengan antigen ditemukan sebagai berikut:

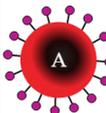
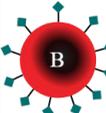
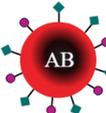
1. Antigen A dengan antibodi B
2. Antigen B dengan antibodi A
3. Antigen AB tanpa antibodi A maupun B
4. Tanpa antigen (grup O) dengan antibodi A dan B

Anti A, B, dan H

Anti A dan B merupakan jenis antibodi yang terbentuk secara alamiah dan dapat dideteksi di dalam serum setelah bayi berusia sekitar 3-6 bulan. Sistem imun tubuh akan membentuk antibodi terhadap antigen yang berlawanan atau yang tidak dipunyai oleh tubuh dan timbul karena adanya paparan terhadap lingkungan (Ab alamiah). Jenis Ab A dan B umumnya adalah Imunoglobulin M (IgM). IgM mempunyai sifat dapat mengaktifkan komplemen. Ab jenis ini dapat menyebabkan reaksi transfusi yang berbahaya, jika terjadi inkompatibilitas / ketidakcocokan golongan darah ABO.

Anti A dan B juga mempunyai jenis IgG, yang dapat menyebabkan reaksi inkompatibilitas pada ibu golongan darah O yang mengandung anak dengan golongan darah selain O. Reaksi ini menyebabkan lisis sel darah merah (hemolitik) pada bayi baru lahir, namun tidak terlalu berbahaya seperti inkompatibilitas golongan darah Rh.

Anti H, bersama dengan anti A dan anti B dapat ditemukan pada individu dengan genotip hh (golongan darah O Bombay). Anti H dapat beraglutinasi dengan Ag H yang banyak terdapat pada golongan darah O. Hal ini dapat menyebabkan reaksi inkompatibilitas pada individu golongan darah O Bombay yang ditransfusi dengan donor golongan darah O.

	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies in plasma	 Anti-B	 Anti-A	None	 Anti-A and Anti-B
Antigens in red blood cell	 A antigen	 B antigen	 A and B antigens	None

Gambar 13.2. Penggolongan darah sistem ABO (<https://www.nhs.uk>)

Pola Pewarisan

Golongan darah diturunkan dari kedua orang tua individu. Golongan darah ABO dikendalikan oleh satu gen (gen ABO) dengan tiga jenis alel yang disimpulkan dari genetika klasik: *i*, *I^A*, dan *I^B*. Penandaan *I* adalah singkatan dari isoagglutinogen, istilah lain untuk antigen. Gen tersebut mengkode glikosiltransferase yaitu enzim yang mengubah kandungan karbohidrat dari antigen sel darah merah. Gen tersebut terletak di lengan panjang kromosom sembilan (9q34).

Alel *I^A* merupakan tipe A, *I^B* merupakan tipe B, dan *i* merupakan tipe O. Baik *I^A* dan *I^B* dominan terhadap *i*, sehingga seseorang dengan alel *ii* memiliki golongan darah O. Individu dengan *I^AI^A* atau *I^Ai* memiliki golongan darah A, dan individu dengan *I^BI^B* atau *I^Bi* memiliki tipe B. Orang *I^AI^B* memiliki kedua fenotipe, karena A dan B mengekspresikan hubungan dominasi khusus: kodominan, yang berarti bahwa orang tua tipe A dan B dapat memiliki anak dengan golongan darah AB. Pasangan dengan tipe A dan tipe B juga dapat memiliki anak tipe O jika keduanya heterozigot (*I^Bi* dan *I^Ai*).

Tabel 13.2 dan 13.3 merangkum berbagai golongan darah yang mungkin diwarisi oleh anak-anak dari orang tuanya. Genotipe ditampilkan di baris kedua untuk keturunannya: *AO* dan *AA* merupakan golongan darah A; *BO* dan *BB* merupakan golongan darah B. Keempat kemungkinan tersebut mewakili kombinasi yang diperoleh ketika satu alel diambil dari masing-masing orang-tua; masing-masing memiliki peluang 25%, tetapi beberapa terjadi lebih dari satu kali.

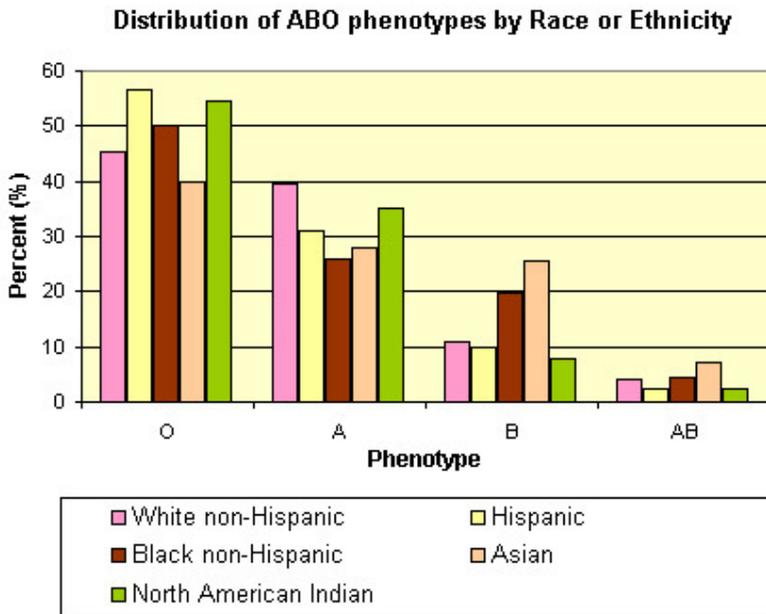
Tabel 13.2. Pewarisan golongan darah berdasarkan fenotip

Golongan Darah	O	A	B	AB
O	O	O atau A	O atau B	A atau B
A	O atau A	O atau A	O, A, B atau AB	A, B atau AB
B	O atau B	O, A, B atau AB	O atau B	A, B atau AB
AB	A atau B	A, B atau AB	A, B atau AB	A, B atau AB

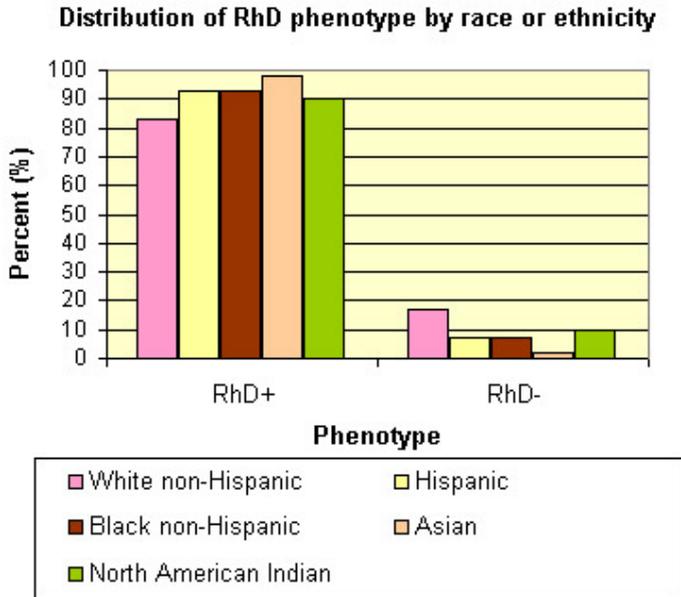
Tabel 13.3 Pewarisan Golongan Darah

Golongan Darah	Genotip	O		A		B		AB
		ii (OO)	$I^A i$ (AO)	$I^A I^A$ (AA)	$I^B i$ (BO)	$I^B I^B$ (BB)	$I^A I^B$ (AB)	
O	ii (OO)	O OO OO OO OO	O atau A AO OO AO OO	A AO AO AO AO	O atau B BO OO BO OO	B BO BO BO BO	A atau B AO BO AO BO	
	$I^A i$ (AO)	O atau A AO AO OO OO	O atau A AA AO AO OO	A AA AA AO AO	O, A, B atau AB AB AO BO OO	B atau AB AB BO BO	A, B atau AB AA AB AO BO	
	$I^A I^A$ (AA)	A AO AO AO AO	A AA AO AA AO	A AA AA AA AA	A atau AB AB AO AB AO	AB AB AB AB AB	A atau AB AA AB AA AB	
B	$I^B i$ (BO)	O atau B BO BO OO OO	O, A, B atau AB AB BO AO OO	A atau AB AB AO AB AO	O atau B BB BO BO OO	B BB BO BO BO	A, B atau AB AB BB AO BO	
	$I^B I^B$ (BB)	B BO BO BO BO	B atau AB AB BO AB BO	AB AB AB AB AB	B BB BO BB BO	B BB BB BB BB	B atau AB AB BB AB BB	
AB	$I^A I^B$ (AB)	A atau B AO AO BO BO	A, B atau AB AA AO AB BO	A atau AB AA AA AB AB	A, B atau AB AB AO BB BO	B atau AB AB AB BB BB	A, B, atau AB	

Distribusi empat golongan darah ABO, A, B, AB, dan O, bervariasi dalam populasi di seluruh dunia. Ini ditentukan oleh frekuensi ketiga alel gen ABO pada populasi yang berbeda. Golongan darah O adalah yang paling umum di seluruh dunia, diikuti oleh grup A. Grup B kurang umum, dan grup AB adalah yang paling tidak umum. Bagan di bawah merangkum temuan untuk golongan darah dan ras:



Gambar 14.3. Distribusi fenotip ABO berdasarkan ras (Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens)



Gambar 14.4. Distribusi fenotip RhD berdasarkan ras (Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens)

GOLONGAN DARAH RH

Golongan darah Rh adalah salah satu golongan darah paling kompleks yang dikenal pada manusia. Golongan darah ini ditemukan 60 tahun yang lalu dan menjadi yang terpenting kedua setelah golongan darah ABO di bidang kedokteran transfusi. Itu tetap menjadi kepentingan utama dalam kebidanan, menjadi penyebab utama penyakit hemolitik pada bayi baru lahir (HDN).

Kompleksitas antigen golongan darah Rh disebabkan karena gen yang sangat polimorfik yang menyandinya. Ada dua gen yaitu RHD dan RHCE yang sangat terkait erat. Sampai saat ini, 49 antigen Rh diketahui. Signifikansi golongan darah Rh terkait dengan fakta bahwa antigen Rh sangat imunogenik. Dalam kasus antigen D, individu yang tidak menghasilkan antigen D akan menghasilkan anti-D jika mereka bertemu dengan antigen D pada sel darah merah yang ditransfusikan (menyebabkan reaksi transfusi hemolitik, HTR) atau pada sel darah merah janin (menyebabkan HDN). Untuk alasan ini, status Rh secara rutin ditentukan pada donor darah, penerima transfusi, dan calon ibu.

Jumlah Antigen	49: D, C, E, c, dan e termasuk yang paling signifikan
Spesifisitas antigen	Protein Urutan asam amino menentukan spesifisitas sebagian besar antigen Rh.
Molekul pembawa antigen	Protein dengan fungsi yang tidak diketahui Protein RhD dan RhCE keduanya adalah protein multipass transmembran yang merupakan bagian integral dari membran sel darah merah. Protein RhCE mengkodekan antigen C/c (pada loop ekstraseluler ke-2) dan antigen E/e (pada loop ekstraseluler ke-4), ditambah banyak antigen Rh lainnya misalnya, Cw, Cx. Tidak seperti kebanyakan molekul permukaan sel, protein Rh tidak terglykosilasi (tidak mengandung oligosakarida) tetapi berhubungan erat dengan glikoprotein membran sel darah merah yang disebut RhAG. Fungsi kompleks Rh-RhAG mungkin melibatkan pengangkutan amonium atau karbon dioksida. Protein RhD mengkodekan antigen D.
Dasar molekular	Gen RHD dan RHCE yang menyandi antigen Rh. Gen Rh adalah 97% identik, dan mereka terletak bersebelahan pada kromosom 1. Polimorfisme D/d paling sering muncul dari penghapusan seluruh gen RHD. Polimorfisme C/c muncul dari empat SNP yang menyebabkan empat perubahan asam amino, salah satunya (S103P) menentukan spesifisitas antigen C atau c. Polimorfisme E/e muncul dari SNP tunggal (676G→C) yang menyebabkan perubahan asam amino tunggal (A226P).

Frekuensi anti- gen Rh	<p>D: 85% orang Kaukasia, 92% orang kulit hitam, 99% orang Asia</p> <p>C: 68% orang Kaukasia, 27% orang kulit hitam, 93% orang Asia</p> <p>E: 29% orang Kaukasia, 22% orang kulit hitam, 39% orang Asia</p> <p>c: 80% orang Kaukasia, 96% orang kulit hitam, 47% orang Asia</p> <p>e: 98% orang Kaukasia, 98% orang kulit hitam, 96% orang Asia</p>
-----------------------------------	---

Antibodi yang dihasilkan untuk melawan antigen Rh

Jenis antibodi	<p>Terutama IgG, beberapa IgM</p> <p>Mayoritas antibodi Rh adalah tipe IgG.</p>
Reaktivitas antibodi	<p>Mampu hemolisis</p> <p>Antibodi Rh jarang mengaktifkan komplemen. Mereka mengikat sel darah merah dan menandainya untuk dihancurkan di limpa (hemolisis ekstravaskular).</p>
Reaksi transfusi	<p>Ya—biasanya reaksi transfusi hemolitik tertunda</p> <p>Anti-D, anti-C, anti-e, dan anti-c dapat menyebabkan reaksi transfusi hemolitik yang parah. Hemolisis biasanya ekstravaskular.</p>
Gangguan hemolitik pada bayi baru lahir	<p>Ya—penyebab paling umum dari HDN.</p> <p>Antigen D menyumbang 50% dari alloimmunisasi ibu (2).</p> <p>Anti-D dan anti-c dapat menyebabkan penyakit parah.</p> <p>Anti-C, anti-E, dan anti-e dapat menyebabkan penyakit ringan hingga sedang.</p>

TRANSFUSI DARAH

Transfusi darah adalah proses mentransfer produk darah ke dalam sirkulasi seseorang secara intravena. Transfusi digunakan dalam berbagai kondisi medis untuk menggantikan komponen darah yang hilang. Pada awalnya transfusi dilakukan menggunakan darah utuh, tetapi praktik medis modern saat ini dapat melakukan transfusi beberapa komponen darah saja seperti sel darah merah, sel darah putih, plasma, faktor pembekuan, dan trombosit.

Sel darah merah (RBC) mengandung hemoglobin, dan menyuplai sel-sel tubuh dengan oksigen. Sel darah putih tidak umum digunakan selama transfusi, tetapi merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh, dan juga melawan infeksi. Plasma adalah bagian cairan “kekuningan” dari darah, yang berfungsi sebagai penyangga, dan mengandung protein serta zat-zat penting yang dibutuhkan untuk kesehatan tubuh secara keseluruhan. Trombosit terlibat dalam pembekuan darah, mencegah tubuh dari pendarahan. Sebelum komponen ini diketahui, dokter percaya bahwa darah itu homogen. Karena kesalahpahaman ilmiah ini, banyak pasien meninggal karena darah yang tidak sesuai ditransfer kepada mereka.

KOMPONEN TRANSFUSI DARAH

1. Darah Lengkap

Darah lengkap mengandung sel darah merah, sel darah putih, dan trombosit (~45% volume) yang tersuspensi dalam plasma darah (~55% volume).

Warna:	Merah
Umur simpan:	21/35 hari
Kondisi Penyimpanan:	Dingin
Penggunaan Utama:	Trauma, Pembedahan

Darah lengkap adalah jenis donor darah yang paling sederhana dan paling umum. Donor ini juga termasuk yang paling fleksibel karena dapat ditransfusikan dalam bentuk aslinya, atau digunakan untuk membantu banyak orang ketika dipisahkan menjadi komponen spesifik sel darah merah, plasma, dan trombosit. Donor darah lengkap membutuhkan pemrosesan minimal sebelum siap untuk

ditransfusikan ke pasien. Jika tidak segera dibutuhkan, darah lengkap dapat didinginkan hingga 35 hari, tergantung jenis antikoagulan yang digunakan. Darah lengkap digunakan untuk mengobati pasien yang membutuhkan semua komponen darah, seperti mereka yang mengalami kehilangan darah yang signifikan karena trauma atau pembedahan.

2. Sel Darah Merah

Sel darah merah atau eritrosit memberikan warna yang khas pada darah. Sel darah merah diproduksi di sumsum tulang dan berfungsi untuk membawa oksigen dari paru-paru kita ke seluruh tubuh kita dan membawa karbon dioksida kembali ke paru-paru untuk dihembuskan. Ada sekitar satu miliar sel darah merah dalam dua hingga tiga tetes darah.

Warna:	Merah
Umur simpan:	42 hari
Kondisi Penyimpanan:	Dingin
Penggunaan Utama:	Trauma, Pembedahan, Anemia, Setiap kehilangan darah, Kelainan darah seperti sel sabit

Sel darah merah dibuat dari darah utuh dengan membuang plasma (bagian cair dari darah). Sel darah merah memiliki umur simpan hingga 42 hari, tergantung pada jenis antikoagulan yang digunakan. Mereka juga dapat diberi perlakuan atau dibekukan sehingga dapat disimpan selama 10 tahun atau lebih.

