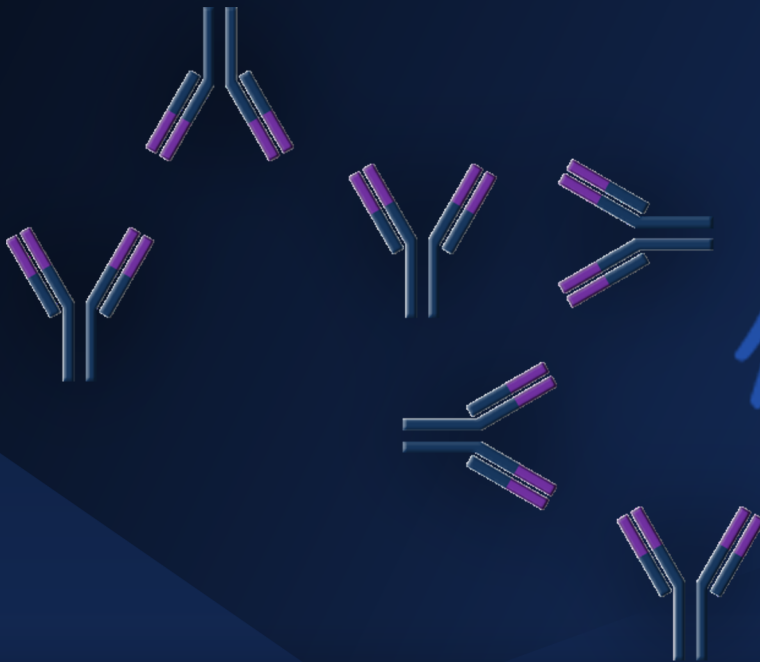


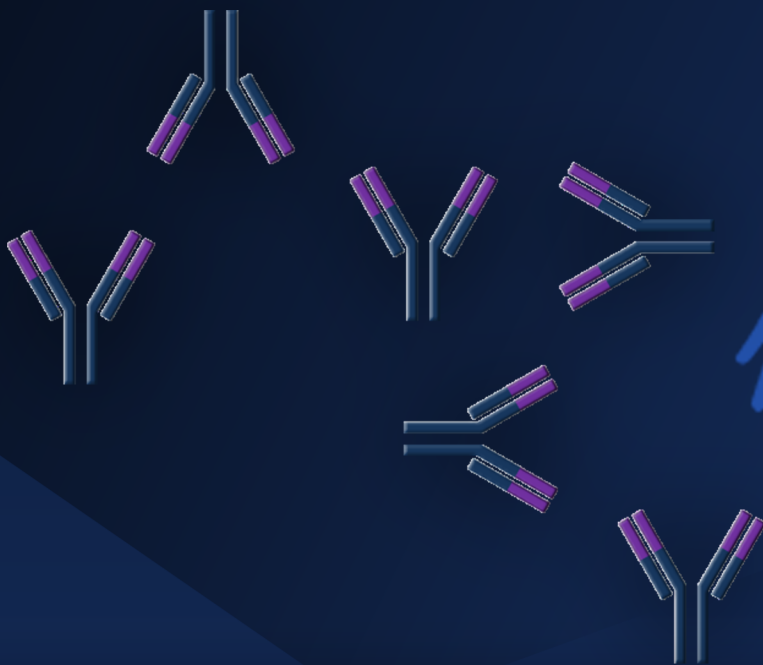


Imunologi Dasar



Debi Meilani • Anggraeni Sih Prabandari • Abbas Mahmud
Khoirin Maghfiroh • Anisa Dwirizky Abdullah • Rizki Nisfi Ramdhini
Romauli Anna Teresia Marbun • Nita Andriani Lubis
Larasti Putri Umizah • Liza Mutia

Imunologi Dasar



UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan sifat hak cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Perlindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- a. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- b. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- c. Penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan Fonogram yang telah dilakukan Pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- d. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Imunologi Dasar

Debi Meilani, Anggraeni Sih Prabandari, Abbas Mahmud
Khoirin Maghfiroh, Anisa Dwirizky Abdullah, Rizki Nisfi Ramdhini
Romauli Anna Teresia Marbun, Nita Andriani Lubis
Larasti Putri Umizah, Liza Mutia



Penerbit Yayasan Kita Menulis

Imunologi Dasar

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2023

Penulis:

Debi Meilani, Anggraeni Sih Prabandari, Abbas Mahmud
Khoirin Maghfiroh, Anisa Dwirizky Abdullah, Rizki Nisfi Ramdhini
Romauli Anna Teresia Marbun, Nita Andriani Lubis
Larasti Putri Umizah, Liza Mutia

Editor: Matias Julyus Fika Sirait

Desain Sampul: Devy Dian Pratama, S.Kom.

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: kitamenulis.id

e-mail: press@kitamenulis.id

WA: 0821-6453-7176

IKAPI: 044/SUT/2021

Debi Meilani., dkk.

Imunologi Dasar

Yayasan Kita Menulis, 2023

xiv; 132 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-342-919-1

Cetakan 1, Juli 2023

- I. Imunologi Dasar
- II. Yayasan Kita Menulis

Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa
izin tertulis dari penerbit maupun penulis

Kata Pengantar

Puji Syukur penulis sampaikan ke hadirat Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat, karunia dan hidayah Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan buku ini dengan baik dan tepat waktu.

Imunologi adalah ilmu mengenai sistem imun, merupakan bagian dari ilmu biologi. Imunologi sangat penting untuk dipelajari, baik dalam dunia akademis maupun dalam kehidupan sehari-hari, apalagi kita baru melewati pandemi Coronavirus Disease (Covid-19). Pemahaman yang benar mengenai imunologi menjadikan kita lebih memahami diri dan dapat memperbaiki pola hidup yang salah. Selain itu, kita juga terhindar dari mitos-mitos dan hoax-hoax yang banyak beredar selama pandemi.

Lengkapya buku ini membahas :

Bab 1 Konsep Dasar Imunologi

Bab 2 Organ Imunologi

Bab 3 Respon Imun Non Spesifik

Bab 4 Respon Imun Spesifik

Bab 5 Respon Imun Humoral

Bab 6 Respon Imun Seluler

Bab 7 Sel Imuno

Bab 8 Antigen

Bab 9 Dasar Imunitas Mukosa

Bab 10 Imuno Hematologi

Penulis berharap agar buku ini bermanfaat untuk mahasiswa, praktisi dan masyarakat umum dalam memahami imunologi. Penulis juga mengucapkan terima kasih pada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian buku ini.

Penulis menyadari bahwa buku ini jauh dari sempurna dan sangat mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak, untuk perbaikan dimasa yang akan datang.

Terima kasih kepada semua kontributor yang sudah meluangkan waktu dalam penyusunan dan penerbitan buku Imunologi Dasar ini.

Penulis

Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel.....	xiii

Bab 1 Konsep Dasar Immunologi

1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Sistem Imun Bawaan (Innate Immunity).....	5
1.3 Sistem Imun Adaptif (Acquired Immunity).....	6
1.4 Kondisi tidak Normal pada Sistem Imun	8

Bab 2 Organ Immunologi

2.1 Pendahuluan.....	13
2.2 Organ Limfatik Primer.....	15
2.2.1 Sumsum Tulang Belakang (Bone marrow)	16
2.2.2 Kelenjar Timus.....	17
2.3 Organ Limfatik Sekunder	19
2.3.1 Limpa	19
2.3.2 Nodus Limfa dan Pembuluh Limfa	20
2.3.3 Tonsil dan Adenoid.....	22
2.3.4 Jaringan Limfoid Lain	23

Bab 3 Respon Imun Non Spesifik

3.1 Pendahuluan.....	27
3.2 Imunitas Bawaan (Innate).....	29
3.3 Faktor-faktor yang memengaruhi imunitas bawaan	30
3.3.1 Usia	30
3.3.2 Status Gizi	31
3.3.3 Tingkat Hormonal	31
3.4 Mekanisme Imunitas Bawaan	31
3.4.1 Hambatan Anatomi.....	32
3.4.2 Hambatan Fisiologis.....	33
3.4.3 Fagositosis	35
3.4.4 Respon Inflamasi	35

3.5 Dampak Aktivitas Imunitas Bawaan	37
--	----

Bab 4 Respon Imun Spesifik

4.1 Komponen Sistem Imun Spesifik	39
4.1.1 Maturasi dan Peran Sel dalam Sistem Imun Spesifik	39
4.1.2 Reseptor Sel T dan Sel B	40
4.2 Mekanisme Sistem Imun Spesifik	43
4.2.1 Mekanisme Mediasi dan Aktivasi Sel T	43
4.2.2 Mekanisme Aktivasi Sel B	44
4.3 Respon Imun Spesifik terhadap Infeksi	46
4.3.1 Agen Penyebab Infeksi	46
4.3.2 Mekanisme Respon Imun Spesifik terhadap Infeksi	48

Bab 5 Respon Imun Humoral

5.1 Pendahuluan.....	51
5.2 Sel Limfosit B.....	52
5.3 Perubahan Sel B Limfosit oleh Antigen	53
5.3.1 Respon Sinyal yang Diinduksi oleh Antigen pada Sel B	54
5.3.2 Peran Protein Komplemen pada Aktivasi Sel B	54
5.3.3 Aktivasi Sel B yang Dimediasi Antigen.....	55
5.4 Peran Sel T-helper pada Respon Imun Humoral	56
5.5 Respon Antibodi terhadap Antigen T-dependent.....	58
5.6 Antibodi pada Respon Imun Humoral.....	59

Bab 6 Respon Imun Seluler

6.1 Pendahuluan.....	61
6.2 Respon Imun Seluler.....	62
6.2.1 Sel T-helper (Th).....	62
6.2.2 Sel T-cytotoxic (Tc).....	64
6.2.3 Sel T-Suppressor (Ts).....	65
6.3 Sitokin.....	66
6.4 Interaksi Imun Seluler dan Humoral.....	67

Bab 7 Sel Imuno

7.1 Pendahuluan.....	71
7.2 Sistem imun humoral	71
7.2.1 Komplemen.....	72
7.2.2 Sitokin	72
7.2.3 Antibodi	72

7.3 Sistem imun seluler	73
7.3.1 Sel Limfoid.....	73
7.3.2 Sel Fagosit.....	74
7.4 Interaksi antara Respon Imun Selular dengan Respon Imun Humoral ...	74
7.5 Leukosit.....	75
7.5.1 Granulosit Monomorfonuklear	76
7.5.2 Granulosit Polimorfonuklear.....	76
7.6 Eosinofil	77
7.7 Neutrofil	77
7.8 Basofil	78
7.9 Mastosit	78
7.10 limfosit.....	78

Bab 8 Antigen

8.1 Pendahuluan.....	81
8.2 Antigen dan Imunologi	82
8.2.1 Jenis-Jenis Antigen.....	83
8.2.2 Imunogenitas	86
8.3 Reaksi Antigen dan Antibodi	87
8.3.1 Sel T	88
8.3.2 MHC (Major Histocompatibility Complex)	89
8.3.3 Pengikatan Antigen	90

Bab 9 Dasar Imunitas Mukosa

9.1 Sistem Imun Mukosa	93
9.2 Struktur Sistem Imun Mukosa.....	95
9.2.1 Jaringan Induktif	95
9.2.2 Jaringan Efektor	96
9.3 Mekanisme Regulasi Sistem Imun Mukosa.....	97
9.4 Immunoglobulin A (Secretory IgA) Pada Sistem Imun Mukosa.....	98
9.5 Induksi Sekresi IgA	99
9.6 Fungsi sIgA.....	100
9.7 Mekanisme sIgA Menetralkan Antigen Pada Permukaan Mukosa	101
9.7.1 Memblokir Perlekatan Antigen Ke Sel Epitel Mukosa	101
9.7.2 Ekskresi Imun: Aglutinasi, Jebakan, Pembersihan.....	101
9.7.3 Efek langsung sIgA pada virulensi bakteri	102
9.8 sIgA dan vaksinasi.....	102

Bab 10 Imuno Hematologi

10.1 Pendahuluan.....	103
10.2 Dasar-dasar Imunohematologi	104
10.2.1 Batasan Sistem Imunitas Tubuh.....	104
10.2.2 Pembagian Sistem Imun	104
10.2.3 Alur Silang Sel Limfosit	105
10.2.4 Sitokin dan Interleukin	106
10.3 Perkembangan Imunohematologi.....	107
10.3.1 Konsep Baru Sistem Imun.....	107
10.3.2 Regulasi Sistem Imun dan Neuendokrin	108
10.3.3 Interaksi antara Sistem Imun dan Neuroendokrin Berlangsung 2 Arah.....	108
10.4 Immunoglobulin	109
10.4.1 Struktur dan Fungsi Immunoglobulin Dasar	109
10.4.2 Glikoprotein dan Fungsinya.....	111
Daftar Pustaka	115
Biodata Penulis	127

Daftar Gambar

Gambar 1.1: Mekanisme Kerja Sistem Imun Bawaan	5
Gambar 1.2: Komponen sel T dan sel B Serta Fungsinya Dalam Sistem Imun Adaptif 7	
Gambar 1.3: Mekanisme Kerja Sistem Imun Adaptif	8
Gambar 1.4: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe I.....	9
Gambar 1.5: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe II	10
Gambar 1.6: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe III.....	11
Gambar 1.7: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe IV.....	11
Gambar 2.1: Organ-organ dalam Sistem Imun	14
Gambar 2.2: Peran Sumsum Tulang dalam Sistem Imun	16
Gambar 2.3: Struktur Organ Timus.....	17
Gambar 2.4: Maturasi Limfosit T pada Kelenjar Timus	18
Gambar 2.5: Morfologi Organ Limpa.....	20
Gambar 2.6: Struktur Pembuluh Limfa	21
Gambar 2.7: Lokasi Organ Tonsil Dan Adenoid	22
Gambar 2.8: Gut-associated lymphoid tissue (GALT) dengan Peyer's patches yang berada pada Mukosa Saluran Cerna	24
Gambar 3.1: Mekanisme Natural dan Adaptif	28
Gambar 3.2: Gambaran Umum Pertahanan Tuan Rumah	32
Gambar 3.3: Pertahanan eksterior. Sebagian Besar Agen Infeksi Dicegah Memasuki Tubuh Oleh Berbagai Hambatan Biokimia Dan Fisik.....	37
Gambar 5.1: Fase Respon Imun Humoral	52
Gambar 5.2: Aktivasi Sel B	55
Gambar 6.1: Fungsi Sel Th1	63
Gambar 6.2: Fungsi Sel Th1	64
Gambar 6.3: Mekanisme Kerja Sel T-Sitotoksik	65
Gambar 6.4: Mekanisme Kerja sel T-regulator.....	66
Gambar 6.5: Koordinasi antara Imun Seluler dan Humoral.....	68
Gambar 8.1: Jalur Pemrosesan Antigen.....	91

Gambar 9.1: Sel M (Mikrofold cells) di dalam Usus Halus	96
Gambar 9.2: Letak sIgA di berbagai Jaringan Mukosa Tubuh	99
Gambar 10.1: Gambaran Sel Limfosit	105

Daftar Tabel

Tabel 4.1: Subset Limfosit dalam Mengontrol Infeksi Mikroorganismen	49
Tabel 8.1: Pembagian Antigen	83
Tabel 8.2: Gambaran penting beberapa Produk gen MHC pada Manusia	89

Bab 1

Konsep Dasar Immunologi

1.1 Pendahuluan

Pandemi penyakit Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) yang diakibatkan oleh virus SARS-Cov-2, mulai mewabah tahun 2019 di seluruh dunia sehingga mengakibatkan banyak kematian manusia. Namun Kejadian Luar Biasa (KLB) yang berasal dari Kota Wuhan, ibukota Hubei, negara Tiongkok tersebut juga menyadarkan seluruh manusia mengenai kesehatan sistem imun, serta mempopulerkan kembali ilmu imunologi. Seluruh negara di dunia mewajibkan hampir seluruh rakyatnya dengan program vaksinasi Covid-19 dengan tujuan tercapai herd immunity.

Imunologi adalah ilmu yang mempelajari sistem imun tubuh meliputi jenis sistem imun, sel-sel dan organ-organ sistem imun, fisiologi dan respon sistem imun dari cedera akibat serangan berbagai sumber antara lain bakteri dan virus ataupun zat asing lainnya, reaksi hipersensitivitas, penyakit-penyakit autoimun, defisiensi imun serta vaksinasi. Imunologi berkaitan erat dengan ilmu anatomi, fisiologi, biokimia, bakteriologi, virologi, onkologi, dan psikiatri.

Sejarah berkembangnya ilmu imunologi berawal dari tahun 430 SM saat terjadi wabah Athena di Yunani. Salah satu penyintas wabah yang bernama Thucydides menemukan bahwa penderita penyakit yang sembuh dan selamat tidak terkena penyakit tersebut lagi. Abad ke-10, seorang dokter

berkebangsaan Iran yang bernama Al Razi (Rhazes) berhasil membedakan cacar air dan campak. Beliau juga menemukan bahwa demam adalah mekanisme pertahanan alami tubuh terhadap penyakit, sekaligus ilmuwan pertama yang mencetuskan kemungkinan teori sistem imun adaptif. Abad ke-11, seorang dokter dan filsuf bernama Ibnu Sina (Avicenna) mencetuskan teori imunitas adaptif dan dinobatkan sebagai Bapak Kedokteran Modern. Tahun 1546, dokter berkebangsaan Italia bernama Girolamo Fracastoro mengajukan teori bahwa penularan suatu penyakit disebabkan adanya penyebaran infeksi oleh benda mirip biji akibat kontak langsung atau tidak langsung sehingga menjadi epidemi.

Selanjutnya tahun 1796, ilmuwan Inggris bernama Edward Jenner menemukan vaksinasi cacar air dengan cara menginokulasi seorang manusia dengan cacar air pada sapi untuk mencegah infeksi cacar air yang sedang mewabah saat itu. Penemuan ini juga menandai kelahiran ilmu imunologi. Tahun 1862, seorang ilmuwan Jerman bernama Ernest Haeckel menemukan fagositosis sebagai sifat leukosit. Selanjutnya proses fagositosis tersebut dipublikasikan oleh ilmuwan Kanada William Osler pada tahun 1876 dan diberi nama oleh ilmuwan Rusia bernama Ilya Ilyich Metchnikoff pada tahun 1880. Lalu pada tahun 1877, ilmuwan Jerman Paul Ehrlich melakukan kemajuan lagi di dunia imunologi dengan menemukan mast cells. Tahun 1880, ilmuwan Perancis Louis Pasteur berkolaborasi dengan ilmuwan Perancis Emile Roux menginduksi imunitas adaptif menggunakan kultur bakteri penyebab kolera yang sudah dilemahkan kepada ayam. Sejak saat itu, perkembangan penelitian mengenai vaksin penyakit-penyakit lain dan pembuatannya sangat pesat di seluruh dunia. Tahun 1884, Ilya Mechnikov mengemukakan teori sistem imun seluler dalam imunologi. Tahun 1888 George Nuttall menemukan aksi bakterisid dari darah.

Tahun 1890, ilmuwan Jerman Emil von Behring berkolaborasi dengan ilmuwan Jepang Shibasaburo Kitasato mengembangkan serum tetanus yang berasal dari kultur murni menemukan serum antitoksin tetanus. Mereka juga mendemonstrasikan pentingnya antitoksin dalam mencegah penyakit dan juga menemukan imunitas pasif. Selanjutnya tahun 1891 Robert Koch menemukan hipersensitivitas tipe tertunda (delayed), Paul Ehrlich menemukan teori pembentukan antibodi pada tahun 1897. Tahun 1899, ilmuwan Belgia Jules Bordet menemukan hemolisis. Tahun 1894, ilmuwan Jerman Richard Pfeiffer menemukan bakteriolisis. Selanjutnya sejak tahun 1900 an sampai sekarang,

penelitian imunologi semakin pesat berkembang (Doherty and Robertson, 2004).

Beberapa istilah dalam Immunologi antara lain:

1. Sistem imun, yaitu interaksi sel yang kompleks untuk terhadap zat asing (bukan diri), memiliki empat karakteristik yaitu spesifisitas, membedakan, mengenali dan mengingat.
2. Imunitas, yaitu kemampuan tubuh untuk mengenali komponen diri dan melawan zat asing sebagai perlindungan tubuh dari penyakit infeksi.
3. Imunisasi, yaitu proses pembentukan imunitas melalui injeksi antigen atau serum darah yang mengandung antibodi dari individu terpapar patogen.
4. Immunogenisitas, yaitu kemampuan antigen menginduksi respon imun spesifik.
5. Imunitas nonspesifik (Innate Immunity), yaitu imunitas alami tubuh yang bekerja cepat dalam melindungi tubuh dari mikroorganisme penginfeksi namun tidak spesifik untuk penginfeksi yang berbeda.
6. Imunitas adaptif, yaitu imunitas yang didapat akibat paparan berulang dari suatu antigen, bersifat spesifik terhadap antigen tersebut.
7. Imunitas pasif, yaitu imunitas yang didapat dari individu lainnya.
8. Imunitas aktif, yaitu imunitas yang dihasilkan oleh sistem imun, didapat setelah terpapar infeksi patogen secara alami ataupun melalui vaksinasi.
9. Imunitas Humoral, yaitu jenis imunitas aktif yang melibatkan antibodi yang dihasilkan dari sel limfosit B.
10. Imunitas Seluler (imunitas dimediasi sel), yaitu jenis imunitas aktif yang melibatkan sel limfosit T.
11. Sel T, yaitu komponen sistem imun yang diproduksi di sumsum tulang dan dimatangkan di timus.
12. Sel B, yaitu komponen sistem imun yang diproduksi di sumsum tulang dan dimatangkan di sumsum tulang, yang berfungsi dalam membuat antibodi dalam melawan antigen.

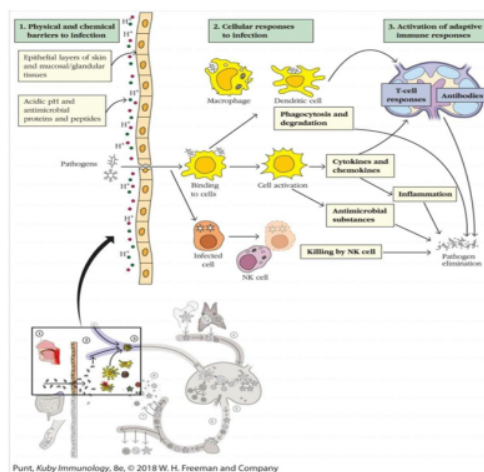
13. Memori imunologis, yaitu kemampuan sel limfosit B dan T dalam mengenali antigen dan merespon dengan cepat.
14. Antibodi (Imunoglobulin), yaitu protein berukuran besar yang disintesa sebagai respon terhadap stimulasi oleh antigen, dan spesifik dengan antigen tersebut.
15. Antigen, yaitu protein khas dari suatu sel, yang dapat menginduksi respon imun jika dipaparkan ke suatu organisme.
16. Reseptor Sel B, yaitu reseptor antigen pada sel B, merupakan immunoglobulin
17. Reseptor Sel T, yaitu molekul pada sel T yang bertugas mengenali antigen sebagai peptida yang terikat pada major histocompatibility complex (MHC)
18. Inflamasi, yaitu mekanisme perlindungan diri dari infeksi mikroorganisme asing dengan simtom nyeri, merah, panas dan tumor.
19. Hipersensitivitas, yaitu kondisi sistem imun bereaksi berlebihan terhadap suatu benda atau zat tertentu.
20. Toleransi, yaitu kemampuan sistem imun membedakan protein antigen diri dengan antigen asing sehingga tidak merusak diri
21. Vaksin, yaitu sediaan mengandung antigen yang dipaparkan ke individu untuk menginduksi antibodi (Punt et al., 2019).

Sistem imun adalah gabungan sel, jaringan dan molekul yang berfungsi secara fisiologis dalam mencegah dan membasmi serangan mikroorganisme, mencegah pertumbuhan tumor dan kanker, serta memperbaiki kerusakan jaringan, Di sisi lain sistem imun juga dapat menyebabkan penyakit hipersensitivitas (alergi), autoimunitas, dan penyakit infalamsi lainnya. Sistem imun juga dapat menyulitkan proses transplantasi organ dan terapi gen. Sistem imun terbagi atas 2 bagian besar yaitu sistem imun bawaan (innate) dan sistem imun adaptif (acquired). Sistem imun adaptif terbagi atas 2 bagian yaitu imun humoral dan imun selular, diperoleh secara pasif (mendapatkan dari individu lain) dan aktif (diproduksi oleh diri sendiri).

1.2 Sistem Imun Bawaan (Innate Immunity)

Sistem imun bawaan atau innate immunity adalah sistem imun yang sudah ada sejak lahir, merupakan sistem imun garda terdepan baik dalam melawan serangan mikroorganisme penginfeksi seperti virus, bakteri, jamur, parasit, dan toksin, maupun bila tubuh terluka atau mengalami trauma. Sistem ini tidak memiliki memori dan spesifisitas dalam melawan mikroorganisme penginfeksi. Komponen sistem imun bawaan terdiri dari lapisan epitel kulit, lapisan epitel mukosa (antara lain di sistem pencernaan, pernafasan, dan urogenital), zat-zat kimia yang dihasilkan epitel tersebut, jaringan kelenjar (antara lain kelenjar saliva, kelenjar air mata dan kelenjar payudara), sel-sel fagosit (antara lain neutrofil dan makrofag), sel dendritik, sel mast, sel NK (Natural Killer), dan protein komplemen.

Mekanisme kerja sistem imun bawaan seperti terlihat pada gambar 1.1 berikut.



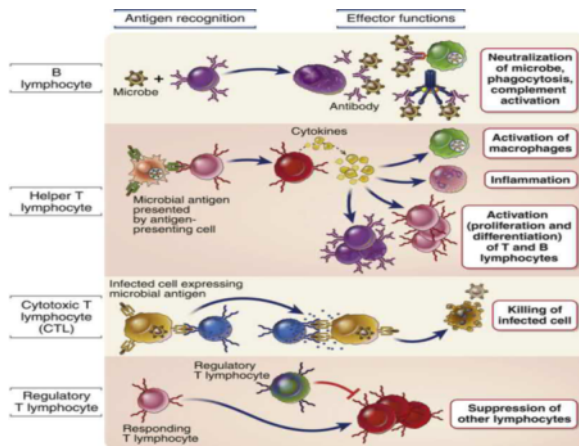
Gambar 1.1: Mekanisme Kerja Sistem Imun Bawaan (Punt et al., 2019)

Sistem imun bawaan bekerja dengan dua mekanisme, yaitu inflamasi dan perlawanan terhadap antimikroba. Barrier epitel akan mencegah mikroba masuk ke jaringan. Bila mikroba dapat melewati barrier epitel maka sel dendritik dan sel mast yang merupakan komponen di jaringan akan memicu

aktivitas sel-sel fagosit untuk merusak pathogen dengan memproduksi berbagai zat seperti sitokin dan neurotransmitter (antara lain histamine) yang akan menyebabkan pembengkakan sehingga sel sel darah putih (leukosit) yang mengandung neutrofil dan makrofag, sel natural killer, dan komponen lainnya dialirkan ke tempat infeksi. Neutrofil dan makrofag akan membasmi mikroorganisme penginfeksi, dan sel natural killer akan membunuh sel yang terinfeksi. Selanjutnya sel dendritik akan mengaktivasi sistem imun adaptif (Doan et al., 2013).

1.3 Sistem Imun Adaptif (Acquired Immunity)

Sistem imun adaptif atau Acquired Immunity adalah sistem imun yang diperoleh sebagai respon paparan mikroorganisme dalam proses kehidupan individu. Sistem imun adaptif terbagi atas 2 bagian yaitu imun humoral dan imun selular, diperoleh secara pasif (mendapatkan dari individu lain) antara lain imunitas yang didapat bayi dari ibunya dan injeksi serum yang mengandung antibodi, juga dapat diperoleh secara aktif (diproduksi oleh diri sendiri) antara lain terpapar infeksi akibat mikroorganisme dan vaksinasi. Sistem imun adaptif memiliki empat karakteristik yaitu spesifik terhadap setiap mikroorganisme, dapat membedakan mikroorganisme satu dengan yang lain, dapat mengingat setiap mikroorganisme yang pernah menyerang sehingga mempercepat respon imun, juga dapat membedakan sel mikroorganisme dengan sel diri sehingga tidak menyerang sel diri. Komponen sistem imun adaptif terdiri dari sel limfosit B, sel limfosit T, reseptor sel B, reseptor sel T, Major Histocompatibility Complex (MHC), immunoglobulin dan protein komplemen. Imun humoral melibatkan produksi antibodi oleh sel B akibat setelah berinteraksi dengan protein zat asing (antigen). Imun selular (disebut juga respon imun diperantarai sel) melibatkan aktivasi sel limfosit T helper dan sel T sitotoksik. Fungsi sel B dan sel T dapat dilihat pada gambar 1.2 berikut.



Gambar 1.2: Komponen sel T dan sel B serta Fungsinya Dalam Sistem Imun Adaptif (Abbas, Lichtman and Pillai, 2022)

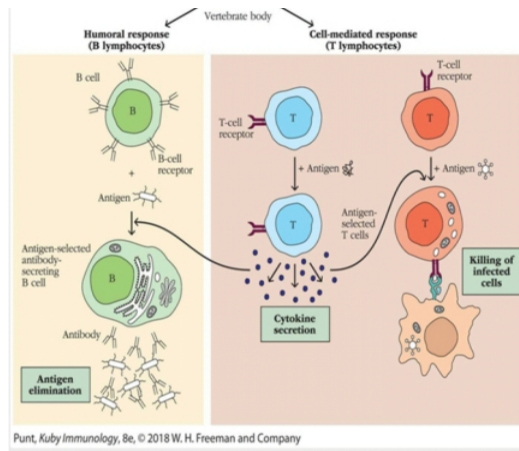
Komponen sisten imun adaptif seperti terlihat pada gambar 1.2 terdiri dari:

1. Sel limfosit B berfungsi dalam proses netralisasi mikroba, fagositosis dan aktivasi komplemen
2. Sel limfosit T pembantu (T cell helper) berfungsi dalam proses aktivasi makrofag, inflamasi, proliferasi dan diferensiasi limfosit T dan limfosit B.
3. Sel limfosit T sitotoksik berfungsi membunuh sel yang terinfeksi.
4. Sel limfosit T pengatur (T cell regulatory) berfungsi menekan kerja limfosit-limfosit lain.

Bila sistem imun bawaan tidak dapat melawan mikroorganisme yang menginvasi, maka sel dendritik akan mengaktifkan sistem imun adaptif seperti terlihat pada gambar 1.1. dengan komponen seperti terlihat pada gambar 1.2. Sel dendritik mengaktifkan sel imun adaptif melalui fungsinya sebagai penampil antigen (antigen presenting sel), selanjutnya sel limfosit B mengenali antigen yang ditampilkan oleh sel dendritik lalu memproduksi antibodi seperti terlihat pada gambar 1.3. Antibodi atau immunoglobulin memiliki empat isotype yaitu IgA, IgD, IgE, IgG dan IgM. Antibodi diproduksi sesuai antigen yang dikenali dan bersifat spesifik. Setiap ujung komponen antibodi memiliki struktur yang dapat berikatan dengan struktur di antigen, sehingga sel yang terinfeksi dapat ditandai dan dibunuh oleh komponen sistem imun lainnya. Sel

limfosit T pembantu (Tcell helper) juga mengenali antigen tersebut dan mensekresi sitokin, lalu sitokin tersebut akan menstimulasi berbagai respon imun sehingga sel yang terinfeksi dibunuh (Doan et al., 2013).

Mekanisme kerja sistem imun adaptif dapat dilihat pada gambar 1.2 berikut.



Gambar 1.3: Mekanisme Kerja Sistem Imun Adaptif (Punt et al., 2019)

1.4 Kondisi tidak Normal pada Sistem Imun

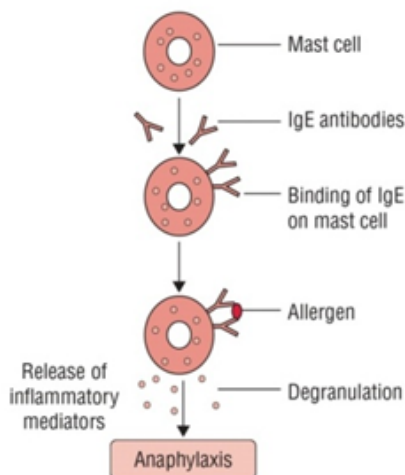
Kondisi tidak normal pada sistem imun dapat berupa hipersensitivitas, autoimunitas dan defisiensi sistem imun.

Hipersensitivitas adalah respon imun yang berlebihan atau tidak tepat dan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan kondisi-kondisi patologis. Hipersensitivitas terbagi atas 4 tipe yaitu:

1. Hipersensitivitas Tipe I

Hipersensitivitas tipe I disebut juga alergi, adalah hipersensitivitas tipe cepat, respon tubuh timbul hitungan menit hingga jam setelah terpapar zat yang memicunya atau disebut alergen. Alergen ini dapat berupa serbuk sari tumbuhan, makanan, obat, racun dari gigitan

serangga, spora, debu dan lainnya. Penyebab zat-zat ini menjadi alergen belum diketahui, dan respon setiap individu dapat berbeda terhadap masing-masing alergen. Mekanisme terjadinya hipersensitivitas tipe I diperlihatkan oleh gambar 1.4 berikut.

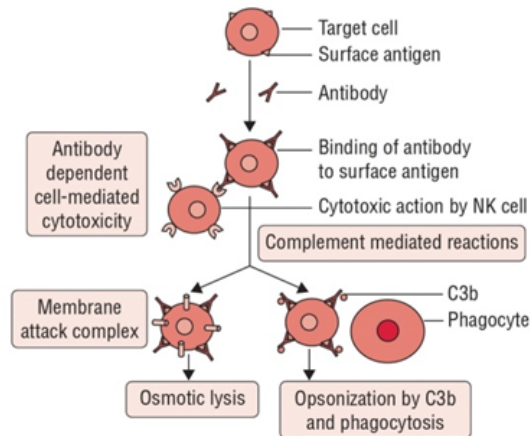


Gambar 1.4: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe I (Parija, 2012)

Gambar 1.4 menunjukkan immunoglobulin E (IgE) menempel dengan sel mast, lalu IgE berikatan dengan alergen (sebagai antigen) yang memicu sel mast melepaskan mediator-mediator inflamasi antara lain histamin sehingga terjadi reaksi alergi sampai anafilaksis (Parija, 2012).

2. Hipersensitivitas Tipe II

Hipersensitivitas tipe II memiliki respon yang cepat, dimediasi oleh immunoglobulin G (IgG) dan immunoglobulin M (IgM), menyebabkan kerusakan pada sel. Mekanisme hipersensitivitas tipe II terlihat pada gambar 1.5 berikut.

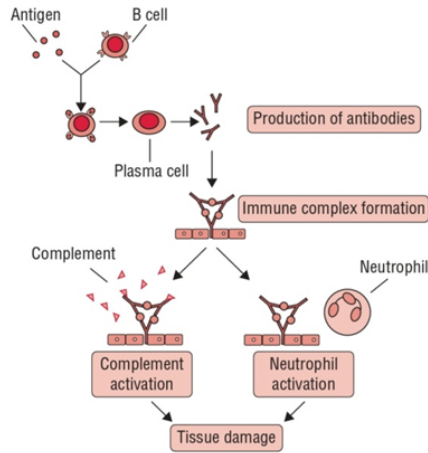


Gambar 1.5: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe II (Parija, 2012)

Gambar 1.5 menunjukkan antigen pada membran sel berikatan dengan antibody sehingga mengaktifkan komplemen, dan menyebabkan aksi sitotoksik dari sel natural killer. Hal ini menyebabkan kerusakan membran sel dan terjadi kematian sel. Hipersensitivitas ini terjadi antara lain pada anemia hemolisis atau pada transfusi darah (Parija, 2012).