Sel darah merah digunakan untuk mengobati anemia tanpa meningkatkan volume darah pasien secara substansial. Pasien yang paling diuntungkan dari transfusi sel darah merah adalah pasien dengan anemia kronis akibat gagal ginjal atau perdarahan gastrointestinal, dan pasien dengan kehilangan darah akut akibat trauma. Mereka juga dapat digunakan untuk mengobati kelainan darah seperti penyakit sel sabit.

Prestorage Leukocyte-Reduced Red Blood Cells

Sel darah merah yang direduksi leukosit disiapkan dengan membuang leukosit (sel darah putih) dengan penyaringan segera setelah diperoleh. Hal ini dilakukan sebelum sel darah merah disimpan karena lama kelamaan leukosit dapat terfragmentasi, memburuk, dan melepaskan sitokin, yang dapat memicu reaksi negatif pada pasien yang menerimanya. Reaksi ini dapat terjadi selama transfusi awal atau selama transfusi berikutnya.

3. Trombosit

Trombosit atau platelet adalah fragmen sel kecil tak berwarna dalam darah kita yang fungsi utamanya menempel pada lapisan pembuluh darah dan membantu menghentikan atau mencegah pendarahan. Trombosit dibuat di sumsum tulang.

Warna:	Tidak Berwarna
Umur simpan:	5 hari
Kondisi Penyimpanan:	Suhu kamar dengan agitasi konstan untuk mencegah penggumpalan
Penggunaan Utama:	Perawatan kanker, Transplantasi organ, Pembedahan

Trombosit dapat disiapkan dengan menggunakan sentrifuga untuk memisahkan plasma kaya trombosit dari seluruh darah yang disumbangkan. Trombosit dari beberapa donor berbeda kemudian digabungkan untuk membuat satu unit yang dapat ditransfusikan. Selain itu, trombosit dapat diperoleh dengan menggunakan mesin apheresis yang mengambil darah dari lengan donor, memisahkan darah menjadi komponen-komponennya, mempertahankan beberapa trombosit, dan mengembalikan sisa darah ke donor. Dengan menggunakan proses ini, satu donor dapat menyumbang sekitar empat hingga enam kali lebih banyak trombosit daripada satu unit trombosit yang diperoleh dari donor darah lengkap.

Trombosit disimpan pada suhu kamar hingga 5 hari. Mereka harus menerima agitasi lembut yang konstan untuk mencegahnya

menggumpal. Trombosit paling sering digunakan selama pengobatan kanker serta prosedur pembedahan seperti transplantasi organ, untuk mengobati kondisi yang disebut trombositopenia, di mana terdapat kekurangan trombosit. Mereka juga digunakan untuk mengobati kelainan fungsi trombosit.

4. Plasma

Plasma adalah bagian cair dari darah; sel darah merah dan putih dan trombosit kita tersuspensi dalam plasma saat mereka bergerak ke seluruh tubuh kita.

Warna:	Kekuningan
Umur simpan:	1 Tahun
Kondisi Penyimpanan:	Beku
Penggunaan Utama:	Pasien luka bakar, syok, gangguan pendarahan

Plasma darah memiliki beberapa fungsi penting dalam tubuh kita, meskipun mengandung sekitar 92% air. (Plasma juga mengandung 7% protein vital seperti albumin, gamma globulin dan faktor anti-hemofilik, dan 1% garam mineral, gula, lemak, hormon, dan vitamin.) Plasma membantu kita mempertahankan tekanan dan volume darah yang baik, dan memasok protein penting untuk pembekuan darah dan kekebalan tubuh. Plasma darah juga membawa elektrolit seperti natrium dan kalium ke otot kita dan membantu menjaga keseimbangan pH (asam-basa) dalam tubuh, yang sangat penting untuk fungsi sel.

Plasma diperoleh dengan memisahkan bagian cair darah dari sel. Plasma dibekukan dalam waktu 24 jam setelah disumbangkan untuk mempertahankan faktor pembekuan yang penting bagi tubuh. Kemudian disimpan hingga satu tahun, dan dicairkan bila diperlukan. Plasma biasanya ditransfusikan ke pasien trauma, luka bakar, dan syok, serta orang dengan penyakit hati berat atau defisiensi beberapa faktor pembekuan.

Derivatif Plasma

Dalam beberapa kasus, pasien membutuhkan turunan plasma sebagai gantinya. Ini adalah konsentrat protein plasma spesifik yang diperoleh melalui proses yang dikenal sebagai fraksinasi. Turunannya diolah untuk membunuh virus tertentu seperti yang menyebabkan HIV, hepatitis B, dan hepatitis C.

Turunan plasma meliputi:

- Konsentrat Faktor VIII
- Konsentrat Faktor IX
- Kompleks Koagulasi Anti-Inhibitor (AICC)
- Albumin
- Immune Globulins, termasuk Rh Immune Globulin
- Konsentrat Anti-Trombin III
- Konsentrat Inhibitor Alpha 1-Proteinase

5. Cryoprecipitated Antihemophilic Factor

Cryoprecipitated Antihemophilic Factor (Cryo) adalah bagian plasma yang kaya akan faktor pembekuan, termasuk Faktor VIII dan fibrinogen. Faktor pembekuan ini mengurangi kehilangan darah dengan membantu memperlambat atau menghentikan pendarahan akibat penyakit atau cedera.

Warna:	Putih
Umur simpan:	1 Tahun
Kondisi Penyimpanan:	Beku
Penggunaan Utama:	Hemofilia, penyakit Von Willebrand (kelainan koagulasi herediter yang paling umum)

Cryo disiapkan dengan membekukan dan kemudian mencairkan plasma beku secara perlahan. Endapan dikumpulkan dan kemudian digabungkan dengan kontribusi dari donor lain untuk mencapai volume yang cukup untuk transfusi. Dapat disimpan, dibekukan, hingga satu tahun.

Cryo digunakan untuk mencegah atau mengontrol pendarahan pada orang yang darahnya tidak menggumpal dengan baik. Ini termasuk pasien dengan kondisi keturunan seperti hemofilia dan penyakit von Willebrands. Cryo juga merupakan sumber fibrinogen bagi pasien yang tidak dapat memproduksi sendiri protein pembekuan penting ini dalam jumlah yang diperlukan.

6. *White Cells & Granulocytes*

Sel darah putih atau leukosit adalah salah satu pertahanan tubuh melawan penyakit: beberapa menghancurkan bakteri dan yang lain membuat antibodi melawan bakteri dan virus atau melawan penyakit ganas. Meskipun sel darah putih membantu kita tetap sehat, mereka bisa berbahaya bagi seseorang yang menerima darah yang didonorkan. Leukosit dapat membawa virus yang menyebabkan penekanan kekebalan dan melepaskan zat beracun pada penerima. Untuk menghindari reaksi negatif ini, leukosit seringkali dikeluarkan dari komponen darah yang dapat ditransfusikan, sebuah proses yang disebut reduksi leuko.

Granulosit

Namun tidak berarti sel darah putih tidak dapat digunakan untuk membantu pasien yang membutuhkan. Granulosit adalah sejenis sel darah putih yang melindungi diri dari infeksi dengan menghancurkan bakteri dan virus yang menyerang. Mereka dapat digunakan untuk mengobati infeksi yang resisten terhadap antibiotik. Granulosit dikumpulkan dengan proses otomatis yang disebut apheresis dan harus ditransfusikan ke pasien dalam waktu 24 jam setelah disumbangkan.

PROSEDUR TRANSFUSI DARAH

Sebelum transfusi darah diberikan, ada banyak langkah yang perlu diambil untuk memastikan kualitas produk darah, kecocokan, dan keamanan penerima. Pada tahun 2012, kebijakan darah nasional diberlakukan di 70% negara dan 69% negara memiliki undang-undang khusus yang mencakup keamanan dan kualitas transfusi darah.

1. Donor Darah

Transfusi darah dapat dapat bersumber dari darah milik sendiri (transfusi autologus), atau milik orang lain (transfusi alogenik atau homolog). Untuk memperoleh transfusi darah, maka harus dimulai dengan proses donor darah. Darah paling sering didonorkan dalam bentuk darah utuh yang diperoleh secara intravena dan dicampur dengan antikoagulan. Di negara maju, donor darah biasanya tidak diketahui penerimanya, tetapi produk di bank darah selalu dapat dilacak secara individual melalui seluruh siklus donasi, pengujian, pemisahan komponen, penyimpanan, dan pemberian kepada penerima. Hal ini memungkinkan pengelolaan dan investigasi terhadap dugaan penularan penyakit terkait transfusi atau reaksi transfusi.

2. Proses pemeriksaan

Darah yang didonorkan dapat diproses agar cocok dan aman digunakan untuk digunakan pada populasi pasien tertentu. Darah yang terkumpul kemudian dipisahkan menjadi komponen darah dengan sentrifugasi: sel darah merah, plasma, trombosit, protein albumin, konsentrat faktor pembekuan, kriopresipitat, konsentrat fibrinogen, dan imunoglobulin (antibodi). Sel darah merah, plasma, dan trombosit juga dapat disumbangkan secara individual melalui proses yang lebih kompleks yang disebut apheresis.

Organisasi Kesehatan Dunia WHO merekomendasikan agar semua darah yang disumbangkan diuji untuk bakteri atau virus yang dapat ditularkan melalui transfusi. Uji yang dilakukan termasuk uji menentukan keberadaan bakteri/ virus penyebab HIV, hepatitis B, hepatitis C, *Treponema pallidum* (sifilis) dan, jika relevan, infeksi lain yang berisiko terhadap keamanan suplai darah, seperti *Trypanosoma cruzi* (penyakit Chagas) dan spesies *Plasmodium* (malaria). Prevalensi infeksi yang ditularkan melalui transfusi jauh lebih tinggi di negara berpenghasilan rendah dibandingkan dengan negara berpenghasilan menengah dan tinggi.

Semua darah yang didonorkan juga harus diuji sistem golongan darah ABO dan sistem golongan darah Rh untuk memastikan bahwa pasien menerima darah yang cocok. Selain itu, di beberapa negara, produk trombosit juga diuji untuk infeksi bakteri karena kecenderungan kontaminasi yang lebih tinggi akibat penyimpanan pada suhu kamar.

3. Uji Kompatibilitas

Sebelum penerima menerima transfusi, uji kecocokan antara darah donor dan penerima harus dilakukan. Langkah pertama sebelum transfusi diberikan adalah menentukan status ABO dan Rh dari penerima donor darah. Sampel tersebut kemudian diskriminasi untuk keberadaan alloantibodi yang mungkin bereaksi dengan darah donor (durasi: 45 menit). Petugas bank darah juga memeriksa kebutuhan khusus pasien (misalnya kebutuhan darah yang dicuci, diiradiasi atau negatif CMV) dan riwayat pasien jika memiliki kondisi anomali antibodi dan serologis lainnya.

Pemeriksaan terhadap antibodi perlu dilakukan untuk memastikan keamanan transfusi darah. Panel antibodi terdiri dari suspensi sel darah merah grup O yang disiapkan secara komersial dari donor yang telah difenotipe untuk antigen yang sesuai dengan alloantibodi yang biasa ditemui dan signifikan secara klinis. Sel donor mungkin memiliki ekspresi homozigot (misalnya K+k+), heterozigot (K+k-) atau tanpa ekspresi berbagai antigen (K-k-). Fenotip dari semua sel donor yang diuji ditunjukkan dalam bagan. Serum pasien diuji terhadap berbagai sel donor. Berdasarkan reaksi serum pasien terhadap sel donor, sebuah pola akan muncul untuk memastikan adanya satu atau lebih antibodi. Tidak semua antibodi signifikan secara klinis (yaitu menyebabkan reaksi transfusi, HDN, dll.). Setelah pasien mengembangkan antibodi yang signifikan secara klinis, sangat penting bagi pasien untuk menerima sel darah merah antigen-negatif untuk mencegah reaksi transfusi di masa mendatang. Tes antiglobulin langsung (tes Coombs) juga dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan antibodi.

REAKSI TRANSFUSI

Berikut merupakan reaksi transfusi:

1. Reaksi Transfusi Akut

- Alergi ringan: Dikaitkan dengan hipersensitivitas terhadap protein asing dalam produk donor.
- Anafilaksis: Mirip dengan reaksi alergi ringan, namun mengakibatkan reaksi yang lebih parah. Kadang-kadang hal ini dapat terjadi pada pasien dengan defisiensi IgA yang membuat

alloantibodi melawan IgA dan kemudian menerima produk darah yang mengandung IgA.

- Demam non-hemolitik: Umumnya diduga disebabkan oleh sitokin yang dilepaskan dari leukosit donor darah (sel darah putih).
- Septik: Disebabkan oleh bakteri atau produk sampingan bakteri (seperti endotoksin) yang dapat mencemari darah.
- Reaksi transfusi hemolitik akut: Dapat mengakibatkan hemolisis intravaskular atau ekstrasvaskular, tergantung pada etiologi spesifik (penyebab). Reaksi yang dimediasi kekebalan seringkali merupakan hasil dari antibodi penerima yang ada pada antigen donor darah. Reaksi non-imun mungkin terjadi, dan terjadi ketika sel darah merah rusak sebelum transfusi (misalnya, oleh panas atau kondisi osmotik yang salah).
- Transfusion-associated circulatory overload (TACO): Terjadi ketika volume komponen yang ditransfusikan menyebabkan hipervolemia (kelebihan volume).
- Cedera paru akut terkait transfusi: Cedera paru akut disebabkan oleh antibodi pada produk donor (antigen leukosit manusia atau antigen neutrofil manusia) yang bereaksi dengan antigen pada penerima. Sistem kekebalan penerima merespon dan menyebabkan pelepasan mediator yang menyebabkan edema paru. Kemungkinan yang berkontribusi terhadap hal ini adalah kondisi klinis yang menjadi predisposisi pasien termasuk infeksi, operasi baru-baru ini, atau peradangan.

2. Reaksi Transfusi Tertunda

- Reaksi transfusi hemolitik yang tertunda: Biasanya disebabkan oleh respons anamnestic terhadap antigen asing yang sebelumnya terpapar pada pasien (umumnya melalui transfusi atau kehamilan sebelumnya).
- Penyakit graft-versus-host terkait transfusi: Hasil dari engraftment limfosit donor (umumnya ditemukan dalam produk darah seluler) ke dalam sumsum tulang penerima yang mengalami gangguan kekebalan. Limfosit donor mengenali pasien sebagai benda asing dan bereaksi terhadap tubuh penerima. Sistem kekebalan pasien tidak dapat membersihkan limfosit asing. Ini jarang terjadi tetapi seringkali fatal.

PENGobatan / PENATALAKSANAAN

Ketika dicurigai adanya reaksi transfusi, transfusi harus segera dihentikan, dan jalur infus harus tetap terbuka menggunakan cairan yang sesuai (biasanya salin 0,9%). Pemeriksaan administrasi harus dilakukan dengan memeriksa tas produk dan memastikan identitas pasien. Tanda-tanda vital pasien harus dipantau dan dicatat dengan interval 15 menit. Sampel darah pasca transfusi harus diambil dan dikirim ke laboratorium, selain mengirimkan kantong dan selang jika memungkinkan. Bank darah umumnya menyelesaikan pengujian tambahan dan pemeriksaan klerikal untuk menyingkirkan transfusi yang tidak sesuai.

Pengobatan reaksi transfusi spesifik paling sering bersifat suportif. Misalnya, antihistamin (seperti diphenhydramine) dapat diberikan untuk reaksi alergi ringan, atau antipiretik dapat diberikan untuk reaksi transfusi demam non-hemolitik.