3. Hipersensitivitas Tipe III

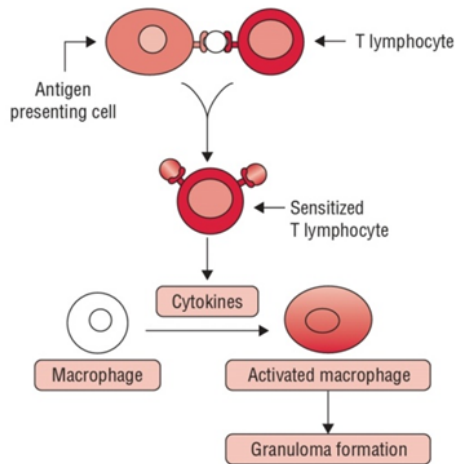
Reaksi antara antigen dan antibody membentuk kompleks imun yang akan mengaktifkan komplemen dan neutrofil. Hipersensitivitas tipe III disebut juga hipersensitivitas kompleks imun, terjadi akibat adanya pengendapan berlebihan kompleks imun pada jaringan sehingga akan menyebabkan reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan seperti terlihat pada gambar 1.6 berikut. Pengendapan kompleks imun ini antara lain terjadi di membran sinovial sendi sehingga menyebabkan arthritis dan membran glomerular ginjal sehingga menyebabkan glomerulonefritis (Parija, 2012).



Gambar 1.6: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe III (Parija, 2012)

4. Hipersensitivitas Tipe IV

Hipersensitivitas tipe IV termasuk tipe tertunda (delayed-type), terjadi 1-2 minggu setelah kontak pertama dengan antigen. Mekanisme hipersensitivitas tipe IV adalah terjadi perusakan jaringan oleh sel T dan makrofag, seperti terlihat pada gambar 1.7 berikut.



Gambar 1.7: Mekanisme Hipersensitivitas Tipe IV (Parija, 2012)

Antigen yang ditampilkan oleh antigen presenting cell akan diikat oleh sel limfosit T dan menstimulasi pelepasan sitokin, selanjutnya akan terjadi rangkaian respon imun sehingga makrofag teraktivasi menyebabkan pembentukan granuloma (Parija, 2012).

Kondisi tidak normal lain dari sistem imun adalah autoimunitas, yang terjadi akibat kegagalan sistem imun membedakan protein antigen diri dengan antigen asing. Kondisi ini menyebabkan berbagai penyakit antara lain penyakit lupus (systemic lupus erythematosus atau SLE), penyakit Graves, arthritis reumatoid dan multiple sclerosis (Abbas, Lichtman and Pillai, 2020). Kondisi sistem imun dapat mengalami defisiensi, terutama pada sel T, sel B dan sel-sel fagosit. Kondisi ini dapat terjadi secara genetik sehingga bayi yang terlahir dengan defisiensi imun mengalami masalah-masalah kesehatan (Abbas, Lichtman and Pillai, 2020).

Bab 2

Organ Imunologi

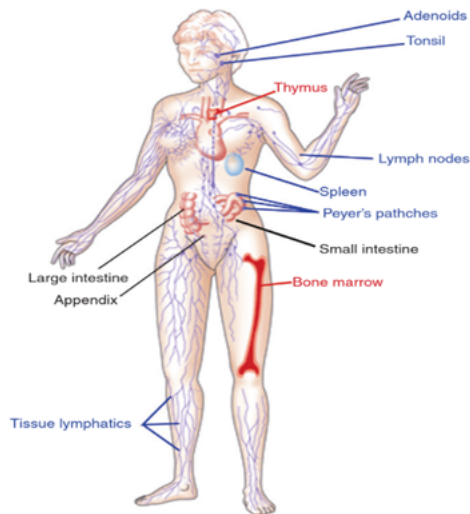
2.1 Pendahuluan

Tubuh manusia secara konstan terpapar agen-agen infeksius, seperti virus, parasit, bakteri dan mikroorganisme lain yang berasal dari lingkungan luar tubuh. Meski demikian dalam kebanyakan kasus kita dapat melawan infeksi tersebut tanpa terkena penyakit. Hal ini terjadi karena adanya sistem imun (sistem kekebalan tubuh). Sistem kekebalan tubuh kita harus bekerja keras untuk mengeleminasi berbagai antigen yang masuk untuk mempertahankan tubuh tetap prima. Sistem imun merupakan kumpulan sel, jaringan, dan molekul yang membantu pertahanan melawan infeksi dan zat asing lainnya. Respons imun merupakan rangkaian kejadian molekuler dan seluler yang bertujuan untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman, seperti organisme-organisme patogenik, zat toksik, debris seluler, atau sel neoplastik dengan cara pengenalan patogen secara spesifik kemudian membunuh patogen. Fungsi fisiologis sistem imun adalah untuk mencegah infeksi dan menghilangkan infeksi yang telah terjadi dengan cara pengenalan patogen secara spesifik kemudian membunuh patogen.

Respons imun juga terlibat dalam reaksi penolakan transplantasi organ serta dalam proses berbagai penyakit inflamasi yang dapat mengakibatkan mortalitas atau morbiditas yang serius. Imunitas atau kekebalan merupakan

mekanisme pada tubuh yang melindungi terhadap pengaruh biologis yang berasal dari lingkungan luar tubuh (Klenerman, 2017).

Sistem imun terdiri dari berbagai komponen yang bekerja sama untuk mempertahankan tubuh terhadap masuknya partikel asing. Sel-sel yang terlibat dalam sistem imun terdapat pada organ dan jaringan yang spesifik, yaitu jaringan limfoid atau jaringan imun. Struktur jaringan limfoid membentuk sistem limfoid yang terdiri dari limfosit, sel epitelial dan sel stromal. Sel-sel tersebut tersusun dalam organ tersendiri yang berkapsul, atau tersusun berkelompok dalam jaringan limfoid yang difus. Bagian utama dari sistem imun adalah sumsum tulang dan timus, karena semua sel darah berasal dari sumsum tulang, termasuk sel limfosit T dan B. Limfosit B tetap berada di sumsum untuk proses pematangan, sedangkan limfosit T bermigrasi ke timus.



Gambar 2.1: Organ-organ dalam sistem imun (Tao & Xu, 2015)

Jaringan limfoid tersebar diseluruh tubuh. Organ-organ ini terlibat dalam proses maturasi, diferensiasi dan proliferasi limfosit. Berdasarkan fungsinya, organ limfoid dibagi menjadi dua yaitu organ limfoid primer atau organ limfoepitelial sentral dan organ limfoid sekunder. Organ limfatik primer atau sentral terdiri dari sumsum tulang belakang dan kelenjar timus. Sedangkan organ limfatik sekunder terdiri dari limfa, nodus limfa dan tonsil (termasuk adenoid atau kelenjar gondok). Beberapa literatur menambahkan usus besar, usus halus, Payer's patches dan appendiks (usus buntu) sebagai bagian dari

organ limfoid sekunder. Saat limfosit matur dihasilkan pada organ limfoid primer, sel-sel ini masuk dalam sirkulasi darah dan sistem limfatik yang merupakan sekumpulan pembuluh yang mengumpulkan cairan dari kapiler ke jaringan dan kemudian kembali ke darah (Darwin dkk., 2021 ; Tao & Xu, 2015).

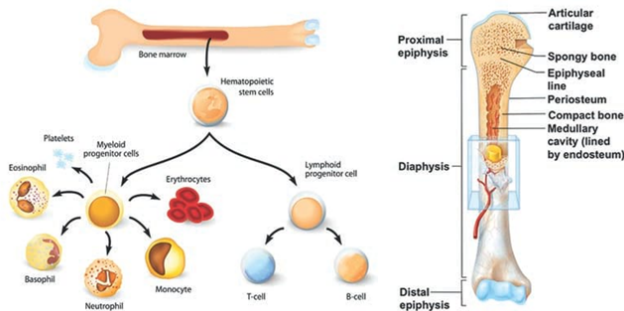
2.2 Organ Limfatik Primer

Organ limfatik primer adalah organ yang mengatur produksi dan diferensiasi limfosit sekaligus juga menyimpan dan mematangkan limfosit hingga matang. Limfosit memainkan peran mendasar dalam sistem imunitas tubuh karena pengaruhnya terhadap respons imun, seperti mikroorganisme infeksius dan benda asing lainnya. Limfosit berperan dalam sistem imunitas spesifik untuk melindungi tubuh dari mikroorganisme serta tumor (misalnya myeloma multipel) dan menyebabkan graft rejection (penolakan jaringan setelah transplantasi organ). Limfosit didapatkan di darah dan limfe (cairan tak berwarna di pembuluh limfatik yang menghubungkan nodus limfatikus di tubuh satu sama lain melalui aliran darah). Limfosit juga didapatkan pada organ limfoid, seperti timus, nodus limfatikus, limpa, dan apendiks (Orakpoghenor dkk., 2019).

Sel limfosit merupakan salah satu bentuk leukosit yang berperan dalam sistem imun. Sel B, sel T dan sel Natural Killer (NK) merupakan bentuk-bentuk limfosit. Masing-masing sel ini memainkan peran dasar dalam respons imun adaptif tubuh. Sel B berperan penting dalam respon imun, secara resmi dikenal sebagai prekursor sel plasma yang akan menghasilkan antibodi. Sel T berperan dalam respon imun sitotoksik. Sel T termasuk dalam sistem imun adaptif dan melakukan beragam fungsi dalam regulasi imun, peradangan, serta respons imun protektif (Prakoewa, 2020). Menurut Hayati dkk. (2021) yang termasuk organ limfoid primer adalah sumsum tulang belakang (bone marrow) dan kelenjar timus. Limfosit matur yang dihasilkan dari proses hematopoiesis menjadi matur dan berkembang menjadi limfosit yang spesifik untuk antigen tertentu di dalam organ limfoid primer. Sel limfosit T dihasilkan dari timus sedangkan sel B berasal dari sumsum tulang belakang.

2.2.1 Sumsum Tulang Belakang (Bone marrow)

Sumsum tulang belakang merupakan jaringan lunak yang ditemukan pada rongga interior tulang dan menjadi tempat produksi sebagian besar sel darah baru. Sumsum tulang belakang banyak terdapat pada tulang besar. Sumsum tulang termasuk jaringan limfatik karena memproduksi limfosit muda yang akan diproses pada timus atau tempat-tempat lainnya menjadi limfosit T dan limfosit B yang fungsional. Pada manusia, sumsum tulang merupakan tempat asal dan berkembangnya sel B. Sel B terbentuk dari progenitor limfoid. Sel B imatur mengalami proliferasi dan diferensiasi di dalam sumsum tulang belakang. Sel stroma di dalam sumsum tulang belakang berinteraksi secara langsung dengan sel B dan mensekresikan berbagai sitokin yang diperlukan untuk perkembangan sel B. Proses seleksi di dalam sumsum tulang belakang berlangsung dengan mengeliminasi sel B yang memiliki reseptor antibodi terhadap sel tubuh (Sompayrac, 2016).



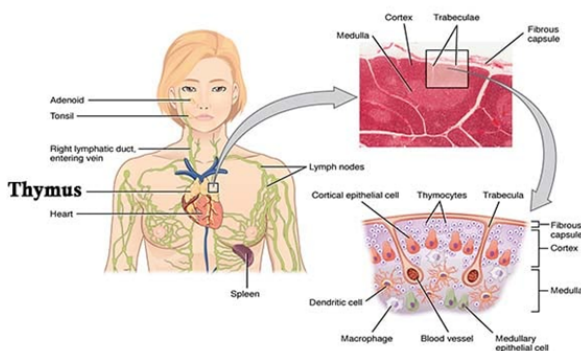
Gambar 2.2: Peran Sumsum Tulang dalam Sistem Imun (Punt dkk., 2018)

Di dalam sumsum tulang terkandung sel-sel punca hematopoietik yang bersifat pluripotent. Sel punca hematopoietik akan berdiferensiasi menghasilkan dua jenis sel induk progenitor yang memiliki potensi terbatas (hanya akan berdiferensiasi menjadi sel tertentu) yaitu myeloid stem cell dan lymphoid stem cell (atau biasa disebut sebagai common myeloid progenitor dan common lymphoid progenitor). Myeloid stem cells akan berdiferensiasi lebih lanjut dan membentuk sel eritrosit, trombosit, granulosit dan monosit. Sementara lymphoid stem cells akan berdiferensiasi dan membentuk limfosit B, limfosit T serta sel NK (Natural Killer). Lymphoid stem cells yang merupakan sel progenitor limfosit akan bermigrasi dari sumsum tulang merah

ke timus, limpa dan nodus limfatikus sebagai organ limfoid tempat terjadinya diferensiasi dan maturasi limfosit (Mescher, 2015).

2.2.2 Kelenjar Timus

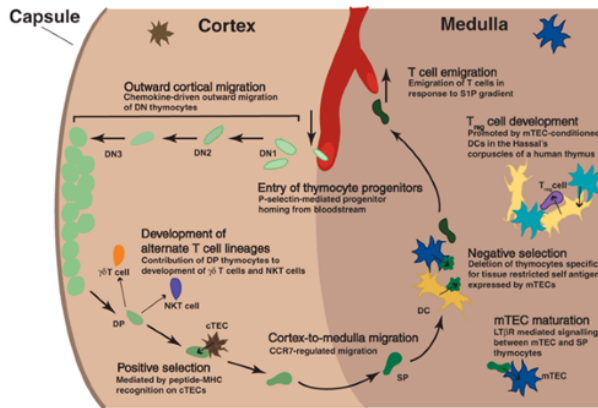
Kelenjar timus merupakan jaringan limfatik yang terletak di sepanjang trakhea pada rongga dada bagian atas. Kelenjar timus terletak di belakang tulang dada, di depan jantung, berupa organ pipih berbentuk segitiga dengan alasnya menghadap ke leher. Kelenjar timus mengandung banyak sel limfosit T. Timus terbagi dalam dua lobus dan banyak lobulus yang masing-masing terdiri atas korteks dan medula. Lobus tersebut tersusun dari dua jenis jaringan yang berbeda, yaitu jaringan limfoid dan jaringan epitel. Sel-sel limfoid berasal dari jaringan mesenkim, sedangkan sel epitel berasal dari jaringan endodermal. Pertumbuhan kelenjar timus dipengaruhi oleh usia, hormon dan adanya penyakit tertentu. Pertumbuhannya sangat pesat saat lahir sampai usia dua tahun, melambat mulai usia dua tahun sampai remaja dan ketika telah masuk pada fase dewasa, digantikan oleh jaringan lemak dan jaringan ikat. Timus bertanggungjawab untuk memproduksi hormon timosin yang berperan membantu proliferasi dan diferensiasi sel T. Selain itu, kelenjar timus juga memiliki fungsi mengaktifkan pertumbuhan badan sehingga pertumbuhan meningkat pesat saat bayi sampai remaja dan berkurang setelah mencapai fase dewasa (Darwin dkk., 2021).



Gambar 2.3: Struktur Organ Timus (Playfair & Chain, 2001)

Sel induk pluripoten yang merupakan cikal bakal sel T, masuk ke dalam timus (pada bagian korteks) lalu berproliferasi menjadi sel yang disebut dengan timosit (limfosit T muda). Proses diferensiasi limfosit di dalam timus

dipengaruhi oleh epitel timus dan sel dendritik yang berasal dari sumsum tulang (interdigitating cells). Sel epitel mensekresi faktor soluble seperti timosin dan timopoeitin yang berperan dalam regulasi dan diferensiasi limfosit T. Proses diferensiasi limfosit T sampai terjadinya pembentukan gen reseptor limfosit pada limfosit T dewasa terjadi di dalam timus, sehingga prosesnya disebut sebagai *T cell education*, sedangkan timus disebut sebagai *school of thymocytes*. Sel dendritik ini mengekspresikan MHC (major histocompatibility complex) kelas II dalam jumlah banyak dan diduga berperan dalam mendidik limfosit T untuk mengenal antigen diri dan bukan dirinya (self and non self recognition). Dalam proses maturasi ini sel T menjadi imunokompeten. Dua sampai tiga hari setelah sel induk masuk ke dalam timus, limfosit meninggalkan timus lalu masuk ke dalam sirkulasi dan selanjutnya menetap di dalam organ limfoid perifer (Darwin dkk., 2021 ; Suardana, 2017).



Gambar 2.4: Maturasi Limfosit T pada Kelenjar Timus (Ladi dkk., 2006)

Proses maturasi berlanjut dengan berubahnya sel pre T menjadi sel positif ganda. Disebut demikian karena pada permukaan sel nya terdapat penanda sel T, CD4 dan CD8, jadi sel T belum terdiferensiasi menjadi sel CD4+ atau CD8+. Pada tahap ini terjadi banyak sekali pembelahan sel positif ganda untuk selanjutnya dilakukan proses seleksi positif bagi sel-sel ini di bagian korteks timus. Seleksi positif terjadi ketika sel-sel berhadapan dengan sel epitel korteks timus yang mengekspresikan MHC kelas I dan kelas II. Molekul MHC yang berikatan dengan sel limfosit T melalui CD4 dan CD8 ini penting dalam pengenalan antigen oleh sel limfosit T. Sedangkan seleksi negatif terjadi di medula timus yang terjadi ketika sel timosit berhadapan dengan sel epitel medula timus yang mengekspresikan molekul MHC. Jika sel timosit memiliki

afinitas yang terlalu kuat dengan molekul MHC, maka sel ini akan mengalami apoptosis. Sel-sel timosit yang bertahan hidup kemudian akan masuk ke tahapan berikutnya, yaitu berubah menjadi sel positif tunggal. Pada kondisi ini, sel limfosit hanya akan mengekspresikan CD4 atau CD8 saja. Sel-sel ini dikeluarkan dari timus menuju jaringan limfoid sekunder untuk berhadapan dengan antigen. Sel limfosit belum teraktivasi sebelum berikatan dengan antigen sehingga disebut sel T naive (Murphy, 2012).

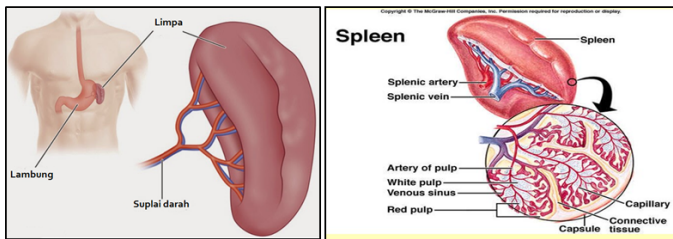
2.3 Organ Limfatik Sekunder

Organ limfatik sekunder merupakan organ limfoid yang responsif terhadap stimulasi antigenik atau tempat terjadinya interaksi antara limfosit dan antigen serta pengaturannya. Beberapa jaringan limfoid dijumpai di sepanjang pembuluh limfatik dan organ viscera, misalnya pada paru dan usus. Jaringan limfoid pada paru dan lamina propria dinding usus terdiri dari sekelompok limfosit dan makrofag. Jaringan limfoid lainnya disusun oleh folikel limfoid, yang terdiri atas sel limfoid dan non limfoid yang mengelilingi kapiler limfatik. Ketika antigen datang, folikel limfoid primer yang terdiri dari sel dendritik dan sel B naif menjadi folikel sekunder (terdiri dari beberapa sel limfosit B) aktif yang mengelilingi suatu area yang disebut pusat germinal. Pusat germinal merupakan suatu area dengan fokus mengandung sel limfosit B yang sedang berproliferasi dan area lain terdiri dari sel-sel B yang belum membelah diselingi beberapa sel TH dengan makrofag dan sel dendritik folikular. Nodus limfe dan limpa merupakan organ limfoid sekunder utama, yang terdiri dari tidak hanya folikel limfoid, namun juga region lain yang dikelilingi oleh kapsul jaringan ikat. Jaringan limfoid lain seperti jaringan limfoid mukosa (MALT), meliputi bercak peyer (di usus halus), tonsil, dan apendiks, juga termasuk folikel limfoid di dalam lamina propria usus dan membran mukosa di sepanjang saluran napas atas, bronkus, dan saluran genitalia.

2.3.1 Limpa

Limpa merupakan organ limfoid berukuran besar, berbentuk ovoid dan terletak di rongga perut (abdomen) sebelah kiri. Limpa terbagi menjadi dua bagian yaitu pulpa merah (red pulp) dan pulpa putih (white pulp). Pulpa merah merupakan jaringan sinusoid yang berisi makrofag, sejumlah eritrosit, dan sedikit limfosit. Pulpa merah menjadi tempat eritrosit tua yang rusak

dihancurkan dan dikeluarkan. Beberapa makrofag di dalam pulpa merah menelan eritrosit atau pigmen besi dari pemecahan hemoglobin. Sementara pulpa putih dikelilingi oleh arteri splenik, membentuk perselubungan limfoid periarteriolar atau periarteriolar lymphoid sheath (PALS) yang berisi limfosit T. Folikel limfoid primer yang banyak mengandung sel B ini, menempel pada PALS. Zona marginal yang berada pada perifer PALS, didominasi oleh limfosit dan makrofag (Abbas, 2016).



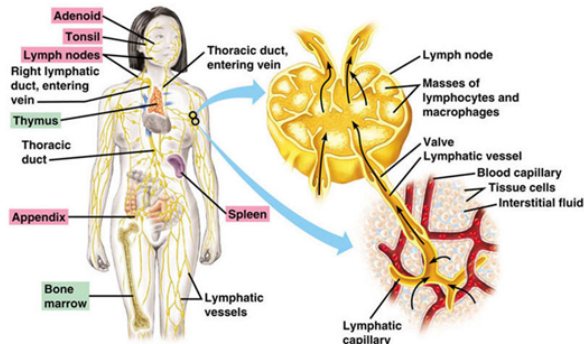
Gambar 2.5: Morfologi Organ Limpa (Ramesh, 2017)

Limpa berperan penting dalam merespons antigen di dalam sirkulasi darah. Limpa bekerja dengan menyaring darah dan menangkap antigen yang dibawa darah, sehingga penting dalam respons imun terhadap infeksi sistemik. Antigen dari darah dan limfosit dibawa ke limpa melalui arteri splenik. Antigen dari darah ditangkap oleh sel dendritik interdigitasi di zona marginal kemudian dibawa ke PALS. Limfosit dari darah juga memasuki sinus di zona marginal kemudian menuju PALS. Aktivasi awal sel B dan T terjadi di PALS yang banyak mengandung sel T. Sel dendritik interdigitasi bersama molekul MHC II mempresentasikan antigen pada sel TH. Sel TH aktif kemudian mengaktifkan sel B. Sel B dan sel TH yang aktif ini kemudian menuju folikel primer di zona marginal, dan ketika ada antigen, folikel primer berkembang menjadi folikel sekunder yang memiliki banyak pusat germinal di mana sel B membelah aktif dan sel plasma dikelilingi sekelompok sel limfosit (Hayati, 2021)

2.3.2 Nodus Limfa dan Pembuluh Limfa

Kelenjar limfa disebut juga nodus limfa, berbentuk bulat lonjong seperti kacang dengan satu lekukan yang disebut sebagai hilus serta memiliki ukuran 10-15 mm. Kelenjar limfa memiliki jaringan retikuler padat berisi limfosit, makrofag, dan sel dendritik. Kelenjar limfa memproduksi limfosit dan antibodi yang kemudian keluar dari pembuluh efferen. Kelenjar limfa tersebar di

seluruh tubuh, banyak terdapat pada daerah lipatan-lipatan (sela-sela otot) paha, ketiak, leher dan di dalam abdomen. Pembuluh limpa memiliki cabang halus yang bagian ujungnya terbuka. Bentuk pembuluh limpa mirip dengan vena yang memiliki katup banyak. Pembuluh limpa terbagi menjadi 2 bagian, yaitu limpa kanan (dada kanan) dan limpa kiri (dada kiri). Fungsi pembuluh limpa kanan sebagai penampung cairan limpa dari kepala, leher, dada, paru, dan lengan sisi kanan. Sebaliknya, pembuluh limpa kiri menampung cairan limpa dari kepala, kemudian ke leher, dada, lengan, dan tubuh bagian bawah sisi kiri (Faizal dkk., 2023).



Gambar 2.6: Struktur Pembuluh Limfa (Punt dkk., 2018)

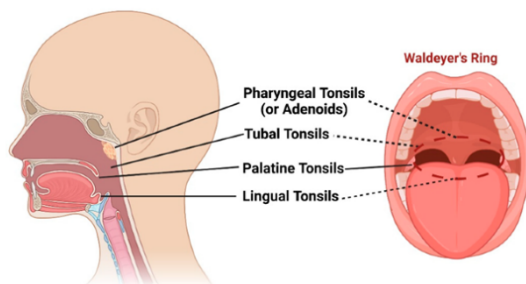
Di pembuluh limpa terdapat cairan yang disebut cairan limpa yang berasal dari cairan ekstrasel (cairan darah yang meresap dari kapiler darah). Sama seperti usus, cairan limpa juga mengandung lemak. Lemak yang terdapat di usus diangkut oleh pembuluh limpa. Kelenjar limfa fungsinya membawa limfosit ke bagian organ limfoid dan aliran darah. Kelenjar getah bening mengalir ke kelenjar getah kapiler. Getah kapiler memiliki lapisan yang tipis dan memiliki banyak lubang kecil. Lubang kecil inilah yang menjadi jalan gas, nutrisi dan air lewat masuk disekitarnya. Ada beberapa titik yang sering digunakan getah bening berkumpul, yaitu dileher, selangkangan, para-aorta dan di axillae. Tempat-tempat jika terjadi penumpukan memunculkan benjolan hingga ke permukaan kulit (Faizal dkk., 2023).

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

yang menghadapi antigen dari jaringan. Antigen akan dibawa dan ditangkap oleh jaringan seluler dari sel fagositik dan sel dendritik (folikular dan interdigitasi). Keseluruhan struktur kelenjar limfe ini mendukung lingkungan mikro ideal bagi limfosit untuk menangkap dan merespons antigen tersebut. Secara morfologi, kelenjar limfe terbagi atas tiga area, yaitu korteks, parakorteks, dan medulla. Bagian paling luar korteks mengandung limfosit (terutama sel B), makrofag, dan sel dendritik folikular di dalam folikel primer. Setelah ada antigen, folikel primer ini membesar menjadi folikel sekunder. Lapisan parakorteks mengandung banyak limfosit T dan sel dendritik interdigitasi yang mengekspresikan molekul MHC kelas II. Sementara bagian paling dalam medulla, terdiri dari sel-sel limfoid, yang sebagian besarnya berupa sel plasma yang mensekresikan molekul antibodi (Punt dkk., 2018).

2.3.3 Tonsil dan Adenoid

Tonsil dan adenoid merupakan benteng pertahanan terdepan untuk menangkis infeksi patogen yang masuk melalui saluran nafas dan saluran cerna. Tonsil terdapat di fosa tonsilaris di samping belakang lidah dan di bawah lidah. Sedangkan adenoid terletak di dinding belakang tengah nasofaring. Secara anatomis, tonsil terdiri dari tonsil palatina, tonsil faringalis dan tonsil lingualis. Tonsil palatina terdapat pada bagian kanan dan kiri belakang orofaring dapat saat membuka mulut. Tonsila faringalis terdapat di belakang atas faring dan tonsil lingualis terletak di permukaan belakang di dasar lidah. Lokasi tonsil secara bersama membentuk lingkaran, sehingga disebut sebagai cincin Waldeyer (Cruse & Lewis, 2010).



Gambar 2.7: Lokasi Organ Tonsil Dan Adenoid (Samara dkk., 2023)

Fungsi tonsil adalah memproduksi sel-sel limfosit dan berperan dalam tahap-tahap awal kehidupan untuk melawan infeksi pada selaput mukosa. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tonsil dapat menghasilkan sel B pengepres

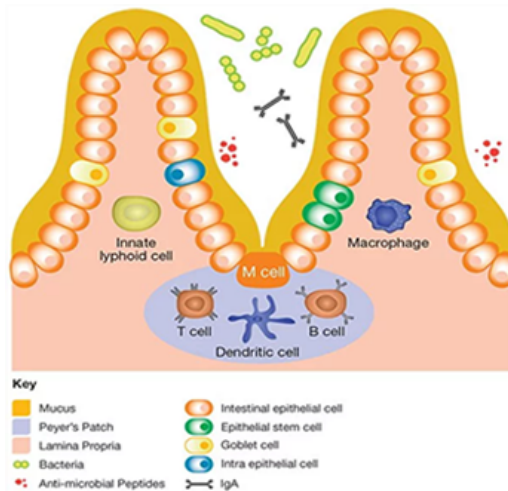
IgA polimerik yang bermigrasi ke mukosa saluran napas bagian atas, kelenjar lakrimal dan kelenjar ludah. Oleh karena itu, tonsil juga berfungsi menghasilkan antibodi yang berperan dalam memproduksi IgA. Berdasarkan strukturnya, tonsil terdiri dari jaringan limfatik, namun bukan merupakan kelenjar karena tidak memiliki pembuluh limfatik afferen sehingga tonsil tidak menyaring cairan limfa. Benda asing dan patogen yang masuk ke tonsil kemudian dimasukkan ke sel limfosit. Antigen ini akan merangsang ekspansi klonal sel B (Faizal dkk., 2023).

2.3.4 Jaringan Limfoid Lain

Jaringan limfoid lain terdiri dari *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (GALT) dan *Mucosa Associated Lymphoid Tissue* (MALT). Peyer's patch dan apendiks (usus buntu) keduanya termasuk dalam GALT karena keduanya merupakan bagian dari saluran cerna. Dalam jaringan limfoid ini, terdapat bagian yang aktivitasnya dipengaruhi oleh tonsil. GALT terdiri dari tiga struktur limfoid mukosa yang berbeda yaitu Peyer's patches, lamina propria dan epitel. Pada GALT terdapat daerah sel T dan sel B, dan daerah sub epitel di mana terdapat APC dan sel dendritik yang berakumulasi membentuk folikel pada lamina propria dari apendiks, Peyer's patches pada ileum dan pada tonsil, berperan pada inisiasi respon imun spesifik. Pada permukaan GALT, terdapat subset sel mikrofold (sel M) di antara epitel yang berperan sebagai perangkap antigen dari lumen untuk dieliminasi oleh sel dendrit atau makrofag. Pada lamina propria terdapat sel efektor mukosa spesifik, seperti sel T, sel B memori, sel plasma penghasil IgA terutama IgA2. Immunoglobulin A pada mukosa merupakan jenis antibodi khusus yang disebut IgA sekretori atau sIgA yang disekresikan dalam bentuk dimer. Dengan proses eksositosis, sIgA dapat keluar dari lapisan mukosa menuju lumen. Respon imun mukosa adaptif dihasilkan melalui peran sel T CD4⁺ yang menghasilkan sitokin untuk proliferasi dan diferensiasi sel limfosit T dan B (Darwin dkk., 2021).

Peyer's patches (PP) merupakan agregat folikel limfoid di mukosa gastrointestinal yang ditemukan di seluruh jejunum dan ileum (terbanyak di ileum terminal). PP merupakan tempat prekursor sel B yang dapat melakukan switching untuk memproduksi IgA dan membentuk sel T memori yang kemudian bermigrasi ke mukosa lebih distal dan tempat-tempat non mukosal. Limfosit B dan T di PP yang antigen reaktif tersebut kemudian keluar melalui limfatik eferen dan bermigrasi ke kelenjar limfe mesenterik, lalu ke duktus torasikus dan akhirnya ke pembuluh darah. Selanjutnya sel-sel tersebut

mencari tempat-tempat tertentu (homing) di berbagai tempat terutama di lamina propria berbagai jaringan mukosa. Hal tersebut melahirkan konsep umum sistem imun mukosa, bahwa induksi respons imun terhadap antigen tertentu di traktus gastrointestinal, dapat mengakibatkan penyebaran limfosit ke jaringan mukosa lain seperti traktus respiratorius atas dan bawah, saluran kelenjar mammae atau traktus urogenital untuk selanjutnya memberikan respons terhadap antigen (Janeway dkk., 2001).



Gambar 2.8: Gut-associated lymphoid tissue (GALT) dengan Peyer's patches yang berada pada Mukosa Saluran Cerna (Darwin dkk., 2021)

Sedangkan MALT terdapat pada saluran nafas, saluran cerna dan urogenital. MALT berfungsi untuk memberikan respon imunologis lokal pada permukaan mukosa. Jaringan limfoid ini selain berisi limfosit juga mengandung sel fagosit sehingga mampu memberikan respon imun spesifik dan non spesifik. Di dalam jaringan limfoid sepanjang saluran cerna dan saluran nafas akan terbentuk IgA sekretorik dan IgE yang disekresikan untuk mempertahankan tubuh terhadap antigen yang masuk melalui mukosa (Suardana, 2017). Sel epitel mukosa selain berperan sebagai penghalang fisik dari sistem kekebalan mukosa usus, juga berperan langsung dalam homeostasis. Rangsangan pada mukosa seperti adanya infeksi patogen akan mengaktifkan IEL untuk menghasilkan sitokin dan kemokin yang berperan pada inflamasi sebagai mekanisme pertahanan. Limfosit T pada lamina propria dengan cepat

merespon sinyal dari lingkungan lumen dan memulai respon inflamasi dan anti inflamasi (Darwin dkk., 2021).

Baik MALT maupun GALT berupa jaringan limfoid tanpa kapsul dan memiliki tiga fungsi utama yaitu (1) melindungi membran mukosa dari invasi dan kolonisasi mikroba berbahaya yang mungkin menembus masuk, (2) melindungi pengambilan (uptake) antigen terdegradasi berupa protein asing dari makanan yang tercerna, material di udara yang terhirup dan bakteri komensal, (3) melindungi berkembangnya respons imun yang berpotensi merugikan (Darwin dkk., 2021).

Bab 3

Respon Imun Non Spesifik

3.1 Pendahuluan

Tubuh memiliki mekanisme untuk mempertahankan atau melindungi diri dari berbagai patogen yang dapat berakibat buruk seperti timbulnya kesakitan dan kematian. Mekanisme ini dikenal sebagai respon dari sistem imunitas tubuh melibatkan berbagai sel, organ, protein, jaringan yang terdapat di seluruh tubuh dan beberapa komponen seperti leukosit (sel darah putih), limpa, sumsum tulang, sistem limfatik, timus, amandel, kelenjar gondok, dan usus buntu. (María et al., 2023)

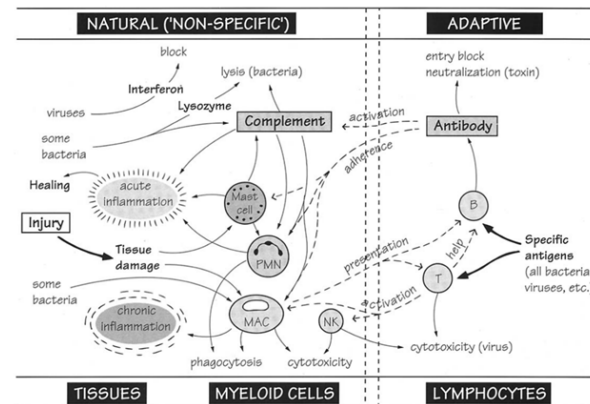
Respon imun bawaan (innate) adalah pertahanan lini pertama yang tidak spesifik terhadap patogen yang tidak memerlukan sensitisasi sebelumnya. (Abdel-razek, 2022) Pada bab ini akan diuraikan tentang sistem imunitas bawaan (innate). Imunitas bawaan (innate) bekerja non spesifik. Patogen memiliki struktur kimia yang memberikan karakteristik bagi dirinya, yang mengakibatkan kemungkinan terjadi evolusi pada sistem imunitas. Imunitas bawaan segera diaktifkan pada tahap awal infeksi, untuk membatasi atau menghambat proliferasi dan penyebaran patogen di dalam tubuh. (Todd, Spickett and Fairclough, 2015)

Sistem imun tubuh berfungsi untuk mencegah atau membatasi infeksi oleh mikroorganisme patogen, seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur. (Parija,

2012) Sistem imun tubuh juga mengenali dan menanggapi antigen non-diri secara terkoordinasi. Selain itu, sel yang rusak, sakit dapat dihilangkan oleh sistem imun tubuh. Hambatan (barrier) pada tubuh ini terdiri dari epitel Misalnya, sisi dalam vs. luar tubuh, mukosa vs. interstitial, eksokrin (kelenjar ludah dan sebaceous), urogenital dan ginjal, daerah pernapasan, sinovia sendi artikulasi, penghalang darah-otak, mata, dan plasenta. (Louise Hawley, J. Ziegler Richard and Clarke, 2014). Garis pertahanan pertama sistem imun tubuh terhadap patogen adalah seperangkat penghalang: seluler, anatomi, dan kimia.