Latihan Soal

1. Pada pemeriksaan golongan darah, sampel darah mengalami aglutinasi setelah ditambahkan anti A, B, dan D. Apakah golongan darah sampel tersebut?
 - a. AB Resus Positif
 - b. AB Resus Negatif
 - c. O Resus Positif
 - d. O Resus Negatif
 - e. A Resus Positif
2. Tokoh berkebangsaan australia yang pertamakali menggolongkan darah menurut sistem ABO, yaitu.....
 - a. Karl landsteiner
 - b. Jhon locke
 - c. Alexander grahambell
 - d. Sehrlock
 - e. Enola
3. Sifat anti Rh adalah
 - a. Reaksi optimal pada suhu 320 C
 - b. Dapat mengaktifkan komplemen
 - c. Beraksi pada suhu 40 C
 - d. Terbentuk jika ada paparan terhadap Ag Rh
 - e. Umumnya adalah jenis IgM
4. Antigen golongan darah terdapat pada..... sedangkan antibodi golongan darah terdapat pada.....
 - a. Permukaan sel leukosit dan plasma
 - b. Serum dan plasma
 - c. Pembuluh darah dan sel leukosit
 - d. Permukaan sel eritrosit dan plasma
 - e. Serum dan permukaan sel eritrosit

5. Jika suatu golongan darah pada pengujian dengan menggunakan kit anti-A tidak terjadi aglutinasi, dengan kit anti-B dan anti-AB terjadi aglutinasi, serta dengan anti-D tidak terjadi aglutinasi, maka dapat disimpulkan bahwa orang tersebut memiliki golongan darah.....
 - a. O rhesus positif
 - b. A rhesus negatif
 - c. A rhesus positif
 - d. AB rhesus positif
 - e. B rhesus negatif
6. Senyawa yang diberikan kepada ibu yang bergolongan darah rhesus negatif yang mengandung anak rhesus positif, untuk mencegah pembentukan antibodi disebut dengan.....
 - a. Anti rhesus D
 - b. Salin
 - c. Rhesus D
 - d. Anti rhesus B
 - e. Bovin
7. Seorang pasien wanita berusia 60 tahun dibawa ke rumah sakit dengan kondisi lemas. Pasien sebelumnya didiagnosis gagal ginjal kronis stage 5. Saat ini pasien diindikasikan untuk memperoleh transfusi berdasarkan hasil pemeriksaan kadar Hemoglobin yang berada dibawah kadar normal yaitu 6 g/dL. Jenis transfusi yang disarankan berdasarkan kondisi pasien adalah?
 - a. Whole Blood
 - b. Packed Red Cell
 - c. Platelet Concentrate
 - d. Fresh Frozen Plasma
 - e. Cryoprecipitated Anti Haemolytic Factor
8. Seorang pasien mengalami pendarahan yang parah sehingga diindikasikan untuk memperoleh transfusi darah. Namun segera setelah memperoleh transfusi, pasien menunjukkan gejala komplikasi transfusi yang ditandai dengan panas, menggigil,

sesak, hipotensi. Kondisi tersebut diduga terjadi akibat pelepasan berbagai sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF-alfa. Apakah komplikasi yang dialami pasien tersebut?

- a. Reaksi Transfusi Hemolitik
 - b. Reaksi Febris Transfusi
 - c. Purpura Pasca Transfusi
 - d. Infeksi Pasca Transfusi
 - e. Reaksi Transfusi Alergi
9. Teknologi medis di mana darah donor atau pasien dilewatkan melalui suatu alat yang memisahkan keluar satu komponen tertentu dan mengembalikan sisanya ke sirkulasi (tubuh donor) disebut....
- a. Penyardapan darah
 - b. Aferesis
 - c. Sentrifugasi
 - d. Degliserolisasi
 - e. Pemeriksaan pre transfusi
10. Reaksi alergi setelah proses transfusi dapat disebabkan karena ...
- a. Terbentuknya kompleks imun
 - b. Vasodilatasi pada pembuluh darah
 - c. Adanya alergen pada darah donor
 - d. Terbentuknya Ab terhadap darah donor
 - e. Reaksi antara sel limfosit T donor dan resipien

DAFTAR PUSTAKA

1. Maton, Anthea; Jean Hopkins; Charles William McLaughlin; Susan Johnson; Maryanna Quon Warner; David LaHart; Jill D. Wright (1993). *Human Biology and Health*. Englewood Cliffs NJ: Prentice Hall. ISBN 0-13-981176-1.
2. Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology". International Society of Blood Transfusion. 2022. Archived from the original on 7 October 2022. Retrieved 7 October 2022.
3. Kremer Hovinga I, Koopmans M, de Heer E, Bruijn J, Bajema I (2007). "Change in blood group in systemic lupus erythematosus". *Lancet*. 369 (9557): 186–7, author reply 187. doi:10.1016/S0140-6736(07)60099-3. PMID 17240276. S2CID 1150239.
4. Schreiber, B. A.; Curley, R.; Gaur, A.; Rodriguez, E.; Rogers, K.; Sinha, S. (18 July 2017). "ABO blood group system". *Encyclopædia Britannica*. Encyclopædia Britannica, Inc. Retrieved 26 October 2017.
5. Storry, J. R.; Castilho, L.; Chen, Q.; Daniels, G.; Denomme, G.; Flegel, W. A.; Gassner, C.; de Haas, M.; et al. (2016). "International society of blood transfusion working party on red cell immunogenetics and terminology: report of the Seoul and London meetings". *ISBT Science Series*. 11 (2): 118–122. doi:10.1111/voxs.12280. ISSN 1751-2816. PMC 5662010. PMID 29093749.
6. Klug, William S.; Cummings, Michael R. (1997). *Concepts of Genetics* (5th ed.). Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall. p. 83. ISBN 978-0135310625.
7. Ferguson-Smith MA, Aitken DA, Turleau C, de Grouchy J (September 1976). "Localisation of the human ABO: Np-1: AK-1 linkage group by regional assignment of AK-1 to 9q34". *Human Genetics*. 34 (1): 35–43. doi:10.1007/BF00284432. PMID 184030. S2CID 12384399.
8. Dean L. Blood Groups and Red Cell Antigens [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2005. Chapter 2, Blood group antigens are surface markers on the red blood cell membrane. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2264/>

9. Maharani, EA, Noviar, G. 2018. Imunohematologi dan Bank Darah. Pusat pendidikan sumber daya manusia kesehatan
10. Suddock JT, Crookston KP. Transfusion Reactions. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482202/>
11. <https://www.redcrossblood.org/donate-blood/how-to-donate/types-of-blood-donations/blood-components.html>
12. "Blood safety and availability". World Health Organization. June 2014. Retrieved 22 August 2014.
13. Webster, Joan; Bell-Syer, Sally EM; Foxlee, Ruth (2015-02-12). Cochrane Wounds Group (ed.). "Skin preparation with alcohol versus alcohol followed by any antiseptic for preventing bacteraemia or contamination of blood for transfusion". Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015 (2): CD007948. doi:10.1002/14651858.CD007948.pub3. PMC 7185566. PMID 25674776.

BAB XVI

TRANSPLANTASI ORGAN

PENGANTAR

Hingga pertengahan abad ke-20, upaya transplantasi organ kadaver berakhir dengan penolakan yang cepat terhadap organ donor. Meskipun diakui bahwa faktor kekebalan atau genetik bertanggung jawab, hanya beberapa strategi (misalnya, iradiasi tubuh total dan limfoid) yang tersedia untuk menekan respon kuat dari sistem kekebalan penerima terhadap cangkok asing. Tingkat morbiditas dan mortalitas yang tinggi akibat dari strategi myelotoxic ini melarang penerapannya secara luas dan gagal memajukan transplantasi ke klinik. Selama paruh terakhir abad ke-20, kemajuan luar biasa dibuat dalam bidang imunologi dan kedokteran transplantasi. Namun, masalah signifikan masih harus diatasi dalam pencarian manusia untuk transplantasi tanpa imunosupresi.

Sistem kekebalan adalah jaringan sel dan molekul interaktif yang besar dan kompleks yang bersirkulasi melalui getah bening dan pembuluh darah, jaringan, dan organ tubuh untuk melindunginya dari molekul asing yang berpotensi berbahaya. Sifat responsif imun yang sangat penting ini juga bertanggung jawab atas ancaman fisiologis utama terhadap transplantasi organ - penolakan. Aspek imunologi transplantasi memberikan landasan penting untuk memahami bagaimana mekanisme pertahanan tubuh yang normal dipicu sebagai respons terhadap organ yang ditransplantasikan. Imunologi transplantasi adalah bidang yang terus berubah dan berkembang, dan memberikan dasar untuk penelitian, pendidikan, dan praktik inovatif.

ISOGRAFT, ALLOGRAFT, DAN XENOGRAFT

Transplantasi organ adalah penggantian organ yang sakit dengan organ yang sehat (cangkokan) dari donor hidup atau mayat. Hubungan genetik antara donor dan penerima merupakan dasar dari semua hal lain dalam transplantasi. Transplantasi yang berhasil antara 2 individu yang tidak identik secara genetik membutuhkan penilaian yang cermat terhadap perbedaan tersebut sebelum transplantasi, dan terapi imunosupresif individual setelah transplantasi, untuk

meminimalkan pengenalan dan penolakan selanjutnya terhadap cangkok asing oleh sistem kekebalan penerima.

Kecuali dalam kasus eksperimental yang terisolasi, organ yang digunakan dalam transplantasi klinis adalah isograft atau allograft. Isograft adalah organ yang ditransplantasikan dari donor yang secara genetik identik dengan penerima (kembar identik). Isograft juga disebut cangkok isogeneik dan syngeneic.

Allograft adalah organ yang ditransplantasikan dari donor ke penerima dari spesies yang sama yang tidak identik secara genetik. Allograft juga disebut cangkok alogenetik dan homograft. Meskipun isograft lebih disukai daripada allograft, untuk alasan yang jelas mayoritas organ yang ditransplantasikan adalah allograft. Allograft dapat disumbangkan oleh orang yang telah meninggal (cadaveric allograft), individu yang masih hidup (misalnya, orang tua atau saudara kandung), atau individu yang tidak memiliki hubungan keluarga. Xenograft adalah organ yang ditransplantasikan dari donor ke penerima dari spesies yang berbeda (misalnya, babon ke manusia). Xenografting dibahas secara rinci di Bab 6, Xenotransplantasi.

FUNGSI SISTEM KEKEBALAN DEWASA

Kata kebal berasal dari istilah Latin *immunis*, yang diterjemahkan sebagai “bebas dari pajak atau bebas dari beban.”[1] Dan memang, sistem kekebalan tubuh manusia (Gambar 1) berfungsi untuk melindungi kita dari beban cedera terkait zat dan organisme lingkungan yang berbahaya. Sistem kekebalan yang matang terdiri dari jutaan sel yang mampu melakukan 3 jenis fungsi umum: pertahanan, homeostasis, dan pengawasan.

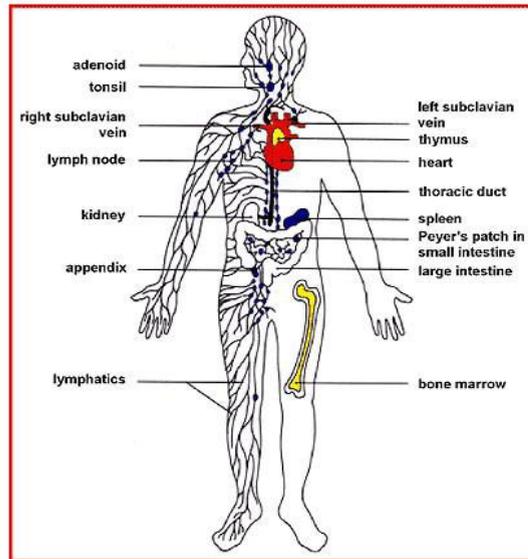


Figure 1. The immune system.

Gambar 15.1. Sistem kekebalan tubuh.

Dalam memberikan pertahanan, resistensi terhadap infeksi difasilitasi oleh mekanisme fagositik nonspesifik dan respons imun yang lebih spesifik yang tidak hanya menghancurkan, tetapi juga mengingat, antigen asing. Mempertahankan homeostasis imunologis mencakup menjaga keseimbangan antara perlindungan imun dan respons destruktif imun dan penghilangan sel imun tua atau mati dari tubuh. Meskipun fungsi sistem imun bersifat protektif, ada kondisi di mana respon imun menjadi destruktif terhadap inang, seperti penyakit autoimun dan reaksi anafilaksis. Pengawasan melibatkan pengenalan mikroorganisme yang mengandung antigen asing. Beberapa sel kekebalan, khususnya limfosit, sangat bergerak dan bergerak ke seluruh sistem pembuluh darah dan limfatik untuk mengawasi antigen yang berpotensi berbahaya. Beberapa jenis sel kanker khususnya dicari dan dihancurkan oleh sel kekebalan.

Immunocompetence, kemudian, adalah kepemilikan sistem kekebalan yang matang yang berfungsi setidaknya dalam 3 cara untuk: mengenali, menghancurkan, dan mengingat antigen asing. Kurangnya sifat esensial imunokompetensi ini disebut anergi,

yang dimanifestasikan oleh ketidakmampuan untuk meningkatkan respons imun yang efektif terhadap antigen asing. Respon imun dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis utama: (1) respon nonspesifik, yang juga disebut respon alami atau bawaan, dan (2) respon spesifik, yang merupakan respon yang diperoleh. Kedua jenis tanggapan memainkan peran penting dalam pertahanan tuan rumah.

SISTEM KEKEBALAN BAWAAN

Tidak seperti sistem fisiologis lainnya, sistem kekebalan tidak dapat dikaitkan dengan satu organ atau jaringan. Sistem imun bawaan terdiri dari mekanisme alami atau nonspesifik untuk perlindungan individu terhadap antigen asing. Pertahanan alami ini hadir sejak lahir dan tidak memerlukan paparan antigen untuk perkembangannya. Pertahanan alami, garis pertahanan pertama tubuh, terdiri dari penghalang anatomis dan kimiawi terhadap invasi mikroba. Sawar anatomi termasuk kulit, selaput lendir, dan epitel bersilia. Sawar kimia termasuk asam lambung, lisozim, imunoglobulin alami, dan interferon (IFN). Mediator terlarut pertahanan imun bawaan tercantum dalam Tabel 15.1 .

Tabel 15.1. Mediator Larut dari Kekebalan Bawaan dan Respon Inflamasi

Medscape® www.medscape.com

	Examples	Sources	Action
Chemokines	IL-6 MP-1alpha RANTES	Endothelial cells Monocytes Lymphocytes	Attract cells from capillaries into the tissue space Bind to heparin
Inflammatory Cytokines	IL-1 IL-6 TNF-alpha	Monocytes Lymphocytes	Attract cells from capillaries into the tissue space
Pain Mediators	Bradykinin PGE ₂	Damaged tissue (kininogen) Monocytes/Macrophages damaged tissue (cyclo-oxygenase pathway)	Cause vasodilation and increased capillary permeability
Clotting Mediators	Fibrinopeptides Fibrin breakdown products	Damaged tissue Cascade-activated	Promote clotting to cease blood flow
Complement Components	C5a C3a C4a MAC	Monocytes/Macrophages Cascade-activated	Opsonize microorganisms for efficient phagocytosis Attract leukocytes Lyse bacterial membranes

IL, interleukin; MP, membrane protein; RANTES, regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; TNF, tumor necrosis factor; PGE, endogenous prostaglandin; MAC, membrane attack complex

ORGANISASI SISTEM IMUN

Efektivitas sistem kekebalan tergantung pada kemampuan komponennya untuk sampai ke tempat antigen berada. Karena tidak dapat diantisipasi secara andal di mana antigen akan masuk ke dalam tubuh (kecuali melalui sistem pencernaan dan pernapasan), sel-sel sistem kekebalan harus bergerak. Karena bergerak, sel-sel ini bergantung pada “jalan raya” yang mapan untuk mengangkutnya ke antigen: sistem peredaran darah (vaskular) dan sistem limfatik. Sistem vaskular adalah jalan raya utama untuk semua elemen yang terbawa darah. Limfatik adalah pembuluh buntu yang menyerang jaringan dan berjalan sejajar dengan kapiler dan pembuluh darah lainnya. Cairan bening kaya protein yang disebut getah bening (mirip dengan plasma) dan leukosit dibawa dalam limfatik. Fungsi limfatik adalah menjaga keseimbangan cairan dalam jaringan dengan mencegah edema (pembengkakan akibat kebocoran cairan ke dalam jaringan).

Sistem limfatik.

Dengan mensurvei keseimbangan cairan tubuh di jaringan, limfatik (Gambar 15.1) secara unik memenuhi syarat untuk mengambil antigen jika memasuki jaringan melalui celah kulit. Limfatik kemudian mengirimkan antigen ke limfosit di kelenjar getah bening (Gambar 15.2). Kelenjar getah bening terletak di persimpangan pembuluh limfatik dan membentuk jaringan lengkap untuk menguras dan menyaring getah bening ekstravasasi dari ruang cairan interstisial. Limfatik aferen membawa getah bening ke kelenjar getah bening; limfatik eferen berfungsi sebagai rute keluar untuk limfosit dari kelenjar getah bening. Limfatik membuang cairan yang dibersihkan antigen ke dalam sistem darah di 2 tempat utama: saluran limfatik kanan dan saluran toraks. Saluran limfatik kanan mengalirkan sebagian besar sisi kanan tubuh ke dalam vena subklavia kanan dan saluran toraks mengalirkan seluruh tubuh ke dalam vena subklavia kiri dan vena jugularis interna kiri.

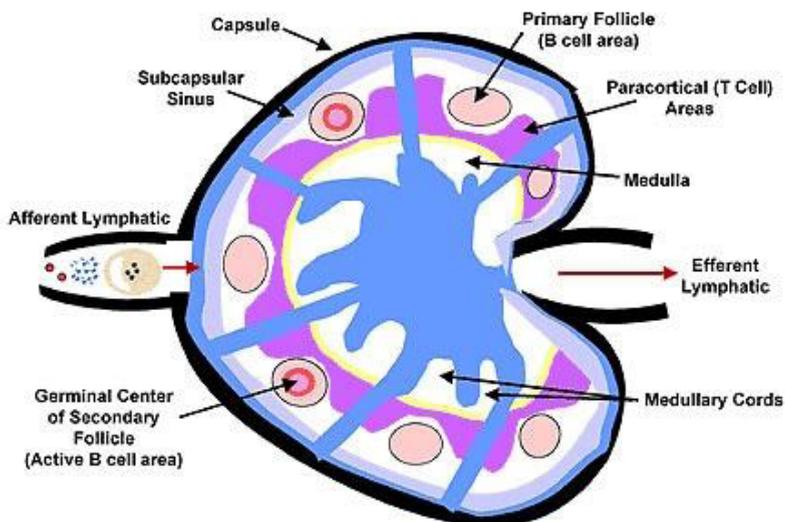


Figure 2. The lymph node.

Gambar 15.2. Kelenjar getah bening.

Lalu bagaimana nasib antigen yang telah diproses oleh makrofag dan sel dendritik di medula kelenjar getah bening? Antigen disajikan ke sel T helper (Th), yang merespons dengan proliferasi klonal di area parakortikal kelenjar getah bening, menghasilkan produksi sitokin yang menggerakkan sisa respons (Gambar 15.3). Limfosit T sitotoksik (CTL) yang ada di area paracortical kelenjar getah bening juga memerlukan pemrosesan dan presentasi antigen. Setelah antigen dengan spesifisitas yang sesuai telah disajikan ke CTL (oleh sel berinti apa pun, bukan hanya makrofag atau sel dendritik), CTL mengalami proliferasi klonal. Sepupu dekat sel Th ini menyelesaikan responsnya dengan berdiferensiasi menjadi pembunuh yang membuat molekul mirip peluru, termasuk serin esterase, perforin (terkait dengan komponen komplemen C9, bagian dari kompleks serangan membran [MAC]), dan granzim. Molekul-molekul ini secara langsung melisiskan target CTL yang awalnya menghadirkan antigen padanya.

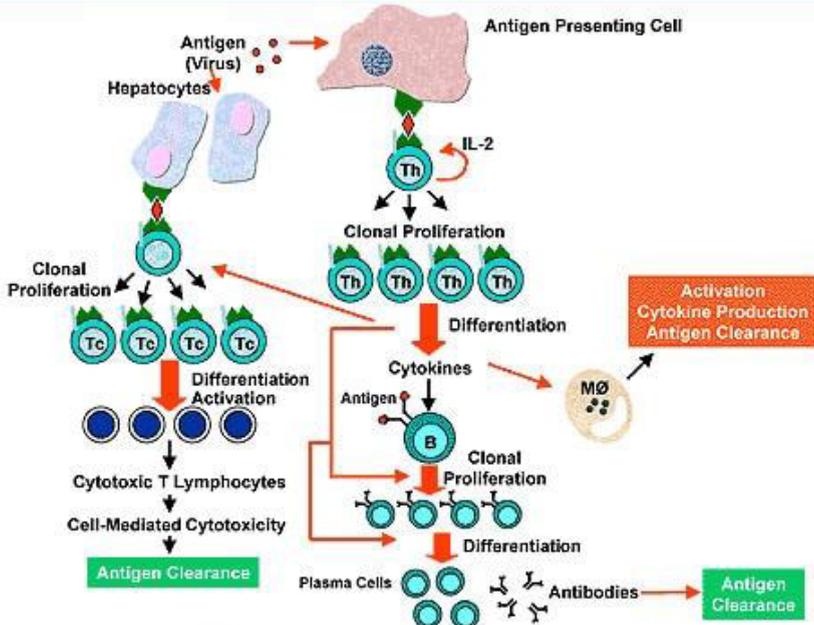


Figure 3. Fate of antigen in the lymph node.

Gambar 15.3. Nasib antigen di kelenjar getah bening.

Limpa

Fungsi fisiologis limpa tidak sepenuhnya dipahami, tetapi diketahui memiliki fungsi retikuloendotelial, imunologi, dan penyimpanan. Limpa menghasilkan monosit, limfosit, dan sel plasma penghasil antibodi IgM. Jika antigen memasuki sistem secara langsung melalui aliran darah, ia disaring oleh limpa, di mana ia bertemu dengan limfosit yang bersirkulasi.

PERTAHANAN ANATOMI DAN KIMIA

Kulit adalah organ yang luar biasa. Ini memiliki perbedaan menjadi organ terbesar dan terpenting dari tubuh manusia. Sel-sel di kulit memberikan penghalang terhadap penetrasi air berlebih, penguapan cairan tubuh ke lingkungan, dan perlindungan terhadap sinar ultraviolet matahari. Kulit juga memberikan penghalang fisik awal untuk antigen lingkungan eksternal. Lapisan kulit terluar, stratum korneum, adalah penghalang utama invasi mikroba. Kondisi tertentu

seperti pH, kelembapan, dan suhu memengaruhi pertumbuhan organisme yang berpotensi patogen pada kulit. Perubahan dalam kondisi normal yang terkait dengan faktor-faktor ini mendukung perkembangan infeksi. PH kulit yang biasanya asam menghambat pertumbuhan mikroorganisme. Ketika keseimbangan asam-basa kulit diubah demi pH yang lebih tinggi, mekanisme perlindungan ini hilang. Ketika kehilangan air dari sel-sel epidermis melebihi asupan, stratum korneum dapat mengering dan retak, yang menjadi predisposisi inang terhadap invasi mikroba. Di sisi lain, kelembapan yang berlebihan menurunkan efisiensi penghalang.

Sel kulit terus terkelupas, dan dalam proses ini organisme terkelupas bersama sel kulit mati. Selain itu, kulit dijajah dengan “flora normal” yang, melalui berbagai mekanisme, melindungi inang dari kolonisasi organisme yang berpotensi patogen. Flora residen mempertahankan pH kulit dalam kisaran asam dan bersaing secara efektif untuk mendapatkan nutrisi dan tempat pengikatan pada sel epidermis, sehingga menyulitkan flora nonresiden untuk bertahan hidup. Flora normal terutama terdiri dari kokus aerobik dan difteri. Ketika flora normal berubah, seperti yang terjadi dengan terapi antibiotik jangka panjang atau spektrum luas dan dengan penggunaan disinfektan atau pembalut oklusif, organisme patogen berpotensi menjadi “oportunistik”. Organisme oportunistik memanfaatkan kurangnya kompetisi untuk nutrisi dan situs pengikatan epidermal dan berkembang biak, yang menyebabkan infeksi yang berpotensi mematikan.

Kulit bukanlah organ yang pasif. Epidermis manusia normal mengandung sel penyaji antigen dendritik khusus (APC) yang disebut sel Langerhans, dan keratinosit yang mengeluarkan sitokin imunoregulasi. Sel Langerhans mengekspresikan penanda permukaan tipe makrofag dan antigen terkait respons imun. Sel-sel ini melakukan fungsi presentasi antigen yang mirip dengan yang dilakukan oleh makrofag yang diperlukan untuk aktivasi sel Th. Mereka menjebak antigen, melakukan perjalanan ke kelenjar getah bening, dan menyajikan antigen ke limfosit yang mampu meningkatkan respons imun yang lebih kuat dan lebih lengkap.

Sitokin adalah molekul pembawa pesan kimiawi yang memberi perintah pada sel target. Pengikatan sitokin ke reseptor spesifiknya pada permukaan sel target memulai rantai reaksi kimia yang mengarah pada pematangan sel, pertumbuhan, proliferasi, produksi molekul, dan kematian. Sitokin dapat dibedakan menurut sumbernya (misalnya, sitokin yang diproduksi oleh limfosit disebut limfokin), sel target, dan efek pada sel target. Banyak sitokin bekerja bersama pada sel target yang sama.

Kelenjar sebaceous, kelenjar susu, epitel pernapasan, mukosa gastrointestinal (GI), mukosa genitourinari, dan konjungtiva semuanya mengeluarkan imunoglobulin pelindung (Ig) yang disebut IgA sekretori. Sel epitel pernapasan bersilia (silia atau rambut kecil yang berdenyut untuk menyapu antigen keluar dari rongga tubuh) memfasilitasi pembuangan bakteri dan antigen asing lainnya dari saluran pernapasan, dan pH rendah dari mukosa lambung mencegah pertumbuhan bakteri di saluran pernapasan. perut. Lendir bertindak sebagai pasir isap biologis, menjebak antigen sebelum dapat memasuki organ.

HEMOPOIESIS

Semua sel sistem kekebalan mulai berkembang dalam kehidupan janin. Setelah lahir, sumsum tulang panjang menjalankan fungsi hemopoiesis (atau hematopoiesis), produksi sel darah (Gambar 15.4). Ada bukti bahwa semua sel darah berasal dari sel progenitor tunggal, sel punca berpotensi majemuk, yang dibedakan oleh 2 karakteristik. Yang pertama adalah kemampuan untuk menghasilkan lebih banyak dari jenisnya sendiri. Dengan demikian, sel induk berpotensi majemuk memperbarui diri. Kedua, beberapa sel punca berpotensi majemuk yang merupakan turunan dari sel awal menjadi terikat pada garis keturunan hemopoietik yang berbeda yang pada akhirnya memunculkan semua unsur pembentuk darah: sel darah merah (RBC) atau eritrosit, sel darah putih (WBC) atau leukosit, dan trombosit. Jika Anda akan mengambil setetes darah Anda, letakkan di ujung kaca slide, oleskan sepanjang slide, dan perbaiki dan warnai, elemen darah yang terbentuk akan terlihat di bawah mikroskop (Gambar 15.5). Sebagian besar dari apa yang akan Anda lihat adalah eritrosit, dengan jumlah trombosit yang cukup banyak di setiap bidang mikroskopis. Fokus pembahasan ini adalah leukosit.

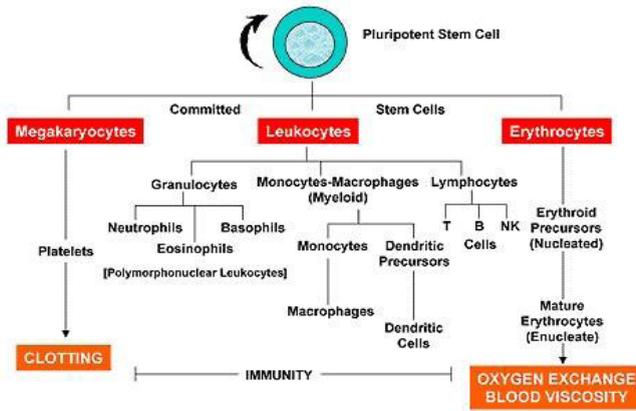


Figure 4. Hemopoiesis in the bone marrow.

Gambar 15.4. Hemopoiesis di sumsum tulang.

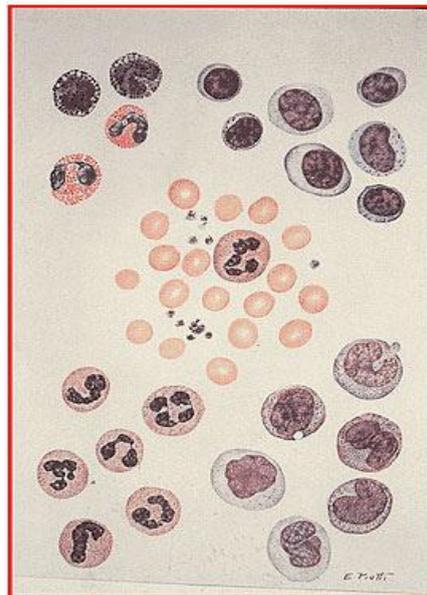


Figure 5. Normal blood smear.

Gambar 15.5. Apusan darah normal.

LEUKOSIT

Ada dua konsep yang penting untuk memahami bagaimana leukosit menjadi sel imunokompeten: proliferasi dan diferensiasi (Gambar 15.6). Proliferasi adalah produksi banyak sel dari satu sel melalui mitosis berulang sel anak. Diferensiasi adalah proses pematangan sel. Melalui diferensiasi, sel memperoleh fungsi utamanya dan karakteristik protein yang diperlukan untuk menjalankan fungsi tersebut. Secara umum, semakin tidak matang sebuah sel, semakin besar dan semakin besar kemampuannya untuk berkembang biak. Saat sel berdiferensiasi, ia menjadi lebih kecil, kehilangan kemampuannya untuk berkembang biak, dan memfokuskan energinya untuk menjalankan fungsinya.

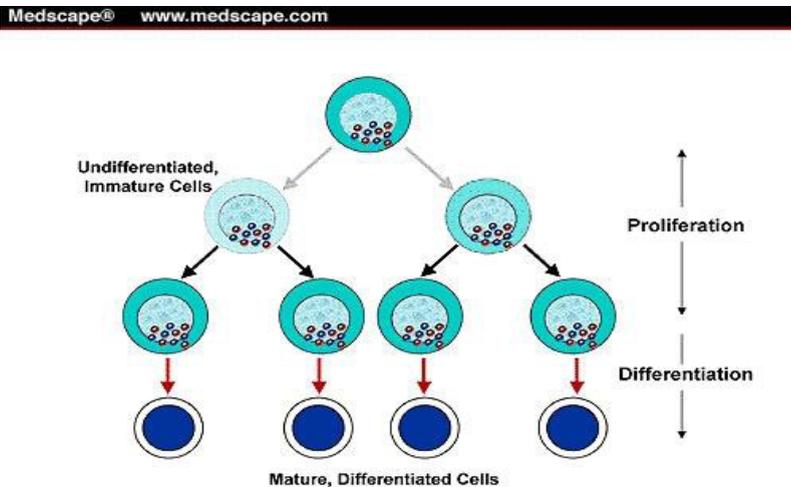


Figure 6. Cell proliferation and differentiation.

Gambar 15.6. Proliferasi dan diferensiasi sel.

Leukosit dimulai sebagai sel induk hematopoietik pluripoten di sumsum tulang dan berkembang sepanjang 1 dari 2 garis keturunan utama: garis keturunan myeloid atau garis keturunan limfoid megakaryocytes, eosinofil, neutrofil, basofil/sel mast, dan monosit/makrofag. Sel myeloid tambahan termasuk megakaryocytes (prekursor trombosit) dan sel mast. Trombosit bukanlah keturunan megakaryocytes yang sebenarnya. Sebaliknya, mereka adalah fragmen megakariosit.

Hitungan WBC

Biasanya, terdapat sekitar 4000 hingga 11.000 leukosit/mm³ darah manusia, yang setara dengan 4 x 10⁶ hingga 11 x 10⁶ leukosit/L darah. Sebaliknya, biasanya ada sekitar 5 x 10⁹ sel darah merah/L darah, sepenuhnya 3 kali lipat lebih besar dari jumlah leukosit. Namun, meskipun jumlahnya relatif kecil, leukosit sangat penting untuk pertahanan kekebalan tubuh.

Hitung Diferensial WBC

Jumlah diferensial WBC memberikan gambaran tentang granulosit, limfosit, dan monosit dalam darah tepi. Jumlah WBC total dan diferensial adalah alat diagnostik penting yang membantu memantau status klinis dan efektivitas intervensi terapeutik. Saat ini, jumlah sel darah rutin jarang dilakukan di bawah mikroskop. Sebagai gantinya, penghitung elektronik otomatis digunakan; ini dirancang untuk mendeteksi perbedaan morfologi inti sel dan sitoplasma yang membedakan 1 jenis leukosit dari yang lain.

Tabel 15.2. Hitung Diferensial Darah Normal

Medscape® www.medscape.com

		Number per Liter of Blood
Leukocytes	Granulocytes	Neutrophils 1.8-7.7 (59%)
		Eosinophils 0-0.45 (2.7%)
		Basophils 0-0.20 (0.5%)
	Lymphocytes	T Cells B Cells NK Cells } 1.0-4.8 (33.7%)
	Monocytes	0-0.80 (4.1%)
	Total	4.4-11.3 (100%)
Erythrocytes		W: 4100-5100 M: 4520-5900
Platelets		172-450

W, women; M, men

Tabel 15.2 menggambarkan jumlah diferensial WBC yang khas untuk orang dewasa yang sehat. Sekitar 60% sampai 80% leukosit adalah neutrofil, 20% sampai 40% adalah limfosit, dan 2% sampai 10% adalah monosit. Sekitar 80% limfosit adalah sel T; 20% sisanya adalah sel B, tetapi hingga 5% mungkin merupakan sel NK.

Secara umum, sangat sedikit basofil atau eosinofil yang beredar di dalam darah. Setiap jenis leukosit terbatas pada dinding pembuluh darah, siap memasuki jaringan jika terjadi perdarahan, biasanya disertai dengan masuknya antigen asing di bawah kulit. Leukosit yang terpinggirkan ini tidak terbukti dalam sampel darah untuk jumlah WBC total atau diferensial.

Silsilah Myeloid

Sel myeloid membentuk tulang punggung sistem pertahanan alami atau bawaan. Leukosit myeloid dapat diklasifikasikan menjadi 2 kelompok besar: granulosit dan monosit. Fungsi utama keduanya adalah fagositosis. Fagositosis, yang berarti “makan sel”, adalah peristiwa pertama pertahanan inang ketika benda asing masuk ke dalam tubuh. Proses ini dilakukan oleh jaringan fagosit yang sangat mobile dalam darah dan jaringan lain yang secara kolektif disebut sebagai sistem retikuloendotelial (RES). Fagosit memiliki reseptor permukaan yang memungkinkan mereka mencari organisme asing nonspesifik, menelannya, dan akhirnya menghancurkannya. Fagositosis adalah proses dimana kelebihan antigen dan sel-sel mati dikeluarkan dari tubuh (Gambar 15.7). Fagositosis juga penting dalam inisiasi respon imun seluler dan humoral oleh sel B dan sel T. Ada sejumlah besar makrofag yang berlokasi strategis (Tabel 15.4) di hati, limpa, paru-paru, ginjal, dan kelenjar getah bening, di mana mereka bertindak sebagai filter untuk membuang dan menghancurkan organisme menular dan puing-puing tubuh (misalnya, sel darah merah tua).