Secara kolektif disebut sebagai pertahanan imun bawaan (Mary Ruebush and Steven R. Daugherty, 2013), hambatan ini:

1. Tidak spesifik: menghasilkan respons yang sama terhadap berbagai rangsangan, tidak ada kontrol, bertindak secara refleks, dengan atau tanpa regulasi oleh sel lain.
2. Tidak ada memori: Kinerja mengalami peningkatan oleh stimulasi sebelumnya.
3. Keragaman terbatas: memiliki fungsi yang terbatas.



Gambar 3.1: Mekanisme natural dan adaptif (Playfair and Chain, 2000)

3.2 Imunitas Bawaan (Innate)

Pertahanan imun bawaan (innate) terhadap infeksi umumnya didasarkan pada deteksi pola molekuler pada agen infeksi (patogen), seperti bakteri, jamur atau virus, yang memberikan sinyal bahaya bagi inang. Pengenalan sinyal patogen ini mengarah pada aktivasi berbagai jenis sel imun, termasuk, sel pembunuh alami (NK), monosit, makrofag, neutrofil, sel dendritik dan limfosit T dan B. Respon multiseluler terhadap agen infeksi ini dibagi menjadi dua fase yang berbeda: imun bawaan dan respon imun adaptif. Respon imun bawaan merupakan fase awal dari respon imun yang dimediasi oleh pertahanan fisik, kimia dan seluler. (Ochando and Et.al, 2023)

Semua jenis organisme multiseluler memiliki imunitas bawaan dan merupakan sistem profilaksis primitif di mana makrofag, neutrofil, dan sel dendritik yang bertanggung jawab atas fungsinya untuk memberikan respon imun. (María et al., 2023) Imunitas bawaan tidak hanya memainkan peran penting dalam pembersihan virus secara cepat tetapi juga dapat menyebabkan progresi penyakit melalui cedera jaringan inang yang dimediasi imunitas (Rai et al., 2021).

Pertahanan imun bawaan (innate) memiliki karakteristik berikut yang sama:

1. Secara intrinsik ada dengan atau tanpa stimulasi sebelumnya
2. b. Memiliki spesifisitas terbatas untuk mikroba dan struktur seluler
3. Memiliki keragaman terbatas yang tercermin dari sejumlah pola pengenalan reseptor
4. Aktivitas tidak mengalami peningkatan pada paparan berikutnya
5. Tidak ada sistem memori(ingatan)(Alley, Moscatello and Keller, 2017)

Imunitas bawaan adalah imun yang dimiliki seseorang sejak lahir. Imunitas bawaan dapat diklasifikasikan sebagai (Parija, 2012):

1. Imunitas individu

Imunitas individu memberikan resistensi terhadap infeksi, individu dalam ras dan spesies yang sama ditentukan secara genetik.

2. Imunitas rasial

Imunitas rasial menunjukkan adanya perbedaan kerentanan terhadap infeksi pada ras yang berbeda dalam spesies yang sama. Misalnya, ras dengan anemia sel sabit kebal terhadap infeksi yang disebabkan oleh parasit malaria *Plasmodium falciparum*. Hal ini disebabkan oleh kelainan genetik eritrosit, eritrosit yang dimiliki berbentuk sabit yang mencegah parasitisasi oleh *Plasmodium falciparum*.

3. Imunitas spesies

Imunitas spesies menunjukkan total atau relatif resistensi terhadap patogen yang ditunjukkan oleh semua anggota spesies tertentu. Misalnya tikus resisten terhadap *Corynebacterium diphtheriae*, ayam resisten terhadap *Bacillus anthracis*, sedangkan manusia rentan terhadap bakteri ini. (Parija, 2012)

3.3 Faktor-faktor yang memengaruhi imunitas bawaan

Faktor-faktor yang dapat memengaruhi imunitas bawaan inang termasuk usia dan status gizi inang.

3.3.1 Usia

Usia ekstrem sangat rentan terhadap berbagai infeksi yang disebabkan berbagai patogen. Sistem imunitas pada anak-anak belum matang, mudarnya imunitas pada orang yang lebih tua. Janin biasanya dilindungi dari infeksi yang berasal dari ibu oleh penghalang plasenta. Namun, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), *Virus Rubella*, *Cytomegalo Virus* dan *Toxoplasma gondii* mampu melintasi penghalang plasenta dan menyebabkan infeksi bawaan. Penyakit pneumonia rentang pada orang tua dibandingkan pada usia muda. Campak, gondok, poliomielitis, dan cacar air adalah penyakit yang menyebabkan penyakit klinis yang lebih parah pada orang dewasa daripada pada anak kecil. Respon imun yang lebih aktif pada orang dewasa kemungkinan menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih besar

3.3.2 Status Gizi

Status gizi inang berperan penting dalam imunitas bawaan. Aktivitas neutrofil berkurang, respon interferon menurun, dan C3 dan faktor B komplemen menurun pada malnutrisi protein-kalori. Kekurangan vitamin C, vitamin A, dan asam folat menyebabkan seseorang rentan terhadap infeksi oleh banyak mikroba patogen.

3.3.3 Tingkat Hormonal

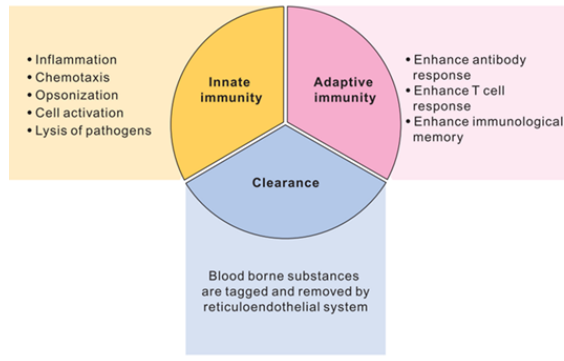
Individu dengan gangguan hormonal tertentu menjadi semakin rentan terhadap infeksi. Misalnya, individu menderita hipotiroidisme, diabetes mellitus, dan disfungsi adrenal semakin rentan terhadap infeksi Stafilokokus, infeksi Streptokokus, Candidiasis, Aspergillosis, Zygomycosis dan banyak infeksi mikroba lainnya. Demikian pula, wanita hamil lebih rentan terhadap banyak infeksi karena tingkat steroid yang lebih tinggi selama kehamilan (Parija, 2012)

3.4 Mekanisme Imunitas Bawaan

Imunitas bawaan inang melakukan dua fungsi terpenting: membunuh mikroorganisme yang menyerang dan mengaktifkan proses imunitas yang diperoleh (adaptif). Imunitas bawaan tidak seperti imunitas adaptif, tidak memiliki memori dan tidak membaik setelah terpapar kembali oleh mikroorganisme yang sama.

Mekanisme imunitas bawaan pada gambat 2 (Louise Hawley, J.ZieglerRichard and Clarke, 2014), yaitu:

1. Peradangan
2. Kemotaksis
3. Oponisasi
4. Aktivasi sel
5. Lisis patogen



Gambar 3.2: Gambaran Umum Pertahanan Tuan Rumah (Louise Hawley, J.ZieglerRichard and Clarke, 2014).

Imunitas bawaan terutama tergantung pada empat jenis hambatan defensif: (Parija, 2012)

1. hambatan anatomi,
2. hambatan fisiologis,
3. fagositosis, dan
4. respons inflamasi.

3.4.1 Hambatan Anatomi

Hambatan anatomi meliputi hambatan oleh kulit dan selaput lendir. Kulit dan selaput lendir merupakan komponen terpenting dari imunitas bawaan. Mereka bertindak sebagai penghalang mekanis dan mencegah masuknya mikroorganisme ke dalam tubuh. Kulit normal yang utuh mencegah masuknya mikroorganisme patogen. Misalnya, Adanya kerusakan atau kelainan kulit seperti goresan, luka, atau abrasi dapat menyebabkan infeksi. Gigitan serangga yang mengandung organisme patogen (misalnya, nyamuk, kutu, kutu, dan lalat pasir), menjadi vektor mikroorganisme patogen yang dapat ditularkan ke dalam tubuh dan menyebabkan penyakit infeksi.

Kulit menghasilkan sebum, yang mencegah pertumbuhan beberapa mikroorganisme. Komposisi sebum terdiri dari asam laktat dan asam lemak yang dapat menjaga pH kulit antara 3 dan 5. Sebagian besar mikroorganisme dapat dihambat pertumbuhannya pada pH tersebut. Selaput lendir dihasilkan

untuk membentuk lapisan yang berfungsi sebagai penutup luar pernapasan, gastrointestinal, genitourinary, dan banyak saluran lain dari tubuh manusia.

Mekanisme pertahanan nonspesifik mampu mencegah masuknya mikroorganisme melalui selaput lendir. Air mata, air liur, dan sekresi lendir cenderung membasuh mikroorganisme patoogen, sehingga mencegah keterikatan patogen ke situs awal infeksi. Sekresi ini juga mengandung antibakteri atau antivirus, sel epitel selaput lendir yang menjebak mikroorganisme yang menyerang.

Saluran pernapasan adalah sistem yang rumit dan kompleks yang memfasilitasi pertukaran gas dan oksigenasi darah, sambil membentuk penghalang fisik dan imunologi antara lingkungan eksternal, darah, dan situs jaringan. (Mettelman, Allen and Thomas, 2022) Saluran pernapasan bagian bawah, selaput lendir ditutupi oleh silia, tonjolan seperti rambut dari membran sel epitel. Sistem imunitas bawaan epitel saluran napas terdiri dari beberapa komponen termasuk lapisan lendir, pembersihan mukosiliar dari silia, produksi peptida pertahanan inang, (Myszor and Gudmundsson, 2023). Gerakan silia yang sinkron mendorong mikroorganisme yang terperangkap oleh lendir dari saluran ini. Selain itu, organisme nonpatogenik cenderung menjajah sel-sel epitel permukaan mukosa.

Flora normal ini umumnya bersaing dengan patogen untuk situs perlekatan pada permukaan sel epitel dan untuk nutrisi yang diperlukan. *Candida albicans* adalah pathobiont jamur yang ada pada sebagian besar individu sehat yang, dalam keadaan tertentu, dapat menjadi patogen dan menyebabkan segala sesuatu mulai dari infeksi mukosa ringan hingga penyakit sistemik yang mengancam jiwa. (Pellon et al., 2020)

3.4.2 Hambatan Fisiologis

Hambatan fisiologis yang berkontribusi untuk imunitas bawaan meliputi: Keasaman lambung adalah penghalang fisiologis bawaan untuk infeksi karena sangat sedikit mikroorganisme yang tertelan dapat bertahan hidup dari pH rendah isi lambung. Lisozim, interferon, dan komplemen adalah beberapa mediator larut imunitas bawaan.

Lisozim memiliki efek antibakteri karena aksinya pada dinding sel bakteri. Interferon disekresikan oleh sel sebagai respons terhadap produk sel yang terinfeksi virus. Zat-zat ini memiliki efek antivirus umum dengan mencegah sintesis protein struktural virus. Lisis menyebabkan kebocoran isi sel yang

ireversibel setelah kerusakan membran. Dalam kasus bakteri, ini akan berakibat fatal bagi mikroba. (Playfair and Chain, 2000)

Enzim dan protein yang disekresikan dengan fungsi imunitas tubuh (Louise Hawley, J.ZieglerRichard and Clarke, 2014):

1. Lisozim
Enzim polisakarida hidrolisis ditemukan pada permukaan sel bakteri dan dalam air liur.
2. Fosfolipase
Sebuah. Enzim hidrolisis fosfolipid menjadi asam lemak dan zat lipofilik.
3. Laktoferin: Protein globular pengikat besi.
Disekresikan oleh kelenjar eksokrin dan butiran spesifik dalam neutrofil. Setelah degranulasi, hampir semua laktoferin serum berasal dari neutrofil. Bertindak untuk menghilangkan bakteri dari sumber zat besi.
4. Laktoperoksidase
Oksidoreduktase bakterisida. Disekresikan dari kelenjar mukosa termasuk kelenjar ludah dan susu. Mengkatalisis oksidasi dan produksi air menggunakan hidrogen peroksida sebagai donor elektron.
5. Myeloperoksidase
Oksidoreduktase bakterisida. Dinyatakan dalam neutrofil. Disimpan dalam butiran azurofilik. Disekresikan setelah aktivasi. Mengkatalisis oksidasi ion klorida menggunakan hidrogen peroksida untuk membentuk asam hipoklorit. Kofaktor katalitik adalah bagian heme yang memberikan warna hijau pada nanah.
6. Xantin oksidoreduktase:
 - a. Oksidoreduktase yang menghasilkan hidrogen peroksida dan air dari konversi hipoksantin menjadi xantin, yang selanjutnya dipecah menjadi asam urat dan hidrogen peroksida.
 - b. Mengubah senyawa alifatik menjadi alkohol alifatik dan dua radikal superoksida oksigen.

- c. Xantin oksidoreduktase secara luas diekspresikan dalam jaringan dan merupakan konstituen utama gumpalan lemak dalam ASI.

3.4.3 Fagositosis

Fagositosis adalah mekanisme pertahanan penting lainnya dari imunitas bawaan. Fagositosis adalah proses konsumsi bahan partikulat ekstraseluler oleh sel-sel khusus tertentu, seperti monosit darah, neutrofil, dan makrofag jaringan. Ini adalah jenis endositosis di mana mikroorganisme yang menyerang hadir di lingkungan dicerna oleh sel-sel fagositik. Dalam proses ini, membran plasma sel mengembang di sekitar bahan partikulat, yang mungkin termasuk seluruh mikroorganisme patogen untuk membentuk vesikel besar yang disebut fagosom.

Fagositosis (pemakan sel), Menelan partikel oleh sel. Makrofag dan PMN (yang dulu disebut mikrofag) adalah sel fagositik yang paling penting. Sebagian besar bahan asing yang memasuki jaringan akhirnya dibuang oleh mekanisme ini. Makrofag dapat membunuh beberapa target (mungkin termasuk sel-sel tumor) tanpa fagositosis, dan ada berbagai sel lain dengan kemampuan sitotoksik.

Sel NK (pembunuh alami) Sel mirip limfosit yang mampu membunuh beberapa target, terutama sel yang terinfeksi virus dan sel tumor, tetapi tanpa reseptor atau karakteristik spesifisitas halus limfosit sejati (Playfair and Chain, 2000)

3.4.4 Respon Inflamasi

Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh luka atau oleh mikroorganisme patogen yang menyerang dapat menginduksi urutan peristiwa yang kompleks, yang secara kolektif dikenal sebagai respons inflamasi. Hasil akhir dari peradangan mungkin disebabkan aktivasi respon imun spesifik terhadap invasi atau pembersihan penyerang oleh komponen sistem imunitas tubuh bawaan. Empat fitur utama dari respon inflamasi adalah rubor (kemerahan), calor (kenaikan suhu), Dolor (nyeri), dan Tumor (pembengkakan).

Histamin, kinin, fase akut Protein, dan Defensin adalah mediator penting dari reaksi inflamasi.

1. Histamin

Ini adalah zat kimia yang diproduksi oleh berbagai sel sebagai respons terhadap cedera jaringan. Ini mengikat reseptor pada kapiler dan venula terdekat, menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas.

2. Kinin

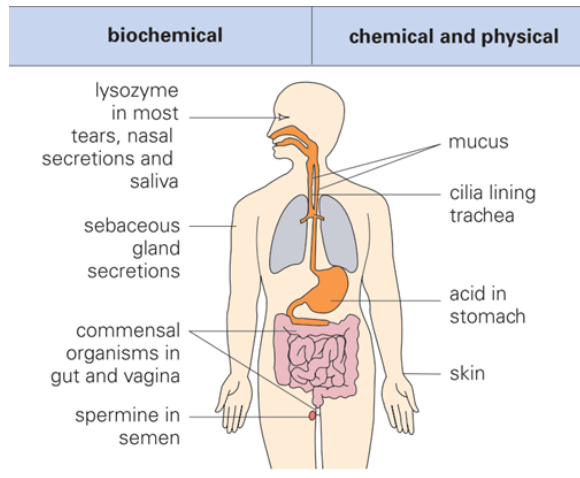
Ini adalah mediator penting lainnya dari respon inflamasi. Mereka biasanya hadir dalam plasma darah dalam bentuk tidak aktif. Cedera jaringan mengaktifkan peptida kecil ini, yang kemudian menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Bradikinin juga merangsang reseptor rasa sakit di kulit. Efek ini mungkin melayani peran protektif karena rasa sakit biasanya menyebabkan seseorang untuk melindungi daerah yang terluka.

3. Protein fase akut

Ini termasuk protein C-reaktif dan protein pengikat mannose yang membentuk bagian dari imunitas bawaan. Mereka disintesis di hati sebagai respons terhadap sitokin yang disebut sitokin proinflamasi, yaitu, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL6), dan faktor nekrosis jaringan (TNF). Mereka disebut sitokin proinflamasi karena mereka meningkatkan respon inflamasi.

4. Defensin

Mereka adalah komponen penting lain dari imunitas bawaan. Mereka adalah peptida kationik yang menghasilkan pori-pori di membran bakteri dan dengan demikian membunuh mereka. Ini hadir terutama di saluran pernapasan bagian bawah dan saluran pencernaan. Saluran pernapasan mengandung defensin, sedangkan saluran pencernaan mengandung defensin. defensins juga menunjukkan aktivitas antivirus. (Parija, 2012)



Gambar 3.3: Pertahanan Eksterior. Sebagian Besar Agen Infeksi Dicegah Memasuki Tubuh Oleh Berbagai Hambatan Biokimia Dan Fisik. (Richard V. Goering et al., 2019)

3.5 Dampak Aktivitas Imunitas Bawaan

Pada manusia, aktivasi imunitas bawaan yang berlebihan sebagai respons terhadap infeksi virus atau bakteri sering menyebabkan penyakit parah dan kematian. Selain itu, mekanisme serupa yang terkait dengan imunitas bawaan dapat menyebabkan patogenesis dan kematian pada sepsis, trauma masif (termasuk operasi dan luka bakar), iskemia/reperfusi, beberapa lesi toksik, dan infeksi virus termasuk COVID-19. Dampak parah seperti itu mungkin merupakan manifestasi dari strategi bunuh diri terkontrol yang melindungi seluruh populasi dari penyebaran patogen dan dari patologi berbahaya daripada hiperstimulasi yang menyimpang dari tanggapan pertahanan. Imunitas bawaan mungkin terlibat dalam implementasi kematian terprogram altruistik dari suatu organisme yang bertujuan untuk meningkatkan kesejahteraan seluruh komunitas. (Chernyak, Lyamzaev and Mulkidjanian, 2021)

Bab 4

Respon Imun Spesifik

4.1 Komponen Sistem Imun Spesifik

4.1.1 Maturasi dan Peran Sel dalam Sistem Imun Spesifik

Sistem imun spesifik atau yang dikenal dengan sistem imunitas adaptif memiliki dua komponen utama dalam mekanisme pertahanan tubuh. Sistem imunitas adaptif merupakan garis pertahanan kedua yang diperankan oleh sel T dan sel B dalam mekanisme pertahanan tubuh. Respon imunitas spesifik atau adaptif lebih cepat responnya terhadap antigen. Sistem imunitas adaptif bertanggung jawab dalam menghilangkan patogen di fase akhir infeksi. Sel T berasal dari sel induk hematopoetik dalam tulang, sum-sum, dan setelah migrasi matang di timus. Sel T tersebar di hampir seluruh jaringan tubuh. Sebagian besar sel T ditemukan dalam jaringan limfoid, mukosa, dan kulit dan 2%-3% dari total komplemen terdapat pada darah tepi manusia. Sel T berdasarkan tahap perkembangannya terbagi menjadi sel T naif (sel T yang baru terbentuk dan belum terpapar antigen), sel T regulator (ada pada tahap awal perkembangan sel) dan Sel T memori (sel yang mulai berkembang). Pada awal perkembangannya (awal kehidupan/newborn) hingga menjadi sel T memori (masa kanak-kanak), sel tersebut berkembang di situs limfoid dan mukosa utama tubuh (seperti paru-paru dan usus kecil). Setelah terjadi perkembangan, sel T memori berkembang di subset utama seluruh tubuh,

namun akumulasi sel T memori dalam jaringan limfoid lambat. Sel T dapat mengekspresikan reseptor yang dapat mengenali beragam antigen dari patogen, tumor dan lingkungan sekitar serta dapat memelihara memori imunologis. Sel T juga terlibat dalam reaksi inflamasi dan penyakit autoimun (Ali dkk., 2020; Kumar, dkk., 2018). sel T naif dalam perkembangannya dapat menjadi subset sel T memori dan sel T efektor. Sel T efektor terlibat dalam pengaturan stimulasi antigenik (misal, selama infeksi virus primer). Sel T efektor berperan dalam menghilangkan virus atau tumor dengan cara yang berbeda. Sel T memori akan tetap ada, meskipun tanpa stimulasi antigenik (Marshall et al., 2018; Appay dkk., 2008). Dalam kondisi normal, sel T regulator dapat meredakan respon inflamasi dari sel T efektor. Antigen yang berinteraksi dengan sel T dapat berreaksi dengan reseptor sel B. Selanjutnya sel B mensintesis dan mensekresikan antibodi (imunoglobulin). Antibodi dapat menetralkan patogen. Antibodi dapat mengenali molekul secara spesifik. Molekul tersebut juga disebut sebagai antigen (DeMaio dkk., 2022).

Sel B merupakan sel yang bersifat protagonis terhadap sistem imun. Sel B mengalami diversifikasi dalam sum-sum tulang dan hati janin, kemudian berkembang menjadi pre-B cells dan selanjutnya berkembang menjadi sel B. Sel B mengatur imunoglobulin (Ig), heavy (H), dan lokus gen rantai ringan (L). Sel B berasal dari progenitor limfoid, kemudian berkembang menjadi beberapa kelas imunoglobulin. Molekul imunoglobulin kemudian berasosiasi dan membentuk reseptor untuk antigen. Pada awal perkembangan, sel B naif berinteraksi dengan antigen. Sel B yang belum matang selanjutnya berpindah ke perifer sebagai sel transisi. Sel B berfungsi dalam sistem kekebalan tubuh melalui perannya dalam presentasi antigen, produksi antibodi, dan interaksi secara langsung dengan antigen melalui reseptor sel B (BCR). Sel B regulator (Breg) merupakan subset sel B yang baru berkembang. Sel Breg dapat memediasi penekanan respon inflamasi atau memfasilitasi pemulihan inflamasi. Berdasarkan kondisi tersebut, maka sel B dapat berperan dalam mempertahankan toleransi serta homeostatis sistem imun melalui produksi sitokin yang berbeda (Yam-Puc dkk., 2018; Abebe dkk., 2021).

4.1.2 Reseptor Sel T dan Sel B

Sel limfosit T berperan penting dalam sistem imunitas adaptif (spesifik). Sel T mengekspresikan serangkaian pengikatan antigen yang spesifik. Proses pengikatan antigen melalui reseptor yang terdapat pada membran sel. Sel tersebut memiliki reseptor berupa TCR (T Cell Receptor). Permukaan sel T

dapat mengenali antigen yang berasal dari luar sel. Setiap sel T mengekspresikan satu jenis TCR dan memiliki kemampuan untuk berkembang biak dengan cepat dan berdiferensiasi jika menerima sinyal yang sesuai. Molekul TCR dapat berinteraksi dengan APC (biasanya sel dendrit, makrofag, sel B, fibroblas dan sel epitel). Permukaan APC juga mengekspresikan sekelompok molekul protein MHC (Molecul Histoampatibility Complex). MHC diklasifikasikan menjadi MHC kelas I atau disebut juga Human Leukocyte Antigen (HLA) A, B, dan C yang terdapat pada semua sel berinti. MHC kelas II atau disebut HLA DP, DQ dan DR yang hanya terdapat pada sel-sel tertentu dalam sistem kekebalan tubuh, seperti makrofag, sel dendritik dan sel B. Molekul MHC kelas I terdapat pada peptida endogen (intraseluler), sedangkan MHC kelas II terdapat pada peptida eksogen (ekstraseluler) yang dipresentasikan melalui APC ke sel T. Protein MHC menampilkan fragmen antigen (peptida) ketika sel terinfeksi dengan patogen intraseluler, seperti virus yang memfagositosis protein atau organisme asing. Selanjutnya terjadi pembentukan kompleks MHC-antigen yang diaktivasi oleh TCR. Selanjutnya sel T mensekresi sitokin yang dapat mengontrol respon imun (Marshall dkk., 2018; Brazin dkk., 2018). Molekul MHC dipresentasikan oleh APC (Antigen-presenting cells). Reseptor sel T dapat mengenali lebih dari satu struktur peptida-MHC, ini disebut sebagai reaktivitas silang. Reaktivitas silang merupakan fenomena sistem kekebalan tubuh yang kepentingannya masih dalam penyelidikan. Reaktivitas silang dapat dipengaruhi oleh jumlah peptida patogen, rendahnya keragaman reseptor sel T, kebutuhan terhadap pengenalan varian antigen lain, dan afinitas ikatan reseptor-ligan rendah. Reseptor TCR terdiri dari permukaan sel heterodimerik yang terdiri dari rantai α dan β . Setiap rantai dihasilkan oleh somatik.

Pengenalan sel T terhadap peptida antigenik yang berikatan dengan MHC kelas I atau MHC kelas II. Interaksi tersebut merupakan awal mula terjadinya respon imunitas adaptif (Galina, dkk. 2012). Sel T berperan dalam proliferasi, pembunuhan sel target, sekresi sitokin, dan dapat diaktifkan atau diatur oleh molekul multikomponen yang terdapat pada permukaan sel T. Reseptor sel T terdiri dari 8 subunit (TCR) dan sebuah co-reseptor (CD4 atau CD8) dan reseptor kostimulatori (biasanya CD28). Berbagai komponen molekul permukaan sel, seperti reseptor sitokin dan reseptor penghambat dapat memengaruhi secara positif atau negatif kekuatan interaksi tersebut, kualitas dan durasi aktivasi signal. TCR hanya mengenali antigen setelah diproses dan ditampilkan sebagai peptida pendek pada permukaan sel (APC) atau sel target oleh MHC, hal tersebut merupakan bagian dari pembatasan MHC. Reseptor

TCR sangat sensitif sehingga dapat memicu fluks kalsium dan pelepasan sitokin sebagai respon terhadap stimulasi ligan peptida-MHC (Chandler dkk., 2020).

Sel B memiliki reseptor berupa BCR (B Cell Receptor). Pembentukan reseptor diawali dengan proses diferensiasi sel B, ekspresi molekul imunoglobulin, yang berasosiasi membentuk $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$, yang kemudian membentuk reseptor sel B. Reseptor tersebut diperlukan untuk pematangan sel B dan kelangsungan hidup sel B. Sel B bersirkulasi ulang melalui organ limfoid sekunder seperti limpa dan kelenjar getah bening. Sel B berada di organ limfoid sekunder. Sel B naif yang telah matang siap untuk berinteraksi dengan antigen. Pengenalan antigen melalui BCR. Selanjutnya sel B teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma atau prekursor germinal center (GC). Inisiasi sinyal BCR secara tidak langsung diatur oleh dua molekul yang tidak berasosiasi dengan reseptor, yaitu B220 dan CSK (C terminal src tirosin kinase). Aktivasi sel B melalui BCR menyebabkan aktivasi beberapa protein lain seperti MAPK (Mitogen Activated Kinase) dan $Nf-k\beta$ (Nuclear factor kappa beta). Pensinyalan sel B dapat mengontrol perkembangan atau resistensi sel B. Pola pensinyalan BCR dapat memengaruhi seleksi sel B selama proses pengembangan, diferensiasi populasi sel B1, MZ atau Fo. Selanjutnya kekuatan pensinyalan BCR dapat memengaruhi antigen-induced, aktivasi sel B, migrasi, dan tingkat ekspresi molekul ko-stimulator permukaan (Yam-Puc dkk., 2018). Aktivasi sel B terjadi setelah adanya signal BCR yang berinteraksi dengan antigen. Interaksi tersebut dapat menyebabkan adanya pengelompokan sel B. Interaksi sel T dan sel B melibatkan komponen penting yaitu ekspresi CD40. CD40L merupakan bagian dari TNF (Tumor Necrosis Factor), diekspresikan sel T sebagai homotrimer membran dan ekspresi permukaannya diregulasi setelah aktivasi sel T. CD40 diekspresikan secara konstitutif pada sel B matang, sel naif dan germinal center (GC). Luas permukaan interaksi sel GC B dan sel Tfh meningkat dengan pensinyalan ICOSL-ICOS. ICOSL diregulasi oleh sel GC B. Kemudian dopamin sebagai faktor sekresi Tfh yang memengaruhi sel GC B. Keterlibatan CD40-CD40L dapat memengaruhi kehidupan sel B, diferensiasi dan pensinyalan ekstrinsik (Cyster dkk., 2019).

4.2 Mekanisme Sistem Imun Spesifik

4.2.1 Mekanisme Mediasi dan Aktivasi Sel T

Aktivasi sel T diatur oleh sinyal ekstraseluler berupa APC (Antigen Presenting Cell), regulator dan sinyal transduksi intraseluler. Molekul kostimulator APC sangat penting dalam aktivasi dan pengaturan klon sel-T. Sel T yang teraktivasi dapat berdiferensiasi menjadi sel T sitotoksik (sel T CD8+) atau sel T-helper (sel T CD4+). Sel T CD8+ terlibat dalam penghancuran sel yang terinfeksi agen asing seperti virus dan tumor, sel akan mengekspresikan antigen yang sesuai. Aktivitas tersebut melalui interaksi TCR dengan molekul MHC kelas I. Ekspansi klonal sel T sitotoksik dapat menghasilkan sel T efektor yang melepaskan zat yang menginduksi apoptosis sel target. Setelah terjadi infeksi sebagian besar sel efektor mati dan dibersihkan oleh fagosit. Namun beberapa sel dipertahankan menjadi sel memori yang dapat dengan cepat berdiferensiasi menjadi sel efektor. CD28 dan ICOS (Inducible Costimulator) merupakan molekul kostimulator yang penting dalam pengaturan aktivasi dan fungsi sel T.

Banyak sinyal kostimulasi negatif seperti CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4), PD-1 (Programmed Death-1), dan beberapa molekul kostimulator lainnya. Aktivasi dan toleransi sel T diatur untuk memastikan eliminasi antigen asing yang efektif dan disertai dengan upaya pertahanan toleransi imun terhadap self antigen. Toleransi imunologi sel T dipertahankan melalui berbagai mekanisme untuk mencegah penyakit autoimun. Proses tersebut dimediasi di kelenjar Timus, dalam prosesnya, sel T self-reaktif dihapus melalui seleksi negatif. Selain itu terdapat mekanisme toleransi perifer tambahan untuk mencegah reaksi autoreaktif. Toleransi perifer diatur oleh sel T regulator dan tolerogenik sel dendritik. Respon yang kuat terhadap antigen yang berasal dari patogen berbeda dengan presentasi self-antigen ke sel T yang berdampak pada toleransi sel T yang mengakibatkan penghapusan klon sel T (anergi). Anergi dapat terjadi pada klon sel Th 1 (T-helper 1), seperti ketika TCR (T cell receptor) terlibat dalam kostimulasi, ini dapat berdampak pada hiporesponsif TCR sekunder. Kondisi tersebut dapat diatasi dengan model stimulasi dua sinyal yaitu aktivasi sel T melalui MHC-peptida dan yang kedua aktivasi sel T melalui mekanisme kostimulatori. Mekanisme tersebut dapat memunculkan molekul kostimulatori positif, namun juga ada banyak molekul kostimulatori negatif (Marshall dkk., 2018; Roza, dkk., 2011). Setelah TCR

mengaktivasi sel T dengan antigen, selanjutnya reseptor sel T (TCR) mengaktivasi program sel intrinsik yang menyebabkan diferensiasi sel T menjadi sel T efektor sitotoksik yang dapat membersihkan antigen. Namun pembersihan antigen juga dapat berdampak pada ekspansi sel efektor sehingga sebagian besar sel T efektor mati, kecuali sejumlah kecil sel T memori. Namun ketika sel T yang eksperiense terhadap antigen terpapar antigen secara kronis maka dapat berdampak pada kelelahan sel T (disfungsi sel T). Disfungsi sel T dapat terjadi pada sel T CD8+, ditandai dengan hilang fungsi efektor seperti sitotoksitas dan proliferasi pada sel tersebut (Zhang dkk., 2020).

Reseptor sel T (TCR) berinteraksi dengan APC yang berasal dari MHC I dan MHC II, hal ini dipengaruhi oleh karakteristik antigen patogen. MHC kelas II dapat berinteraksi dengan sel T CD4 naif sehingga sel tersebut menjadi teraktivasi. Sel yang telah teraktivasi selanjutnya melakukan pembelahan dan diferensiasi, hasil dari mekanisme tersebut adalah terbentuknya sel T efektor. Sel T efektor berupa sel T helper 1 dan T helper 2 (Th-1 dan Th-2). Aktivasi kedua sel T tersebut bermula dari peningkatan produksi sitokin yang berasal dari sistem imunitas innate. Peningkatan produksi sitokin dapat memengaruhi perkembangan sel T regulator (Treg). Sel tersebut berperan dalam kontrol sistem kekebalan tubuh yang berlebihan atau kondisi imunopatologi lain. Aktivasi sel T CD4 diperlukan untuk membantu aktivasi sel B dan pembentukan generasi sel T sitotoksik (sel T CD8). Sel T CD4 dapat menjadi sel T memori dan dapat bertahan dalam jangka panjang, sehingga fungsi tersebut efektif terutama ketika terjadi infeksi patogen (virus) secara berulang (Swain, dkk., 2012). Sel T CD4 dan sel T CD8 yang teraktivasi masing – masing dapat berikatan dengan MHC kelas I dan MHC kelas II, sesuai dengan klon sel T. Aktivasi sel T naif menjadi sel T teraktivasi sinyal yang dikirim oleh CD28, yang merupakan protein homodimer Ig Superfamili (IgSF) dan molekul kostimulator prototipikal. Keterlibatan protein imunoglobulin dalam sistem imunitas adaptif berkaitan dengan sistem imunitas humoral yang diperankan oleh sel B setelah terjadi aktivasi sel T dalam mekanisme sistem imunitas adaptif (Chandler, dkk., 2020).

4.2.2 Mekanisme Aktivasi Sel B

Sel B terbentuk di sum-sum tulang belakang selanjutnya bermigrasi ke perifer, seperti jaringan limpa. Selanjutnya sel B mengalami pematangan di jaringan perifer. Sel B yang belum matang berdiferensiasi kemudian menjadi sel B matang yang mengekspresikan imunoglobulin (Ig), seperti IgD dan IgM.

Selanjutnya sel B yang telah matang teraktivasi oleh antigen asing. Sel B yang telah teraktivasi kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma untuk mensekresikan antibodi. Sel B dewasa di organ limfoid primer membutuhkan dua sinyal. Sinyal pertama berasal dari *antigen-coupled B cell receptors* (BCRs). Sinyal kedua bersumber dari sel TD (T cell-dependent) atau TI (T cell independent). Antigen, seperti lipopolisakarida (LPS) dan glikolipid dapat menyebabkan sel plasma berumur pendek, yang menyebabkan antibodi yang dihasilkan memiliki afinitas rendah. respon TD diperantarai oleh pertemuan antigen dan interaksi dengan folikular sel T helper (Tfh), sehingga menyebabkan sel B menghasilkan sel plasma berumur pendek atau segera memasuki germinal center (GC) untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma atau sel B memori dengan afinitas yang lebih tinggi terhadap antigen. Sel plasma yang diturunkan dari GC bersirkulasi ke sum-sum tulang dan mengeluarkan antibodi yang spesifik dengan antigen, dan menjadi sel plasma berumur panjang sehingga dapat memberikan perlindungan jangka panjang terhadap antigen spesifik (Tsai dkk., 2019). Pensinyalan yang dimediasi oleh BCR dalam kondisi homeostatis tergantung pada ketersediaan antigen dan diatur secara hati – hati oleh reseptor co-stimulator dan co-inhibitor. Co-inhibitor membatasi pensinyalan BCR untuk mencegah sel B dari hiperaktivasi dan mempertahankan homeostatis sel B. Aktivasi dan diferensiasi sel B juga bergantung pensinyalan melalui pola pengenalan reseptor dan kemokin. Jalur pensinyalan reseptor melalui BCR sedangkan kemokin melalui TLR (Toll-like receptor). Kedua jalur pensinyalan tersebut dapat berinteraksi melalui molekul pensinyalan bersama dan menyebabkan aktivasi protein, salah satunya STAT 3. Aktivasi yang dimediasi TLR juga dapat secara cepat menginduksi reorganisasi kompleks IgM-BCR pada sel B. Beragam pensinyalan dari sel B berkaitan dengan mekanisme sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi, khususnya dalam sekresi antibodi yang spesifik terhadap antigen patogen (Liu, dkk., 2020).

4.3 Respon Imun Spesifik terhadap Infeksi

4.3.1 Agen Penyebab Infeksi

Perkembangan penyakit pada vertebrata melibatkan interaksi sistem imunitas non spesifik (bawaan/innate) dan spesifik (adaptif). Peristiwa penting selama proses infeksi melibatkan interaksi yang kompleks antara patogen dan inang. Proses infeksi melibatkan beberapa komponen, yaitu agen infeksius, invasi dan kolonisasi jaringan. Pengendalian patogen menular memerlukan sistem imun yang berbeda, hal ini tergantung pada jaringan inang yang direplikasi dan ukurannya. Selama proses pengembangan kekebalan perlindungan inang, sistem imunitas innate dan adaptif bekerjasama untuk menghilangkan agen penginfeksi secara efisien. Fungsi utama respon imunitas adaptif terhadap agen penginfeksi adalah untuk pengenalan antigen "nonself" yang spesifik sehingga dapat membedakannya dengan "self" antigen. Patogen spesifik dapat dihilangkan melalui mekanisme efektor dan pengembangan dari sel memori untuk pencegahan infeksi yang serupa.

Agen penginfeksi dapat berasal dari ekstraseluler, dan intraseluler (Marshall, dkk., 2018; Nardy, dkk., 2015).

1. Agen penginfeksi ekstraseluler

Agen penginfeksi ekstraseluler dapat berreplikasi di luar sel inang. Agen penginfeksi dapat berasal dari mikroorganisme patogen yang berada di luar tubuh. Selanjutnya, agen tersebut dapat berreplikasi di dalam sirkulasi, lumen saluran pernafasan, usus, dan permukaan epitel. Selanjutnya sistem imunitas innate yang merupakan garis pertahanan pertama, melalui mekanismenya, akan mengeliminasi patogen secara efisien. Peningkatan produksi sitokin yang berasal dari mekanisme sistem imunitas innate menstimulasi aktivasi komponen yang terlibat dalam sistem imunitas adaptif (spesifik). Produksi sitokin dapat memengaruhi aktivasi sel T. Aktivasi sel T menyebabkan pembentukan klon tertentu pada sel T, bergantung pada karakteristik patogen ekstraseluler. Sel T naif yang terdapat pada jaringan Timus akan teraktivasi menjadi sel T efektor (jenis

klon sesuai karakteristik patogen). Sel T berinteraksi dengan komponen dari sistem imunitas non spesifik melalui TCR. TCR akan berinteraksi secara langsung dengan APC dari MHC. Kemudian aktivasi MHC dapat memengaruhi aktivasi sel B. Mekanisme aktivasi sel B melibatkan sistem imunitas humoral. Pengenalan patogen yang dimediasi antibodi mendorong aktivasi jalur komplemen. Sistem komplemen merupakan bagian dari kekebalan yang efektif sebagai respon terhadap patogen ekstraseluler. Sistem komplemen bertanggungjawab dalam mekanisme efektor bawaan yang ditandai dengan fagositosis, sel lisis, dan amplifikasi proses inflamasi.

2. Agen penginfeksi intraseluler

Respon imun terhadap patogen intraseluler meliputi serangkaian mekanisme efektor berasal dari aktivitas seluler dan humoral inang melawan mikroorganisme penyerang. Untuk melanjutkan kehidupannya, patogen intraseluler harus menginvasi sel inang. Proses tersebut menyebabkan aktivasi beberapa reseptor. Aktivasi reseptor bersumber dari produksi sitokin sebagai akibat adanya proses infeksi. Pada saat terjadi infeksi awal, sistem imunitas innate melalui mekanismenya mengaktifasi sistem imunitas adaptif (spesifik). Namun, beberapa patogen dapat bertahan dalam mekanisme fagositosis. Patogen yang terdapat dalam vesikular sel dapat masuk ke dalam mekanisme berikutnya, termasuk presentase antigen (APC) melalui molekul MHC kelas II. Selanjutnya terbentuk kompleks MHC II – Peptida. Komplek tersebut akan dikenali oleh sel T CD 4. Fagosit yang terinfeksi patogen akan dihancurkan oleh sel T CD4+, sebagai respon protektif terhadap patogen intraseluler. Beberapa patogen yang mampu berreplikasi di dalam sitoplasma seperti patogen yang berasal dari virus atau agen yang lolos dari fagosom atau sebagai alternatif pencegahan fagolisosom akan dikenali oleh sel T sitotoksik CD8+ (CTL). Mekanisme jalur pengenalannya melalui molekul MHC kelas I. APC yang dipresentasikan oleh MHC kelas I dikenal oleh CTL, selanjutnya CTL melalui reseptornya berinteraksi dengan kompleks MHC I-

peptida (patogen). Sel T CD 8+ yang teraktivasi memproduksi perforin dan granzyme untuk menghancurkan agen penginfeksi.

4.3.2 Mekanisme Respon Imun Spesifik terhadap Infeksi

Respon imun terhadap patogen intraseluler meliputi serangkaian mekanisme efektor yang berasal dari aktivitas seluler dan humoral inang melawan mikroorganisme patogen. Ketika patogen menginvasi inang maka jaringan yang terinfeksi akan merilis molekul DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns). Kemudian reseptor TLR teraktivasi, terjadi pengikatan nukleotida sitosolik, dan NLRs (Ologimerization Domain (NOD) Like Receptor) pada jaringan intraseluler akan menginduksi perakitan kompleks multiprotein yang dikenal inflammasome. Reseptor tersebut dapat menyebabkan produksi sitokin pro inflamasi dan induksi apoptosis pada sel yang mengalami inflamasi (Blander, dkk., 2014). Respon imunitas adaptif diperankan oleh sel T dengan antigen spesifik, selanjutnya terjadi aktivasi dan proliferasi, proses tersebut melibatkan APC, dan sel B yang berdiferensiasi menjadi sel plasma untuk menghasilkan antibodi (Marshall, dkk., 2018). Respon imunitas adaptif berperan penting dalam membatasi inflamasi, memperbaiki kerusakan jaringan setelah infeksi dan mengembalikan homeostatis sistem imun inang melalui sejumlah mekanisme. Apoptosis merupakan mekanisme yang diperlukan dalam mengembalikan homeostatis sistem imun inang. Apoptosis pada sel T dan peningkatan protein pro apoptosis berkontribusi dalam mekanisme penekanan kekebalan pada saat infeksi kronis. Sel T CD4 dan sel T CD8 dapat mengalami apoptosis ketika terjadi infeksi. Protein caspase 3 merupakan indikator mekanisme terjadinya apoptosis (Brady, dkk., 2020). Apoptosis merupakan mekanisme kematian sel terprogram setelah terjadi infeksi, dalam mekanisme ini, membran sel tetap utuh. Proses ini disertai dengan aktivitas fagositosis sel-sel yang mengalami apoptosis. Proses tersebut dimediasi protease sistein dan caspase. Caspase (efektor, 3, 6, dan 7) dapat diaktifkan oleh beberapa reseptor (Wallach, dkk., 2018).

Sel limfosit T ketika terjadi infeksi mengekspresikan TCR dan koreseptor CD4 atau CD8. Selanjutnya terjadi interaksi reseptor dengan kompleks peptida-MHC. Aktivasi limfosit menyebabkan sel T berdiferensiasi menjadi banyak subset, seperti sel T CD4+, seperti T-helper 1 (Th1), Th2, Th17, follicular helper (Tfh), dan sel T regulator (Treg) (Tabel 4.1). Respons sel CD4+ Th1 memiliki peran protektif dalam infeksi bakteri karena produksi sitokin seperti IFN- γ atau TNF- α , yang merekrut dan mengaktifkan sel imun bawaan, seperti

monosit dan granulosit. Pada mencit yang terinfeksi mikroorganisme, sel T CD4+ dan CD8+ teraktivasi patogen, sebagai respon dalam pertahanan tubuh. Populasi sel T CD4+ dan CD8+ pada mencit dipengaruhi oleh sumber infeksi patogen. Perubahan populasi sel T memengaruhi produksi sitokin pro inflamasi selama terjadi infeksi pada mencit. Peningkatan populasi sel limfosit T yang disertai dengan stimulasi produksi sitokin dapat membatasi proliferasi sel yang berasal dari penginfeksi. Dalam sistem imunitas adaptif, antibodi juga berperan penting dalam melawan patogen melalui mekanisme yang terdapat pada sistem imunitas humoral (Thakur, dkk., 2019; Han dkk., 2020).

Tabel 4.1: Subset Limfosit dalam Mengontrol Infeksi Mikroorganisme (Thakur, dkk., 2019)

Subset Limfosit	Presentasi Antigen	Faktor Transkripsi	Sekresi Molekul Efektor	Mekanisme
Th1	MHC kelas II	T-bet, STAT4, STAT1	IFN- γ , TNF- α , IL-2, <i>lymphotoxin</i> α	Aktivasi makrofag melalui IFN- γ , upregulasi iNOS (
Th2	MHC kelas II	GATA3, STAT5, STAT6	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	Simulasi sel B, produksi antibodi, pengalihan kelas antibodi
Th17	MHC kelas II	ROR γ t, STAT3	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, CCL20	Rekrutmen, aktivasi dan migrasi neutrofil
Tfh	MHC kelas II	Bcl6, c-MAF	IL-10, IL-21	Membantu sel B untuk berdiferensiasi menjadi sel plasma dan sel B memori
Tregs	MHC kelas II	FOXP3, SMAD, STAT5	IL-10, TGF- β , IL-35	Immunosupresan dan toleransi
CD8/CTL	MHC kelas I	EOMES, BLIMP1	IFN- γ , perforin, <i>granzyme</i> , granulysin, ligan FAS-FAS	Sitotoksik, kematian sel terprogram melalui caspase atau apoptosis melalui reseptor yang dimediasi ligan FAS-FAS

Subset Limfosit	Presentasi Antigen	Faktor Transkripsi	Sekresi Molekul Efektor	Mekanisme
$\gamma\delta$ T	CD1c	PLZF, GATA3, TBX21	IFN- γ , IL-17A, IL-17F, IL-22	Fungsi sitokin pro dan anti-inflamasi pada permukaan epitel
NK	MHC kelas I sebagai inhibitor	PU.1, Ets-1, GATA3, IRF-2	IFN- γ , TNF- α , <i>perforin</i> , <i>granzyme</i> , α - <i>defensins</i>	Sitotoksik, sitolisis secara langsung melalui apoptosis
iNKT	CD1d	PLZF, TBX21, ERK	IL-4, IFN- γ , IL-17A, GM-CSF	Fungsi pro dan anti inflamasi
MAIT	MR1	ZBTB16, ROR(γ t)	IFN- γ , TNF- α , IL-17, <i>granzyme</i>	Produksi sitokin dan sitotoksik
B	-	PU.1, Pax5, Ikaros	Immunoglobulins, IL-10	Sekresi antibodi, netralisasi, opsonisasi, fagositosis, presentase antigen

Bab 5

Respon Imun Humoral

5.1 Pendahuluan

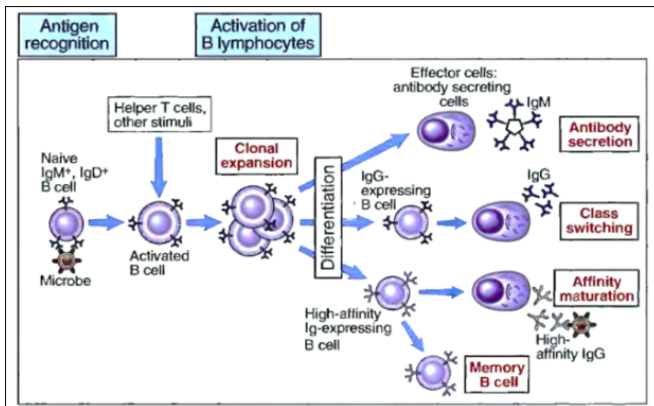
Terdapat dua tipe respon imun adaptif, yaitu respon imun humoral dan respon imun seluler. Kedua tipe respon imun ini dimediasi oleh sel dan molekul yang berbeda, serta berperan dalam perlindungan melawan mikroorganisme seluler yang berbeda, di mana respon imun humoral melawan mikroorganisme ekstraseluler, sedangkan respon imun seluler berperan dalam melawan mikroorganisme intraseluler (Althuwaiqeb and Bordoni, 2023).

Respon imun humoral dimediasi oleh antibodi dan merupakan bagian dari respon imun adaptif yang berfungsi untuk menetralisasi dan mengeliminasi mikroorganisme ekstraseluler dan toksinnya. Respon imun humoral lebih berperan dalam perlindungan melawan mikroorganisme yang memiliki dinding sel dari polisakarida dan lipid dan toksin mikroorganisme tersebut dibandingkan dengan respon imun seluler. Hal ini disebabkan karena pada respon imun humoral, sel B limfosit memproduksi antibodi spesifik terhadap banyak tipe protein, sedangkan sel T yang merupakan mediator pada respon imun seluler hanya mampu mengenali dan merespon antigen protein. Antibodi diproduksi oleh sel B limfosit dan turunannya. Sel limfosit B naif dapat mengenal antigen namun belum mampu menyekresi antibodi melawan antigen tersebut. Proses aktivasi sel-sel tersebut mampu menstimulasi diferensiasi menjadi sel efektor yang dapat menyekresi antibodi. Pada bab ini, proses dan

mekanisme aktivasi sel limfosit B dan produksi antibodi akan dijelaskan lebih detail (Shah and Ershler, 2007).

5.2 Sel Limfosit B

Sel limfosit B naif mengekspresikan dua tipe antibodi yaitu imunoglobulin G dan imunoglobulin D yang berfungsi sebagai reseptor antigen. Sel B naif akan diaktivasi oleh antigen dan sinyal lainnya. Proses aktivasi ini akan menghasilkan proliferasi dari sel spesifik antigen dan berdiferensiasi menjadi sel efektor yang secara aktif menyekresi antibodi. Antibodi yang tersekresi memiliki spesifikasi yang sama dengan reseptor sel B naif yang dapat mengenali antigen untuk menginisiasi respon imun. Pada proses diferensiasi, beberapa sel B mulai dapat memproduksi beberapa antibodi dengan isotipe yang memiliki panjang rantai yang berbeda, yang akan memediasi sel efektor yang berbeda dan dapat melawan beberapa jenis mikroorganisme yang berbeda (Althuwaqeb and Bordoni, 2023).



Gambar 5.1: Fase Respon Imun Humoral (Abbas and Lichtman, 2004)

Respon antibodi terhadap antigen diklasifikasikan berdasarkan kebutuhan untuk bantuan sel T, yaitu T-dependent dan T-independent. Sel limfosit B akan mendeteksi serta teraktivasi oleh berbagai jenis antigen, termasuk antigen yang komposisinya tersusun atas protein, polisakarida, lipid, dan senyawa kimia tertentu. Antigen protein akan berikatan dalam APC (antigen presenting cells) yang kemudian dikenali oleh sel limfosit T-helper. Antigen memiliki peran

yang sangat penting dalam proses aktivasi sel limfosit B dan merupakan sel penginduksi yang kuat dan pematangan afinitas. Tanpa bantuan sel T, antigen protein akan memberikan respon antibodi yang lemah atau bahkan tidak menghasilkan respon sama sekali. Oleh karena itu, antigen protein, dan respon antibodi terhadap antigen ini, disebut "T-dependent". Antigen yang tersusun atas polisakarida, lipid, dan antigen non-protein lainnya akan merangsang produksi antibodi tanpa bantuan sel T helper, sehingga respon antibodi terhadap antigen non-protein disebut "T-independent". Antibodi yang dihasilkan sebagai respon terhadap antigen T-independent memperlihatkan pematangan afinitas yang relatif lebih rendah (Abbas and Lichtman, 2004).

Respon antibodi terhadap paparan pertama dan selanjutnya terhadap antigen berbeda secara kuantitatif dan kualitatif disebut γ -respon primer dan sekunder. Kuantitas antibodi yang diproduksi pada respon primer lebih kecil daripada jantibodi yang diproduksi pada respon sekunder. Respon sekunder antigen protein juga menunjukkan peningkatan pematangan afinitas sebagai akibat stimulasi berulang yang menyebabkan peningkatan jumlah limfosit T helper.

5.3 Perubahan Sel B Limfosit oleh Antigen

Respon imun humoral dimulai ketika antigen dikenali oleh limfosit B spesifik-antigen dalam folikel limfatik, kelenjar limfe, dan jaringan mukosa limfoid. Beberapa antigen mikroorganisme yang masuk ke jaringan atau berada di dalam darah akan diangkut ke sel B-limfosit. Limfosit B spesifik antigen menggunakan reseptor imunoglobulin (Ig) yang terikat membran untuk mengenali antigen dalam bentuk aslinya. Pengenalan antigen memicu jalur pensinyalan yang memulai proses aktivasi sel limfosit B. Seperti sel limfosit T, aktivasi sel B membutuhkan sinyal lain, yang sebagian besar dihasilkan selama respon imun bawaan terhadap mikroorganisme (Althuwaiqeb and Bordoni, 2023).

5.3.1 Respon Sinyal yang Diinduksi oleh Antigen pada Sel B

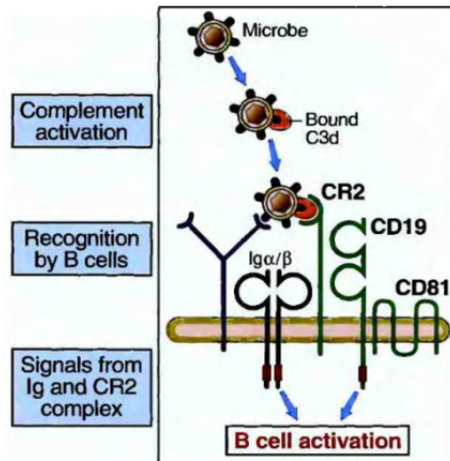
Pengelompokan reseptor Ig pada membran yang diinduksi oleh antigen akan memicu sinyal yang dimediasi oleh molekul pensinyalan yang terkait dengan reseptor. Proses aktivasi limfosit B pada dasarnya mirip dengan aktivasi sel T. Dalam sel limfosit B, reseptor Ig yang memediasi pensinyalan memerlukan kombinasi dua atau lebih molekul reseptor. Tautan silang reseptor terjadi ketika dua atau lebih molekul antigen membentuk agregat atau epitop berulang dari molekul antigen tunggal, yang kemudian berikatan dengan molekul Ig yang berdekatan pada membran sel B. Antigen polisakarida, lipid, dan antigen non-protein lainnya sering mengandung beberapa epitop identik pada setiap molekul yang dapat berikatan dengan banyak reseptor Ig sel B secara bersamaan.

Sinyal yang diinisiasi oleh ikatan silang reseptor antigen ditransduksi oleh reseptor protein. Membran IgM dan IgD merupakan reseptor antigen dari sel limfosit B naif dan merupakan protein dengan domain sitoplasma yang pendek. Reseptor membran ini mengenali antigen tetapi dapat mentransduksi sinyal secara mandiri. Reseptor melekat pada dua protein, yang disebut sebagai $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$, yang akan membentuk kompleks reseptor sel B (B cell Receptor, BCR). Domain sitoplasma $Ig\alpha$ dan $Ig\beta$ mengandung imunoreseptor berbasis tirosin (ITAMs), yang ditemukan dalam subunit pensinyalan dari banyak reseptor pengaktif lainnya dalam sistem kekebalan tubuh, misalnya protein CD3 kompleks TCR (Janeway et al., 2001).

5.3.2 Peran Protein Komplemen pada Aktivasi Sel B

Limfosit B mengekspresikan reseptor untuk protein dari sistem komplemen yang memberikan sinyal untuk proses aktivasi sel. Sistem komplemen merupakan kumpulan protein plasma yang diaktifkan oleh mikroorganisme dan antibodi yang melekat pada mikroorganisme tersebut. Fungsi dari sistem komplemen yaitu sebagai mekanisme efektor pertahanan inang. Ketika sistem komplemen diaktifkan oleh mikroorganisme, maka mikroorganisme tersebut akan terselubungi oleh produk pemecahan protein komplemen yang paling melimpah yaitu C3. Salah satu produk pemecahan ini adalah fragmen yang disebut C3d. Sel limfosit B mengekspresikan reseptor, yang disebut reseptor komplemen tipe 2 (CR2, atau CD21), yang mengikat C3d. Sel B yang spesifik untuk antigen mikroba mengenali antigen dengan reseptor Ig dan secara

bersamaan mengenali C3d yang terikat oleh reseptor CR2. Keterlibatan CR2 akan meningkatkan respon aktivasi sel B yang bergantung pada antigen.



Gambar 5.2: Aktivasi Sel B (Abbas and Lichtman, 2004)

Dengan demikian, protein komplemen memberikan sinyal kedua untuk aktivasi sel limfosit B, yang berfungsi bersama dengan antigen untuk memulai proses proliferasi dan diferensiasi sel limfosit B. Peran komplemen dalam respon imun humoral memberikan yang diperlukan pada proses aktivasi limfosit (Abbas and Lichtman, 2004).

5.3.3 Aktivasi Sel B yang Dimediasi Antigen

Proses di mana sel B diaktifkan oleh antigen akan menyebabkan sel B mulai berkembang biak dan berdiferensiasi, di mana hal ini berguna dalam mempersiapkan interaksi antara limfosit B dan limfosit T-helper. Limfosit B yang teraktivasi memasuki siklus sel dan mulai berproliferasi, menyebabkan peningkatan jumlah antigen spesifik. Sel juga dapat mulai mensintesis lebih banyak IgM dan mengeluarkan beberapa IgM ini. Dengan demikian, stimulasi antigen menginduksi fase awal respon imun humoral. Respon itu paling kuat terjadi ketika antigennya multivalen, berikatan dengan beberapa reseptor antigen, dan mengaktifkan komplemen dengan kuat. Semua ini umum didapatkan pada antigen polisakarida dan antigen T-independen lainnya (Corsini and Iulini, 2023).

Sebagian besar antigen protein tidak mengandung beberapa epitop identik, mereka tidak dapat mengikat banyak reseptor sel B, sehingga respons stimulus yang dihasilkan lemah. Proses stimulasi antigen menginduksi setidaknya tiga perubahan lain pada limfosit B yang dapat meningkatkan kemampuan limfosit B untuk berinteraksi dengan limfosit T helper. Sel B yang teraktivasi dapat menghasilkan peningkatan ekspresi B7, memberikan sinyal lain dalam proses aktivasi sel T. Sel B yang teraktivasi juga dapat mengurangi ekspresi reseptor untuk kemokin, yang diproduksi di folikel limfatik dan yang fungsinya untuk mempertahankan sel B di dalam folikel. Hal ini menyebabkan sel B yang teraktivasi bermigrasi dari folikel ke dalam kompartemen anatomi tempat sel T pembantu terkonsentrasi.

5.4 Peran Sel T-helper pada Respon Imun Humoral

Agar antigen protein dapat merangsang respon antibodi, sel limfosit B dan sel limfosit T-helper harus bersatu dalam organ limfoid dan berinteraksi dengan cara yang merangsang proliferasi dan diferensiasi sel B. Proses ini terjadi secara cepat karena antigen protein akan menimbulkan respon antibodi yang sangat baik dalam waktu 3 hingga 7 hari setelah paparan antigen. Sel T-helper yang telah teraktivasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor berinteraksi dengan antigen yang distimulasi oleh sel limfosit B. Sel limfosit T-helper CD4 naif dirangsang untuk berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor penghasil sitokin sebagai hasil dari mengenali antigen pada antigen-presenting cells (APC) yang terletak di organ limfoid. Proses aktivasi awal sel T membutuhkan pengenalan antigen dan stimulasi bantuan, sehingga proses aktivasi sel T paling baik diinduksi oleh antigen mikroba dan antigen protein yang diberikan dengan adjuvan untuk merangsang stimulasi bantuan pada APC.

Antigen yang merangsang sel T-helper CD4+ berasal dari mikroba ekstraseluler dan protein yang diproses dan ditampilkan terikat pada molekul MHC kelas II dari APC. Sel T CD4+ yang mengenali antigen dapat berdiferensiasi menjadi sel efektor yang mampu menghasilkan berbagai sitokin. Sel T efektor yang terdiferensiasi mulai bermigrasi keluar dari tempat tinggal normal mereka dan memasuki sirkulasi peredaran darah, menemukan

antigen mikroba di tempat yang jauh, dan membasmi mikroba dengan reaksi imunitas selular. Sel T-helper terdiferensiasi lainnya akan bermigrasi ke tepi folikel limfoid pada saat yang sama sel limfosit B yang dirangsang antigen di dalam folikel mulai bermigrasi ke luar. Hal inilah yang menyebabkan migrasi sel B dan T didasarkan pada perubahan ekspresi reseptor kemokin tertentu pada limfosit aktif dan produksi kemokin yang mengikat reseptor ini di folikel. Sel B dan T akan saling bertemu di tepi folikel limfoid (Janeway et al., 2001).

Membran imunoglobulin sel B merupakan reseptor yang memiliki afinitas tinggi sehingga memungkinkan sel B untuk mengikat antigen tertentu bahkan ketika konsentrasi antigen ekstraseluler sangat rendah. Selain itu, antigen yang terikat oleh membran Ig akan diendositosis dan dikirim ke vesikel endosomal intraseluler di mana protein diproses menjadi peptida yang mengikat molekul MHC kelas II. Setiap sel B dapat mengikat epitop konformasi antigen protein, menginternalisasi dan memproses protein, dan menampilkan beberapa peptida protein itu untuk pengenalan sel T. Oleh karena itu, sel B dan sel T akan mengenali epitop yang berbeda dari antigen protein yang sama.

Sel limfosit T-helper yang mengenali antigen akan mengaktifkan sel B dengan cara mengekspresikan ligan CD40 (CD40L) dan mengeluarkan sitokin. Proses aktivasi limfosit B yang dimediasi sel T-helper melalui proses aktivasi makrofag yang dimediasi sel T dalam respon imun seluler. CD40L pada sel T-helper yang diaktifkan akan berikatan dengan CD40 yang diekspresikan pada limfosit B. Keterlibatan CD40 akan memberikan sinyal ke sel limfosit B sehingga merangsang proliferasi (ekspansi klonal) dan sintesis serta sekresi antibodi. Pada saat yang sama, sitokin yang diproduksi oleh sel T-helper akan mengikat reseptor sitokin pada limfosit B dan merangsang lebih banyak proliferasi sel B dan produksi imunoglobulin. Sinyal sel T helper juga merangsang peralihan kelas rantai berat dan pematangan afinitas, yang biasanya terlihat pada respons antibodi terhadap antigen protein T-dependent (Abbas and Lichtman, 2004).

5.5 Respon Antibodi terhadap Antigen T-dependent

Polisakarida, lipid, dan antigen non-protein lainnya akan menimbulkan respon antibodi tanpa bantuan sel T-helper. Antigen non-protein tidak dapat mengikat molekul MHC, sehingga tidak dapat dikenali oleh sel T. Banyak bakteri yang dinding selnya mengandung kapsul yang kaya polisakarida, sehingga pertahanan terhadap bakteri ini dimediasi sebagian besar oleh antibodi yang mengikat polisakarida kapsuler dan menargetkan bakteri untuk difagositosis. Antigen polisakarida dan lipid sebagian besar mengandung struktur multivalen dari epitop yang sama, sehingga antigen ini mampu berikatan dengan banyak reseptor antigen pada sel B. Pengikatan ini dapat mengaktifkan sel B untuk memediasi proses proliferasi dan diferensiasi tanpa bantuan dari sel T. Antigen yang komposisinya dari protein biasanya memiliki struktur yang tidak multivalen, sehingga tidak dapat menginduksi respon sel B secara mandiri tetapi harus bergantung pada sel T-helper untuk merangsang produksi antibodi.

Setelah limfosit B berdiferensiasi menjadi sel penghasil antibodi dan sel memori, sebagian kecil dari sel ini bertahan untuk waktu yang lama, tetapi sebagian besar sel B yang teraktivasi akan dihilangkan melalui proses apoptosis. Hilangnya sel B aktif secara bertahap ini akan berkontribusi pada penurunan fisiologis dalam respon imun humoral. Sel B juga menggunakan mekanisme khusus untuk menghentikan produksi antibodi. Ketika antibodi IgG diproduksi dan beredar di dalam tubuh, antibodi akan mengikat antigen yang masih ada dalam darah dan jaringan dan membentuk kompleks imun, di mana sel B spesifik antigen dapat mengikat bagian antigenik kompleks imun melalui reseptor Ig. Pada saat yang sama, reseptor Fc yang diekspresikan pada sel dapat mengenali "ekor" Fc dari antibodi IgG yang menempel. Reseptor Fc ini memberikan sinyal negatif yang mematikan sinyal yang diinduksi oleh reseptor antigen, sehingga menghentikan respon sel B. Proses ini terjadi ketika antibodi berikatan dengan antigen, mencegah produksi antibodi lebih lanjut, yang dikenal sebagai umpan balik antibodi. Ini berfungsi untuk menghentikan respons imun humoral setelah jumlah antibodi IgG yang cukup telah diproduksi (Janeway et al., 2001).

5.6 Antibodi pada Respon Imun Humoral

Antibodi dapat berfungsi pada tempat yang jauh dari tempat produksinya. Antibodi diproduksi setelah stimulasi sel limfosit B oleh antigen pada organ limfoid perifer (yaitu, kelenjar getah bening, limpa, dan jaringan limfoid mukosa). Beberapa sel limfosit B yang dirangsang antigen akan berdiferensiasi menjadi sel-sel yang dapat menyekresi antibodi, menyintesis dan mengeluarkan antibodi dari isotipe yang berbeda. Antibodi akan memasuki darah dan mencapai situs perifer terjadinya infeksi, kemudian menyekresi mukosa sehingga mencegah infeksi mikroba yang mencoba masuk melalui jaringan epitel. Dengan demikian, antibodi mampu melakukan fungsinya di seluruh tubuh (Abbas and Lichtman, 2004).

Antibodi diproduksi selama respon pertama (primer) terhadap mikroba dan dalam jumlah yang lebih besar selama respon berikutnya (sekunder). Produksi antibodi dimulai dalam minggu pertama setelah infeksi atau vaksinasi. Beberapa sel plasma yang menyekresi antibodi bermigrasi ke sumsum tulang dan hidup di jaringan ini, dan akan terus mengeluarkan antibodi dalam jumlah kecil selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun. Jika mikroba kembali mencoba menginfeksi inang, antibodi yang disekresikan terus menerus akan memberikan perlindungan secara cepat. Beberapa sel limfosit B yang dirangsang oleh antigen berdiferensiasi menjadi sel-sel memori, yang tidak mengeluarkan antibodi tetapi menunggu serangan antigen berikutnya. Pada serangan mikroba berikutnya, sel-sel memori ini dengan cepat berdiferensiasi menjadi sel-sel penghasil antibodi, menghasilkan antibodi dalam jumlah besar untuk membantu pertahanan yang lebih efektif terhadap infeksi. Tujuan vaksinasi adalah untuk merangsang perkembangan sel yang menyekresi antibodi berumur panjang dan sel memori (Corsini and Iulini, 2023).

Antibodi menggunakan daerah pengikatan antigen (Fab) untuk mengikat dan memblokir efek berbahaya dari mikroba dan toksinnya, serta menggunakan daerah Fc untuk mengaktifkan beragam mekanisme efektor yang berfungsi mengeliminasi mikroba dan toksin. Antibodi memblokir efektivitas mikroba dan efek merugikan dari toksin mikroba dengan cara mengikat mikroba dan toksinnya menggunakan daerah Fab. Fungsi antibodi lainnya membutuhkan bantuan komponen pertahanan sel inang, seperti fagosit dan sistem komplemen. Pengikatan fagosit yang efektif dan komplemen antibodi terjadi

hanya setelah beberapa molekul Ig mengenali dan menjadi melekat pada mikroba atau antigen mikroba.

Pergantian isotipe dan pematangan afinitas akan meningkatkan fungsi perlindungan dari antibodi. Peralihan kelas dan pematangan afinitas adalah dua perubahan yang terjadi pada antibodi yang dihasilkan oleh sel limfosit B yang distimulasi antigen, terutama selama respons terhadap antigen protein. Peralihan isotipe menyebabkan produksi antibodi yang berbeda dan mampu melakukan perubahan fungsi efektor. Proses pematangan afinitas dipicu oleh stimulasi antigen yang berkepanjangan atau berulang, sehingga menyebabkan produksi antibodi dengan afinitas yang lebih tinggi terhadap antigen. Perubahan inilah akan meningkatkan kemampuan anti-bodi untuk mengikat dan menetralkan atau mengeliminasi mikroba, terutama jika mikroba tersebut mampu menginfeksi secara berulang.