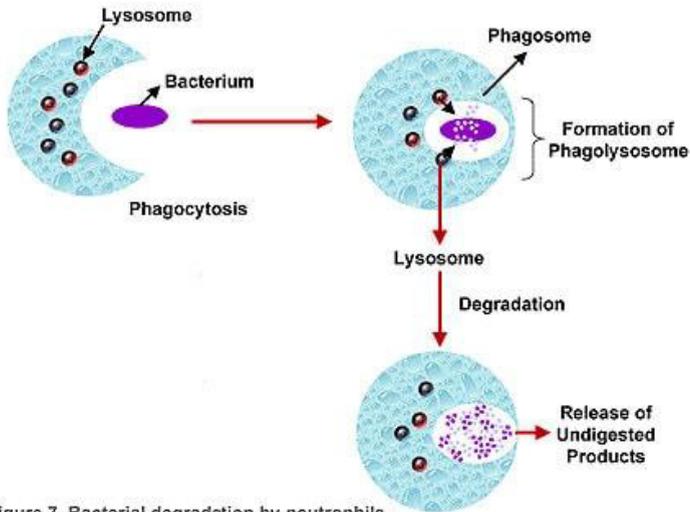


Figure 7. Bacterial degradation by neutrophils.

Gambar 15.7. Degradasi bakteri oleh neutrofil.

Granulosit. Granulosit, biasanya disebut sebagai granulosit polimorfonuklear (PMN), “polimorf”, atau “poli”, diproduksi di sumsum tulang dengan kecepatan sekitar 80 juta per hari, dan rentang hidup rata-ratanya sekitar 2 hingga 3 hari. Enam puluh persen hingga 70% dari semua leukosit adalah PMN. Sel-sel ini disebut “polimorf” karena nukleusnya memiliki banyak lobus; mereka disebut granulosit karena mengandung butiran intraseluler. Butiran intraseluler mereka mengandung paket enzim hidrolitik (lisozim), membuat sel sitotoksik terhadap organisme asing, terutama bakteri (Gambar 7). Lisozoma terbungkus dalam bagian membran di dalam neutrofil sampai sel tersebut bertemu dengan bakteri. Lisosom menyatu dengan bagian membran sel neutrofil yang telah menjebak bakteri dan melepaskan isinya, mengakibatkan pencernaan dan penghancuran bakteri. Granulosit diklasifikasikan menjadi 3 jenis yang lebih berbeda: neutrofil, eosinofil, dan basofil, menurut reaksi pewarnaan histologis dari butiran intraseluler.

Neutrofil adalah sel paling banyak di sumsum tulang dan darah, terdiri dari sekitar 90% dari semua PMN atau granulosit. Tiga bentuk neutrofil dapat diidentifikasi dalam darah tepi: neutrofil tersegmentasi atau “seg”, “pita”, dan metamielosit. Neutrofil tersegmentasi sepenuhnya matang, pita sedikit belum matang, dan metamielocytes adalah neutrofil yang sepenuhnya belum matang. Neutrofil bersirkulasi dalam darah hanya sekitar 12 jam. Kemudian mereka pindah ke jaringan, tempat mereka hidup hanya beberapa hari.

Neutrofil sangat fagositik; yaitu, mereka menelan mikroorganisme atau sel lain dan partikel asing dan mencerna bahan yang tertelan di dalam vakuola fagositnya. Ada peningkatan permintaan neutrofil dengan infeksi. Sumsum tulang merespons dengan melepaskan lebih banyak neutrofil ke dalam sirkulasi. Bentuk neutrofil yang belum matang dilepaskan bersama dengan sel dewasa ketika permintaan melebihi pasokan. Akibatnya, persentase pita di darah tepi meningkat. Kondisi ini, yang disebut sebagai “pergeseran ke kiri”, menunjukkan peradangan akut. Pada kondisi yang lebih serius, metamielosit juga akan muncul dalam jumlah yang meningkat di darah tepi. Jumlah neutrofil normal pada orang dewasa adalah 1000/mm³ sampai 6000/mm³ darah, atau kira-kira 65% dari jumlah leukosit yang bersirkulasi atau diferensial leukosit. Band biasanya berjumlah sekitar 600/mm³ darah, atau sekitar 0% sampai 5% dari jumlah WBC diferensial.

Eosinofil adalah granulosit fagositik lemah (jauh lebih sedikit daripada neutrofil) dengan nukleus bi-lobus yang muncul dalam jumlah yang meningkat dalam sirkulasi, khususnya selama infeksi parasit (yaitu, infestasi cacing) dan reaksi hipersensitivitas alergi. Eosinofil mengalami degranulasi pada stimulasi antigenik dan membunuh organisme secara ekstraseluler. Jumlah eosinofil normal adalah sekitar 200/mm³ darah, atau 2% sampai 5% dari jumlah WBC diferensial.

Basofil adalah granulosit dengan nukleus multilobus yang bertanggung jawab atas reaksi anafilaktoid terhadap alergen. Seperti eosinofil, basofil mampu melepaskan butiran sitotoksiknya ketika distimulasi oleh antigen tertentu untuk melakukan pembunuhan ekstraseluler. Basofil secara morfologis identik dengan sel mast, tetapi dapat dibedakan dari sel mast karena basofil ditularkan melalui

darah dan sel mast berada di jaringan di luar sirkulasi. Dengan kata lain, ketika basofil bermigrasi keluar dari sirkulasi untuk menetap di jaringan, ia menjadi sel mast. Jumlah basofil normal adalah sekitar 100/mm³ darah, atau sekitar 0,2% dari jumlah WBC diferensial. Granulosit polimorfonuklear dapat dibedakan dari monosit dengan inti multilobusnya dan banyak granula intraseluler.

Monosit. Monosit adalah sel mononuklear yang tidak mengandung butiran sitotoksik. Namun, mereka melepaskan prostaglandin PGE₂, yang merupakan mediator dari respon inflamasi. Monosit bersirkulasi dalam darah selama kurang lebih 24 jam dan kemudian berpindah ke jaringan, tempat mereka berkembang menjadi makrofag. Makrofag dapat hidup di jaringan selama berbulan-bulan sebagai fagosit. Makrofag adalah sel aksesori nonspesifik yang berperan dalam pertahanan inang primer, mengontrol neoplasia, mengais sel yang rusak atau sekarat, dan berinteraksi dengan limfosit untuk memfasilitasi imunitas seluler dan humoral. Jumlah monosit normal adalah sekitar 200/mm³ sampai 1000/mm³ darah, atau sekitar 5% dari jumlah WBC diferensial.

Silsilah Limfoid

Sel progenitor limfoid umum memiliki kapasitas untuk berdiferensiasi menjadi limfosit B (sel B) atau limfosit T (sel T), tergantung pada lingkungan mikro tempat mereka hidup dan berkembang. Berdasarkan reseptor spesifik antigen yang terletak di membrannya, sel-sel ini memiliki kemampuan untuk membedakan 1 antigen dari yang lain. Limfosit dibahas lebih detail di bagian "Acquired Immune Responses".

APC

Asal pasti dari APC tidak diketahui. APC terbentuk di epidermis, di mana mereka disebut sel Langerhans. APC memainkan peran penting dalam menghubungkan sistem kekebalan bawaan dengan sistem kekebalan yang didapat. APC membawa antigen asing yang masuk ke inang melalui saluran pernapasan, saluran GI, atau kulit melalui sistem limfatik dan mempresentasikannya ke limfosit di kelenjar getah bening dan limpa, sehingga memicu respons imun seluler dan humoral.

MEDIATOR LAIN DARI IMUNITAS BAWAAN

Mediator lain dari imunitas bawaan termasuk sel nol, sel pembunuh alami (NK), IFNs, dan protein fase akut. [4,5] Sel nol juga disebut sebagai sel populasi ketiga karena, meskipun dianggap sebagai sel limfoid, garis keturunan mereka yang tepat tidak diketahui. Mereka bukan sel T, sel B, atau makrofag. Sel null membunuh sel target yang dilapisi antibodi. Sel NK adalah limfosit non-B non-T besar (biasanya granular) yang tidak memiliki reseptor sel-T (TcR) atau antibodi pada permukaannya. Sel NK menyumbang sekitar 3% dari jumlah WBC diferensial. Sel NK diaktifkan oleh IFN untuk secara spontan membunuh sel yang terinfeksi tumor atau virus. Sensitisasi sebelumnya tidak diperlukan untuk aktivasi sel NK.[5] IFN adalah sekelompok protein yang diproduksi oleh sel dan limfosit yang terinfeksi virus. IFN diproduksi sangat awal pada infeksi dan menginduksi keadaan kekebalan di sekitar sel yang tidak terinfeksi dengan mengganggu replikasi virus. Protein fase akut adalah sekelompok protein yang berkembang biak dalam serum selama infeksi akut. Protein fase akut meningkatkan pengikatan komplemen dan opsonisasi.

PERADANGAN

Peradangan adalah upaya tubuh untuk memulihkan homeostasis; itu adalah reaksi awal terhadap cedera dan langkah pertama dalam proses penyembuhan. Penyembuhan luka tidak dapat terjadi jika respon inflamasi dihambat sepenuhnya. Serangkaian reaksi seluler dan sistemik dipicu selama respons inflamasi yang melokalisasi dan menghancurkan antigen penyebab, menjaga integritas pembuluh darah, dan membatasi kerusakan jaringan. Respon inflamasi dapat diubah atau ditekan dalam banyak situasi: pemberian kortikosteroid dan agen immunosupresif lainnya, malnutrisi, usia lanjut, penyakit kronis, dan stres berkepanjangan. Sebaliknya, respon inflamasi dapat menjadi berlebihan dalam kondisi seperti anafilaksis dan syok septik.

Cedera jaringan memberikan stimulus awal untuk aktivasi mekanisme inflamasi dan menghasilkan pelepasan zat vasoaktif seluler seperti histamin, bradikinin, dan serotonin. Efek sirkulasi adalah vasodilatasi dan peningkatan aliran darah ke tempat yang terkena; peningkatan permeabilitas vaskular, yang memfasilitasi diapedesis sel imun dari sirkulasi ke jaringan; dan kelembutan atau rasa sakit. Sistem

pembekuan diaktifkan dalam upaya untuk “menyambungkan” cedera. Peningkatan aliran darah dan permeabilitas kapiler menyebabkan edema interstitial lokal dan pembengkakan. Migrasi leukosit terjadi saat fagosit tertarik (melalui proses yang disebut kemotaksis) ke tempat yang terkena, dan leukosit yang sekarat melepaskan pirogen yang merangsang hipotalamus untuk memicu keadaan demam. Pirogen juga merangsang sumsum tulang untuk melepaskan lebih banyak leukosit, sehingga melanggengkan proses tersebut. Pertimbangkan contoh berikut:

Saat itu sore hari, dan Anda berjalan di pantai, memandang ke laut, tidak menyadari rintangan apa pun di jalan Anda. Aduh, menginjak kepala paku berkarat yang mencuat dari sepotong kayu apung. Beberapa proses terjadi secara bersamaan di lokasi luka: peradangan, masuknya leukosit ke dalam ruang jaringan, dan aktivasi komplemen (Gambar 15.8). Kapiler, limfatik, dan sel yang membentuk jaringan di kaki Anda telah terluka oleh kuku. Segera, darah yang mengandung sel-sel kekebalan, plasma, dan getah bening memasuki ruang jaringan. Pembersihan telah dimulai.

Medscape® www.medscape.com

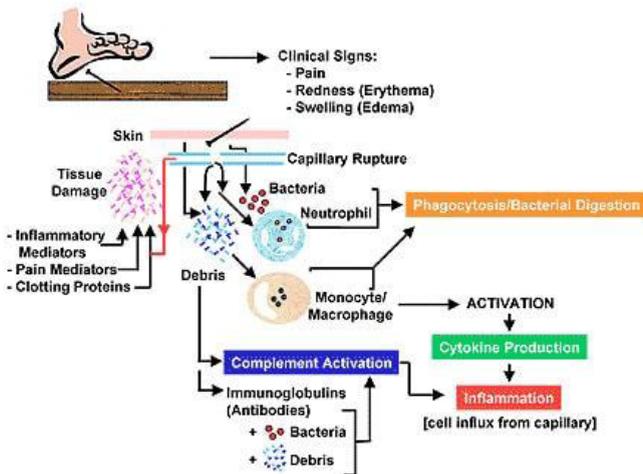


Figure 8. Innate immunity and inflammation.

Gambar 15.8. Kekebalan bawaan dan peradangan.

Neutrofil dalam darah mulai merangkak melalui ruang antara sel endotel untuk memasuki jaringan, di mana mereka bertemu dengan potongan-potongan antigen, termasuk bakteri, yang dimasukkan oleh kuku. Kontak dekat antara membran neutrofil dan membran bakteri mengaktifkan fagositosis. Selaput neutrofil menelan bakteri dan akhirnya mencubit ke dalam sitoplasma sel untuk membentuk vakuola intraseluler yang disebut fagosom. Enzim yang terbentuk sebelumnya yang terkandung dalam lisozom neutrofil menggabungkan membran dengan fagosom, membentuk fagolisosom, tempat bakteri dicerna.

Sel-sel endotel yang melapisi kapiler diaktifkan. Bersama dengan neutrofil, fibroblas kulit, dan sel Langerhans, sel endotel mulai memproduksi sitokin yang bersifat kemotaktik untuk leukosit lain (kemokin). Kemokin seperti IL-8 dan RANTES (diatur saat aktivasi, sel-T normal diekspresikan dan disekresikan) (Tabel 15.1) bertindak sebagai sinyal homing untuk sel darah putih yang dibuang ke ruang jaringan oleh kapiler dan limfatik yang rusak. Diapedesis dengan kemotaksis adalah proses sel merangkak keluar dari pembuluh antara sel endotel ke dalam ruang jaringan, sebagai respons terhadap kemokin. Monosit sangat sensitif terhadap rangsangan kemotaktik. Mereka mulai merangkak ke ruang jaringan, di mana mereka menjadi makrofag dan mulai membersihkan puing-puing dan bakteri, menjadi aktif dalam prosesnya. Aktivasi menghasilkan produksi sitokin lebih lanjut, yang memperburuk peradangan, dan menarik lebih banyak leukosit ke dalam ruang jaringan.

Saat cairan jaringan dan darah terus meresap ke dalam ruang jaringan, kaskade pembekuan diaktifkan untuk menahan aliran darah. Serangkaian protein plasma, secara kolektif disebut sebagai komplemen, keluar dari plasma ke dalam ruang jaringan (Gambar 15.9). Protein lain yang dilepaskan dari sel yang rusak menyebabkan kemerahan dan rasa sakit yang terkait dengan peradangan (Gambar 15.8).

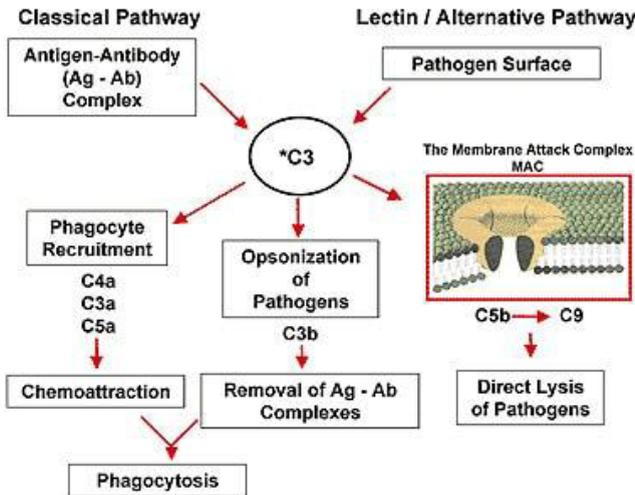


Figure 9. The complement cascade.

Gambar 15.9. Kaskade komplemen.

AKTIVASI PELENGKAP

Sistem komplemen terdiri dari satu set kompleks sekitar 20 enzim proteolitik berinteraksi dan protein pengatur yang ditemukan dalam plasma dan cairan tubuh. [6] Protein pelengkap adalah molekul efektor yang memodulasi respons inflamasi. Sel inflamasi, APC, dan limfosit memiliki reseptor untuk stimulasi dan aktivasi komplemen. Secara konseptual, sistem komplemen mirip dengan sistem koagulasi di mana protein komplemen bereaksi secara berurutan dalam serangkaian reaksi enzimatik secara berjenjang. Beberapa faktor yang bertanggung jawab untuk aktivasi sistem komplemen: pembentukan kompleks antigen-antibodi yang tidak larut, agregat imunoglobulin, agregasi trombosit, pelepasan endotoksin oleh bakteri gram negatif, keberadaan virus atau bakteri dalam sirkulasi, dan pelepasan plasmin. dan protease dari jaringan yang terluka. Protein pelengkap dapat memediasi penghancuran litik sel, termasuk sel darah merah, sel darah putih, trombosit, bakteri, dan virus.