Bab 6

Respon Imun Seluler

6.1 Pendahuluan

Respon imun berperan penting untuk kelangsungan hidup manusia sebagai pertahanan. Hal ini dikarenakan tubuh manusia seringkali terpapar oleh sumber infeksi sehingga dapat menyebabkan berbagai jenis penyakit. Selain sebagai pertahanan, respon imun juga dibutuhkan sebagai keseimbangan (homeostatis) untuk mengeliminasi sel-sel tubuh yang rusak dan sebagai pengawasan untuk mengenali dan menghancurkan sel-sel mutan terutama yang dapat berkembang menjadi sel tumor. Terdapat 2 jenis sistem imun di dalam tubuh yakni sistem imun non-spesifik dan spesifik. Sistem imun non spesifik secara alami terdapat di dalam tubuh sebelum terjadinya infeksi dan mampu memberikan respon secara langsung sebagai pertahanan pertama, sedangkan respon imun spesifik merupakan respon terhadap antigen tertentu yang muncul setelah terjadi proses infeksi. Sistem imun spesifik juga mampu membentuk sel memori sehingga apabila terjadi infeksi dari patogen yang sama maka respon imun yang dihasilkan akan lebih cepat dan adekuat. Apabila antigen masuk ke dalam tubuh maka akan terjadi 2 macam respon imun yaitu (1) respon imun humoral, terdiri dari sel-sel limfosit B yang berperan dalam proses pembentukan antibodi; (2) respon imun seluler terdiri dari sel-sel limfosit T yang mampu membedakan sel terinfeksi dan sel normal

(Abbas, 2007; Baratawidjaja, 2013). Pada Bab 6 ini akan lebih lanjut dijelaskan terkait respon imun seluler.

6.2 Respon Imun Seluler

Pada umumnya antigen yang dapat menstimulasi respon imun seluler adalah antigen yang menginfeksi sel tubuh secara intraseluler yang berasal dari mikroba, virus, jamur, parasit dan sel ganas. Imun seluler sendiri diperankan oleh sel limfosit T (sel T) yakni sel-sel yang berasal dari sum-sum tulang yang telah mengalami maturasi di kelenjar timus sehingga memiliki kemampuan dapat membedakan bahan asing (non-self) dan bukan asing (self). Sel T yang telah dewasa berada di kelenjar getah bening dan berfungsi sebagai bagian dari pengawasan sistem imun tubuh. Dalam hal ini, sel T bertanggung jawab sebagai respon imun adaptif yang bersifat spesifik terhadap antigen tertentu dan lebih efektif melawan infeksi karena memiliki sel memori. Sel

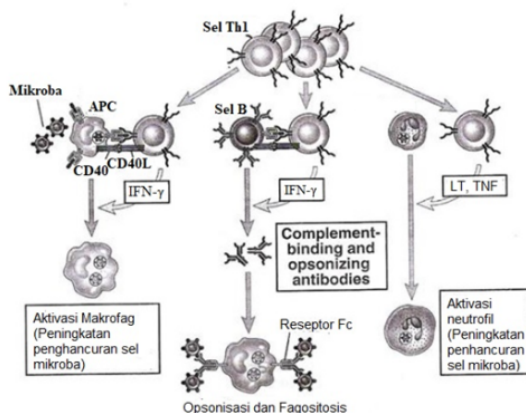
T naif yang terpajan dengan kompleks antigen MHC dan dipresentasikan oleh antigen presenting cell (APC) atau rangsangan sitokin spesifik yang selanjutnya akan berkembang menjadi subset sel T berupa CD4+ dan CD8+ dengan fungsi efektor yang berlainan.

Dibandingkan respon imun humoral, mekanisme respon imun seluler lebih kompleks, di mana setiap sel T hanya dapat berinteraksi secara spesifik dengan satu jenis antigen yang terdapat pada permukaan sel APC dengan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yakni makrofag, sel dendritik, sel langerhans, sel kuppffer dan sel mikroglia. Proses respon imun seluler diawali pada saat APC menangkap fragmen antigen tertentu dan berikatan dengan molekul MHC sehingga dapat dikenali oleh Sel-T. Kemampuan sel T untuk mengenali antigen karena adanya kompleks protein yang terdapat pada permukaan sel T yang disebut sel T-reseptor (TCR). Sel ini menjadi aktif setelah pengenalan antigen oleh TCR. Terdapat beberapa tipe sel T di antaranya sel T-helper (Th), sel T-cytotoxic (Tc) dan sel T-Suppressor (Ts).

6.2.1 Sel T-helper (Th)

Sel T-helper (Th) atau disebut juga sebagai sel T penolong memiliki penanda berupa protein CD4+. Sel Th ini diaktivasi oleh antigen tertentu sehingga dapat mengaktifkan sel-sel imun lainnya. Dalam regulasi respon imun, proses

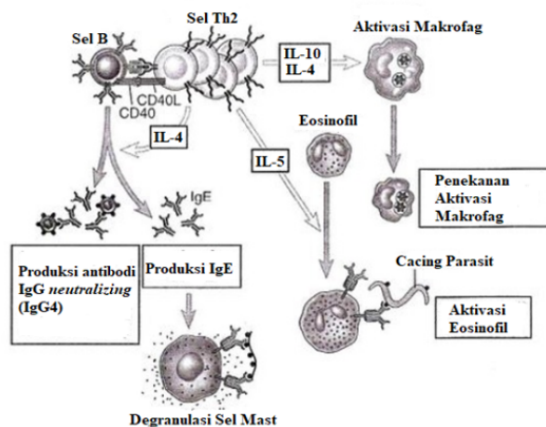
pengaktifan limfosit lainnya dari sistem imun oleh sel Th diperlukan 2 sinyal, di antaranya sinyal yang berasal dari ikatan reseptor antigen pada permukaan sel T dengan kompleks antigen MHC kelas II pada sel APC dan sinyal yang berasal dari IL-1 yang dihasilkan oleh sel APC. Kedua sinyal tersebut akan meningkatkan ekspresi limfokin seperti interferon untuk membantu makrofag menghancurkan mikroorganisme asing; dan IL-2 yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin, memacu proliferasi dan diferensiasi sel T-cytotoxic (CD8+). Sel Th berproliferasi dan berdeferensiasi menjadi Th1 dan Th2. Proses tersebut dipacu oleh sitokin IL-12 dan IFN- γ sebagai respon terhadap mikroorganisme untuk mengaktifkan sel dendritik, makrofag dan sel Natural Killer (NK). Proses diferensiasi Th1 melibatkan beberapa reseptor di antaranya sel T, IL-2 dan faktor transkripsi (T-bet dan STAT1). Reseptor IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag dan sel dendritik melalui jalur STAT1 dependen untuk menginduksi perkembangan Th1, sedangkan reseptor T-bet sebagai respon terhadap IFN- γ dapat meningkatkan respon Th1 terhadap antigen. Sel Th1 dapat menghasilkan sitokin spesifik untuk mengaktifkan sel-sel yang berhubungan dengan respon imun seluler di antaranya sel makrofag, sel CD8 dan NK. Oleh karena itu, sel Th1 memiliki fungsi sebagai pertahanan untuk melawan infeksi terutama oleh mikroba intraseluler yang terjadi melalui aktivasi makrofag, sel B dan sel neutrofil. Mekanisme fungsi dari sel Th1 dapat dilihat pada Gambar 6.1.



Gambar 6.1: Fungsi Sel Th1 (Abbas, 2007)

Berbeda dengan Th1, proses diferensiasi Th2 melibatkan reseptor sel T, IL-4 dan faktor transkripsi (GATA3 dan STAT6). Proses tersebut muncul sebagai

respon terhadap alergi dan parasit. Dalam hal ini adanya IL-4 mampu menstimulasi produksi IgE yang berfungsi untuk opsonisasi parasit dalam meningkatkan efisiensi fagositosis. Sel Th2 mampu menghasilkan sitokin lainnya seperti IL-13 dan IL-10 yang bersifat antagonis terhadap IFN- γ dengan menekan aktivasi makrofag. Oleh karena itu Th2 juga berfungsi sebagai regulator fisiologis pada respon imun melalui penghambatan terhadap efek yang dapat membahayakan respon Th1. Pertumbuhan yang tidak terkontrol dari Th2 berkaitan dengan berkurangnya imunitas seluler terhadap infeksi mikroba intraseluler. Pada kondisi lain seperti infeksi cacing parasit, sitokin IL-4 yang dihasilkan oleh sel mast juga terlibat dalam perkembangan Th2 (Abbas, 2007; Radji, 2015). Mekanisme fungsi dari sel Th2 dapat dilihat pada Gambar 6.2.

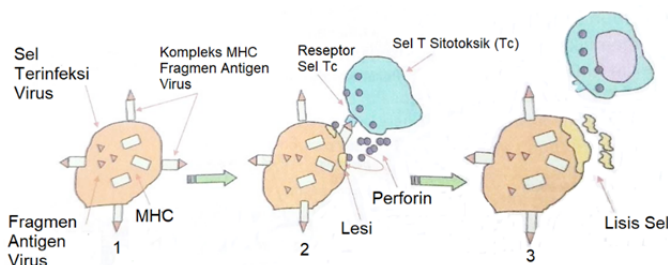


Gambar 6.2: Fungsi Sel Th1 (Abbas, 2007)

6.2.2 Sel T-cytotoxic (Tc)

Sel T-cytotoxic merupakan sel efektor dengan penanda CD8⁺ yang aktif dalam proses pengenalan antigen spesifik. Sel Tc mampu membunuh sel target dengan cara melepaskan granula sitotoksik ke dalam sel target. Terdapat beberapa cara sel T sitotoksik menghancurkan sel terinfeksi yaitu dengan menggunakan beberapa enzim di antaranya perforin bersifat merusak sel, granzime yang menginduksi apoptosis sel dan ranulisin bersifat merobek membran sel dan menghancurkan sel. Dalam prosesnya akan terjadi kontak secara langsung antara sel Tc dan antigen mikroba intraseluler. Sebagai contoh pada sel yang diinfeksi oleh virus, di mana sel Tc melalui molekul MHC akan

mengikat fragmen antigen virus untuk membentuk molekul kompleks MHC-Fragmen antigen virus melalui reseptor yang terdapat pada permukaan sel, kemudian melepaskan limfokin dan enzim perforin sehingga menyebabkan terjadinya lesi pada membran sel yang terinfeksi dan pada akhirnya mengalami lisis dan apoptosis (Gambar 6.3). Selain sel mikroba intraseluler, sel Tc juga dapat mengancurkan sel yang tumbuh tidak terkendali seperti sel tumor atau sel kanker melalui pelepasan sitotoksi dan perforin.



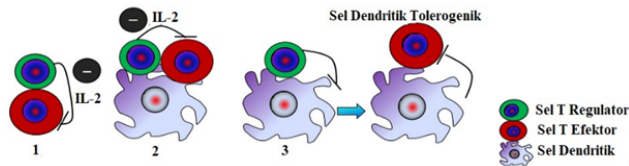
Gambar 6.3: Mekanisme Kerja Sel T-Sitotoksik (Radji, 2015)

6.2.3 Sel T-Suppressor (Ts)

Sel T-suppressor atau disebut juga sebagai sel T-regulator memiliki fungsi menurunkan respon imun jika proses infeksi berhasil diatasi, namun tidak memiliki efek sitotoksik. Dalam kerjanya, sel T-regulator mampu mengeliminasi mikroba asing dan mencegah terjadinya respon autoimun. Hal ini dapat ditunjukkan pada pasien tiroid autoimun memiliki kadar sel T-regulator lebih rendah dibandingkan normalnya. Pada umumnya sel T-regulator akan mengalami penurunan sesuai pertambahan usia, di mana sel ini akan mengalami maturasi di organ timus lalu masuk ke dalam sirkulasi darah, jaringan limfoid dan limfoid mukosa dengan kadar 10-30% dari keseluruhan sel T pada awal kehidupan. Selanjutnya akan mengalami penurunan pada usia anak-anak dan menjadi 1-8% pada usia dewasa.

Sel T-regulator memiliki penanda pada permukaan sel meliputi CD25, CTLA-4, GITR, OX4 dan L-selektin (CD62L), sehingga mampu mengekspresikan faktor transkripsi Foxp3 sebagai faktor perkembangan sel T-regulator. Setelah proses maturasi di organ timus (professional regulatory T cell) kemudian terbentuk sel T-regulator perifer (induced regulatory T cells) yang memiliki kemampuan dapat mengenali antigen dengan cara mengikat fragmen protein asing melalui reseptor di permukaan sel. Fragmen protein tersebut adalah yaitu

T-cell receptor (TCR) melalui mekanisme kontak antar sel untuk memberikan sinyal yang dapat mengaktifkan sel T-regulator, sehingga akan mempengaruhi sel T-regulator mengekspresikan molekul pada permukaan selnya dan memberikan respon penekanan. Mekanisme kerja sel T-regulator: (1) Sel T-regulator melakukan penekanan terhadap sel efektor dengan cara mencegah sekresi IL-2 dan menghambat proliferasi sel target melalui kontak antar sel tanpa intervensi APC; (2) Sel T-regulator mencegah sekresi IL-2 oleh efektor dengan intervensi sel dendritik; (3) Sel dendritik yang telah berinteraksi dengan sel T-regulator memiliki daya penekanan terhadap sel efektor sebagai tolerogenik (Gambar 6.4).



Gambar 6.4: Mekanisme Kerja sel T-regulator (Rifa'i, 2010)

6.3 Sitokin

Sitokin merupakan polipeptida yang dapat muncul sebagai respon terhadap antigen tertentu sebagai aksi imunologik dan reaksi inflamasi. Sitokin yang terlibat dalam sistem imun non spesifik dan spesifik dihasilkan dari berbagai sel dan bekerja pada sel atau antigen target yang berbeda-beda. Sitokin yang dihasilkan oleh sel makrofag dan sel NK berperan pada proses inflamasi, diferensiasi, proliferasi dan aktivasi sel makrofag. Jenis Sitokin yang bekerja pada imun non-spesifik di antaranya TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IFN tipe I, IL-15, IL-18, dan IL-33, sedangkan sitokin yang bekerja pada imun spesifik di antaranya IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-16, IL-17, IL-23, IL-25, IL-31, IFN- γ , TGF- β dan limfotoksin.

Interferon gamma (IFN γ) merupakan salah satu jenis sitokin jenis interferon tipe II yang diproduksi oleh sel Th1 dan sel NK dan merupakan sitokin utama makrofag activating cytotokine (MAC). Sitokin tersebut berperan sebagai aktivator utama makrofag untuk melawan mikroorganisme intraseluler. INF- γ juga dapat merangsang ekspresi MHC-I, MHC-II dan APC, meningkatkan diferensiasi sel CD4 naif kesubset Th1, mencegah proliferasi Th2. INF- γ

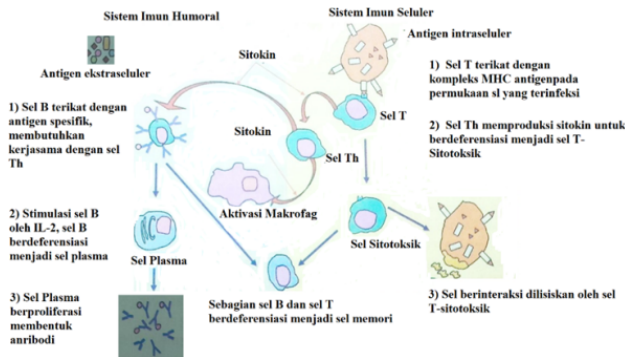
dapat merangsang pembentukan sel B untuk meningkatkan class switching dengan menghasilkan IgG2a dan IgG3 serta menghambat class switching yang menghasilkan IgG1 dan IgGE. Pada kasus infeksi virus, INF- γ berfungsi mengaktifkan gen yang menginduksi sel untuk memproduksi protein anti virus penghambat proses translasi virus.

Interleukin-4 merupakan sitokin anti inflamasi yang menstimulasi respon imun humoral untuk melawan patogen ekstraseluler. Sumber utama IL-4 adalah sel T CD4⁺ dan Th2. Produksi IL-4 dianggap sebagai kriteria untuk mengklasifikasikan sel T dalam golongan sel Th2. IL-4 berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin bagi sel Th2. IL-4 merangsang sel B meningkatkan produksi IgG dan IgE dan meningkatkan ekspresi MHC-II dan merangsang isotype sel B dalam pengalihan IgE. IgE berperan pada reaksi alergi, oleh karena itu reaksi alergi akan timbul apabila IL-4 diproduksi berlebihan. Aktivitas IL-4 tidak terbatas pada sel B, tetapi juga pada sel T, makrofag, granulosit, mastosit, prekursor eritrosit dan megakariosit. IL-4 merupakan sitokin petanda sel Th2, yang merupakan stimulus utama perkembangan Th2 dari sel CD4⁺ naif. IL-4 dapat berfungsi sebagai faktor pertumbuhan sel T dan menginduksi sel T untuk mengekspresikan reseptor IL-2 dan memproduksi IL-2. Tetapi dapat juga bersifat antagonis bagi IL-2 pada beberapa jenis sel lain. Reseptor IL-4 dapat dideteksi pada permukaan sel hemopoetik, fibroblast, sel epitel, otot, neuroblast, dan sel stroma. IL-4 mempunyai efek inhibisi terhadap sitokin proinflamasi melalui supresi IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, dan MIP-1 α . IL-4 mencegah aktivasi makrofag yang diinduksi oleh IFN- γ , sehingga IL-4 mempunyai efek yang berlawanan dengan IFN- γ .

6.4 Interaksi Imun Seluler dan Humoral

Meskipun antara imun seluler dan imun humoral memberikan respon yang berbeda, namun keduanya saling bekerjasama dalam mengatasi serangan bahan asing yang masuk ke dalam tubuh. Imun seluler bertanggungjawab memberikan respon terhadap mikroba intraseluler, sedangkan imun humoral memberikan respon terhadap antigen ekstraseluler dalam sistem sirkulasi darah. Dalam hal ini sel helper (Th) pada imun seluler yang mampu mensekresikan sitokin IL-2 untuk menstimulasi pembentukan sel B pada imun humoral. Sel B selanjutnya dapat berdeferensiasi dan berproliferasi menjadi

antibodi spesifik terhadap antigen tertentu. Interaksi antara imun seluler dan humoral disebut juga dengan *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity* (ADCC), karena proses lisis sel (sitolisis) akan terjadi jika sudah terbentuk antibodi. ADCC berperan dalam proses eliminasi antigen melalui sel natural killer (NK) yang memiliki reseptor terhadap fragmen Fc antibodi, sehingga dapat melekat erat pada sel atau antigen target yang kemudian oleh sel NK akan dihancurkan melalui aktivitas sitolisis, terutama terhadap sel target yang terlalu besar untuk difagositosis seperti sel tumor atau sel yang terinfeksi oleh virus. Dalam proses aktivasi sel NK tidak memerlukan adanya paparan antigen sebelumnya, secara otomatis sel NK dapat mensekresikan IL-1 untuk melisis sel target lebih banyak. Begitupula dengan adanya IL-3 yang disekresikan oleh sel T dapat merangsang sel NK mensekresikan interferon untuk membantu dalam aktivitas sitolisis. Sel NK mampu mengenali molekul MHC-I yang diekspresikan baik oleh sel sehat maupun sel terinfeksi. Sel NK sendiri merupakan efektor respon imun yang penting. Sel NK juga mampu mengenali sel yang terinfeksi meskipun tidak mengekspresikan MHC-I. Hal ini dikarenakan Sel NK memiliki reseptor aktivasi yang dapat menghancurkan sel yang terinfeksi secara langsung melalui ADCC.



Gambar 6.5: Koordinasi antara Imun Seluler dan Humoral (Radji, 2015)

Sitokin IL-2 juga dapat meningkatkan aktivitas sel-sel makrofag dalam proses fagositosis. Dalam hal ini, makrofag merupakan sel efektor yang juga berperan penting dalam respon imun. Aktivitas makrofag dipengaruhi oleh macrophage activating factor (MAF), interferon, IL-3 yang disekresikan oleh sel-T. Makrofag memiliki fungsi yaitu (1) Menghancurkan antigen, di mana sel makrofag mampu menghancurkan antigen di dalam fagolisosom serta mensekresikan enzim dan isi granula ke luar sel; (2) Menyajikan antigen

kepada sel limfosit T sebagai Antigen Presenting Cell (APC) untuk menimbulkan interaksi dengan sel-sel imun lainnya. Koordinasi antara imun seluler dan humoral lebih lanjut dapat dilihat pada Gambar 6.5.

Bab 7

Sel Imuno

7.1 Pendahuluan

Kombinasi dari sel sel imun DAN jaringan tubuh yang terlibat melawan infeksi yaitu sistem kekebalan. Mekanisme aksi bahan tersebut yang terkoordinasi melawan mikroba disebut respons imun. Tubuh membutuhkan sistem kekebalan untuk mempertahankan integritasnya terhadap penyakit yang dapat disebabkan oleh zat-zat di lingkungan (Munasir, 2016).

7.2 Sistem imun humoral

Sel imun dalam peredaran darah berperan dalam kekebalan humoral. Kekebalan ini melibatkan pertahanan awal berupa pelepasan sistem komplemen, kemokin dan protein C-Reaktif (CRP) dan pertahanan spesifik seperti diferensiasi dan produksi antibodi. Sistem Komplemen adalah suatu bahan dari regulasi imun yang ada di peredaran darah dalam keadaan non aktif menjadi aktif ketika terdapat antigen yang menginfeksi tubuh (Jayanti, 2017; Hidayat dan Syaputra, 2020).

7.2.1 Komplemen

Komplemen adalah molekul dari sistem kekebalan yang ada dalam peredaran darah dalam bentuk non aktif tetapi dapat diaktifkan ketika ada infeksi dari antigen spesifik maupun non spesifik. Berbagai jenis antibodi seperti IgG, IgM, dan IgA dapat merangsang aktivasi komplemen. Komponen seperti C3b dan C4b bersifat mengopsonisasi antigen kemudian fagosit diaktifasi untuk menelan dan kemudian melisiskan sel yang mengelimasi zat-zat penginfeksi (Penni, 2018).

7.2.2 Sitokin

Sitokin adalah protein yang diproduksi oleh sel dan berperan sebagai sinyal mengontrol respon sistem kekebalan tubuh. Sitokin ini utamanya diproduksi oleh makrofag dan juga diproduksi oleh limfosit. Sitokin atau kemokin terdiri dari beberapa jenis seperti Interferon, Interleukin, dan Tumor Necrosis Factor (TNF) (Kallioliias dan Ivashkiv, 2016). Sebagai contoh, interferon (IFN) adalah glikoprotein yang dihasilkan oleh leukosit atau sel lainnya yang memiliki inti yang berperan menginhibisi penggandaan jumlah virus dengan merangsang produksi enzim antivirus host.

Menurut jenis sel yang menghasilkan IFN, maka dibedakan menjadi dua yaitu: Interferon tipe I seperti IFN alfa ($IFN\alpha$) yang diproduksi oleh leukosit. Pada manusia, IFN tipe q mengandung kode protein sekurang kurangnya subtype 13 IFN seperti $IFN-\alpha1,-\alpha2,-\alpha4,-\alpha5,-\alpha6,-\alpha7,-\alpha8,-\alpha10,-\alpha13,-\alpha14,-\alpha16,-\alpha17$ and- $\alpha21$ dan IFN beta ($IFN\beta$) dihasilkan oleh fibroblast. Interferon tipe II adalah IFN gamma ($IFN\gamma$) dihasilkan oleh limfosit. IFN juga merangsang aktivitas dan kapasitas makrofag dalam melisiskan dan mengeliminasi antigen dengan menginisiasi pembentukan serta produksi enzim proteolitik (Mitoma, dkk. 2018). Interleukin (IL) adalah sitokin yang diproduksi oleh limfosit dan monosit dan memiliki berbagai variasi dan perannya dalam regulasi sistem imun, termasuk IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, IL-17, IL-21, dan IL-22 (Ming Wu, et al., 2014). Tumor necrosis factor (TNF) adalah polipeptida yang diproduksi oleh sel imunokompeten sebagai respon terhadap adanya aktivasi sel sel radang (Keneko, dkk. 2019)

7.2.3 Antibodi

Antibodi adalah protein yang disintesis oleh sel plasma yang bersumber melalui perkembangan sel B karena proses yang diakibatkan interaksi dengan

antigen. Antibodi berikatan dengan antigen secara khusus di mana sudah terjadi paparan sebelumnya. Berdasarkan perbedaan struktur dan aktivitasnya, antibodi dapat diklasifikasikan menjadi lima jenis yaitu IgM, IgG, IgE, IgA, dan IgD (Agustina dan Fajrunni'mah 2020).

7.3 Sistem imun seluler

Sel yang terlibat komponen imun seluler terdiri dari sel limfosit dan sel imunokompeten (Noki, 2016).

7.3.1 Sel Limfoid

Limfosit berjumlah 20% dari leukosit yang ada dalam darah. Sel ini akan mengidentifikasi imunogen. Sel limfoid terdiri dari sel T dan sel pembunuh alami (sel NK). Limfosit difasilitasi dengan molekul reseptor untuk menandai antigen. Hal ini berbeda dengan sel NK (Levani, 2018). Sel limfoid terdiri dari: sel T (sel Thelper/Th, sel Tsupresor/Ts, sel Tsitotoksik/Tc) dan sel NK. Sel T merupakan sel berperan utama dalam mekanisme respons imun seluler. Sel Th merupakan sel yang mengaktifasi proliferasi dan diferensiasi sel B aktif menjadi sel plasma, meningkatkan aktivitas sel Tc dan sel Ts yang sesuai, dan mengaktifkan makrofag. Sel Th dapat dibedakan menjadi sel Th1 dan Th2. Sel Th1 berperan sebagai limfosit yang akan melepaskan sitokin yang bersifat proinflamasi, sedangkan sel Th2 berperan dalam memproduksi antibodi dengan menstimulasi sel B menjadi sel plasma (Harahap, ddk. 2022). Sel Tsupresor merupakan sel membatasi dan meninhibisi reaksi imun melalui aksi "check and balance" dengan sel lainnya. Sel Ts menekan aktivitas sel T dan sel B.

Sel Th dan Sel Ts akan berkoordinasi satu dengan yang lainnya. Sel Th secara berkesinambungan membantu aktivitas sel Ts dan mengendalikan aktivitas sel lainnya. Akhirnya, sel ini dapat menghambat respons imun yang tidak normal atau over dan mencegah terjadinya radang (Lebaga, dkk 2021). Sel Tsitotoksik merupakan sel yang memiliki kapasitas menghancurkan sel transplantasi dan sel yang terinfeksi mikroorganisme seperti virus dengan menunjukkan aktivitas respon imun sebelum penggandaan jumlah virus. Sel NK dapat mengeliminasi sel terinfeksi virus. Aktivasi sel NK dapat mengeluarkan IL-1 secara langsung meskipun belum ada paparan sebelumnya.

7.3.2 Sel Fagosit

Sel Fagosit dibagi menjadi dua yaitu: fagosit mononuklear dan polimorfonuklear. Sel fagosit mononuklear dan polimorfonuklear berperan sebagai sel yang akan merespon signalisasi dalam respon imun (Ardiaria, 2019). Fagosit mononuklear sebagai sel imunokompeten yang profesional memperkenalkan antigen kepada limfosit (APC) dan dapat memusnahkan antigen. Makrofag adalah sel yang cepat dalam memberikan respon terhadap rangsangan kemotaksis secara aktif, dapat menelan dan mencerna serta mengeliminasi bahan penginfeksi (Price, 1994). Fagosit sering juga disebut sel neutrofil dan masuk ke dalam golongan Polymorphonuclear cell (PMN) karena memiliki granulosit dengan inti berlobi.

Sel neutrofil berada di sirkulasi bersama dengan bagian seluler darah lainnya. Sel neutrofil termasuk granulosit dengan bentuk inti yang berlobi. Hal ini yang menyebabkan sel ini masuk ke golongan polimorfonuklear. Granulosit jenis lainnya seperti basophil, eosinophil akan bersama dengan makrofag dalam menagani infeksi, sel polimorfonuklear menjadi barisan pertahanan terutama dan pertama dan melindungi tubuh dengan mengeliminasi bahan penginfeksi (Supriadi, 2021).

7.4 Interaksi antara Respon Imun Selular dengan Respon Imun Humoral

Interaksi antara sistem kekebalan seluler dengan sistem kekebalan humoral dapat ditunjukkan pada proses berikut. Proses penghancuran sel karena eksistensi antibodi melakukan opsonisasi, sehingga sel NK dan sel fagosit yang memiliki reseptor pada fragmen Fc antibodi tersebut dapat menduduki dan menghancurkan antigen tersebut melalui mekanisme fagositosis. Penghancuran sel target tersebut terjadi melalui produksi berbagai enzim yang dilepaskan, sitolisin, intermediate oksigen reaktif, dan sitokin langsung pada imunogen (Aripin, 2019).

7.5 Leukosit

Sel-sel leukosit adalah unit penting pada pengaturan kekebalan tubuh. Sel sel yang berperan dalam kekebalan tubuh ini terbentuk di dalam sumsum tulang (granulosit, monosit, dan sedikit limfosit) dan jaringan limfe sebagiannya (eritrosit dan sel-sel plasma). Setelah sel tersebut matang, maka sel tersebut akan dikirimkan ke dalam darah untuk didistribusikan ke lokasi tubuh untuk digunakan. Manfaat sel ini dibawa atau diangkut menuju lokasi yang mengalami luka atau injury yang berat secara khusus memberikan pertahanan yang cepat dan kuat terhadap agen atau senyawa bahan penginfeksi yang ada (Rendragraha, dkk. 2022).

Secara normal jumlah leukosit 4.000-11.000 per mikroliter darah manusia. Jumlah dominan adalah granulosit (leukosit polimorfonuklear, PMN)(AK, 2018). Kerjasama sel-sel ini menghasilkan pengaturan kekebalan yang baik terhadap berbagai jenis infeksi baik mikroorganisme patogen seperti virus, bakteri, dan parasit. Meskipun jenis leukosit dan memiliki bentuk yang berbeda secara morfologis, tetapi diferensial leukosit tersebut dapat bekerja dan kerkoordinasi bersama-sama untuk mempertahankan dan melindungi tubuh melawan invasi mikroba patogen (Saraswati dan Sumarno, 2018). Sel darah yang berperan dalam respons kekebalan berasal dari stem sel hematopoietik. Kemudian, stem sel ini mengalami diferensiasi melalui jalan/jalur yang berbeda, yaitu sistem mieloid dan sistem limfoid.

Jalur mieloid terdiri dari granulosit polimorfonuklear seperti basofil/mass cell, netrofil, eosinofil, monosit/makrofag, dan megakariosit/platelet, sedangkan jalur limfoid terdiri dari limfosit T, limfosit B, dan sel NK (Saraswati dan Sumarno, 2018). Limfosit, netrofil, eosinofil, basofil, dan monosit merupakan sel yang utama dalam sistem kekebalan tubuh, sehingga disebut juga sebagai sel imunokompeten. Sel ini dapat digunakan menjadi parameter kualitas sistem kekebalan tubuh. Parameter kekebalan tubuh yang bersifat innate akan diwakili oleh basofil, eosinofil, netrofil, dan monosit, sedangkan indikator kekebalan tubuh yang didapat DENGAN melihat adanya limfosit (Nidie, 2021). Sebagian besar sel-sel ini dalam aliran darah tidak berfungsi dan hanya akan aktif ketika diangkut ke jaringan yang mengalami peradangan secara khusus.

7.5.1 Granulosit Monomorfonuklear

Monosit hanya berada dalam jumlah tertentu dalam darah pada keadaan normal. Secara umum, monosit adalah sel darah putih terbesar hanya sekitar 5% dari total leukosit (Christina, dkk. 2016). Monosit berukuran besar dan memiliki satu inti dengan sedikit granula dalam sitoplasmanya dan juga jika dibandingkan dari limfosit dan neutrofil (Djaleli, dkk. 2020). Monosit berasal dari sel punca yang mengalami pematangan di sumsum tulang yang sama dengan granulosit, beredar dalam waktu singkat dalam darah, dan kemudian masuk ke jaringan untuk menjadi makrofag (Dinata, 2017). Sel-sel ini berperan dalam menyajikan antigen kepada sel limfosit yang telah peka terhadapnya.

Makrofag juga berfungsi sebagai sel fagosit profesional serta sebagai sel antigen presenting cell (APC) pertama yang ditemukan. Monosit/makrofag dan sel dendritik keduanya dapat ditemukan dalam darah dan jaringan bersama dengan sel lainnya dengan mekanisme tertentu melawan bahan asing (Sunarjo, dkk. 2016). Sel-sel makrofag akan memfagositosis antigen yang berbentuk partikel, kemudian merusak antigen melalui perombakan protein, denaturasi, dan modifikasi, dan selanjutnya menyajikan antigen tersebut kepada sel T. Sel monosit memfagosit agen infeksi bekerja samadan berkoordinasi dengan neutrofil di jaringan untuk menghilangkan sel sel yang rusak akibat infeksi (Sarihati, 2017).

7.5.2 Granulosit Polimorfonuklear

Semua sel granulosit memiliki granula sitoplasmik yang mengandung zat biologis spesifik, yang terlibat aktif dalam respons alergi dan peradangan. Sel PMN dibedakan menjadi tiga jenis berdasarkan pewarnaan granula di dalam sitoplasma, yaitu netrofil, basofil, dan eosinofil. PMN sejumlah 60-70% berada dalam sirkulasi darah, sedangkan sisanya mengalami ekstrasvasasi. PMN memiliki masa hidup yang singkat, sekitar dua hingga tiga hari. Sel-sel tersebut memainkan mekanisme penting dalam proses radang dan responnya (Jayanti, 2020). Sel-sel ini akan melakukan fagositosis dan mengganggu protein organisme yang dilapisi oleh komplemen dan antibodi. Enzimn akan dilepaskan ke luar sel melalui pelepasan granula intraseluler yang spesifik dengan membran plasma melalui proses eksositosis oleh Eosinofil, basofil, dan sel mast (Armerinayanti, 2016).

7.6 Eosinofil

Pada keadaan normal, kadar eosinofil sekitar 1-5% dari jumlah leukosit. Eosinofil memiliki granula berwarna oranye yang berisi protein asam dan enzim penghancur. Hal ini menjadi pembeda eosinophil dengan sel lainnya. Eosinofil juga melakukan fagositosis dan membunuh mikroorganisme. Eosinofil sangat efektif mengeliminasi antigen yang menginduksi pembentukan IgE karena dapat melekat erat pada antigen yang dilapisi IgE (Silalahi dan Dharman, 2016).

Eosinofil memiliki role yang besar dalam kerusakan jaringan dan radang. IL-5 dapat merangsang perkembangan eosinofil yang dihasilkan oleh sel T. Aktivasi sel T menyebabkan penumpukan eosinofil di lokasi terjadinya alergi eosinofil menjadi aktif ketika mendapat rangsangan dan terjadi degranulasi. Hasilnya berupa pelepasan banyak enzim untuk mengeliminasi berbagai perantara atau mediator yang dilepaskan oleh sel tersebut (Kerpan, 2020).

7.7 Neutrofil

Jumlah neutrofil hampir 90% dari granulosit dalam aliran darah. Neutrofil adalah memiliki granula di pada inti sel. Granula sitoplasma dapat bereaksi dengan pewarna acid dan basa. Neutrofil adalah jenis sel darah putih di mana terdapat banyak inti (Santoso, dkk. 2018).

Neutrofil memberikan respon cepat terhadap rangsangan, dengan cepat bersirkulasi menuju daerah inflamasi dikarenakan adanya faktor kemotaktik yang diproduksi oleh sistem komplemen atau akibat aktivasi limposit. Fungsi neutrofil secara non spesifik memberikan respon dengan melakukan aktivitas fagositosis dan menghilangkan patogen asing yang menginvasi tubuh Seperti halnya makrofag,. Fungsi ini akan didukung dan diperbaiki fungsinya oleh adanya sistem komplemen juga antibodi dan neutrofil memiliki reseptor Fc-IgG untuk mengikat sistem komplemen dan antibodi (Matuszewska, dkk. 2022).