Pelengkap diaktifkan melalui 1 dari 2 jalur: jalur lektin/ alternatif atau klasik. Jalur alternatif lektin dipicu sebagai respons terhadap antigen, biasanya bakteri, sendiri untuk memastikan bahwa pembersihan antigen segera dimulai. Jalur klasik dipicu ketika antibodi dalam plasma bocor ke ruang jaringan dan menemukan bakteri yang memiliki spesifisitas, membentuk kompleks antigen-antibodi.

Terlepas dari jalur aktivasi mana yang mengaktifkan sistem komplemen, komponen komplemen yang berbeda mengikat permukaan bakteri atau batang molekul antibodi yang terikat pada bakteri (Gambar 15.9). Pengikatan ini memicu pembelahan dan fiksasi protein komplemen tambahan, yang akhirnya mengarah pada aktivasi komponen komplemen C3. Aktivasi C3 adalah peristiwa kritis dalam aktivasi komplemen, yang memicu peristiwa selanjutnya yang mengarah pada eliminasi bakteri. Fragmen komplemen tertentu bersifat kemotaktik untuk fagosit: C5a, C4a, dan C3a. Dengan cara ini, komplemen menarik lebih banyak fagosit ke tempat masuknya antigen. Fragmen komplemen lainnya merangsang fagositosis dengan melapisi permukaan bakteri dengan opsonin, membuatnya "lebih enak" untuk fagosit, untuk meningkatkan laju pembersihan bakteri. Pentingnya C3 untuk kekebalan digarisbawahi oleh fakta bahwa sementara beberapa defisiensi protein komplemen lainnya telah diidentifikasi secara klinis, defisiensi C3 tidak ada. Artinya, ketiadaan C3 tidak sesuai dengan kehidupan.

Mekanisme ketiga pembersihan bakteri oleh komplemen adalah pembentukan MAC. MAC adalah rakitan fragmen komplemen pada permukaan bakteri yang secara efektif membentuk lubang pada membran bakteri, menyebabkan lisis osmotik dan kematian bakteri. MAC dipicu ketika antibodi berikatan dengan bakteri yang memiliki spesifisitas. Komponen pelengkap menjadi tetap pada batang molekul antibodi, memicu perlekatan komponen tambahan dalam kaskade. Akhirnya, fragmen C5b hingga C9 menyusun diri menjadi bentuk donat di membran bakteri, menyebabkan lisis dan kematian. Dengan cara ini, komplemen juga bertanggung jawab atas kematian sel yang terkandung dalam allograft organ.

Aktivasi komplemen mengarah pada produksi besar-besaran molekul komplemen yang bertindak sebagai enzim untuk reaksi kimia selanjutnya, menghasilkan lisis sel, kemotaksis fagosit, dan opsonisasi. Inaktivator komplemen yang ada di hati dan limpa “mematikan” kaskade komplemen untuk mencegah kerusakan jaringan normal.

Tubuh memanggil mekanisme kekebalan bawaan sebagai garis pertahanan pertama melawan antigen asing yang mengancam. Namun, jika mekanisme ini tidak sepenuhnya berhasil, rangkaian pertahanan kedua, secara kolektif disebut sebagai sistem kekebalan yang didapat, diaktifkan untuk bekerja bersama dengan sistem kekebalan bawaan. Sistem imun yang didapat terdiri dari limfosit dan struktur limfoid lain yang diperlukan untuk respon imun spesifik.

SISTEM KEKEBALAN TUBUH YANG DIDAPAT

Pematangan sistem limfoid terjadi selama periode janin dan neonatus ketika sel punca limfoid berdiferensiasi menjadi sel B atau sel T. Pada saat ini, mekanisme untuk memberikan spesifisitas genetik pada limfosit berkembang. Sifat spesifisitas inilah yang membedakan sel limfoid dari sel myeloid, yang dapat bereaksi dengan antigen apa pun. Proses limfopoiesis (asal limfosit dan diferensiasi menjadi sel efektor fungsional) dimulai di kantung kuning telur dan berlanjut di kemudian hari di kelenjar timus, hati, limpa, dan akhirnya sumsum tulang, yang merupakan tempat utama limfopoiesis secara lengkap. neonatus cukup bulan.

Jaringan limfoid primer terdiri dari organ “pusat” yang berfungsi sebagai tempat utama limfopoiesis (Gambar 10). Sel induk limfoid, yang berasal dari sumsum tulang, memunculkan berbagai komponen sistem kekebalan yang didapat. Jaringan limfoid sekunder adalah jaringan “perifer” yang menyediakan lingkungan bagi limfosit untuk menghadapi antigen dan berkembang biak jika perlu. Jaringan limfoid sekunder terdiri dari limpa, kelenjar getah bening, sumsum tulang, hati, dan jaringan limfoid terkait mukosa (MALT) di amandel, saluran pernapasan, usus, dan saluran urogenital. Lokasi jaringan limfoid sekunder bukanlah suatu kebetulan; semua struktur ini menyediakan portal utama untuk masuknya mikroorganisme asing ke dalam tubuh. Begitu berada di jaringan limfoid sekunder, limfosit dapat bermigrasi dari satu struktur limfoid ke struktur limfoid lainnya melalui sistem saluran vaskular dan limfatik.



Figure 10. Primary and secondary lymphoid tissue. Lymphocytes migrate by blood and lymphatic circulation from central organs of lymphopoiesis to secondary lymphoid tissue that provides the environment for maturation into functional effector cells and encountering antigens. Once lymphocytes migrate from primary lymphoid tissue, they circulate between the blood lymphocyte pool and the various secondary lymphoid organs.

Gambar 15.10. Jaringan limfoid primer dan sekunder.

Limfosit

Limfosit, pembela utama dari sistem kekebalan yang didapat, memainkan peran sentral dalam mengatur respons imun terhadap semua antigen; mereka adalah satu-satunya sel yang memiliki kemampuan intrinsik untuk mengenali antigen spesifik. Limfosit adalah komponen utama kelenjar getah bening. Hanya sekitar 5% limfosit yang terbawa darah; 95% lainnya berada di kelenjar getah bening dan limpa. Ada 2 populasi utama limfosit: sel B dan sel T. Limfosit memiliki reseptor permukaan yang spesifik untuk molekul permukaan, terkadang disebut epitop, terletak di permukaan protein asing. Sel T memiliki reseptor untuk antigen kelas I dan kelas II, dan sel B memiliki reseptor untuk imunoglobulin. Sel B menghasilkan antibodi dan memediasi apa yang disebut respons imun “humoral”. Sel T terlibat dalam regulasi imunologi dan memediasi apa yang disebut respon imun “seluler”. Demi diskusi, 2 jenis limfosit akan dijelaskan secara terpisah, tetapi pada kenyataannya terdapat banyak interaksi di antara keduanya, dan pertahanan inang yang efektif bergantung pada interaksi ini.

Sel B

Sel B matang dalam jaringan limfoid sekunder dan terhitung sekitar 1% sampai 3% dari jumlah WBC diferensial. Reseptor spesifik antigen pada sel B adalah imunoglobulin. Setelah diaktifkan oleh pengikatan antigen spesifik hanya untuk reseptor itu, sel B menghasilkan antibodi dalam jumlah besar dengan spesifisitas yang tepat sebagai reseptor imunoglobulin asli.

Sel B adalah sel efektor yang memediasi respons imun humoral (imunitas humoral) melalui produksi antibodi, yang merupakan fungsi utamanya. Sel B penting dalam pertahanan terhadap infeksi bakteri pirogenik, dan dapat menghancurkan organ yang ditransplantasikan dengan memediasi penolakan cangkok hiperakut. Ketika sel B distimulasi oleh antigen tertentu, ia berdiferensiasi menjadi limfoblas. Limfoblas berdiferensiasi menjadi plasmablast, yang selanjutnya berdiferensiasi menjadi sel plasma. Sel plasma melepaskan antibodi sampai antigen dihancurkan (Gambar 15.11). Setelah paparan sel B terhadap antigen spesifik, antibodi yang dihasilkannya dapat bergabung dengan situs toksik pada molekul antigen atau menyebabkan penghilangannya oleh fagosit. Selain itu, memori antigen yang menyinggung disimpan setidaknya selama beberapa bulan.

Medscape® www.medscape.com



Figure 11. Antigenic stimulation of B cells and subsequent antibody production.

Gambar 15.11. Stimulasi antigenik dan produksi antibodi selanjutnya.

HISTOKOMPATIBILITAS

“Histo” berarti “jaringan.” Histokompatibilitas didefinisikan sebagai ukuran seberapa baik 2 jaringan “bergaul satu sama lain” saat berada di ruang terbatas. Penghalang fisiologis utama dalam transplantasi adalah potensi penolakan organ yang ditransplantasikan sebagai akibat dari respons imun protektif inang yang normal. Dengan kata lain, jaringan yang ditransplantasikan dari 1 orang ke orang lain akan ditolak jika sistem kekebalan penerima mengenali organ atau jaringan yang ditransplantasikan sebagai benda asing.

Pengujian histokompatibilitas digunakan untuk meminimalkan cangkok asing dan mengurangi respons imun spesifik donor terhadap organ yang ditransplantasikan. Jenis pengujian histokompatibilitas yang dilakukan bervariasi, tergantung pada organ atau jaringan yang ditransplantasikan. Alasan variabilitas ini adalah bahwa imunogenisitas organ dan jaringan bervariasi dan waktu iskemik dingin untuk berbagai organ dan jaringan sangat bervariasi tergantung pada ekspresi antigen MHC kelas II dan jumlah relatif APC dalam jaringan. Oleh karena itu, diinginkan untuk melakukan pengujian histokompatibilitas yang lebih luas untuk organ yang paling imunogenik, tetapi lamanya waktu iskemia dingin organ akan membatasi sejauh mana pengujian yang dapat dilakukan. Dalam beberapa kasus, ini merupakan faktor yang sangat membatasi. Misalnya, waktu iskemia dingin maksimal untuk transplantasi jantung adalah 4 jam. Dalam hal ini, tidak cukup waktu untuk melakukan pengetikan HLA antara donor dan penerima. Jaringan dan organ tercantum dalam Tabel 6 sesuai dengan kapasitasnya untuk menginduksi reaksi alogenetik. Sumsum tulang paling imunogenik; hati adalah yang paling tidak imunogenik.

Sistem ABO dan HLA telah diidentifikasi sebagai antigen transplantasi utama pada manusia. Antigen ABO hadir di sebagian besar jaringan tubuh dan juga pada sel darah merah. Dua kategori pengujian histokompatibilitas secara rutin dilakukan dalam persiapan untuk organ dan beberapa jenis transplantasi jaringan -- prosedur pengetikan dan pencocokan.

Menentukan Keberadaan Antigen yang Berpotensi Reaktif

Prosedur pengetikan mengidentifikasi antigen yang tepat yang akan bertanggung jawab atas ketidakcocokan antara jaringan donor dan penerima. pengetikan ABO. Kompatibilitas ABO dasar bergantung pada ada atau tidak adanya antigen pada sel darah merah donor dan ada tidaknya antibodi spesifik terhadap antigen ini dalam serum penerima. Antibodi anti-ABO termasuk dalam klasifikasi IgM dan menyebabkan aglutinasi, fiksasi komplemen, dan hemolisis. Jika cangkok yang tidak kompatibel dengan ABO ditransplantasikan, penolakan hiperakut akan terjadi (kemungkinan pengecualian adalah cangkok hati). Pada transplantasi ginjal, antibodi sitotoksik yang bersirkulasi sebelumnya pada resipien bereaksi dengan isoagglutinin ABO yang dihasilkan oleh cangkok, dan cangkok dengan cepat berubah menjadi gelap dan lunak akibat trombosis difus mikrovaskulatur. Antigen Rho (D). Antigen Rho tidak diekspresikan pada jaringan endotel dan karena itu tidak memainkan peran yang jelas dalam penolakan atau kelangsungan hidup cangkok. Dengan kata lain, organ dari donor dengan ABO tipe B positif dapat ditransplantasikan dengan aman ke resipien dengan ABO tipe B negatif.

Antigen sel darah merah kecil. Setidaknya 15 sistem antigen sel darah merah minor yang berbeda telah diidentifikasi pada manusia. Yang paling penting tampaknya adalah sistem Lewis.[11] Penerima transplantasi yang sangat peka terhadap antigen sel darah merah minor sebagai akibat dari banyak transfusi darah, misalnya, mungkin mengalami respons penolakan yang dimediasi antibodi (penolakan hiperakut atau kronis). Untuk alasan ini, darah calon penerima disaring untuk keberadaan antibodi terhadap antigen sel darah merah minor yang diketahui sebelum transplantasi.

Antigen endotel pembuluh darah. Antigen endotel vaskular diketahui terjadi, tetapi tidak mudah dideteksi dan karena itu tidak dapat dihindari. Antigen ini dapat merangsang produksi antibodi pada penerima dan memicu penolakan hiperakut. Sensitisasi terhadap antigen ini terjadi dari paparan monosit melalui transfusi darah. Pada awal tahun 1970-an, ada beberapa bukti bahwa transfusi darah yang diberikan kepada penerima ginjal sebelum transplantasi memiliki efek yang menguntungkan terkait dengan peningkatan kelangsungan hidup cangkok. Namun, banyak pusat telah menghentikan praktik ini karena relatif tingginya insiden pasien yang menjadi peka terhadap antigen HLA.

Pengetikan HLA (pengujian mikrolimfositoksisitas). Pengujian microlymphocytotoxicity digunakan untuk mendeteksi antigen MHC kelas I untuk “mencocokkan” sebanyak mungkin antigen kelas I antara donor dan penerima. Saat 2 orang berbagi HLA yang sama, mereka dikatakan “cocok”. Dengan kata lain, jaringan mereka secara imunologi cocok satu sama lain.

Pengetikan jaringan HLA dilakukan secara serologis dengan menambahkan panel standar antisera pengetikan, komplemen, dan pewarnaan trypan blue untuk memurnikan limfosit dan mengamati limfositotoksisitas. Kematian sel menegaskan bahwa sel uji (sel penerima dan donor) memiliki antigen yang diuji, yaitu antigen HLA-A, HLA-B, dan HLA-DR. Ada banyak protein HLA spesifik yang berbeda dalam masing-masing kelompok ini. Misalnya, ada 59 protein HLA-A berbeda, 118 HLA-B berbeda, dan 124 HLA-DR berbeda.

Pencocokan HLA meningkatkan kelangsungan hidup cangkok ginjal, jantung, dan paru-paru, tetapi alokasi organ donor berbasis HLA (ABO, HLA, pencocokan silang limfositoksisitas) telah diterapkan hanya untuk transplantasi ginjal. Banyak penelitian telah menunjukkan penurunan bertahap dalam kelangsungan hidup cangkok ginjal mayat dengan meningkatnya jumlah ketidakcocokan HLA. [12] Hasil superior dengan ketidaksesuaian 0 HLA-A, HLA-B, dan HLA-DR telah menyebabkan sistem pembagian wajib ginjal donor tersebut. Keterbatasan waktu mengenai pelestarian jantung dan paru donor tidak memungkinkan pencocokan HLA prospektif untuk organ-organ ini. Namun, pencocokan silang dapat dilakukan untuk transplantasi kardioraks jika pasien peka terhadap HLA.

Penolakan cangkok cepat dapat terjadi bahkan ketika jaringan yang cocok dengan MHC ditransplantasikan karena antigen histokompatibilitas minor (mH), yang merupakan peptida dari protein inang polimorfik alel selain molekul MHC, disajikan dalam alur molekul MHC kelas I dan II. Antigen mH menjelaskan kebutuhan (dalam beberapa kasus) untuk terapi immunosupresif sistemik kepada penerima cangkok organ yang identik dengan HLA dan GVHD setelah transplantasi sel induk yang identik dengan HLA.

Kultur leukosit campuran (reaksi). Kultur leukosit campuran mendeteksi antigen kelas II dan mengukur kompatibilitas donor-penerima antara lokus HLA-D. Disparitas lokus HLA-D dapat terjadi

bahkan ketika lokus HLA-A dan HLA-B identik. Karena tes ini memakan waktu beberapa hari untuk diselesaikan, tes ini hanya digunakan untuk persiapan transplantasi ginjal dari donor yang masih hidup.

Selama beberapa tahun terakhir, strategi alternatif untuk pencocokan HLA yang dipertimbangkan dalam transplantasi ginjal meliputi pencocokan cross-reactive group (CREG), pencocokan epitop “publik” (antigen HLA konvensional disebut epitop “pribadi”), dan pencocokan residu (ditentukan dari residu asam amino). urutan informasi antigen HLA).[12] Semua 3 strategi didasarkan pada konsep bahwa molekul HLA mengandung banyak penentu antigenik dan beberapa lebih penting untuk pencocokan daripada yang lain. Strategi pencocokan CREG sekarang sedang diterapkan dalam transplantasi ginjal.