7.8 Basofil

Sel darah basofil menyerupai sel mast yang berukuran besar yang berlokasi tepat di samping kapiler. Sel Basofil dan sel mast menunjukkan granula yang mirip. Hal yang membedakan adalah sel basofil bagian intinya menunjukkan pemisahan, sedangkan sel mast intinya berbentuk lingkaran. Jumlah basofil sedikit dalam sirkulasi, sekitar 0,2% dari jumlah total leukosit (Wijaya, 2020). Sel basofil memiliki granula kasar yang berwarna biru gelap ketika diberikan reagen basa dan berwarna cerah ketika diwarnai dengan reagen warna metakromatik.

7.9 Mastosit

Mastosit sangat sering ditemukan lapisan kulit, dan lapisan epitel, memiliki inti berlobus tunggal dan basofil dengan granula yang berjumlah banyak dan berukuran kecil. Sel-sel ini memiliki reseptor yang sama untuk fragmen Fc IgG dan IgE. Reseptor untuk C3b merupakan bagian mastosit. Jika ada alergen yang bereaksi dengan IgE yang berikatan pada sel melalui reseptor Fc, maka sel tersebut menghasilkan berbagai mediator menyebabkan mekanisme anafilaktik. Sel-sel ini dikenal sebagai mastosit yang mengandung histamin dalam granulanya dan terlibat dalam terjadinya respon berupa alergi. Basofil memiliki fungsi dan sifat biokimia yang serupa baik dalam sirkulasi dan jaringan (Maria, 2020).

7.10 limfosit

Limfosit bertempat dalam kelenjar limfe dan disebutkan ditemukan jaringan limfoid, misalnya kelenjar getah bening, lapisan bawah dari saluran pencernaan, dan sumsum tulang (Firdaus, dkk. 2016). Kadar limfosit sejumlah 30% dari total jumlah leukosit. Peningkatan jumlah limfosit terjadi setelah peningkatan jumlah neutrophil umumnya. Keadaan ini terjadi saat mengalami stres dan infeksi parah.

Limfosit memiliki inti yang bulat atau agak membentuk lingkaran dengan kromatin yang dapat berubah atau juga dapat tetap. Sitoplasma limfosit terlihat

seperti bulatan yang kecil berwarna sangat biru. Limfosit bersirkulasi secara luas sehingga menyebabkan pertukaran yang terus-menerus antara limfosit yang ada di dalam jaringan, cairan limfe, dan peredaran darah (Nurfadillah, 2023). Jumlah limfosit yang menurun dari jumlah normal berkaitan dengan infeksi virus dan penggunaan agen immunosupresan. Aktivitas kekebalan umumnya terjadi di luar peredaran darah. Respons kekebalan biasanya akan menunjukkan fenomena atau perubahan yang khusus pada sel yang beredar dalam sirkulasi darah (Yuntoharjo, dkk. 2018).

Bab 8

Antigen

8.1 Pendahuluan

Sistem imun merupakan sistem yang berfungsi untuk mencegah terjadinya kerusakan tubuh atau timbulnya penyakit. Sistem imun yang berfungsi baik mutlak diperlukan untuk kelangsungan hidup seseorang. Semua makhluk hidup dapat diserang penyakit, sehingga mengharuskan mengembangkan mekanisme pertahanan. Salah satu contoh terjadinya wabah Pandemi Global Pneumonia COVID-19 yang masuk ke negara Indonesia. Kejadian ini tidak serta-merta terjadi begitu saja, beberapa perubahan yang terjadi di antaranya penerapan pembatasan aturan masuk dan keluar baik dalam negeri maupun luar negeri, kesadaran PHBS (perilaku hidup bersih dan sehat), kesadaran menjaga kesehatan secara mandiri dengan mematuhi protokol kesehatan (Kate Rittenhouse-Olson; Ernesto De Nurdin, 2017; Siti Boedina Kresno, 2013).

Bidang imunologi sampai dengan saat ini terus berkembang dan penelitian di berbagai bidang masih terus dilakukan. Perkembangan imunologi khususnya bidang klinik berhubungan dengan mikrobiologi sebagai sisa dari era vaksin bakteri atau infeksi yang dapat menginduksi komplikasi imun seperti demam reumatik. Selain itu kemajuan pesat dalam biologi molekuler dan genetika memberikan banyak informasi mengenai jenis sel imun, reseptor, ligan, struktur subseluler dan DNA (Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2014)

Pengertian awal imunitas adalah perlindungan terhadap penyakit, dan lebih spesifik lagi perlindungan terhadap infeksi. Sel dan molekul yang bertanggung jawab atas imunitas disebut sistem imun dan respons komponennya secara bersama dan terkoordinasi disebut respon imun. Penyakit dapat timbul jika mekanisme pertahanan tubuh (penjamu/host/inang) dan agen penginfeksi menyebabkan kerusakan pada tubuh (penjamu/host/inang). Mikroorganisme (bakteri/virus) dapat menyebabkan kerusakan jaringan dengan cara melepaskan berbagai racun atau enzim yang merusak (Siti Boedina Kresno, 2013).

8.2 Antigen dan Imunologi

Imunologi adalah ilmu yang mempelajari tentang reaksi ketika pejamu bertemu dengan substansi asing. Substansi asing yang menimbulkan respons disebut antigen. Imunitas adalah perbedaan antara diri dan nondiri dan upaya perlindungan dari nondiri sesudahnya. Sistem dalam tubuh yang berhubungan dengan respons ini disebut dengan sistem imun (Abul K. Abbas, MBBS; Andrew H. Lichtman, MD, 2009).

Keberadaan organisme selalu dihadapkan dengan bahaya yang mengancam dari dunia luar. Mekanisme pertahanan tubuh dilakukan dengan beberapa tujuan, seperti kompetisi untuk hidup, melindungi diri dari asimilasi, melindungi kerusakan organ dan membantu perbaikan, melindungi diri dari invasi bakteri dan parasit yang mungkin merupakan ancaman terbesar untuk manusia, serta untuk regulasi integritas. Varian atau mutan dapat terjadi oleh kontaminasi virus dan modifikasi oleh bahan kimia. (Siti Boedina Kresno, 2013). Sistem imun merupakan sistem pertahanan tubuh melawan penyakit yang disebabkan oleh mikroorganisme, meliputi sel-sel yang malfungsi dan partikel asing. Sistem ini cukup rumit, terdiri dari beberapa tipe sel-sel yang menetap, melekat pada jaringan atau yang mampu bergerak yang berinteraksi di dalam jaringan limfoid yang tersebar dalam tubuh (Mhd. Rusydi Spd., SKp, MH.Kes; dr Retno Widhiastuti SH, 2022).

Musuh adalah sebuah set sifat kompleks yang ketika diinterpretasikan berdasarkan lingkungan seseorang, membuat sebuah entitas menjadi "asing" dan karenanya merupakan sebuah agens yang berpotensi berbahaya. Sistem imun harus dipahami tidak bisa membedakan antigen yang baik dari yang buruk dalam banyak situasi, sistem imun justru bereaksi terhadap antigen yang

tidak berbahaya dan dalam melakukannya, sistem imun menyebabkan lebih banyak kerusakan pada pejamu daripada antigen itu sendiri. Kondisi ini dapat dilihat pada kondisi hipersensitivitas dan autoimunitas. Berbagai patogen seperti bakteri, virus, jamur atau parasit mengandung berbagai bahan yang disebut imunogen atau antigen yang dapat menginduksi respon imun (Kate Rittenhouse-Olson; Ernesto De Nurdin, 2017).

Antibodi adalah bahan glikoprotein yang diproduksi sel B sebagai respons terhadap rangsangan imunogen. Respon imun dapat bersifat bawaan (nonadaptif) atau adaptif (didapat). Imunitas bawaan bersifat non spesifik dan bervariasi sesuai dengan usia dan aktivitas hormonal dan metabolik. Mekanisme Imunitas bawaan Imunitas adaptif bersifat spesifik dan diperantai oleh antibodi maupun sel limfoid, dibentuk setelah adanya pajanan terhadap suatu antigen sehingga imunitas ini bersifat aktif atau pasif (Geo.F.Brooks;Janet S. Butel;Stephan A.Morse, 2001)

8.2.1 Jenis-Jenis Antigen

Istilah antigen dahulu diartikan sebagai molekul yang dapat merangsang pembentukan antibodi, tetapi sekarang istilah antigen digunakan untuk menyebut substansi yang mampu bereaksi dengan antibodi yang diproduksi oleh sel B atas rangsangan imunogen, tanpa mempertimbangkan apakah antigen itu sendiri bersifat imunogenik. Sehingga semua imunogen adalah antigen, tetapi tidak semua antigen merupakan imunogen. Antigen lengkap adalah antigen yang menginduksi baik respons imun maupun bereaksi dengan produknya. Yang disebut antigen inkomplit atau haptan, tidak dapat dengan sendiri menginduksi respons imun, tetapi dapat bereaksi dengan produknya seperti antibodi. Haptan dapat dijadikan imunogen melalui ikatan dengan molekul besar yang disebut molekul atau protein pembawa (Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2014). Antigen dapat dibagi menurut epitop, spesifisitas, ketergantungan terhadap sel T dan sifat kimiawi.

Tabel 8.1: Pembagian Antigen (Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2014)

No.	Jenis-Jenis Antigen	
	Dasar Pembagian	Jenis Antigen
1.	Epitop	Undeterminan, univalent Hanya satu jenis determinan/epitope pada satu

No.	Jenis-Jenis Antigen	
	Dasar Pembagian	Jenis Antigen
2.		molekul
		Undeterminan, multivalent Hanya satu jenis determinan tetapi dua atau lebih determinan tersebut ditemukan pada satu molekul
		Multideterminan, univalent Banyak epitope yang bermacam-macam tetapi hanya satu dari setiap macamnya (kebanyakan protein)
		Multideterminan, multivalent Banyak macam determinan dan banyak dari setiap macam pada satu molekul
2.	Spesifisitas	Heteroantigen Dimiliki oleh banyak spesies
		Xenoantigen Hanya dimiliki spesies tertentu
		Aloantigen (isoantigen) Spesifik untuk individu dalam satu spesies
		Antigen organ spesifik Hanya dimiliki organ tertentu
		Autoantigen Dimiliki oleh tubuh sendiri
3.	Ketergantungan terhadap sel T	T dependen Memerlukan pengenalan oleh sel T terlebih dahulu untuk dapat menimbulkan respons antibody. Kebanyakan antigen protein termasuk dalam golongan ini
		T independent Dapat merangsang sel B tanpa bantuan sel T untuk membentuk antibody. Kebanyakan antigen golongan ini berupa molekul besar polimerik yang dipecah di dalam tubuh secara perlahan-lahan, misalnya lipopolisakarida, ficoll, dekstran, levan dan flagellin polimerik bakteri

No.	Jenis-Jenis Antigen	
	Dasar Pembagian	Jenis Antigen
4.	Sifat Kimiawi	Hidran arang (Polisakarida) Umumnya imunogenik, glikoprotein yang merupakan bagian permukaan sel banyak mikroorganisme dapat menimbulkan respons imun terutama pembentukan antibody. Contoh lain adalah respons imun yang ditimbulkan golongan darah ABO, sifat antigen dan spesivitas imunnya berasal dari polisakarida pada permukaan sel darah merah
		Lipid Biasanya tidak imunogenik, tetapi menjadi imunogenik bila diikat protein pembawa. Lipid dianggap sebagai haptan, contohnya adalah sfingolipid
		Asam Nukleat Tidak imunogenik, tetapi dapat menjadi imunogenik bila diikat protein molekul pembawa. DNA dalam bentuk heliksnya biasanya tidak imunogenik. Respons imun terhadap DNA terjadi pada penderita dengan LES
		Protein Kebanyakan protein adalah imunogenik dan pada umumnya multideterminant dan univalen

Antigen adalah molekul merupakan bagian dari benda asing bagi tubuh. Tubuh menggunakan antibodi untuk mengenali benda asing dengan antigennya dan merangsang respons kekebalan, mengaktifkan sel darah putih untuk menghasilkan lebih banyak antibodi dan jalur kekebalan lainnya. Antigen dapat berupa protein atau gula yang terletak di permukaan luar sel patogen. Semua sel memiliki antigen termasuk yang ada di dalam tubuh, bakteri, dan bahkan virus. Antibodi yang diproduksi oleh sistem kekebalan disesuaikan dengan antigen yang awalnya merangsang respons kekebalan. Antibodi memiliki situs pengenalan antigen (paratope) yang afinitasnya sangat spesifik untuk suatu daerah pada antigen yang disebut epitop (Abul K. Abbas, MBBS; Andrew H. Lichtman, MD, 2009; Anil Dasgupta, 2007).

8.2.2 Imunogenitas

Imunogenitas adalah kemampuan untuk menginduksi respons imun humoral atau selular. Meskipun suatu bahan yang dapat menginduksi respons imun spesifik disebut antigen, tetapi lebih tepat disebut imunogen, tetapi lebih tepat disebut imunogen. Semua molekul dengan sifat imunogenesitas juga memiliki sifat antigenesitas, namun tidak demikian sebaliknya.

Ciri-ciri antigen yang sebagian besar menentukan Imunogenisitas respons imun adalah:

1. Keasingan

Umumnya molekul yang dikenali sebagai bagian tubuh pejamu (self) tidak bersifat imunogenik; agar bersifat imunogenik, molekul harus dikenal sebagai non self.

2. Ukuran Molekular

Imunogen yang paling poten biasanya adalah protein berukuran besar. Secara umum, molekul dengan berat molekular kurang dari 10.000 mempunyai sifat imunogenik yang lemah, dan molekul yang sangat kecil (misal, asam amino) bersifat non imunogenik. Molekul kecil tertentu (misal, hapten) dapat menjadi imunogenik hanya bila berikatan dengan protein karier.

3. Kompleksitas Struktural Dan Kimiawi

Diperlukan sejumlah kompleksitas kimiawi tertentu misalnya, homopolimer asam amino kurang bersifat imunogenik dibandingkan dengan heteropolimer yang mengandung dua atau tiga asam amino yang berbeda.

4. Determinan Antigen (Epitop)

Unit terkecil dari suatu antigen kompleks yang mampu berikatan dengan antibodi dikenali sebagai determinan antigenik, atau epitop. Antigen dapat memiliki satu determinan atau lebih, secara umum terdiri dari lima asam amino atau gula.

5. Konstitusi Genetik Pejamu

Dua strain spesies hewan yang sama mungkin memberikan respons yang berbeda terhadap antigen yang sama karena komposisi gen respons imun yang berbeda-beda pula.

6. Dosis, Rute, Dan Waktu Pemberian Antigen

Derajat respons imun bergantung pada jumlah antigen yang diberikan, respons imun dapat dioptimalkan dengan cara menentukan dosisnya secara cermat (termasuk jumlah dosis), cara pemberian, dan waktu pemberian (termasuk interval antara dosis satu dengan dosis berikutnya).

Imunogenitas suatu zat dapat ditingkatkan dengan cara mencampurkannya dengan suatu adjuvan. Adjuvan adalah zat yang merangsang respons imun, misalnya dengan cara mempermudah ambilan ke dalam sel penyaji antigen (Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2018).

8.3 Reaksi Antigen dan Antibodi

Antigen merupakan bahan yang dapat diikat molekul antibodi atau molekul reseptor secara spesifik pada sel T. Antibodi mampu mengenal hampir semua molekul biologik sebagai antigen seperti hasil metabolik lipid, hormon, hidrat arang, protein, asam nukleat dan fosfolipid. Antigen dikenal antibodi melalui ikatan nonkovalen dan irreversibel. Kekuatan ikatan antar epitop dan antibodi disebut sebagai afinitas antibodi. Epitop pada permukaan sel akan membentuk ikatan tunggal dengan molekul antibodi (Anil Dasgupta, 2007).

Respon terhadap infeksi beberapa jam pertama, penelanan mikroorganisme oleh makrofag (fagositosis) dan aktivasi komplemen melalui jalur alternatif merupakan respon pejamu nonspesifik yang penting. Respon yang bersifat non adaptif seperti pelepasan sitokin dari makrofag dan pelepasan mediator lain akan memacu reaksi inflamasi merupakan tahap selanjutnya yang akan terjadi. Respon ini akan berlangsung dengan cepat dan bertanggungjawab menghambat penyebaran patogen sampai respon adaptif spesifik dimulai (Siti Boedina Kresno, 2013).

Respon adaptif diperantarai oleh antibodi selular dan humoral atau keduanya. Patogen yang masuk kedalam tubuh pejamu ditangkap oleh sel penyaji antigen (APC, Antigen Presenting Cells) seperti makrofag. Respon imunitas yang diperantarai oleh antibodi, limfosit T helper (CD4) mengenali antigen patogen yang bergabung dengan protein MHC kelas II pada permukaan APC. Akibatnya sitokin akan diproduksi yang mengaktivasi antibodi. Sel B

mengalami proliferasi klonal dan berdiferensiasi membentuk sel plasma dan imunoglobulin spesifik terbentuk (antibodi) (Abul K. Abbas, MBBS; Andrew H. Lichtman, MD, 2009).

8.3.1 Sel T

Sel T adalah limfosit yang memerlukan maturasi dalam timus dan membentuk beberapa subkelas dengan fungsi spesifik. Sel T mampu mengekspresikan molekul CD 4 dan molekul CD8. Sel T memiliki kemampuan unik yaitu mampu membedakan sel sehat dengan sel abnormal seperti sel terinfeksi atau kanker. Semua sel T memiliki reseptor sel T yang selalu terikat pada membran sel. Reseptor sel T mampu mengenal antigen peptida yang dipresentasikan molekul MHC pada permukaan sel lain.

Sel T mempunyai fungsi sebagai efektor maupun regulator.

1. Fungsi Regulasi

Sel T berperan dalam regulasi imunitas selular dan imunitas humoral. Imunitas selular diperantai oleh sel sedangkan imunitas humoral diperantarai oleh antibodi. Respon sel B terhadap antigen bergantung pada sel T, dan harus mempunyai spesifisitas MHC kelas II yang sama. Antigen berinteraksi dengan Ig M pada permukaan sel B, lalu mengalami internalisasi dan diproses. Fragmen antigen kemudian berikatan dengan molekul MHC kelas II dan dipresentasikan ke permukaan sel B. Fragmen selanjutnya berinteraksi dengan sel T helper yang mengeluarkan sitokin yang merangsang pemisahan sel B sehingga berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Respon imun yang diperantarai sel lain, antigen diproses oleh makrofag. Fragmen diikat molekul MHC kelas II, lalu berinteraksi dengan sel T helper yang menghasilkan sitokin untuk menstimulasi pertumbuhan sel CD4 (T helper) yang sesuai.

2. Fungsi Efektor

Imunitas yang diperantarai oleh sel dan reaksi hipersensitivitas lambat dihasilkan terutama untuk melawan antigen parasit intraselular. Sel CD4⁺ dapat mengenali antigen dan molekul MHC kelas II asing lalu mengaktifkannya. Sel T sitotoksik CD8⁺ memberi respon terhadap sitokin yang diproduksi oleh sel CD4, mengenali

molekul MHC kelas I pada sel asing dan menghancurkan sel tersebut (Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2018).

8.3.2 MHC (Major Histocompatibility Complex)

Kompleks histokompatibilitas mayor (Major Histocompatibility Complex, MHC) adalah sebuah region yang dibentuk oleh lokus genetik yang ditemukan saat penelitian tentang penolakan jaringan asing, sehingga diberi nama histo (jaringan) kompatibilitas. Regio genetik ini memainkan peran sentral baik pada imunitas humoral maupun pada imunitas yang diperantarai oleh sel. Molekul MHC diketahui mengikat antigen peptide dan menyajikannya ke sel-sel T, sehingga antigen transplantasi tersebut menyebabkan pengenalan antigen oleh reseptor sel T. Reseptor sel T berbeda dengan antibody, molekul antibody berinteraksi dengan antigen secara langsung; reseptor sel T hanya mengenali antigen yang dipresentasikan oleh molekul MHC pada sel lain yaitu sel penyaji antigen. Reseptor sel T bersifat spesifik untuk suatu antigen, tetapi antigen harus disajikan pada molekul MHC yang berasal dari bagian tubuhnya sendiri (self). Reseptor sel T juga spesifik untuk molekul MHC (Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2014; Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2014).

Pada manusia, MHC adalah sekelompok gen yang dipelajari secara luas yang terletak pada kromosom 6. Di antara gen-gen penting pada MHC manusia, yang juga dikenal sebagai HLA (Human Leucocyte Antigen) adalah gen-gen yang menyandi protein mHC kelas I, kelas II, dan kelas III.

Tabel 8.2: Gambaran penting beberapa produk Gen MHC pada Manusia

Tipe Molekul MHC	Kelas I	Kelas II
Lokus genetik (daftar parsial)	HLA-A, HLA-B, dan HLA-C	HLA-DP, HLA-DQ, dan HLA-DR
Komposisi polipeptida	BM 45.000 + β_2 -M (BM 12.000)	Rantai α (BM 33.000), rantai β (BM 29.000) rantai Ii (BM 30.000)
Distribusi sel	Semua sel somatik bernukleus	Sel-sel penyaji antigen (monosit-makrofag, sel B, sel dendritik), sel T manusia yang teraktivasi

Menyajikan antigen peptida ke	Sel T sitotoksik CD8+	Sel T helper CD4+
Ukuran ikatan peptida	8-11 residu	10-30 residu atau lebih
Antigen ditambahkan pada MHC di dalam	Golgi	Kompartemen endosomal setelah trantai invarian disingkirkan

Pada tabel diatas menunjukkan protein kelas I disandi oleh gen HLA-A, HLA-B, dan HLA-C. Protein-protein tersebut tersusun atas dua rantai:

1. glikoprotein transmembran dengan BM 45.000 yang secara nonkovalen berhubungan
2. polipeptida yang tidak disandi oleh molekul MHC, dengan BM 12.000 dan dikenal sebagai β 2-mikroglobulin.

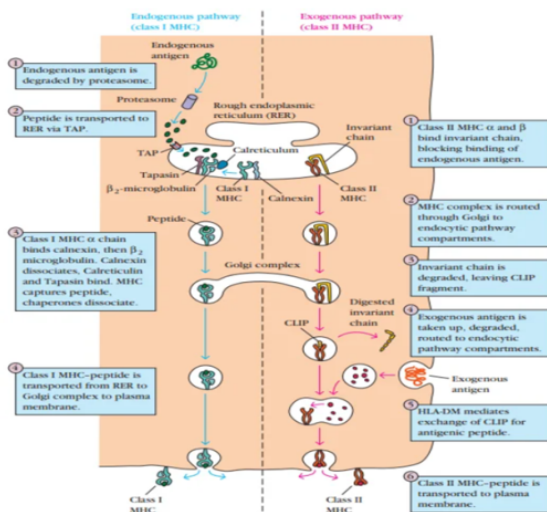
Molekul kelas I ditemukan pada hampir semua sel-sel berinti dalam tubuh. Protein kelas II disandi oleh regio HLA-D, lokus ini mempertahankan pengendalian respon imun. Protein-protein yang dikode oleh lokus HLA-D tersusun atas dua glikoprotein transmembran dengan BM 33.000 dan BM 29.000 yang berikatan secara nonkovalen (Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2018;Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis, 2018).

8.3.3 Pengikatan Antigen

Antigen yang diambil oleh sel penyaji antigen seperti sel makrofag atau sel dendritik cenderung menjadi imunogen kuat; namun antigen yang tetap berada di dalam larutan biasanya merupakan imunogen yang lemah. Sel T dari seseorang yang imun terhadap mikroorganisme tidak akan berikatan langsung dengan mikroorganisme tersebut tetapi akan berikatan dengan sel penyaji antigen yang telah mencerna organisme tersebut (penyajian kelas II) atau yang telah terinfeksi oleh organisme tersebut (penyajian kelas I). Ini memberi kesan walaupun sel T penting untuk respons imun terhadap antigen tertentu, peran mereka dalam mengenali antigen berbeda dari peran sel-sel yang menghadapi antigen pertama kali. Pemrosesan dan penyajian antigen merupakan mekanisme yang terdiri dari serangkaian peristiwa biokimia dan selular penting yang mengaktifkan sel T CD4+ dan CD8+ setelah sebuah sel penyaji

antigen atau sel aksesoris berikatan dengan antigen tertentu, menginternalisasinya, memrosesnya secara biokimia, dan kemudian menyajikannya ke sel T (Siti Boedina Kresno, 2013).

Antigen-antigen endogen seperti protein-protein virus sitosolik yang disintesis dalam sel yang terinfeksi diproses untuk dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I. Beberapa langkah yang terlibat dalam proses ini digambarkan Gambar 8.1.



Gambar 8.1: Jalur Pemrosesan Antigen (<https://microbiologynote.com>, 2014)

Protein sitosolik dihancurkan oleh kompleks peptidase yang dikenal sebagai proteasom. Peptida sitosol mendapatkan akses ke molekul MHC kelas I yang baru muncul dalam retikulum endoplasma kasar melalui sistem transporter peptida (transporter terkait dengan pemrosesan antigen; TAP). Gen-gen TAP juga disandi dalam MHC. Dalam lumen retikulum endoplasma, antigen peptida dengan panjang sekitar 8-11 residu membentuk kompleks dengan protein MHC kelas I yang baru muncul dan bekerja sama dengan β_2 -mikroglobulin untuk membentuk kompleks antigen peptida-MHC kelas I yang seluruhnya terlipat yang kemudian dibawa ke permukaan sel agar terlihat dan dikenali oleh sel-sel T sitotoksik CD8 (Geo F Brooks; Janet S. Butel; Stephen A. Morse, 2008).

Alur pengikatan molekul kelas I lebih sempit dibandingkan dengan molekul kelas II, sehingga peptida yang lebih pendek lebih sering ditemukan pada kelas I daripada molekul MHC kelas II. Meskipun molekul MHC kelas I dan II mengikuti mekanisme yang serupa di seluruh pemrosesan dan penyajian antigen, interaksi peptida dengan MHC kelas I dan kelas II terjadi pada lokasi yang berbeda di dalam sel. Sintesis di dalam RER retikulum endoplasma kasar diikuti, kemudian dipindahkan ke kompartemen Golgi dan molekul MHC kelas I dan II berpisah. Molekul MHC kelas I berinteraksi dengan peptida antigen; peptida yang memenuhi persyaratan untuk masuk dengan pas ke dalam alur ikatan akan berkombinasi dengan molekul-molekul MHC, dan kompleks MHC-peptida bergerak secara langsung ke permukaan sel untuk penyajian antigen (Kate Rittenhouse-Olson; Ernesto De Nardin, 2017).

Bab 9

Dasar Imunitas Mukosa

9.1 Sistem Imun Mukosa

Sistem imun tubuh merupakan mekanisme yang digunakan oleh tubuh untuk mempertahankan keutuhannya dari bahaya yang ditimbulkan akibat paparan dari berbagai patogen yang berada di lingkungan. Sistem imun tubuh terdiri dari sistem imun tubuh non-spesifik (natural/innate) dan spesifik (adaptive/acquired). Mekanisme imunitas non-spesifik merupakan komponen normal di dalam tubuh yang tidak memerlukan paparan atau induksi dari luar dan telah terbentuk sejak lahir. Mekanisme ini tidak menunjukkan spesivitas terhadap patogen tertentu. Sedangkan sistem imun spesifik adalah sistem imun tubuh yang memiliki kemampuan spesifik dalam mengenali benda atau bahan yang dianggap asing oleh tubuh. Sistem kekebalan tubuh merupakan suatu sistem organ yang terdistribusi di seluruh tubuh untuk memeberikan pertahanan terhadap tuan rumah terhadap patogen yang masuk. Sistem kekebalan dibedakan berdasarkan struktur anatominya. Hal ini dimaksudkan agar masing-masing bagian dapat merespon patogen di jaringan tertentu sesuai dengan anatominya. Kelenjar getah bening dan limpa merupakan organ dari sistem imun adaptif yang berfungsi untuk merespon antigen yang masuk ke jaringan dan menyebar di dalam darah (Janeway, 2001)

Mukosa juga merupakan organ imun adaptif yang sangat rentan terhadap infeksi. Mukosa merupakan penghalang fisik yang tipis yang permeabel dan

melapisi permukaan tubuh bagian dalam. Mukosa merupakan jaringan yang melapisi semua rongga tubuh dan mengelilingi organ internal. Jaringan ini terlibat dalam proses absorpsi dan sekresi. Jaringan mukosa terdapat di saluran pencernaan, saluran pernapasan, dan saluran reproduksi tubuh. Mukosa di dalam tubuh kita juga rentan terkena infeksi walaupun terletak di tubuh bagian dalam karena rentan terpapar mikroba maupun patogen penyebab penyakit dari luar tubuh karena aktivitas fisiologisnya dalam pertukaran gas (paru-paru), penyerapan makanan (usus), aktivitas sensorik (mata, hidung, mulut, dan tenggorokan), dan juga reproduksi (Rahim dan vagina) (Abbas & Lichtman, 2003).

Sistem imunitas mukosa juga sering disebut dengan (mucosal associated lymphoid tissue/MALT) merupakan bagian dari sistem imun spesifik. Sistem imunitas mukosa terdapat di saluran pencernaan (GALT), saluran pernapasan (BALT), saluran urogenital, dan kelenjar mammae. Sistem imun mukosa memiliki fungsi utama (1) melindungi jaringan mukosa dari invasi dan kolonisasi patogen berbahaya yang menembus masuk ke dalam tubuh, (2) melindungi tubuh dari absorpsi atau uptake antigen berupa protein asing yang berasal dari makanan yang masuk ke dalam saluran cerna, (3) melindungi berkembangnya respons imun yang berpotensi merugikan. Sistem imun mukosa secara fungsional terdiri dari dua komponen, yaitu jaringan limfoid mukosa yang terorganisir dan sistem imun mukosa yang tersebar (Maharyati & Pawati, 2010).

Sistem imun mukosa memiliki sifat yang khas berbeda dengan sistem imun lainnya di mana sistem imun mukosa dapat membedakan antigen yang bersifat patogen dan antigen yang tidak berbahaya. Untuk antigen yang berbahaya bagi tubuh sistem imun mukosa akan menghasilkan respon imun yang protektif dengan tujuan untuk melindungi tubuh sedangkan untuk antigen yang tidak berbahaya sistem imun mukosa akan bertindak dalam menekan imunitas (toleransi) agar tidak timbul respon imun. Hal ini dikarenakan mukosa akan berhubungan langsung dengan antigen yang berasal dari bakteri komensal dan antigen dari makanan dalam jumlah yang besar sehingga respon imun harus ditekan agar tidak menimbulkan respon terhadap antigen yang tidak berbahaya tersebut (Janeway, 2001).

Dalam menjalankan fungsinya sistem imun mukosa memiliki dua mekanisme pertahanan adaptif, yaitu antigen exclusion dan mekanisme supresif. Mekanisme antigen exclusion diperankan oleh sIgA dan sIgM yang berperan dalam menghambat perlekatan dan kolonisasi mikroorganisme sehingga

mencegah penetrasi dari antigen yang berbahaya. Mekanisme supresif atau sering juga disebut toleransi diaktifkan dengan tujuan untuk menghindari reaksi yang berlebihan terhadap kontak antigen yang tidak berbahaya pada permukaan mukosa. Antigen yang tidak berbahaya dicegah untuk berikatan dan menempel pada mukosa dengan bantuan IgA, barrier fisik, kimiawi, dan enzim dari mukosa. Untuk antigen yang berhasil masuk ke mukosa akan dieliminasi oleh sel-sel imun yang diaktifkan oleh sel imun regulator dengan tujuan untuk mencegah terjadinya respon imun yang berlebihan akibat paparan antigen yang sebenarnya tidak berbahaya tersebut (Shi et al., 2017).

Sistem imun sistemik berbeda dengan sistem imun mukosa. Sistem imun mukosa berhadapan dengan lingkungan eksternal tanpa penghalang dan bertugas menseleksi dengan spesifik antigen yang berpotensi merugikan dan tidak merugikan. Beberapa perbedaan respon imun sistemik dan mukosa adalah (1) sistem imun mukosa memiliki IgA yang merupakan immunoglobulin yang terikat dengan mukosa, (2) memiliki komponen sel T (T-Regulator) yang memiliki kemampuan mengatur dan juga sel yang bertindak (efektor), (3) memiliki sistem peredaran berorientasi pada mukosa yang pada awalnya dipusatkan di folikel mukosa yang kemudian bermigrasi ke jaringan limfoid yang tersebar dibawah epitel mukosa di seluruh tubuh (Maharyati & Pawati, 2010).

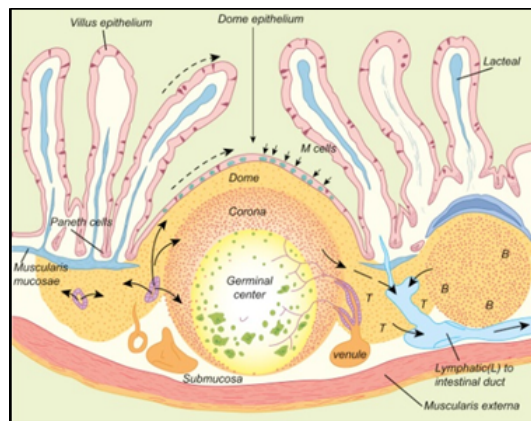
9.2 Struktur Sistem Imun Mukosa

Sistem imun mukosa secara anatomis dan fungsional dibagi menjadi 2 bagian penting yaitu jaringan induktif dan jaringan efektor.

9.2.1 Jaringan Induktif

Suatu daerah di dalam mukosa pencernaan (GALT) yang merupakan tempat untuk menginduksi respon imun adalah Peyer Patch. Peyer Patch terletak di usus halus, usus besar, usus buntu, dan rectum yang berfungsi sebagai tempat dimulainya respon imun adaptif dan humoral. Pada usus halus peyer patch memiliki struktur yang khas berbentuk kubah yang memanjang ke dalam lumen usus halus dengan bagian atas yang tersusun atas epitel khusus yang berhubungan langsung dengan folikel yang mengandung sel limfosit T yang sudah matur. Peyer patch memiliki lipatan mikro pada permukaannya

yang disebut dengan sel M. Sel M memiliki permukaan yang tebal dan tidak mensekresi secret atau lendir. Hal ini dimaksudkan karena sel M khusus diadaptasi untuk berinteraksi langsung dengan antigen berupa molekul dan partikel di dalam lumen usus. Sel M sering juga disebut sel mikrofold merupakan sel epitel khusus yang berfungsi untuk mengambil sampel antigen yang ditemukan di dalam epitel terkait folikel pada Peyer patch (Brandtzaeg, 2009).



Gambar 9.1: Sel M (Mikrofold cells) di dalam Usus Halus (Williams & Owen, 2015)

Pada mukosa saluran pernapasan atas (NALT) juga terdapat tempat induksi respon imun terkait mukosa. Jaringan mukosa pada NALT yang merupakan tempat induksi respon imun adalah adenoid dan tonsil yang berfungsi untuk melawan antigen berbahaya yang tertelan atau terhidup. Adenoid dan tonsil bertindak sama dengan peyer patch yang merupakan jaringan limfoid. Jaringan limfoid ini juga mengandung limfosit T dan limfosit B yang akan memberi jalan untuk menginduksi respon imun untuk menuju jaringan efektor yang letaknya jauh (Brandtzaeg, 2009).