Pengujian histokompatibilitas untuk transplantasi hati masih menjadi teka-teki. Kompatibilitas HLA tampaknya tidak menguntungkan kelompok penerima transplantasi hati secara keseluruhan.[12] Faktanya, beberapa penelitian telah menunjukkan tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah untuk hati yang cocok dengan HLA-DR. Pencocokan HLA tampaknya memiliki efek dualistik pada hasil transplantasi hati. Pertama, mengurangi penolakan cangkok. Kedua, mempromosikan mekanisme kekebalan lain cedera cangkok yang berhubungan dengan infeksi virus (misalnya, cytomegalovirus dan virus hepatitis) dan penyakit berulang. Selain itu, allograft hati memiliki ciri khas dalam mempromosikan keadaan chimeric hematology yang terkait dengan toleransi transplantasi, tetapi sel imunokompeten yang berasal dari cangkok hati juga dapat menginduksi GVHD.

Prosedur Pencocokan: Mendeteksi Preformed Antibodi Beredar

Prosedur pencocokan memberikan peluang bagi antigen donor dan penerima untuk berinteraksi dan memprediksi tingkat kompatibilitas antara donor dan calon penerima. Pencocokan silang pratransplantasi melibatkan pencampuran serum penerima dengan limfosit donor potensial untuk mengidentifikasi antibodi yang terbentuk sebelumnya pada penerima. Pencocokan silang dapat dilakukan antara penerima dan donor potensial tertentu atau antara penerima dan panel donor potensial acak.

Pencocokan silang sel darah putih. Pencocokan silang sel darah putih dilakukan untuk mengidentifikasi pada penerima potensial adanya antibodi sitotoksik yang bersirkulasi sebelumnya terhadap antigen pada limfosit donor tertentu. Serum penerima diinkubasi dengan limfosit donor tertentu. Pencocokan silang negatif berarti penerima tidak memiliki antibodi sitotoksik terhadap limfosit donor. Pencocokan silang positif berarti penerima memiliki antibodi sitotoksik dalam serumnya terhadap limfosit donor. Pencocokan silang positif merupakan kontraindikasi untuk transplantasi organ karena risiko penolakan hiperakut dan insiden penolakan vaskular yang lebih tinggi selama periode awal pascatransplantasi. Ini berlaku terutama untuk transplantasi ginjal dan jantung, sedangkan allograft hati lebih tahan terhadap cedera yang dimediasi antibodi.

Dalam transplantasi ginjal, beberapa modifikasi cross-match assay telah digunakan untuk meningkatkan sensitivitasnya, termasuk augmentasi antihuman globulin, flow cytometry, enzyme-linked immunoassays (ELISA), dan cross-match sel-B.[12] Baru-baru ini, metode serologis tambahan telah dikembangkan yang tidak memanfaatkan limfositoksisitas sebagai titik akhir.[12] Salah satunya didasarkan pada analisis flow cytometry dari alloantibodi yang mengikat limfosit donor panel dengan tipe HLA yang berbeda. Skrining serum juga dilakukan dengan uji ELISA.

Pencocokan silang limfosit campuran. Pencocokan silang limfosit campuran juga dilakukan untuk mengidentifikasi antibodi sitotoksik yang bersirkulasi sebelumnya pada penerima. Pasien dapat memiliki antibodi HLA akibat transfusi, transplantasi sebelumnya, dan/atau kehamilan. Serum calon penerima dicampur dengan panel yang dipilih secara acak dari 60 sampel limfosit donor untuk mengukur tingkat reaktivitasnya terhadap panel. Prosedur ini juga disebut sebagai persentase panel reactive antibody (PRA). Misalnya serum pasien bereaksi dengan 30 dari 60 sampel, maka PRA pasien adalah 50%. PRA dapat bervariasi dari 0% (tidak peka) hingga 80% hingga 100%, menunjukkan tingkat sensitivasi yang tinggi. PRA yang tinggi menunjukkan kemungkinan yang rendah untuk menemukan donor silang-negatif. Pasien dengan PRA tinggi harus menunggu lebih lama untuk transplantasi daripada pasien dengan PRA rendah, dan beberapa mungkin tidak pernah menerima ginjal.

Selain menentukan PRA yang sebenarnya, penting untuk mengetahui spesifisitas antibodi. Beberapa pasien memiliki sedikitnya 1 atau 2 antibodi spesifisitas, sementara yang lain memiliki banyak spesifisitas. Karena perkembangan antibodi dapat berubah dari waktu ke waktu, calon kandidat transplantasi ginjal biasanya diskruining secara teratur (yaitu setiap bulan).

Pencocokan silang spesifik donor memiliki relevansi terbatas untuk transplantasi hati karena allograft hati relatif tahan terhadap penolakan humoral. Pada beberapa pasien yang peka, allograft hati bahkan dapat melindungi transplantasi ginjal berikutnya dari penolakan hiperakut.[12]

PENOLAKAN: RESPON KEKEBALAN ALOGENIK

Transplantasi organ atau jaringan antara individu yang tidak identik secara genetik dari spesies yang sama (dan spesies yang berbeda) terganggu oleh penolakan dan masalah yang terkait. "Keasingan" disamakan dengan adanya antigen pada membran jaringan yang ditransplantasikan yang tidak dimiliki inang dan oleh karena itu dikenali sebagai benda asing atau bukan dirinya sendiri. Jika semua faktor lain optimal (misalnya, manajemen donor, keadaan fungsional organ donor, prosedur pembedahan, dan manajemen intraoperatif penerima), alasan utama kegagalan transplantasi adalah penolakan.

Organ yang ditransplantasikan merupakan sumber berkelanjutan dari alloantigen HLA yang mampu menginduksi respons penolakan setiap saat pascatransplantasi. Karena tidak dapat dihilangkan, allograft secara terus-menerus mengaktifkan sistem kekebalan tubuh, menghasilkan produksi sitokin yang berlebihan seumur hidup, aktivitas sitotoksik yang konstan, dan perubahan berkelanjutan pada pembuluh darah cangkakan. Oleh karena itu, immunosupresi seumur hidup diperlukan untuk memastikan kelangsungan hidup allograft.

Organ yang ditransplantasikan mengekspresikan molekul MHC donor, menghasilkan 2 jalur pengenalan antigen (alloreognition) oleh sel T: langsung dan tidak langsung. Alloreognition mengacu pada pengenalan sel T dari polimorfisme yang dikodekan secara genetik antara anggota spesies yang sama. Sasaran utama respon imun terhadap jaringan alogenic adalah molekul MHC pada sel donor.

Jalur langsung dan tidak langsung dari allorecognition sel-T dimediasi oleh APC yang berbeda, dan mekanisme selulernya berbeda (Gambar 15.12). Jalur langsung mengharuskan sel T penerima mengenali molekul MHC donor utuh yang dikomplekskan dengan peptida dan diekspresikan pada sel donor. Allorecognition melalui jalur tidak langsung mengharuskan APC penerima memproses antigen donor-MHC sebelum mempresentasikannya ke sel T penerima. Kedua jalur tersebut penting dalam mekanisme penolakan allograft. Diperkirakan bahwa jalur langsung bertanggung jawab atas penolakan akut dan jalur tidak langsung bertanggung jawab atas penolakan kronis.

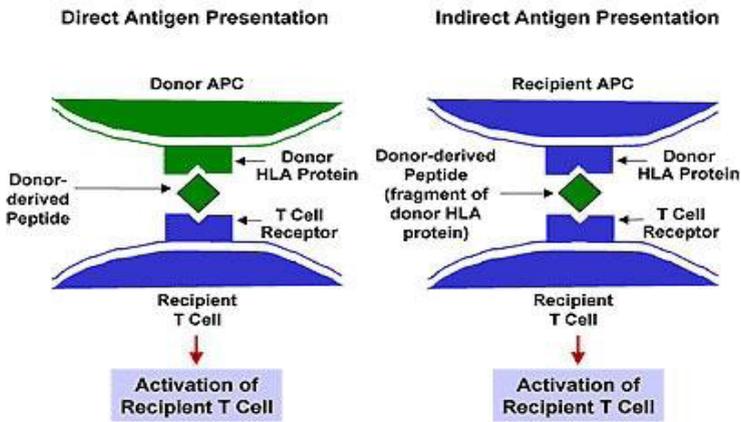


Figure 26. Direct and indirect antigen presentation.

Gambar 15.12. Presentasi antigen langsung dan tidak langsung.

Aktivasi lengkap sel T membutuhkan 2 sinyal yang berbeda, tetapi sinergis (Gambar 15.13).[14] Sinyal pertama disediakan oleh antigen spesifik dan dikirim melalui reseptor sel-T. Sinyal kedua (sinyal kostimulatori) tidak spesifik antigen. Sebaliknya, banyak molekul sel-T dapat berfungsi sebagai reseptor untuk kostimulasi. Molekul kostimulatori yang paling baik adalah CD28, yang memiliki 2 ligan (B7-1 [CD80] dan B7-2 [CD86]) yang diekspresikan terutama pada APC.

Molekul lain, CTLA-4, mirip dengan CD28 dan juga diekspresikan pada sel T. Meskipun CTLA-4 mengikat B7-1 dan B7-2, CTLA-4 mengirimkan sinyal penghambatan yang berfungsi untuk menghentikan respon imun.

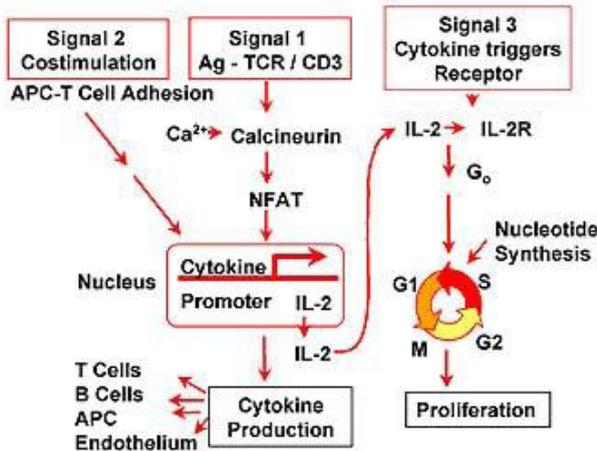


Figure 27. T cell activation.

Gambar 15.13 Aktivasi sel T.

Penolakan adalah respons imunologis yang melibatkan pengenalan antigen HLA pada sel jaringan endotel donor oleh limfosit atau antibodi penerima dan penghancuran selanjutnya dari cangkang pembawa antigen. Transplantasi organ vaskular menginduksi sensitisasi MHC dengan stimulasi langsung sel imun inang yang bersirkulasi (makrofag, sel [RE] retikuler) yang bertemu dengan antigen MHC donor pada permukaan sel allograft. Epitop MHC dikenali, antigen diproses oleh sel RE dan disajikan ke sistem limfoid oleh APC.

Faktor donor dan tuan rumah berkontribusi pada respon imun terhadap penolakan. Faktor donor utama adalah ekspresi antigen MHC pada jaringan donor dan keberadaan APC di dalam cangkakan yang ditransplantasikan. Faktor tuan rumah utama adalah sensitisasi

sebelumnya terhadap antigen ABO dan HLA yang diekspresikan pada cangkok. Selain itu, mikroba atau antigen non-MHC lainnya dapat merangsang antibodi yang bereaksi silang dengan antigen MHC. Penolakan umumnya diklasifikasikan sebagai 1 dari 3 jenis: hiperakut, akut, atau kronis, sesuai dengan karakteristik temporal dan histopatologis dari allograft tersebut.

Penolakan Graft Hiperakut

Penolakan hiperakut terjadi segera, dalam hitungan menit hingga jam setelah vaskularisasi cangkokan yang ditransplantasikan, dan disebabkan oleh respons imun humoral. Rejeksi hiperakut adalah respons sitotoksik yang dimediasi antibodi terhadap fiksasi antibodi terhadap antigen kelas I spesifik pada endotelium vaskular, diikuti oleh jebakan elemen darah yang terbentuk dan faktor pembekuan dalam mikrovaskulatur cangkokan, menghasilkan aktivasi komplemen, koagulasi intravaskular masif, kurangnya perfusi jaringan, dan nekrosis cangkok. Penolakan hiperakut menyebabkan oklusi trombotik segera dan hilangnya allograft.

Antibodi yang bertanggung jawab untuk penolakan hiperakut termasuk antibodi terhadap antigen golongan darah ABO dan yang diproduksi melawan antigen endotel vaskular dan antigen histokompatibilitas. Misalnya, jika penerima golongan darah ABO O menerima ginjal dari donor golongan darah ABO ABO, setelah darah bersirkulasi melalui ginjal yang ditransplantasikan, antibodi terhadap antigen A akan bergabung dengan antigen pada sel endotel ginjal dan mengaktifkan sistem komplemen. . Sistem komplemen yang teraktivasi menyebabkan kemotaksis untuk fagosit dan menginduksi deposisi fibrin. Fagosit yang direkrut mendegradasi dan melepaskan enzim hidrolitik yang menyebabkan kerusakan jaringan dan penolakan ginjal yang cepat. Penolakan hiperakut paling sering terjadi saat pasien masih di ruang operasi; ginjal sering menjadi hitam di depan mata tim bedah.

Antigen antibodi-ke-transplantasi dapat berkembang pada penerima yang telah menerima banyak transfusi darah atau transplantasi sebelumnya atau yang telah mengalami kehamilan ganda. Transfusi mengekspos calon penerima transplantasi ke protein HLA asing, yang secara alami merangsang produksi antibodi anti-HLA. Memastikan kompatibilitas golongan darah ABO dan menghindari

pencocokan silang limfosit positif adalah metode yang diterima secara universal untuk pencegahan penolakan hiperakut.

Awalnya, penolakan hiperakut dianggap hanya terjadi pada ginjal yang ditransplantasikan. Namun, semua organ padat rentan. Namun, cangkok hati lebih toleran terhadap inkompatibilitas ABO dan HLA daripada cangkok ginjal dan jantung. Pengetikan antigen histokompatibilitas retrospektif dan pencocokan silang limfosit belum menunjukkan faktor-faktor ini relevan dengan kelangsungan hidup cangkok hati. Meskipun alasan penolakan hiperakut tidak terjadi pada cangkok hati tidak sepenuhnya dipahami, ada spekulasi bahwa massa sel hati yang sangat besar mampu menyerap antibodi yang bersirkulasi. Alasan lain mungkin karena perbedaan struktur mikrovaskular (kapiler vs sinusoid).[17] Komplikasi utama yang terkait dengan transplantasi hati yang tidak kompatibel dengan ABO adalah hemolisis.[18] Suatu bentuk reaksi graft-vs-host disebabkan oleh limfosit B dalam jaringan limfoid yang ditransplantasikan dengan graft. Limfosit B donor menghasilkan antibodi terhadap antigen ABO pada sel darah merah penerima, mengakibatkan lisis atau hemolisis.

Penolakan Graft Akut yang Dipercepat

Variasi penolakan hiperakut, penolakan akut yang dipercepat, adalah respons imun seluler. Penolakan akut yang dipercepat dapat terjadi ketika penerima sebelumnya telah terpapar antigen jaringan donor tingkat rendah dan membuat respons memori yang cepat ketika organ donor ditransplantasikan. Penolakan akut yang dipercepat bermanifestasi dalam beberapa hari hingga beberapa minggu setelah transplantasi, dan menyebabkan hilangnya allograft.

Penolakan Graft Akut

Penolakan akut terjadi dalam seminggu sampai kira-kira 4 bulan setelah transplantasi; risiko terbesar selama 6 bulan pertama dan beberapa episode terjadi setelah tahun pertama pasca transplantasi. Sebagian besar episode penolakan akut tidak menyebabkan hilangnya cangkok karena didiagnosis dan diobati dengan segera dan agresif.

Penolakan akut adalah respons imun seluler yang melibatkan sel mononuklear, sitotoksik dan Th, monokin, dan limfokin (Gambar 15.14). Penolakan akut terjadi ketika antigen terperangkap dalam

makrofag penerima dan tidak dapat dibersihkan oleh sistem RE. Sel Th yang diam dan tidak aktif menghadapi antigen kelas II spesifik yang ditampilkan pada organ donor, menjadi aktif, dan mensintesis reseptor untuk limfokin yang dilepaskan secara bersamaan dari monosit. Monosit yang teraktivasi melepaskan limfokin IL-1, yang menyebabkan ekspansi klon sel Th yang teraktivasi. Monosit juga melepaskan limfokin IL-2, yang mengaktifkan dan menyebabkan ekspansi klonal CTL. Tanda-tanda penolakan klinis tidak spesifik dan bervariasi tergantung pada organ yang ditransplantasikan. Biopsi diperlukan untuk membuat diagnosis definitif penolakan akut.