9.2.2 Jaringan Efektor

Jaringan efektor pada mukosa adalah lamina propria di sepanjang saluran pencernaan, saluran pernapasan, saluran perkemihan, dan juga kelenjar (kelenjar saliva dan mammae) yang akan mensekresi sIgA. Perjalanan respon imun sebelum mencapai jaringan efektor adalah setelah adanya induksi respon imun maka sel spesifik limfosit B dan limfosit T akan meninggalkan daerah

induksi menuju jaringan limfatik eferen selanjutnya melalui duktus torasikus ditransport ke sirkulasi sistemik menuju ke jaringan efektor di mukosa, yaitu lamina propria (Brandtzaeg, 2009).

Respon imun mukosa memiliki ciri yang spesifik di mana jalur penyebaran dari limfosit B dan limfosit T akan menghasilkan penyebaran sIgA secara menyeluruh yang menghasilkan proteksi diseluruh permukaan mukosa. Misalnya, stimulasi pada daerah induksi di saluran pencernaan (GALT) akan memberikan proteksi secara keseluruhan juga pada mukosa nasofaring dan juga saluran urogenital. Begitu juga dengan sIgA yang terdapat di dalam ASI ibu. ASI yang diberikan kepada bayi melalui oral akan memberikan perlindungan pada saluran pencernaan dan pernapasan bayi (Akib et al., 2007).

9.3 Mekanisme Regulasi Sistem Imun Mukosa

Sistem imun mukosa memiliki mekanisme toleransi yang unik untuk menjaga dan memelihara kondisi yang tetap seimbang terhadap self-antigen dan juga mikroflora yang terdapat di dalam makanan dan di udara yang terhirup melalui sistem pernapasan. Terdapat beberapa mekanisme toleransi mukosa seperti induksi aktivasi sel anti-inflamasi, penekanan respon imun tubuh, dan yang paling penting adalah menginduksi aktifnya sel T-Regulator.

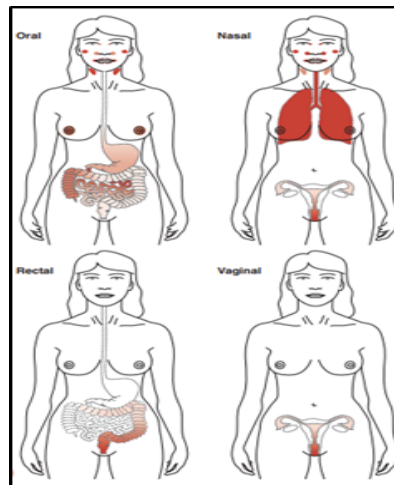
Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diketahui terdapat empat jenis sel T yang mengatur toleransi, yaitu Th 2 yang menghasilkan sitokin anti-inflamasi IL-4 dan IL-10 yang bertindak melawan sel efektor inflamasi, sel Tr1-1 yang memproduksi IL-10 sebagai sitokin anti-inflamasi, TGF- β yang dihasilkan sel T untuk menekan respon imun, dan yang paling penting adalah pengaktifan sel T-regulator. Sel T-reg berfungsi untuk menekan proliferasi dari sel-sel efektor akibat respon imun karena kontak dengan self-antigen.

Perlindungan mukosa dari autodigestif dan alergi sebenarnya juga melibatkan beberapa lapisan regulasi. Selain sistem imun adaptif yang berperan dalam toleransi mukosa, sel imun perifer, yaitu sel dendritik juga berperan sangat penting dalam toleransi mukosa. Sel dendritik yang bertindak sebagai *Antigen Presenting Cell* (APC) berfungsi dalam mengatur aktivasi, ekspansi, dan juga kelangsungan hidup dari sel-sel efektor. Sel dendritik hidup di Peyer Patch,

kelenjar getah bening mesentrika, dan vili usus halus. Sel ini juga memiliki sifat dan rangsangan yang berbeda-beda bergantung lokasi jaringan tempat berada, garis keturunan, dan sifat rangsangan pematangan sel. Hal ini bertujuan untuk menentukan karakteristik dari respon imun selanjutnya. Maksudnya disini adalah apakah sel ini akan menginduksi respon imun terhadap antigen yang berbahaya atau menginduksi adanya toleransi terhadap antigen yang tidak berbahaya (Holmgren & Czerkinsky, 2005).

9.4 Immunoglobulin A (Secretory IgA) Pada Sistem Imun Mukosa

Permukaan mukosa tubuh berfungsi memberikan penghalang fisik terhadap patogen asing yang masuk ke dalam tubuh dan juga mengaktifkan mekanisme toleransi terhadap mikrobiota dan antigen makanan yang tidak berbahaya bagi tubuh. Perlindungan yang diberikan ini termasuk ke dalam sistem kekebalan mukosa (MALT). Sistem kekebalan mukosa (MALT) terdiri dari lapisan epitel berlendir disertai dengan jaringan limfoid dan sel imun pada lapisan lamina propria.



Gambar 9.2: Letak sIgA diberbagai jaringan Mukosa Tubuh (Holmgren & Czerkinsky, 2005)

Imunoglobulin A merupakan isotope dari *antibody* yang terdapat pada mukosa tubuh di saluran pencernaan, pernapasan, saluran reproduksi, air mata, air liur, dan di dalam ASI ibu. Imunoglobulin A di dalam darah memiliki struktur monomer sedangkan imunoglobulin A yang terdapat pada mukosa memiliki struktur polimer dengan rantai J sering juga disebut sebagai secretory IgA (sIgA). Struktur dari sIgA adalah terdiri dari dua monomer IgA dengan rantai J sebagai penghubung. Sistem imun mukosa dapat mempertahankan keseimbangan terhadap mikrobiota dan patogen karena adanya kontribusi dari sIgA. Colostrum di dalam ASI ibu mengandung sIgA yang merupakan komponen imunoglobulin utama yang berfungsi memberikan perlindungan besar terhadap sistem kekebalan ibu dan anak (Li et al., 2020).

9.5 Induksi Sekresi IgA

Sistem imunitas mukosa pada prinsipnya dibagi menjadi dua bagian, yaitu daerah induksi dan daerah efektor. Daerah induksi untuk efektor sIgA adalah di jaringan limfoid terkait usus (GALT) yang termasuk Peyer Patch, folikel limfoid terisolasi, dan kelenjar limfa mesentrika, jaringan limfoid terkait nasofaring (NALT), dan jaringan limfoid terkait bronkus (BALT). Daerah efektor pada GALT akan mengandung 90% sIgA dari seluruh tubuh atau sekitar 3 g sIgA akan dikeluarkan ke lumen usus manusia setiap harinya.

Induksi dari sIgA dipengaruhi oleh beberapa mekanisme seperti presentasi antigen oleh sel dendritik yang terdapat di daerah sub epitel peyer patch tepatnya disisi bawah dari sel M. Antigen akan ditangkap oleh sel dendritik atau melalui transitosi oleh sel M. Selanjutnya antigen yang berhasil masuk ke dalam jaringan mukosa akan mempresentasikan antigen langsung ke sel T dan B yang terdapat di lamina propria dan akan terjadi rekombinasi IgA oleh sel limfosit B yang pada akhirnya sIgA akan di sekresikan ke permukaan mukosa. Selain itu, mekanisme dari sel T-dependent dan sel T-independent juga akan memicu induksi dari sIgA. Mekanisme sel T-independent dalam memproduksi sIgA dimulai dari interaksi antara reseptor CD40 pada permukaan sel limfosit B dengan ligannya, yaitu CD40L yang berasal dari sel T. Proses ini dikenal dengan antigen switching yang akan menghasilkan dan memproduksi IgA yang spesifik dan berafinitas tinggi untuk menetralkan patogen berbahaya. Selanjutnya untuk mekanisme sel T-Independent untuk memproduksi IgA spesifik dan reaktif melalui sel imun bawaan dengan

bantuan factor BAFF (B-cell activating factor) dan APRIL (ligan yang menginduksi proliferasi) yang bertanggung jawab untuk merangsang sel B untuk menghasilkan IgA atau IgG pada manusia (Li et al., 2020).

9.6 Fungsi sIgA

Immunoglobulin A (sIgA) lebih banyak diproduksi daripada semua kelas immunoglobulin lainnya yang menghabiskan sejumlah besar energi dari sistem kekebalan tubuh manusia. Jumlah serum IgA adalah sekitar 2-3 mg/mL dan merupakan immunoglobulin paling banyak setelah IgG dalam sekresi eksternal pada permukaan mukosa. Dalam tubuh manusia per hari diproduksi rata-rata 60 mg IgA per kilogram berat badan yang sebagian besar terlokalisasi pada permukaan mukosa. Immunoglobulin A banyak terdapat di permukaan mukosa dikarenakan permukaan mukosa orang dewasa memiliki luas sekitar 400 m² yang merupakan tempat utama kerentanan terpapar oleh lingkungan yang mengandung antigen dan memerankan peranan penting dalam perlingkungannya terhadap serangan dari patogen (Sousa-Pereira & Woof, 2019).

Secretory IgA (sIgA) berfungsi sebagai garis pertahanan terdepan dalam melindungi epitel usus dari toksin enteric dan berbagai mikroorganisme patogen. Kemampuan sIgA dalam mengenali epitope antigenic protein pada permukaan virus, bakteri, dan patogen dikenal dengan eksklusi imun. Immunoglobulin A (sIgA) memicu penghancuran antigen dan mikroorganisme dari lumen usus dengan cara menghalangi perlekatan patogen dengan reseptor pada sel epitel mukosa, menangkap patogen dengan lendir yang disekresi oleh mukosa, dan memfasilitasi penghancuran dengan adanya mukosiliar dan gerakan peristaltik. Immunoglobulin A (sIgA) telah diidentifikasi secara langsung dapat menurunkan factor virulensi bakteri, memengaruhi komposisi mikrobiota usus dengan mekanisme bergantung Fab dan tidak bergantung Fab, mempromosikan retrotransport antigen melintasi epitel usus menuju sel dendritic di dalam jaringan limfoid terkad usus (Mantis et al., 2011).

9.7 Mekanisme sIgA Menetralisir Antigen Pada Permukaan Mukosa

Terdapat berbagai mekanisme pertahanan tubuh yang termasuk sistem kekebalan mukosa yang diperankan oleh sIgA dalam menetralisir antigen yang terdapat pada permukaan mukosa.

9.7.1 Memblokir Perlekatan Antigen Ke Sel Epitel Mukosa

Secretory IgA (sIgA) bertugas memberikan pertahanan paling depan agar racun dan patogen tidak melekat pada permukaan mukosa dengan cara memblokir racun dan patogen tersebut sebelum melekat pada mukosa. Salah satu contohnya adalah toksin yang dihasilkan oleh bakteri *Vibrio cholerae* yang mengakibatkan diare parah. Toksin ini dapat ditangkap dan dinetralkan oleh sIgA. Hal ini menunjukkan bahwa sIgA sangat penting dalam melindungi epitel usus dari paparan toksin yang dihasilkan oleh patogen luminal. Disamping itu, sIgA telah terbukti mampu memblokir patogen dengan cara mengenali domain reseptor permukaan patogen dan mengikatnya sehingga perlekatannya dengan permukaan mukosa dapat dicegah (Mantis et al., 2011).

9.7.2 Eksklusi Imun: Aglutinasi, Jebakan, Pembersihan

Aglutinasi adalah pembentukan gumpalan mikroskopik dari antigen baik bakteri maupun virus sebagai hasil reaksi dari antigen-antibodi. Protein yang berasal dari antigen baik bakteri dan virus akan dikenali oleh sIgA yang selanjutnya akan ditangkap oleh sIgA dan terjadi reaksi silang antigen-antibodi secara spesifik membentuk gumpalan. Mekanisme aglutinasi ini akan mencegah antigen melekat pada permukaan mukosa. Selain itu, ada mekanisme lainnya, yaitu menangkap antigen dengan lendir yang dihasilkan mukosa, namun mekanisme ini masih membutuhkan bantuan mekanisme lainnya karena antigen yang terperangkap di lendir hanya akan dikurangi atau memblokir perlekatannya tidak mengeliminasinya. Contohnya pada rotavirus, lendir yang dihasilkan oleh mukosa usus tidak cukup untuk memblokir infeksi dari virus ini sehingga membutuhkan mekanisme lainnya seperti aglutinasi dan peristaltic untuk mengeluarkan antigen (Mantis et al., 2011).

9.7.3 Efek Langsung sIgA pada Virulensi Bakteri

Imunoglobulin A (sIgA) telah diketahui memiliki efek secara langsung terhadap virulensi bakteri seperti pada bakteri *Vibrio cholerae*, IgA secara langsung melawan antigen O dari bakteri tersebut. Pengikatan IgA ke antigen O (IgAC5) mengakibatkan terjadinya penekanan pada aktivitas sistem sekresi tipe 3 pada bakteri tersebut. Di mana aktivitas sistem sekresi tipe 3 tersebut sangat penting bagi bakteri untuk masuk ke epitel usus. Efek penekanan terhadap IgAC5 pada aktivitas sekresi tipe 3 akan memberikan penurunan potensial membran pada bakteri dan ATP intraseluler sehingga efek virulensi dari bakteri tersebut dapat ditekan dan bakteri tidak dapat invasi ke permukaan mukosa (Mantis et al., 2011).

9.8 sIgA dan vaksinasi

Dasar vaksinasi mukosa adalah adanya hubungan antara daerah induksi dan efektor pada imunitas mukosa dengan melibatkan sIgA. Vaksinasi yang diberikan melalui mukosa memiliki alasan khusus karena infeksi masuk melalui permukaan mukosa. Vaksinasi mukosa diharapkan akan memberikan perlindungan dengan cara mencegah penempelan dan kolonisasi patogen pada permukaan mukosa, mencegah toksin melekat pada permukaan epitel mukosa, dan mencegah penetrasi dan kolonisasi patogen pada epitel mukosa. Adanya imunitas mukosa merupakan dasar perkembangan vaksin per-oral. Di mana vaksin yang diberikan per-oral dapat memberikan proteksi pada seluruh permukaan mukosa dan kelenjar. Namun, hingga saat ini masih ada beberapa kesulitan dalam mengembangkan vaksin mukosa yang menginduksi jumlah antibodi sIgA yang cukup memadai. Beberapa sifat yang memengaruhi keberhasilan dari vaksinasi mukosa, yaitu vaksin harus dapat terlindungi dari eliminasi fisik dan enzim pencernaan, target masuk vaksin adalah pada membran mukosa atau sel M, vaksin harus dapat melawan infeksi, menstimulasi secara tepat imunitas bawaan yang akan mengaktifkan sistem imun adaptif. Keberhasilan dari suatu vaksin juga dipengaruhi oleh sistem penghantaran antigen pada vaksin atau adjuvant (bahan yang ditambahkan ke dalam vaksin dengan tujuan meningkatkan imunogenitas) yang baik (Maharyati & Pawati, 2010).

Bab 10

Imuno Hematologi

10.1 Pendahuluan

Imunologi merupakan salah satu cabang ilmu Kesehatan yang mempelajari tentang konsep dan klinis manusia yang berhubungan dengan teknik dan terapi transfusi modern. Upaya penyelamatan manusia telah dikembangkan dan dicatat selama beberapa abad. Era dimulainya penggambaran sirkulasi darah benar-benar dimulai pada Tahun 1665 seorang fisiologis Inggris Richard Lower, berhasil melakukan Transfusi darah melalui percobaan hewan peliharaannya. Pada Tahun 1667 Jean Baptiste Denys, mentransfusikan darah melalui arteri karotis seekor domba ke dalam pembuluh darah seorang pemuda pada percobaan pertama berhasil namun, setelah transfusi ketiga dilakukan dengan darah domba, pria itu mengalami reaksi dan meninggal. Denys juga melakukan percobaan beberapa kali dengan beberapa darah hewan namun tidak berhasil. Dapat disimpulkan bahwa tidak mungkin dapat mentransfusi darah dari satu spesies ke spesies lain (Birhaneselassie, 2004).

Tahun 1667-1818 ketika James Blundell dari Inggris berhasil mentransfusi darah manusia ke Wanita yang mengalami pendaran pada saat melahirkan. transfusi darah terus menghasilkan result yang tidak dapat diprediksi sampai Carl Landsteiner menemukan golongan darah ABO pada Tahun 1900 yang memperkenalkan era imunologis transfusi darah menjadi jelas bahwa ketidakcocokan transfusi disebabkan oleh faktor-faktor tertentu pada sel darah

merah yang dikenal sebagai antigen. Oleh karena itu ilmu imunohematologi terus dikembangkan sampai saat ini (Birhaneselassie, 2004).

10.2 Dasar-dasar Imunohematologi

10.2.1 Batasan Sistem Imunitas Tubuh

Sistem kekebalan mencakup seluruh proses yang dimanfaatkan tubuh untuk melindungi seluruh tubuh sebagai penjaga akan potensi ancaman lingkungan. Beraneka ragam mencakup organik dan anorganik, baik yang hidup maupun yang mati berasal dari hewan, tumbuhan, jamur, bakteri, virus, parasit dan debu dalam polusi. Zat tersebut masuk ke dalam tubuh dan menyebabkan berbagai penyakit bahkan kerusakan jaringan. Selain itu, sel-sel tubuh bisa menua seiring bertumbuhnya usia yang memengaruhi sel dan bermutasi menjadi ganas sehingga harus disingkirkan (Naim et al., 2014).

Kesanggupan tubuh untuk mengeliminasi antigen yang masuk ke dalam tubuh bergantung kesanggupan sistem kekebalan tubuh untuk mengenali unsur asing atau antigen pada permukaan antigen tersebut dan melaksanakan proses yang benar untuk mengeliminasi antigen tersebut. Kesanggupan ini dimiliki oleh anggota sistem kekebalan tubuh yang ada pada jaringan limforetikuler di semua bagian anggota tubuh, antara lain sumsum tulang, kelenjar getah bening, timus, sistem pernapasan, saluran pencernaan, dan organ lainnya. Sel-sel yang ada dalam folikel ini bermula dari sel sentral sumsum tulang yang berpisah menjadi beraneka ragam sel dan bersirkulasi dalam tubuh melalui darah, sistem limfatik, serta organ limfoid yang terdiri dari timus dan organ limfoid primer, sekunder yang menandakan jawaban terhadap suatu rangsangan searah dengan sifat dan manfaatnya (Nurfajri Mentari & Zahrah, 2022).

10.2.2 Pembagian Sistem Imun

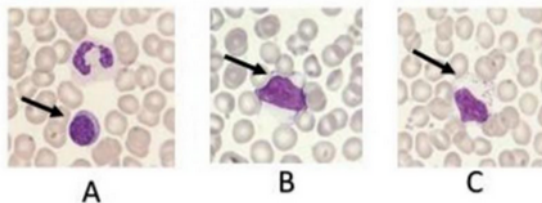
Terdiri dari dua sistem imun yaitu imun spesifik dan nonspesifik yang bekerja sama dan tidak terpisahkan yang berasal dari sel leukosit (Darah et al., 2022.).

1. Sistem imun spesifik, butuh beberapa waktu untuk mengenali antigen sebelum dapat bereaksi terhadap ketahanan tubuh manusia. Respon terhadap sel disebut dengan fagositosis dengan cara membunuh sel

yang sudah dikenal sebelumnya. Sistem imun spesifik berasal dari sel-sel limfosit T dan limfosit B. (Darah et al., 2022.)

a. Gambaran sel limfosit

Limfosit Jumlahnya meningkat pada orang dengan infeksi akut. Ukuran limfosit kecil 7-18 μm dan untuk limfosit besar 9-12 μm , kromatin kasar, rasio nukleus terhadap sitoplasma sangat tinggi, oleh karena itu sitoplasma sulit terlihat. Basofilik, bening, besar, inti agak bulat, tetapi ada juga yang melengkung. (Oleh et al., 2018.)



Gambar 10.1: Gambaran Sel Limfosit (Bain, 2017)

- b. System imun spesifik humoral (Limfosit B), membentuk antibody yang berguna sebagai perlindungan akan infeksi ekstravaskuler virus dan bakteri. (Darah et al., 2022.)
- c. System imun spesifik seluler (Limfosit T), sebagai perlindungan akan bakteri yang tumbuh intraseluler, virus, jamur, parasite dan keganasan. (Darah et al., 2022.)
2. Sistem imun non spesifik, system ini berperan sejak awal yang membentuk perlindungan tubuh awal dalam melawan serangan beberapa mikroba, serta menyampaikan jawaban langsung atas antigen. Sel-selnya berasal dari sel makrofag, sel NK (Natural Killer) dan sel mediator. (Darah et al., 2022.)

10.2.3 Alur Silang Sel Limfosit

Sel limfosit berdeferensiasi dan menjadi sempurna dalam sel limfoid primer yang seterusnya masuk dalam peredaran darah. Limfosit B akan dihasilkan dan menjadi sempurna pada sumsum tulang sebelum masuk di dalam darah

dan organ limfosit sekunder. Pencetus limfosit T melewati sumsum tulang menjadi sempurna dalam timus sebelum pindah keorgan limfoid sekunder (Birhaneselassie, 2004).

Limfoid yang telah tersedia dalam sel limfoid sekunder akan bergerak ke limfoid lain di mana pendistribusian ini secara berkesinambungan. Manfaat dari pendistribusian ini kembali adalah selama terjadinya infeksi alamiah, akan banyak limfosit yang berpapasan dengan antigen dari mikroorganisme, Manfaat lain ialah kalau ada organ yang terdefisit karna infeksi, radiasi atau trauma, limfosit yang beredar dalam sirkulasi akan dikerahkan menuju sumber defisit tersebut.

Keadaan umum, lintas limfosit akan berkesinambungan secara aktif melewati kelenjar limfe, tetapi bila ada antigen menembus arus limfosit dalam kelenjar limfe akan berhenti sementara. Sel yang spesifik terhadap antigen akan ditahan untuk menghadapi antigen tersebut dan hal ini akan menimbulkan kelenjar bengkak yang sering terjadi infeksi. (Birhaneselassie, 2004)

10.2.4 Sitokin dan Interleukin

Pada reaksi imunologi banyak substansi hormon yang bekerja sama serupa hormon yang dilepaskan oleh sel leukosit lainnya, yang berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur respon imunologi sistemik terhadap rangsangan luar. Substansi tersebut secara umum dapat dikenal dengan sitokin, yang kemudian pada Tahun 1979 nama sitokin disepakati dengan interleukin (IL) yang berarti adanya komunikasi antar sel leukosit. (Darah et al., 2022.)

Sitokin dihasilkan dan berfungsi sebagai perantara pada pertahanan tubuh non spesifik yang terdapat pada IFN (Interferon), TNF (Tumor Neurotic Factor) dan IL-1 dan yang lain berkerja dalam imunitas spesifik. Pada puncaknya sitokin berfungsi sebagai pengontrol mobilisasi, ploriferasi dan diferensiasi sel. Penghasilan sel system imun diatur oleh sitokin yang juga mengatur hemopoiesis yang secara kolektif disebut dengan colony stimulating factor (CSF) sitokin pada CSF bekerja sebagai pembawa pesan kimia atau penghubung dalam hubungan interseluler yang sangat jelas (Darah et al., 2022.)

Sitokin mengendalikan homeostasis dalam tubuh dan Bersama-sama mengatur sel-sel kekebalan. Rotasi pengenalan sitokin melibatkan banyak pos pemeriksaan untuk peradangan. Sitokin proinflamasi terlibat dalam pertahanan dan proses imunitas atas kemampuan infeksi atau kerusakan. Gangguan

penghasilan sitokin dapat mengakibatkan bermacam penyakit imunopatologis, termasuk penyakit autoinflamasi dan autoimun, dan dalam beberapa kasus kanker. (Darah et al., 2022.)

Di bidang dermatologi, semua penyakit kulit, terlepas dari apakah disebabkan oleh sistem kekebalan sendiri atau oleh infeksi, terkait dengan sitokin. Oleh sebab itu, tidak mengherankan bahwa selama 25 tahun terakhir sitokin sudah memerankan bagian pokok dari kesuksesan pengembangan teknik diagnostik, terapeutik, dan prognostik untuk pasien. Regulasi sitokin dianggap sebagai target terapi potensial pada berbagai penyakit kulit. Regulasi sitokin dapat dicapai dengan membatasi hasilnya, menghindari pengikatan antara sitokin dan reseptor sel target, atau mengganggu jalur pensinyalan yang ditimbulkannya. Berbagai langkah yang dapat diambil untuk mengatur sitokin ini dikembangkan tak terbatas untuk kemampuan terapeutiknya, termasuk pengobatan bermacam kelainan yang kita hadapi. Oleh sebab itu, sangat berguna bagi dokter dan tenaga kesehatan untuk mengenali sitokin dan perannya. (Darah et al., 2022.)

10.3 Perkembangan Imunohematologi

10.3.1 Konsep Baru Sistem Imun

Sebelum menjadi konsep baru adanya fakta-fakta yang menunjang hipotesis yang menjelaskan tentang system kekebalan tidak hanya berguna sebagai pertahanan tubuh tetapi system kekebalan juga sebagai pengawas susunan saraf pusat yang berfungsi sama dengan system persyarafan untuk menjaga homeostasis. Kurang lebih 100 Tahun lalu ilmuan fisiologi dari Perancis Claude Bernard mengamati hipotesis tersebut, selanjutnya ilmuan Amerika Walter B Cannon Tahun 1939 mendefinisikan homeostasis sebagai proses fisiologi dalam tubuh yang disambungkan oleh system saraf pusat untuk mengatur mobilisasi dari struktur cairan, perkembangan dan penyempurnaan jaringan, penggunaan energi dan melindungi supaya suhu tubuh stabil dan sering disebut dengan cybernetics. (Oleh et al., 2018.)

10.3.2 Regulasi Sistem Imun dan Neuendokrin

Susunan saraf pusat berpengaruh atas fungsi system imun langsung dan tidak langsung melalui system endokrin atau hormon di antaranya: (Oleh et al., 2018.)

1. Intervasi jaringan limfoid

Timus, limpa dan kelenjar limfe menerima inervasi simpatetik non adrenergic yaitu mengontrol aliran darah melalui jaringan limfoid, yang spontan akan memengaruhi arus lintas limfosit (system imun spesifik) (Oleh et al., 2018.)

2. Pituitrin/aksis Adrenal

Pengelepasan hormon adrenakortikotropik (ACTH) dapat dipengaruhi oleh stress yang terdapat pada pituitrin yang akan membebaskan glukokortikoid yang bekerja immunosupresif. Limfosit ini menghasilkan steroid sebagai respon terhadap cortocotrophin releasing faktor, dan medulla adrenal melepaskan katekolamin yang dapat merubah paparan perpindahan leukosit dan respon limfosit. (Oleh et al., 2018.)

3. Endokrin

Limfosit mempunyai reseptor akan banyak hormon seperti insulin, tiroksin, growth hormon dan somastostanin. Hormon-hormon tersebut dilepaskan selama stress memodifikasi fungsi sel T dan sel B yang kompleks yang tergantung dari kadar mediator. (Oleh et al., 2018.)

10.3.3 Interaksi antara Sistem Imun dan Neuroendokrin Berlangsung 2 Arah

Hormon dan neurotransmitter adalah molekul pembawa pesan yang mencapai sistem kekebalan sistem neuroendokrin sebagai respons terhadap perubahan lingkungan, seperti stres. Di sisi lain, sistem sitokin bertindak mirip dengan sistem kekebalan terhadap sistem neuroendokrin ketika mikroorganisme ditantang dengan antigen, seperti pada tikus C 57, jenis yang resisten terhadap infeksi protozoa utama *Leishmania*. sistem kekebalan spesifik sel diperlukan untuk pelepasan sitokin dalam bentuk interleukin-2 dan interferon-gamma dari

limfosit-T, dan tikus ini telah terbukti menjadi tipe dengan respons rendah terhadap hormon kortikosteroid dan sebaliknya BALB. Tikus sangat sensitif terhadap infeksi parasit ini karena tikus ini terbukti memiliki respon yang tinggi terhadap hormon kortikosteroid ini, yang justru menyebabkan sistem imun seluler tertekan, sehingga tidak dihasilkan zat sitokin (Oleh et al., 2018.).

10.4 Immunoglobulin

Imunoglobulin (Ig) atau antibodi adalah glikoprotein yang dihasilkan oleh sel plasma. Imunogen spesifik, seperti protein bakteri, mengarahkan sel B untuk memisahkan menghasilkan sel plasma. Sel plasma adalah sel penghasil protein yang akan terlibat dalam respons imun humoral terhadap bakteri, virus, jamur, parasit, antigen seluler, bahan kimia, dan agen sintetis. Imunoglobulin merupakan sekitar 20% dari protein dalam plasma (Angel A., 2023).

Imunogen atau antigen bereaksi dengan reseptor sel-B (BCR) pada permukaan limfosit-B, menghasilkan lambang yang mengarahkan mobilisasi komponen transkripsi untuk menstimulasi sintesis antibodi yang spesifik untuk imunogen yang merangsang sel-B. Kemudian, sel B klonal menghasilkan imunoglobulin (spesifitas). Sistem kekebalan mengenali antigen yang menimbulkan proses sebelumnya (memori) karena perubahan sel B memori. sel B menengah dan tidak berdiferensiasi yang dapat dengan cepat berubah menjadi sel plasma. Antibodi dalam aliran darah mengenali antigen dalam cairan jaringan dan serum. (Angel A., 2023).

10.4.1 Struktur dan Fungsi Immunoglobulin Dasar

Antibodi atau imunoglobulin menyimpan dua rantai ringan dan dua rantai berat dalam susunan struktur ringan-berat-berat-ringan. Rantai berat berbeda di antara kelas. Mereka memiliki satu wilayah Fc yang memediasi fungsi biologis (misalnya, kapasitas pengikatan pada reseptor seluler) dan wilayah Fab yang mengandung tempat pengikatan antigen. Rantai dilipat menjadi wilayah yang disebut domain. Ada 4 atau 5 domain dalam rantai berat, tergantung kelasnya, dan dua domain dalam rantai ringan. Daerah hipervariabel (HRR) berisi situs pengikatan antigen. Ada tiga HRR di domain V dari setiap rantai ringan dan berat. Lipatan ini menjadi daerah yang menghasilkan dua tempat pengikatan

antigen di ujung setiap monomer. Semua antibodi memperlihatkan satu atau lebih fungsi (bifungsional), termasuk aktivasi sistem komplemen,

Berikut ini adalah lima jenis imunoglobulin pada manusia: (Angel A., 2023)

1. IgM

IgM memiliki molekul relatif 970 Kd dan konsentrasi serum rata-rata 1,5 mg/ml. Ini terutama diproduksi dalam respon imun primer terhadap agen infeksius atau antigen. Ini adalah pentamer dan mengaktifkan jalur klasik dari sistem komplemen. IgM dianggap sebagai aglutinin kuat (misalnya, isoagglutinin anti-A dan anti-B yang masing-masing terkandung pada darah tipe B dan tipe A), dan monomer IgM digunakan sebagai reseptor sel B (BCR). (Angel A., 2023)

2. IgG

IgG memiliki molekul relatif 146 Kd dan konsentrasi serum 9,0 mg/mL. IgG dikatakan divalen, yaitu memiliki dua tempat pengikatan antigen identik yang berasal dari 2 rantai L dan 2 rantai H yang disambungkan oleh rangkaian disulfida. IgG disintesis sebagian besar dalam respon imun sekunder terhadap patogen. IgG dapat mengaktifkan jalur klasik sistem komplemen, dan juga sangat protektif. Empat subkelas IgG termasuk IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4. IgG1 adalah sekitar 65% dari total IgG. IgG2 membentuk pertahanan inang yang penting terhadap bakteri yang dienkapsulasi. IgG merupakan imunoglobulin yang melintasi plasenta disebabkan bagian Fc-nya berhubungan dengan reseptor di plasenta, melindungi neonatus dari penyakit menular. IgG dengan demikian merupakan antibodi paling banyak yang ada pada bayi baru lahir. (Angel A., 2023)

3. IgA

IgA muncul dalam 2 struktur molekul yang berbeda: monomer (serum) dan struktur dimer (sekretori). IgA serum memiliki molekul relatif 160 Kd dan konsentrasi serum 3 mg/mL. Secretory IgA (sIgA) memiliki b molekul relatif 385 Kd dan konsentrasi serum rata-rata 0,05 mg/mL. IgA adalah antibodi utama dalam sekresi yang

ditemukan dalam air liur, air mata, kolostrum, usus, saluran kelamin, dan sekresi pernapasan. Tampaknya di membran mukosa sebagai dimer (dengan rantai J saat disekresikan) dan melindungi permukaan epitel sistem pencernaan, pernapasan, dan genitourinari. IgA memiliki komponen sekretori yang mencegah pencernaan enzimatiknya. Ini mengaktifkan jalur alternatif aktivasi sistem komplemen. (Angel A., 2023)

4. IgE

IgE adalah monomer. Ini memiliki molekul relatif 188 Kd dan konsentrasi serum 0,00005 mg/mL. Ini melindungi terhadap parasit dan berhubungan dengan reseptor afinitas tinggi pada sel mast dan basofil, menyebabkan reaksi alergi. IgE dianggap sebagai pertahanan inang yang paling penting terhadap infeksi parasit yang berbeda, termasuk *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis*, *Ascaris lumbricoides*, dan cacing tambang (Angel A., 2023)

5. IgD

IgD adalah monomer dengan molekul relatif 184 Kd. IgD hadir dalam jumlah yang sedikit dalam serum (0,03 mg/mL) dan memiliki fungsi yang tidak diketahui melawan patogen. Itu dianggap sebagai BCR. IgD mungkin memainkan peran penting dalam diferensiasi limfosit yang dipicu antigen. (Angel A., 2023)

10.4.2 Glikoprotein dan Fungsinya

Glikoprotein merupakan unsur yang memiliki kandungan sebagian protein dan karbohidrat. Glikoprotein biasanya dalam biologi membuat beraneka ragam manfaat sebagai bagian sistem sel, enzim, hormon. Karbohidrat sendiri adalah unsur dalam kimia organik dan biologi karbohidrat yang memiliki kandungan banyak unsur, tapi semua mengandung karbon, hidrogen, atom dan oksigen serta protein. Karbohidrat berasal dari golongan yang berbeda disebut dengan asam Amino. Membran sel mengandung protein yang bebas mengapung di dalam atau di dekat membran. Mereka mungkin bergerak dan terlibat dengan lingkungan sel. Dalam sains, awalan "gliko" adalah singkatan dari "gula". Setiap molekul protein dengan karbohidrat yang melekat dikenal sebagai glikoprotein. Rantai samping polipeptida protein secara kovalen bergabung

dengan karbohidrat, rantai oligosakarida (glikan). Entah proses tersebut terjadi selama translasi protein, atau terjadi pasca-translasi melalui glikosilasi.

Gliko konjugat terbentuk ketika karbohidrat dihubungkan dengan protein dan lipid. Mereka ada dalam tiga bentuk: glikoprotein, glikolipid dan proteoglikan. Glikoprotein terbentuk ketika komponen protein mendominasi dalam kombinasi karbohidrat dan protein. Ini disebut sebagai proteoglikan jika ikatannya terdiri lebih banyak karbohidrat daripada protein. Glikolipid terbentuk ketika karbohidrat bergabung dengan lipid. (Birhaneselassie, 2004)

Karbohidrat melekat di bagian nitrogen (N) dari gugus amino (-NH₂) dan gugus R asam amino asparagin dalam glikoprotein terkait-N. Rantai samping amida asparagin sering berfungsi sebagai gugus R. Proses ikatan dikenal sebagai N-glikosilasi. Membran retikulum endoplasma (ER) menyediakan gula untuk glikoprotein terkait-N, yang kemudian ditransfer ke kompleks Golgi untuk diproses. Molekul hidroksilislin atau hidroksiprolin juga dapat membentuk koneksi dengan karbohidrat terkait-O. Tindakan ini dikenal sebagai O-glikosilasi. Di kompleks Golgi, gula terikat pada glikoprotein terkait-O (Byjus, 2011).

Hampir semua proses seluler melibatkan glikoprotein. Mereka memainkan berbagai peran dalam tubuh kita, termasuk yang terkait dengan sistem kekebalan kita, perlindungan fisik, komunikasi sel-ke-sel, dan sistem reproduksi (Byjus, 2011).

1. Glikoprotein hadir pada lipid bilayer membran sel. Mereka dapat beroperasi di lingkungan berair karena karakter hidrofiliknya, yang berperan dalam ikatan kimia dan pengenalan sel-sel.
2. Glikoprotein permukaan organ sangat berguna untuk protein penghubung silang (seperti kolagen) dan sel untuk memperkuat dan menstabilkan membran.
3. Tumbuhan dapat melawan gravitasi karena glikoprotein ditemukan di selnya.
4. Sel darah putih menjaga arteri darah saat mereka mencari calon penyerbu. Mereka menggunakan glikoprotein tipe lektin untuk menempel pada lapisan pembuluh darah.
5. Glikoprotein ada pada otak, di mana glikoprotein akan berkolaborasi dengan sinaptosom dan akson.

6. Glikoprotein trombin, protrombin, dan fibrinogen diperlukan untuk pembekuan darah.
7. Sel darah merah juga bergantung pada glikoprotein untuk fungsinya. Sel darah merah dengan golongan darah A memiliki antigen A atau glikoprotein A. Akibatnya, tubuh mengetahui bahwa darah adalah bagian dari diri sendiri dan diperintahkan untuk tidak melawannya.
8. Karena kemampuannya untuk memfasilitasi perlekatan sel sperma ke sel telur, glikoprotein sangat penting untuk reproduksi.
9. Glikoprotein yang disebut musin ada pada lendir di mana glikoprotein menjaga permukaan epitel halus di saluran pencernaan, reproduksi, kemih, dan pernapasan.
10. Glikoprotein mendukung respon imunologi. Antigen spesifik yang dapat diikat oleh antibodi (atau glikoprotein) bergantung pada karbohidrat yang dikandungnya. Glikoprotein permukaan pada sel B dan T juga mengikat antigen.
11. Glikoprotein juga menjaga kesehatan kulit kita. Sel epitel yang membentuk kulit memiliki glikoprotein di permukaannya—ini membantu mengikat sel kulit di tubuh kita, menciptakan penghalang yang kuat untuk melindunginya.
12. Glikoprotein lain yang membantu stabilitas kulit manusia adalah cadherin. (Byjus, 2011)

Daftar Pustaka

- Abbas, A. dkk (2007). Cellular and Molecular Immunology. 6 ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders.
- Abbas, A. k, Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2022) Cellular and Molecular Immunology. Elsevier.
- Abbas, A.K, & Lichtman,A.H. (2003). General Properties of Immune Responses. In: Cellular and Molecular Immunology (5th Ed). Philadelphia: WB Saunders Co, hal. 3-39.
- Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. (2004) Basic immunology: functions and disorders of the immune system. II. Philadelphia: Elsevier Inc.
- Abbas, A.K.,Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2016). Basic Immunology: Function and Disorders of the Immune System. Amsterdam: Elsevier.
- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2020) Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, Sixth Edition. ISBN: 978-, Elsevier.
- Abdel-razek, O. (2022) ‘Surfactant proteins and innate immunity of otitis media’, *Innate Immunity*, 28, pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1177/17534259221123309>.
- Abebe, E.C. et al. (2021) ‘The role of regulatory B cells in health and diseases: A systemic review’, *Journal of Inflammation Research*, 14, pp. 75–84. Available at: <https://doi.org/10.2147/JIR.S286426>.
- Abul K. Abbas,MBBS;Andrew H. Lichtman,MD, P. (2009) Basic Immunology. 3rd edn. China: Elsevier.

- Agustina, A.S. and Fajrunni'mah, R., (2020). Perbandingan metode RT-PCR dan tes rapid antibodi untuk deteksi COVID-19. *Jurnal Kesehatan Manarang*, 6 (Khusus).
- AK, S.B.. (2018). Analisis jumlah leukosit dan jenis leukosit pada individu yang tidur dengan lampu menyala dan yang dipadamkan
- Akib, A.A., Munasir, Z., Kurniati, N. (2007). *Buku Ajar Alergi Imunologi Anak* (2nd Ed). Balai Penerbit IDAI, hal. 95-112
- Ali, M. et al. (2020) 'Role of T-Helper cells (CD4+ T Cells) in human immune system against some microbial infection: A mini review', *International Journal of Clinical Microbiology and Biochemical Technology*, 3(1), pp. 026–029. Available at: <https://doi.org/10.29328/journal.ijcmbt.1001012>.
- Alley, T.L., Moscatello, K. and Keller, C.C. (2017) *Immunology and Microbiology; USMILE STEP 1 Lecture Notes 2017*. New York: Kaplan Medical.
- Althuwaieqeb, S.A. and Bordoni, B. (2023) *Histology, B Cell Lymphocyte*, StatPearls. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560905/> (Accessed: 8 July 2023).
- Andika, P., & Diterbitkan, A. (2018). *MODUL PRAKTIKUM HEMATOLOGI 1* Penulis.
- Anil Dasgupta (2007) *Immunology*. Edited by A. Dasgupta. New Delhi: Jaypee Brothers Medical.
- Appay, V. et al. (2008) 'Phenotype and function of human T lymphocyte subsets: Consensus and issues', *Cytometry Part A*, 73(11), pp. 975–983. Available at: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20643>.
- Ardiaria, M. (2019). Epidemiologi, manifestasi klinis, dan penatalaksanaan demam tifoid. *Journal of Nutrition and Health*, 7(2), pp.32-38.
- Aripin, I. (2019). Pendidikan nilai pada materi konsep sistem imun. *Bio Educatio: The Journal of Science and Biology Education*, 4(1), pp.1-11.
- Armerinayanti, N.W. (2016). Goitre as Predisposing Factor of Thyroid Carcinomas. *Warmadewa Medical Journal*, 1(2), pp.42-50.
- Bain B.J, (2017). *A Beginner's Guide to Blood Cells*. Third edition UK. Jhohn Wiley & Sons Ltd.

- Baratawidjaja, R. (2013). *Imunologi Dasar*. 10 ed. Jakarta: FKUI.
- Birhaneselassie, M. (2004). *LECTURE NOTES For Medical Laboratory Technology Students Immunohaematology*.
- Blander, L.C.R.J.C. and J.M. (2014) 'Death-Defining Immune Responses After Apoptosis', *Am J Transplant*, 14(7), pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.1111/ajt.12736>.Death-Defining.
- Brady, J., Horie, S. and Laffey, J.G. (2020) 'Role of the adaptive immune response in sepsis', *Intensive Care Medicine Experimental*, 8(Suppl 1), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40635-020-00309-z>.
- Brandtzaeg, P. (2009). Mucosal Immunity: Induction, Dissemination, and Effector Functions. *Scandinavian Journal of Immunology*, 70, hal. 505-515.
- Brazin, K.N. et al. (2018) 'The T Cell Antigen Receptor α Transmembrane Domain Coordinates Triggering through Regulation of Bilayer Immersion and CD3 Subunit Associations', *Immunity*, 49(5), pp. 829-841.e6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.09.007>.
- Chandler, N.J. and Call, M.J. (2020) 'T Cell Activation Machinery : Form and Function in Natural and Engineered Immune Receptors'.
- Chernyak, B. V, Lyamzaev, K.G. and Mulkidjanian, A.Y. (2021) 'Innate Immunity as an Executor of the Programmed Death of Individual Organisms for the Benefit of the Entire Population', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms222413480>.
- Christina, B.B.H., Fransisca, C., Kristin, K. and Sudiono, J., 2016, April. Peran monosit (Makrofag) pada proses angiogenesis dan fibrosis. In prosiding Seminar Nasional Cendekiawan.
- Corsini, E. and Iulini, M. (2023) 'Immune system', *Reference Module in Biomedical Sciences* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00784-3>.
- Cruse, J.M and Lewis, R.E. (2010). *Atlas of Immunology*. 3 rd ed. United States: CRS Press.

- Cyster, J.G. and Allen, C.D.C. (2019) 'B Cell Responses: Cell Interaction Dynamics and Decisions', *Cell*, 177(3), pp. 524–540. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.016>.
- Darah, D. B., Yunus, R., Feraritra, R., Atmaja, D., Harun, H., Anton, J., Titi, C., Purwati, R., Grace, T., Tuty, O., Rasuane, Y., Wa, N., Nurtimasia, O., Isma, J., Indra, S., Sahli, T., & Sari, P. (n.d.). *IMUNOHEMATOLOGI*. Penulis: GET PRESS. www.globaleksekitifteknologi.co.id
- Darwin, E., Elvira, D., Elfi, E.F. (2021). *Imunologi dan Infeksi*. Padang: Andalas University Press.
- DeMaio, A. et al. (2022) 'The role of the adaptive immune system and T cell dysfunction in neurodegenerative diseases', *Journal of Neuroinflammation*, 19(1), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02605-9>.
- Dinata, W., Utomo, A.W. and Retnoningrum, d. (2017). Pengaruh pemberian ekstrak kayu manis (*cinnamomum burmani*) terhadap hitung jenis leukosit darah tepi: Studi eksperimental pada tikus wistar yang dipapar *Staphylococcus aureus* (Doctoral dissertation, Faculty of Medicine).
- Djaelani, M.A., Kasiyati, K. and Sunarno, S., (2020). Jumlah leukosit, persentase limfosit dan persentase monosit ayam petelur jantan setelah perlakuan penambahan serbuk daun kelor pada pakan. *Niche Journal of Tropical Biology*, 3(1), pp.45-49.
- Doan, T. et al. (2013) *Lippincotts Illustrated Reviews: Immunology*. Edited by R.A. Harvey. Lippincotts Williams and Wilkins.
- Doherty, M. and Robertson, M.J. (2004) 'Some early Trends in Immunology', *Trends in Immunology*, 25(12), pp. 623–631.
- Faizal, I.A., Husen, F., Taufiqurrahman, M., dan Ambarwati, R. (2023). *Buku Ajar Imunologi*. Pangkalpinang: CV. Science Techno Direct
- Firdaus, V.R.P., Asri, A., Khambri, D. and Harahap, W.A. (2016). Hubungan Grading Histopatologi dan Infiltrasi Limfovaskular dengan Subtipe Molekuler pada Kanker Payudara Invasif di Bagian Bedah RSUP. Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(1).
- Galina, P.A.F. and J.G. (2012) 'Cross-Reactivity of T Cells and Its Role in the Immune System', *National Institute of Health*, 32(4), pp. 349–372.

- Geo F Brooks; Janet S. Butel; Stephen A. Morse (2008) *Mikrobiologi Kedokteran*. 23rd edn. Edited by M.A. Jewetz. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Han, Y. et al. (2020) 'Innate and Adaptive Immune Responses Against Microsporidia Infection in Mammals', *Frontiers in Microbiology*, 11(June), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01468>.
- Harahap, A.R.N., Wintoko, R. and Oktarlina, R.Z. (2022). Kriteria Diagnostik dan Pilihan Terapi Aktif melalui Medikamentosa pada pasien dengan Multipel Myeloma. *Medical Profession Journal of Lampung*, 12(1), pp.100-106.
- Hayati, Z., Maulina, N dan Pranata, A. (2021). *Dasar-Dasar Immunologi dan Infeksi*. Aceh: Syiah Kuala University Press.
- Hidayat, S. and Syahputra, A.A. (2020). Sistem imun tubuh pada manusia. *Visual Heritage: Jurnal Kreasi Seni dan Budaya*, 2(3), pp.144-149.
- Holmgren, J., & Czerkinsky, C. (2005). Mucosal immunity and vaccines. *Nature Medicine Supplement*, 11(4).
<https://microbiologynote.com> (2014) Pemrosesan dan Presentasi Antigen – MHC Kelas I, Kelas II. Available at: [https://microbiologynote.com/Pemrosesan dan Presentasi Antigen – MHC Kelas I, Kelas II](https://microbiologynote.com/Pemrosesan%20dan%20Presentasi%20Antigen%20-%20MHC%20Kelas%20I,%20Kelas%20II).
- Janeway, C.A., Travers, P and Walport, M. (2001). *Immunobiology*. 5th edition. New York: Garland Science.
- Janeway, C.A.J. et al. (2001) *Immunobiology*. New York: New York.
- Janeway, C.A., Travers, P., Walport, M. (2001). The mucosal immune sistem. In: *Immunobiology: The Immune Sistem in Health and Disease* (5th Ed). New York: Garland Science.
- Jayanti, P. (2017). Validitas dan efektivitas LKS berbasis pembelajaran aktif dengan metode bermain peran pada materi sistem imun. *Berkala Ilmiah Pendidikan Biologi (BioEdu)*, 6(1).
- Jayanti, R. (2020). Korelasi Kadar Interleukin (IL-5) Dengan Ekspresi Sel Polimorfonuklear (Eosinofil Dan Basofil) Pada Penderita Asma (Doctoral dissertation, Poltekkes Kemenkes Surabaya).

- Kallioliass, G.D. and Ivashkiv, L.B. (2016). TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature reviews rheumatology*, 12(1), pp.49-62.
- Kaneko, N., Kurata, M., Yamamoto, T., Morikawa, S. and Masumoto, J., (2019). The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflammation and regeneration*, 39, pp.1-16.
- Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis (2014) *Imunologi Dasar*. XI. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Karnen Garna Baratawidjaja; Iris Rengganis (2018) *Immunologi Dasar*. 12th edn. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kate Rittenhouse-Olson; Ernesto De Nurdin, M.. (2017) *Imunologi dan Serologi Klinis Modern*. Edited by dr. H.O.O.A. Mardella. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kerpan, I. (2020). *Sel T (Vol. 2)*. Cambridge Stanford Books.
- Klenerman, P. (2017). *The Immune System: A Very Short Introduction*. New York: Oxford University Press.
- Kumar, B. V., Connors, T.J. and Farber, D.L. (2018) 'Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life', *Immunity*, 48(2), pp. 202–213. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>.
- Ladi, E., Yin, X., Chtanova, T and Robey, E.A. (2006). Thymic Microenvironments for T cell Differentiation and Selection. *Nature Immunology*, 7(1), 338-343
- Lebang, R.T.A., Latuconsina, V.Z., Rahawarin, H., Hutagalung, I., Silalahi, P.Y. and Maruanaya, S. (2021). Pengaruh pemberian ekstrak etanol alga cokelat (*sargassum* sp.) Terhadap hitung jenis leukosit mencit (*mus musculus*) pasca diinduksi stres akut. *PAMERI: Pattimura Medical Review*, 3(2), pp.8-24.
- Levani, Y. (2018). Perkembangan sel limfosit b dan penandanya untuk flowcytometry. *MAGNA MEDIKA: Berkala Ilmiah Kedokteran dan Kesehatan*, 1(5), pp.50-57.
- Li, Y., Jin, L., & Chen, T. (2020). The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune Sistem. *BioMed Research International*.

- Liu, W.P.T.W.S. and T.J.K. and * (2020) 'Editorial: BCR Signaling and B Cell Activation', *Frontiers In Immunology*, 11, pp. 45–46. Available at: <https://doi.org/10.1038/ni1480>.
- Louise Hawley, J.ZieglerRichard and Clarke, B.L. (2014) *Microbiology & Immunology*. Sixth Edit. Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Maharyati, R., & Pawarti, D. R. (2010). *Sistem Imun Mukosa Traktus Respiratorius Atas. Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala dan Leher Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo Surabaya*.
- Mantis, N., Rol, N., & Corthésy, B. (2011). Secretory IgA 's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut *Mucosal Immunology*, 4(6).
- Maria Martina, N. (2020). *Pcx-T Shock Anafilaksis Akibat Anestesi Lokal Menggunakan Lidocaine*.
- María, C. et al. (2023) 'The Role of Reactive Species on Innate Immunity', *Vaccines (Basel)*, 10(10), pp. 1–19. Available at: <https://doi.org/10.3390/vaccines10101735>.
- Marshall, J.S. et al. (2018) 'An introduction to immunology and immunopathology', *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(s2), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>.
- Mary Ruebush, P. and Steven R. Daugherty, P. (2013) *Immunology - Microbiology, USMILE STEP 1*. Bozeman: Becker Professional Education.
- Matuszewska, K., Ten Kortenaar, S., Pereira, M., Santry, L.A., Petrik, D., Lo, K.M., Bridle, B.W., Wootton, S.K., Lawler, J. and Petrik, J. (2022). Addition of an Fc-IgG induces receptor clustering and increases the in vitro efficacy and in vivo anti-tumor properties of the thrombospondin-1 type I repeats (3TSR) in a mouse model of advanced stage ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 164(1), pp.154-169.
- Mescher, A.L. (2015). *Junquiera's Basic Histology & Atlas (14 th Ed)*. New York: Mc Graw Hill Education/Lange.
- Mettelman, R.C., Allen, E.K. and Thomas, P.G. (2022) 'As a library , NLM provides access to scientific literature . Inclusion in an NLM database

does not imply endorsement of , or agreement with , the contents by NLM or the National Institutes of Health . Learn more about our disclaimer . Mucosal immune resp', *Immunity*, 55(5), pp. 749–780. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.04.013>.

- Mhd. Rusydi Spd.,SKp,MH.Kes; dr Retno Widhiastuti SH, M. (2022) *Membangun Immunitas Tubuh (Anti Body) Dalam Upaya Penanggulangan Virus Dan Bakteri. pertama*. Edited by D.M.I. Hidayatullah. D.I Yogyakarta: Gosyen Publishing.
- Mitoma, H., Horiuchi, T., Tsukamoto, H. and Ueda, N. (2018). Molecular mechanisms of action of anti-TNF- α agents—Comparison among therapeutic TNF- α antagonists. *Cytokine*, 101, pp.56-63.
- Munasir, Z. (2016). Respons imun terhadap infeksi bakteri. *Sari Pediatri*, 2(4), pp.193-7.
- Murphy, K. (2012). *Janeway's Immunobiology 8 th ed*. London: Garland Science.
- Myszor, I.T. and Gudmundsson, G.H. (2023) 'Modulation of innate immunity in airway epithelium for host-directed therapy', *Frontiers in Immunology*, 14, pp. 1–21. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197908>.
- Naim, N., Analis, J., Poltekkes, K., & Abstrak, K. M. (2014). PENGARUH LAMA PENYIMPANAN DARAH DONOR TERHADAP HASIL PEMERIKSAAN TROMBOSIT, ERITROSIT DAN HEMOGLOBIN PADA UNIT TRANSFUSI DARAH RUMAH SAKIT UMUM LASINRANG KABUPATEN PINRANG. In *Media Analis Kesehatan* (Issue 1).
- Nardy, A.F., Freire-de-Lima, G.G. and Morrot, A. (2015) 'Immune responses to infectious pathogens', *Innovative Immunology*, pp. 1–11.
- NIDIE, M.A.(2021). *Studi Aktivitas Sel Imunokompeten Pada Penyakit Malaria Dilihat Dari Analisa Docking Senyawa Asam Organik Kombucha Rosella (Hibiscus Sabdariffa)* (Doctoral dissertation, UNIVERSITAS ISLAM NEGERI RADEN INTAN LAMPUNG).
- NIKO, F. (2016). *pengaruh aktivitas fisik yang berlebihan terhadap perubahan sistem imun seluler spesifik* (Doctoral dissertation, Universitas Andalas).\
- Nurfadillah, A. (2023). *Analisis Miskonsepsi Siswa Pada Sub Konsep Sistem Sirkulasi Dengan Menggunakan Instrumen Four-Tier Diagnostic Test*.

- Jurnal Life Science: Jurnal Pendidikan dan Ilmu Pengetahuan Alam, 5(1), pp.1-8.
- Nurfajri Mentari, I., & zahrah, L. (2022). PROFIL DIFFERENTIAL COUNT PADA PENDERITA HEPATITIS B DI RSUD PATUT PATUH PATJU KABUPATEN LOMBOK BARAT. *Jurnal Analis Medika Biosains (JAMBS)*, 9(1), 54–59.
- Ochando, J. and Et.al (2023) ‘Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology’, 19(1), pp. 23–37. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00633-5>.
- Oleh, D., Ilmu Keolahragaan, P., Deni Rahman Marpaung, O., Apollo Sinaga, F., Rismadayanti, W., Ginting, M., & Fitri, K. (n.d.). Sains Olahraga : Jurnal Ilmiah Ilmu Keolahragaan PENGARUH AKTIFITAS FISIK MAKSIMAL TERHADAP JUMLAH LEUKOSIT DAN HITUNG JENIS LEUKOSIT PADA ATLET SOFTBALL.
- Orakpoghenor, O., Avazi, D.O., Markus, T and Olaolu, O.S. (2019). Lymphocytes: a brief review, *Scientific Journal of Immunology & Immunotherapy*, 3(1), 04-08.
- Parija, S.C. (2012) *Textbook of Microbiology and Immunology*. India: Elsevier.
- Pellon, A. et al. (2020) ‘New Insights in *Candida albicans* Innate Immunity at the Mucosa: Toxins , Epithelium , Metabolism , and Beyond Anti-*Candida* Innate Immunity at the Mucosa’, *Front Cell Infect Microbiol.*, 10(Figure 1), pp. 1–15. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00081>.
- Penni, D.R. (2018). *Aktivitas Ekstrak Etanol Daun Kedondong (Spondias Pinnata (Lf) Kurz) Terhadap Peningkatan Titer Antibodi Igm Mencit Balb/C Yang Diinduksi Vaksin Hepatitis B (Doctoral dissertation, Universitas Wahid Hasyim Semarang)*.
- Playfair, J and Chain, B. (2001). *Immunology at a Glance*. London: Blackwell Publishing
- Playfair, J.H.L. and Chain, B.M. (2000) *Immunology at a Glance*. Seventh ed. Abingdon: Blackwell Science Ltd.
- Prakoewa, F.R.S. (2020). Peranan Limfosit dalam Imunologi : Artikel Review. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(2), 525-537.

- Punt, J. et al. (2019) *Kuby Immunology*. New York: Freeman and Company.
- Punt, J., Stranford, S., Jones, P and Owen, J.A. (2018). *Kuby Immunology* 8 ed. New York: Macmillan Publisher.
- Radji, M. (2015). *Imunologi & Virologi*. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan.
- Rai, K.R. et al. (2021) 'Pathogenesis of Acute Viral Infections', *Front Microbiol*, 12. Available at: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.672026>.
- Ramesh, S.R. (2017). *Immunology*. India: McGraw Hill.
- Rendragraha, B.W., Legowo, D., Kuncorojakti, S., Chusniati, S., Veteriner, A. and Veteriner, M. (2022). Manfaat Ekstrak Akar Putrimalu (*Mimosa pudica*) Terhadap Mortalitas dan Gambaran Histopatologi Otot Tikus yang Diinjeksi Bisa Ular Naja sputatrix The Efficacy of Putrimalu Root Extract (*Mimosa pudica*) Against Mortality and Histopathological of Rat Muscles Injected Naja sputatrix Venom. *Journal of Basic Medical Veterinary*, 11(1), pp.1-11.
- Richard V. Goering et al. (2019) *MIM'S Medical Microbiology And Immunology*. Sixth Edit. London: Elsevier Inc.
- Rifa'i, M. (2010). Perkembangan Sel T Regulator Perifer dan Mekanisme Supresi in Vitro. *The Journal of Experimental Life Sciences*, 1(1): 43-47.
- Roza, I.N.X.L. and C.D. (2011) 'Molecular mechanisms of T-cell tolerance', *Immunol Rev.*, 241(1), pp. 133-144. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01012.x>.Molecular.
- Samara, P., Athanasopoulos, M., and Athanasopoulos, I. (2023). Unveiling the Enigmatic Adenoids and Tonsils : Exploring Immunology, Physiology, Microbiome Dynamics, and the Transformative Power of Surgery. *Microorganisms*, 11(7), 409-417
- Santoso, S., Rachmawati, B. and Retnoningrum, D. (2018). Perbedaan jumlah leukosit, neutrofil dan limfosit absolut pada penderita DM tipe 2 terkontrol dan tidak terkontrol. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*, 7(2), pp.854-862.
- Saraswati, R. and Sumarno, S.(2018). Pemanfaatan mikroba penyubur tanah sebagai komponen teknologi pertanian.
- Sarihati, I.D. (2017). Makrofag Dan Aterosklerosis. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 5(1).

- Shah, N.S. and Ershler, W.B. (2007) 'Immune System', *Encyclopedia of Gerontology*, pp. 742–749. Available at: <https://doi.org/10.1016/B0-12-370870-2/00097-4>.
- Shi, N., Li, N., Duan, X., & Niu, H. (2017). Interaction between the gut microbiome and mucosal immune sistem. *Military Medical Research*, 4(14).
- Silalahi, R.H.B., Wistiani, W. and Dharmana, E., (2016). Jumlah eosinofil pada anak dengan soil transmitted helminthiasis yang berusia 6-10 tahun. *Sari Pediatri*, 16(2), pp.79-85.
- Siti Boedina Kresno (2013) *IMUNOLOGI Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. kelima. Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Sompayrac, L. (2016). *How The Immune System Works*. India: Wiley Blackwell.
- Sousa-Pereira, P., & Woof, J. M. (2019). IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies (Basel)*, 8(4), hal. 57.
- Suardana, I., B., K. (2017). *Imunologi Dasar : Sistim Imun*. Denpasar: Universitas Udayana Press.
- Sunarjo, L., Hendari, R. and Rimbyastuti, H. (2016). Manfaat xanthone terhadap kesembuhan ulkus rongga mulut dilihat dari jumlah sel PMN dan fibroblast. *ODONTO: Dental Journal*, 2(2), pp.14-21.
- Supriadi, A. (2021). Aktivitas imunostimulan kombinasi rebusan daun kelor (*moringa oleifera* l.) Dan daun bidara (*ziziphus mauritiana* l.) Menggunakan metode uji hipersensitivitas tipe lambat.
- Swain, S.L., McKinstry, K.K. and Strutt, T.M. (2012) 'Expanding roles for CD4 + T cells in immunity to viruses', *Nature Reviews Immunology*, 12(2), pp. 136–148. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri3152>.
- T. Herron and W. Gossman., (2022)"Indium White Blood Cell Scan," national library of medicine, October 7,.
- Thakur, A., Mikkelsen, H. and Jungersen, G. (2019) 'Intracellular pathogens: Host immunity and microbial persistence strategies', *Journal of Immunology Research*, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/1356540>.

- Todd, I., Spickett, G. and Fairclough, L. (2015) *Immunology; Lecture Notes*. 7th Editio. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Tsai, D.Y. et al. (2019) 'Regulatory mechanisms of B cell responses and the implication in B cell-related diseases', *Journal of Biomedical Science*, 26(1), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0558-1>.
- Wallach, D. and Kang, T.B. (2018) 'Programmed Cell Death in Immune Defense: Knowledge and Presumptions', *Immunity*, 49(1), pp. 19–32. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.019>.
- Wijaya, C.A. (2020). Perbandingan efek paparan asap rokok herbal dan konvensional terhadap kadar basofil dan hematokrit darah pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) (Doctoral dissertation, Wijaya Kusuma Surabaya University).
- Xin, T and Xu, A.L. (2015). *Basic Knowledge of Immunology*. Xu, A.L (ed). *Amphioxus Immunity: Tracing the Origins of Human Immunity*. Beijing: Science Press Beijing.
- Yam-Puc, J.C. et al. (2018) 'Role of B-cell receptors for B-cell development and antigen-induced differentiation', *F1000Research*, 7(0). Available at: <https://doi.org/10.12688/f1000research.13567.1>.
- Yuntoharjo, P.J.I., Arkhaesi, N. and Hardian, H. (2018). Perbandingan antara nilai rasio neutrofil limfosit (Nlcr) pada anak dengan demam dengue dan demam berdarah dengue (Doctoral dissertation, Faculty of Medicine).
- Zhang, Z. et al. (2020) 'T Cell Dysfunction and Exhaustion in Cancer', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8(February). Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00017>.

Biodata Penulis



Debi Meilani, lahir di Medan, pada 21 Mei 1977. Ia tercatat sebagai lulusan Universitas Sumatera Utara dan Universitas Indonesia Wanita yang kerap disapa Debi ini adalah ibu dari seorang putri. Debi bukanlah orang baru di dunia pendidikan dan dunia farmasi. Ia tercatat hampir 20 tahun sebagai dosen di bidang farmasi juga menjalankan profesi apoteker.



Anggraeni Sih Prabandari ini merupakan dosen tetap pada Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Santo Paulus Surakarta. Selain mengajar, penulis juga aktif melakukan penelitian pada bidang mikrobiologi, baik sebagai peneliti utama maupun peneliti anggota. Buku ini merupakan karya ke empatnya, setelah sebelumnya penulis telah melahirkan karya dalam buku kolaborasi Toksikologi Dasar (Yayasan Kita Menulis), Biologi Sel dan Genetika (Guna Bangsa University Press), dan Biokimia Gizi (Get Press)

E-mail: anggraenisihp@gmail.com, prabandari.ang@gmail.com



Abbas Mahmud, lahir di Ujung Pandang, pada 11 Januari 1974. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Hasanuddin (UNHAS), Magister (S-2) di bidang Biomedik – Mikrobiologi juga dari Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Pria yang kerap disapa Abbas ini adalah anak dari pasangan H. Mahmud (ayah) dan Hj. Hasnah (ibu). Abbas Mahmud bekerja sebagai Dosen di Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Mamuju sejak 2012.



Khoirin Maghfiroh lahir di Lamongan, pada 21 Mei 1989. Ia tercatat sebagai lulusan Program Studi Pendidikan Biologi di Universitas Muhammadiyah Malang tahun 2010. Pada tahun 2014 menyelesaikan Program Magister Biologi pada bidang kekhususan Bioteknologi di Universitas Brawijaya Malang, kemudian pada tahun 2022 mendapatkan gelar Doktor pada bidang Biomaterial dan Molekuler, Biokomputasi Sains dan Etnobotani di Universitas Brawijaya Malang. Ia sebagai dosen Prodi Ilmu dan Teknologi Pangan Universitas Yudharta Pasuruan. Kemudian aktif menjadi anggota Perhimpunan Ahli Teknologi Pangan Indonesia (PATPI).



Anisa Dwirizky Abdullah lahir di Sulawesi Selatan. Penulis adalah dosen pada Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Sulawesi Barat. Dia menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi. Penulis menekuni bidang Farmasi Klinik dan Mikrobiologi. Buku chapter ini merupakan buku kedua yang ditulis oleh penulis.



Lahir di Lampung Timur, 02 Mei 1988, penulis telah menyelesaikan gelar S1 Jurusan Biologi FMIPA di Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta pada tahun 2010, dan gelar S2 Jurusan Biosain di Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta pada tahun 2014. Saat ini penulis merupakan Dosen di Akademi Farmasi Cendikia Farma Husada, Lampung sebagai pengampu mata kuliah Mikrobiologi dan Parasitologi, Biokimia, Anatomi dan fisiologi manusia.



Romauli Anna Teresia Marbun lahir di Dolok Sanggul, pada 12 Agustus 1991. Penulis tercatat sebagai lulusan program Sarjana dan Magister Ilmu Farmasi dari Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara tercatat sebagai lulusan Universitas Sumatera Utara, Medan. Penulis merupakan adalah anak dari pasangan Santun Wantoni Marbun (ayah) dan Nurdiana Situmorang (ibu). Penulis aktif melakukan publikasi ilmiah di jurnal-jurnal nasional terindeks SINTA dan jurnal Internasional. Penulis juga merupakan Ketua redaksi Jurnal Farmasimed (JFM) terakreditasi SINTA. Romauli merupakan Dosen tetap pada program studi Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam. Riwayat pendidikan terakhir dan tahun belajar: S2 Farmasi Universitas Sumatera Utara (2017), Apoteker di Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam (2020), S1 Farmasi Universitas Sumatera Utara (2014) dan sedang menempuh studi lanjut Program Doktor Ilmu Farmasi di Universitas Sumatera Utara.

Mengampu Mata kuliah Farmakologi dan Toksikologim Farmakoterapi Terapan, dan beberapa Mata kuliah Farmasetika Dasar.

Email: romauliannateresiamarbun@medistra.ac.id, romamarbun60@yahoo.co



Nita Andriani Lubis. Saat ini diamanahkan menjadi ketua jurusan Teknolohgi Laboratorium Medik (TLM) Poltekkes Kemenkes Medan. Sebelumnya mengikuti Pendidikan Program S1 dan S2 di USU Medan. Ia adalah dosen tetap Jurusan Teknologi Laboratorium Medik (TLM), Poltekkes Kemenkes Medan.

Mengampu mata kuliah Imunoserologi, Mikrobiologi, Biokimia, Biologi Medik, Anatomi Fisiologi, Patofisiologi, dan Metodologi Penelitian. Selama ini terlibat aktif dalam tridarma perguruan tinggi pengajaran-penelitian dan pengabdian kepada masyarakat.

e-mail: nita.andriani.lubsi@gmail.com



Larasti Putri Umizah saat ini merupakan Dosen di Poltekkes Kemenkes Jambi Jurusan Teknologi Laboratorium Medis (TLM). Sebelumnya penulis menamatkan kuliah D3 di Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Kemenkes Bengkulu, S1 Biomedik di Universitas Nasional Jakarta, dan S2 Magister Ilmu Biomedik minat Ilmu Faal Manusia FKMK UGM Yogyakarta. Penulis mengampu mata kuliah Fisiologi Manusia, Patofisiologi, Penyakit Degeneratif, Kimia Klinik, dan Biologi Molekuler di Jurusan TLM Poltekkes Kemenkes Jambi.

Email : Larastiputriii@gmail.com



Liza Mutia, lahir di Perbaungan pada tanggal 10 September 1980, lulus S2 Magister ilmu Biomedik FK USU Medan (Tahun 2018), dan menjadi staf pengajar di D3 Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan.

Saat ini sebagai Dosen pengajar pada mata kuliah Biokimia, Parasitologi dan Etika Profesi dan Hukum kesehatan di Prodi DIII Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes

Medan. Sebagai akademisi penulis aktif dalam melakukan kegiatan pendidikan dan pengajaran, penelitian dan pengabdian masyarakat.

E-mail: liza.mutia1009@gmail.com



Imunologi Dasar

Imunologi adalah ilmu mengenai sistem imun, merupakan bagian dari ilmu biologi. Imunologi sangat penting untuk dipelajari, baik dalam dunia akademis maupun dalam kehidupan sehari-hari, apalagi kita baru melewati pandemi Coronavirus Disease (Covid-19). Pemahaman yang benar mengenai imunologi menjadikan kita lebih memahami diri dan dapat memperbaiki pola hidup yang salah. Selain itu, kita juga terhindar dari mitos-mitos dan hoax-hoax yang banyak beredar selama pandemi.

Lengkapnya buku ini membahas :

Bab 1 Konsep Dasar Imunologi

Bab 2 Organ Imunologi

Bab 3 Respon Imun Non Spesifik

Bab 4 Respon Imun Spesifik

Bab 5 Respon Imun Humoral

Bab 6 Respon Imun Seluler

Bab 7 Sel Imuno

Bab 8 Antigen

Bab 9 Dasar Imunitas Mukosa

Bab 10 Imuno Hematologi



YAYASAN KITA MENULIS
press@kitamenulis.id
www.kitamenulis.id

ISBN 978-623-342-919-1