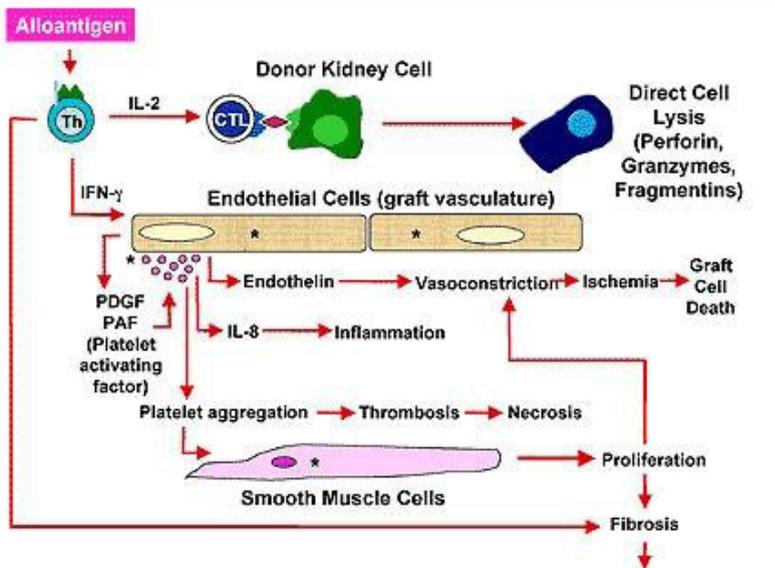


Figure 28. Graft damage from the allogeneic response – cytotoxic T lymphocytes, endothelial cells.

Gambar 15.14. Kerusakan cangkok dari respon alogenik - CTL, sel endotel.

Penolakan akut memiliki implikasi jangka pendek dan jangka panjang. Implikasi jangka pendek tampak jelas -- meningkatnya kebutuhan terapi immunosupresif dengan konsekuensi morbiditas dan peningkatan biaya perawatan untuk memantau dan mengobati episode penolakan akut. Baru belakangan ini penolakan akut dihargai

karena dampak buruknya pada hasil jangka panjang. Faktanya, riwayat penolakan akut adalah prediktor imunologi paling signifikan dari disfungsi allograft ginjal kronis. Frekuensi, tipe histologis, dan waktu penolakan akut penting sehubungan dengan efek fungsi cangkok jangka panjang. Episode multipel dan yang terjadi belakangan sangat prediktif.

Dari 4 jenis penolakan tersebut, penolakan akut memiliki signifikansi klinis terbesar bagi perawat, karena dapat dicegah dan ditangani melalui intervensi farmakologis yang diberikan dan dipantau oleh perawat. Sejumlah besar waktu yang dihabiskan untuk merawat penerima transplantasi organ melibatkan penilaian klinis pasien untuk respons penolakan dan pemberian agen immunosupresif untuk mengobati penolakan. Diagnosis penolakan akut bergantung pada organ spesifik yang ditransplantasikan, tetapi umumnya didasarkan pada bukti klinis dan laboratorium dari cedera cangkok atau disfungsi dan temuan biopsi. Respon pasien terhadap penolakan akut bervariasi, tergantung pada organ yang ditolak.

Penolakan Graft Kronis

Penolakan kronis mungkin dimulai pada saat transplantasi, tetapi mungkin membutuhkan waktu berbulan-bulan atau bertahun-tahun untuk bermanifestasi secara klinis. Sementara tanda-tanda klinis dan biokimia spesifik organ, hasil penolakan kronis adalah sama untuk semua allograft organ padat. Fungsi cangkok yang perlahan memburuk yang disebabkan oleh fibrosis parenkim cangkok dan arteriopati yang meluas adalah tanda penolakan kronis yang menyebabkan hilangnya fungsi dan akhirnya kehilangan cangkok. Tinjauan komprehensif tentang patofisiologi penolakan allograft kronis sebelumnya telah dipublikasikan di *Transplantasi Medscape*.

Penyebab penolakan kronis tidak jelas. Namun, ada bukti bahwa kejadian imun dan nonimun sama-sama bertanggung jawab. Sel T dan sel B berkontribusi pada karakteristik kerusakan penolakan kronis. Kelebihan produksi sitokin, termasuk TGF-beta dan faktor pertumbuhan turunan trombosit, berkontribusi terhadap fibrosis. Produksi alloantibody yang terus-menerus oleh sel B di bawah pengaruh sel T berkontribusi pada arteriopati. Sebelumnya dianggap sebagai produk dari faktor donor termasuk massa nefron yang berkurang, waktu iskemia dingin yang berkepanjangan, usia ginjal

donor yang lanjut, dan hipertensi donor, bukti terbaru menunjukkan bahwa reaktivitas imun penerima terhadap allograft juga berkontribusi pada pengembangan DGF.

Penolakan kronis adalah proses penurunan fungsi allograft yang berkepanjangan. Dengan demikian, tidak mengherankan bahwa penerima transplantasi yang mengalami penolakan kronis sering mengalami banyak masalah kesehatan yang sama terkait dengan kegagalan organ primer. Selain itu, mereka mengembangkan komplikasi dan efek samping kumulatif yang terkait dengan pemberian agen immunosupresif selama bertahun-tahun. Kerentanan terhadap infeksi, berkembangnya kanker kulit, penyakit kardiovaskular, osteoporosis, dan perubahan suasana hati umum terjadi pada pasien yang menerima kortikosteroid dosis tinggi.

PERAWATAN UNTUK PENOLAKAN KRONIS

Meskipun retransplantasi adalah satu-satunya obat untuk penolakan kronis, pencegahan adalah strategi pilihan. Ini membutuhkan pemahaman dan pengendalian faktor risiko penolakan kronis. Untuk allografts ginjal, paru-paru, dan hati, ada bukti bahwa pasien yang mengalami episode penolakan akut berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan penolakan kronis. Hipertensi, kadar lipid serum aterogenik yang tinggi, dan diabetes mellitus juga meningkatkan risiko penolakan kronis di antara penerima allograft ginjal dan jantung. Penggunaan pravastatin, penghambat reduktase HMG CoA dengan lipofilisitas yang relatif rendah, telah dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup allograft jantung dan penurunan insiden penolakan akut di antara penerima allograft ginjal. Dengan demikian, manfaat kardiovaskular dari pravastatin diperparah dengan manfaat imunologi dalam pengaturan transplantasi.

KESIMPULAN

Respon imun terhadap transplantasi organ alogenetik lebih besar daripada respon imun nominal karena:

- alloantigen - peptida HLA/MHC individu yang merekrut sel T
- penerima sejumlah besar klon sel T yang direkrut untuk respons
- presentasi antigen oleh APC donor (presentasi antigen langsung) dan oleh APC penerima (presentasi antigen tidak langsung).

Toleransi dapat secara rutin ditetapkan pada semua jenis penerima transplantasi organ padat, keberhasilan transplantasi akan terus bergantung pada penghormatan sepenuhnya terhadap kekuatan yang kuat dan kompleks dari sistem kekebalan manusia dan pemberian terapi immunosupresif yang kronis. Meskipun repertoar agen yang kami miliki terus meningkat dan terus membaik, dokter tetap dihadapkan pada tantangan untuk mencapai keseimbangan yang sering sulit dipahami antara mencegah penolakan dan memaksakan toksisitas terkait obat.

CONTOH LATIHAN SOAL

1. Transplantasi organ atau jaringan dari satu spesies ke spesies yang lain seperti pada transplantasi katup jantung dan jaringan pankreas disebut
 - A. Allograft
 - B. Autograft
 - C. Xenograft
 - D. Isograft
 - E. Tibograft
2. Berdasarkan ketentuan transplantasi oleh Snell, tanpa adanya modifikasi transplantasi organ yang dapat diterima secara permanen adalah
 - A. Allograft
 - B. Autograft
 - C. Xenograft
 - D. Isograft
 - E. Tibograft
3. Gen yang memiliki kontribusi utama dalam penolakakan pada transplantasi adalah?
 - A. KLRF1
 - B. GZB
 - C. KLRG1
 - D. GZM
 - E. HLA

4. Berikut beberapa tindakan yang dapat dilakukan untuk menghindari rejeksi transplantasi adalah, kecuali:
 - A. Induksi toleransi terhadap transplantasi
 - B. Obat-obatan Imunostimulan
 - C. Kecocokan HLA
 - D. Manipulasi respon imun
 - E. Antibodi monoklonal terhadap CD3
5. Penolakan cangkok hiperakut disebabkan oleh:
 - A. Antibodi yang terbentuk sebelumnya
 - B. limfosit B CD4
 - C. limfosit C CD8
 - D. Trombosit
 - E. Kompleks imun yang bersirkulasi

DAFTAR PUSTAKA

1. Smith SL. Physiology of the immune system. *Critical Care Quarterly*. 1986;9:7-13.
2. Boggs DR, Winkelstein A. *White Cell Manual*. Philadelphia, Pa: EA Davis Co; 1984.
3. Roitt I, Brostoff J, Male D. Cells involved in the immune response. In: Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). *Immunology*. St. Louis, Mo: The CV Mosby Co; 1985: 2.1-2.16.
4. Bellanti JA, Kadlec JV. General immunology. In: Bellanti JA (ed). *Immunology III*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1985: 16-53.
5. Herscovitz MB. Immunophysiology: cell function and cellular interactions in antibody formation. In: Bellanti JA (ed). *Immunology III*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1985: 117-159.
6. Graziano FM, Bell CL. The normal immune response and what can go wrong. *Med Clin North Am*. 1986;69:440-451.
7. Bellanti JA, and Rocklin RE. Cell-mediated immune function. In: Bellanti JA (ed). *Immunology III*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1985: 176-188.
8. Roitt I, Brostoff J, Male D. Major histo-compatibility complex. In: Roitt I, Brostoff J, Male D (eds). *Immunology*. St. Louis, Mo: The CV Mosby Co; 1985: 4.1-4.12.
9. Sompayrac L. *How the Immune System Works*. Malden, Mass: Blackwell Science, Inc; 1999.
10. McDevitt HO. The HLA system and its relation to disease. *Hosp Pract*. 1985;July:57-72.
11. Braun WE. Histocompatibility and renal transplantation. In: Garovy MR, Guttman RD (eds). *Renal Transplantation*. New York, NY: Churchill Livingstone; 1986: 15-27.
12. Duquesnoy RJ. Histocompatibility testing in organ transplantation. Available at: <https://tpis.upmc.edu/tpis/immuno/wwwHLAtyping.htm>. Accessed May 31, 2002.

13. Cjte I, Rogers NJ, Lechler RI. Allorecognition. *Transfus Clin Biol.*

2001;8:318-323.

14. Sayegh MH, Turka LA. The role of T-cell costimulatory activation pathways in transplant rejection. *N Engl J Med.* 1998;338:1813-1821.
15. Ramsey G, Wolford J, Boczkowski DJ, Cornell FW, Laron P, Starzl TE. The Lewis blood group system in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1987;19:4591-4594.
16. Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Tsakis A, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation across ABO blood groups. *Surgery.* 1986;100:342-348.

BAB II

1. C
2. A
3. D
4. B
5. D

BAB III

1. C
2. D
3. A
4. A
5. B
6. C
7. B
8. B
9. E
10. B

BAB IV

1. A
2. C
3. D
4. A
5. B

BAB V

1. C
2. C
3. A
4. C

- 5. A
- 6. B
- 7. D
- 8. C
- 9. C
- 10. C

BAB VIII

- 1. A
- 2. B
- 3. C
- 4. E
- 5. B
- 6. A
- 7. C
- 8. D
- 9. A
- 10. A

BAB IX

- 1. D
- 2. B
- 3. C
- 4. C
- 5. B
- 6. B
- 7. A
- 8. B
- 9. A
- 10. C

BAB XII

1. E

2. C

3. A

4. C

5. B

6. D

7. B

8. E

9. E

10. C

BAB XIV

1. A

2. A

3. D

4. A

5. B

6. A

7. B

8. A

9. B

10. C

BAB XV

1. C

2. D

3. E

4. B

5. A

Biodata Penulis



Prof. Dr. apt. Yufri Aldi, M.Si. Saat ini adalah sebagai Guru Besar bidang Farmakologi di Fakultas Farmasi Universitas Andalas. Pada tahun 1989 telah menamatkan Pendidikan Sarjana Farmasi di Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Andalas dengan gelar Doktorandus (Drs) dan satu tahun kemudian menyelesaikan Pendidikan Profesi Apoteker di tempat yang sama. Gelar Magister Sain (M.Si) diperoleh pada tahun 1994 di Institut Teknologi Farmasi Bandung (ITB Bandung) dan gelar Doktor (Dr) diperoleh di Program Studi Doktor Biomedik di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas , pada tahun 2013. Bidang penelitian dan keahliannya adalah Farmakologi dan Imunologi. Sejak tahun 1997 telah di angkat sebagai Kepala Laboratorium Serologi Imunologi di Fakultas Farmasi. Saat ini dipercaya sebagai Wakil Dekan I Bidang Akademik dan Kemahasiswaan Fakultas Farmasi Universitas Andalas.



Prof. Dr. apt. Fatma Sri Wahyuni dilahirkan di Padang Luar pada tanggal 13 April 1974. Lulus sarjana Farmasi di Universitas Andalas Padang tahun 1998. Mendapatkan gelar Apoteker pada jurusan yang sama pada tahun 2001. Mulai bertugas pada Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Andalas pada tahun 2006. Gelar Doktor (PhD) didapatkan di Universiti Putra Malaysia pada tahun 2010 dalam bidang penemuan obat. Penulis bertugas mengasuh mata kuliah Serologi Imunologi, Farmakologi Dasar, Farmakoterapi, Biokimia serta Penemuan dan Pengembangan Obat. Gelar Guru Besar diperoleh berdasarkan Surat Keputusan Menteri Riset, Teknologi dan Pendidikan Tinggi tanggal 1 Maret 2018.

Jabatan yang pernah dijabat antara lain adalah Ketua Program Studi Sarjana Farmasi (2014-2018) dan Dekan Fakultas Farmasi

untuk 2 periode (2018-2022; 2022-2027). Penulis aktif melakukan penelitian dalam pencarian senyawa imunomodulator, antiinflamasi, antioksidan dan antikanker dari tumbuhan yang ada di Sumatera. Penelitian ini dibiayai oleh research grant dari luar negeri seperti dari IFS (Internasional Foundation for Science), Lore'al-Unesco serta dana dari pemerintah.

Kerjasama penelitian yang melibatkan mahasiswa untuk program S-1, S-2 dan S-3. Sampai saat sekarang, penulis telah memiliki puluhan tulisan yang diterbitkan di jurnal internasional dan nasional. Disamping itu penulis juga aktif menjadi pembicara seminar-seminar ilmiah terkait baik diluar maupun didalam negeri.



apt. Dwisari Dillasamola, M.Farm saat ini menduduki jabatan fungsional sebagai dosen di Fakultas Farmasi, Universitas Andalas. Lulus dari Fakultas Farmasi Universitas Andalas tahun 2004, kemudian Program Magister Fakultas Farmasi Universitas Andalas tahun 2011. Penelitian dan keahlian di bidang Imunologi Farmakologi. Saat ini bekerja sebagai dosen Farmakologi—Imunologi & Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas



apt. Elsa Badriyya, S.Farm. M.Si. saat ini bertugas sebagai dosen pada bidang Farmakologi dan Farmasi Klinis di Fakultas Farmasi, Universitas Andalas. Pada tahun 2016 telah menamatkan Pendidikan Sarjana Farmasi pada program studi Farmasi Klinis dan Komunitas, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung. Lulus Pendidikan Magister pada tahun 2017 dan Pendidikan Profesi Apoteker pada tahun 2018 pada fakultas yang sama. Penelitian dan keahlian di

bidang Farmakologi.



apt. Yoneta Srangenge, S. Farm, M. Sc merupakan seorang dosen muda yang menamatkan pendidikan Sarjana Farmasi dan Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Andalas (FFUA). Ia mulai bertugas di FFUA pada akhir tahun 2020 setelah menamatkan pendidikan pascasarjana pada bidang Clinical Pharmacy International Practice and Policy di University College London, UK (UCL) pada tahun 2017. Sebelumnya, dari awal tahun 2018 – 2020, Ia mengabdikan diri di Perguruan

Tinggi Swasta, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang. Saat ini Penulis tergabung dalam Tim Pengajar Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinis FFUA. Selama karirnya sebagai seorang dosen, penulis sudah diamanahkan memegang beberapa mata kuliah, diantara Anatomi Fisiologi Manusia, Patofisiologi, Farmakologi, Farmakoterapi, dan Farmakokinetika Klinis. Saat ini, kontribusinya dalam pengembangan ilmu kesehatan dan peningkatan kualitas kesehatan masyarakat khususnya dibidang Farmasi terfokus dalam penelitian dan pengabdian mengenai Peningkatan Penggunaan Obat Rasional di fasilitas kesehatan dan masyarakat. Disamping itu, Ia juga aktif berkontribusi dalam beberapa organisasi profesi kesehatan dan masyarakat. Salah satunya di Indonesian Young Pharmacist Group dimana penulis diamanahkan sebagai Ketua Pengurus Daerah Sumatera Barat. Melalui organisasi berskala nasional ini pulalah penulis menerima penghargaan “Local Hero of The Month” pada februari tahun 2022 untuk kontribusinya dalam meningkatkan kualitas kesehatan masyarakat serta keprofesian. Selain aktif mengajar dan berbagi ilmu kefarmasian secara langsung dikelas, penulis juga kerap berbagi keilmuannya melalui kanal youtube pribadinya (@yonetasrangenge).

