Tim Penulis:
- Arif Rachman
- Alfa Januar Krista
- Arfiyanti
- Vireza Pratama

Get Press Indonesia

HIPERSENSITIVITAS RESPONS IMUN



ISBN 978-634-255-801-0
9 786342 558010

HIPERSENSITIVITAS RESPONS IMUN

Arif Rachman
Alfa Januar Krista
Arfiyanti
Vireza Pratama

GET PRESS INDONESIA

HIPERSENSITIVITAS RESPONS IMUN

Penulis :
Arif Rachman
Alfa Januar Krista
Arfiyanti
Vireza Pratama

ISBN : 978-634-255-801-0

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.
Desain Sampul dan Tata Letak : Mila Sari, M. Si.

PENERBIT : GET PRESS INDONESIA
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022
Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Oktober 2026

Hak cipta dilindungi undang-undang.
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga buku Hipersensitivitas Respons Imun ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini disusun untuk memberikan pemahaman yang sistematis dan komprehensif mengenai hipersensitivitas sebagai salah satu aspek penting dalam sistem imun. Pembahasan dimulai dari konsep dasar, klasifikasi dan mekanisme imunologis hipersensitivitas, kemudian dilanjutkan dengan pembahasan mendalam mengenai hipersensitivitas tipe I, tipe II, tipe III, dan tipe IV. Buku ini juga menguraikan berbagai pendekatan diagnosis, biomarker imunologis, diagnostik molekuler, serta pilihan terapi yang berkembang dalam penatalaksanaan kondisi hipersensitivitas. Dengan penyajian yang terstruktur, buku ini diharapkan dapat membantu pembaca memahami hubungan antara mekanisme imunologis dengan manifestasi klinis dan pendekatan diagnostik maupun terapeutik.

Seiring dengan perkembangan ilmu imunologi dan biomedis, pemahaman mengenai hipersensitivitas terus mengalami perluasan. Oleh karena itu, buku ini tidak hanya membahas konsep-konsep dasar, tetapi juga menghadirkan perspektif ilmiah lanjutan mengenai regulasi molekuler, genomik dan epigenetik, imunometabolisme, interaksi neuro-imun, barier epitel, mikrobioma, teknologi *multi-omics*, serta perkembangan terapi presisi dan target molekuler. Buku ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber referensi bagi mahasiswa, tenaga kesehatan, akademisi, peneliti, dan pembaca yang memiliki ketertarikan terhadap imunologi dan penyakit yang berkaitan dengan respons imun. Penulis menyadari bahwa buku ini masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang konstruktif sangat diharapkan untuk penyempurnaan buku pada masa mendatang. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat, memperluas wawasan, serta mendorong pemahaman yang lebih mendalam mengenai kompleksitas sistem imun dan perkembangan imunologi presisi.

.

Padang, September 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR i

DAFTAR ISI ii

DAFTAR GAMBAR v

BAB 1 KONSEP DASAR HIPERSENSITIVITAS DALAM SISTEM IMUN 1

1.1 Definisi dan Evolusi Konsep Hipersensitivitas 1

1.2 Klasifikasi Gell dan Coombs Modern 3

1.3 Mekanisme Imunologis Umum Hipersensitivitas 4

1.4 Faktor Genetik, Epigenetik, dan Lingkungan 5

1.5 Epidemiologi Hipersensitivitas 6

BAB 2 HIPERSENSITIVITAS TIPE I: RESPONS IMUN DIMEDIASI IGE 10

2.1 Sensitisasi Alergen dan Switching IgE 10

2.2 Aktivasi Mastosit dan Basofil 11

2.3 Mediator Inflamasi Alergi dan Efek Jaringan 13

2.4 Manifestasi Klinis Hipersensitivitas Tipe I 14

2.5 Diagnosis dan Terapi Target Molekuler 17

BAB 3 HIPERSENSITIVITAS TIPE II: ANTIBODI TERHADAP SEL DAN MATRIKS 21

3.1 Antigen Target pada Sel dan Jaringan 21

3.2 Mekanisme Sitotoksisitas Antibodi 23

3.3 Penyakit Autoimun Hipersensitivitas Tipe II 24

3.4 Reaksi Transfusi dan Penyakit Hemolitik Neonatal 26

3.5 Diagnosis dan Terapi Hipersensitivitas Tipe II 27

BAB 4HIPERSENSITIVITAS TIPE III: KOMPLEKS IMUN 30

4.1 Pembentukan dan Klirens Kompleks Imun 30

4.2 Deposisi Kompleks Imun dan Aktivasi Komplemen 31

4.3 Penyakit Kompleks Imun Sistemik dan Lokal 33
4.4 Kerusakan Organ dan Vaskulitis Kompleks Imun 34
4.5 Diagnosis dan Terapi Hipersensitivitas Tipe III 36
BAB 5 HIPERSENSITIVITAS TIPE IV: RESPONS DIMEDIASI SEL T 39
5.1 Subtipe Hipersensitivitas Tipe IV (IVa–IVd) 39
5.2 Mekanisme Sel T CD4+ dan CD8+ pada Hipersensitivitas 41
5.3 Peran Sitokin dan Inflamasi Jaringan 43
5.4 Dermatitis Kontak dan Reaksi Obat 44
5.5 Penyakit Infeksi dan Autoimun Tipe IV 45
BAB 6 DIAGNOSIS HIPERSENSITIVITAS 48
6.1 Uji Kulit dan Uji Provokasi 48
6.2 Biomarker Imunologis Hipersensitivitas 49
6.3 Diagnostik Molekuler dan Komponen Alergen 51
6.4 Imaging dan Histopatologi Hipersensitivitas 53
6.5 Algoritma Diagnosis Hipersensitivitas Presisi 54
BAB 7 TERAPI HIPERSENSITIVITAS 57
7.1 Antihistamin dan Kortikosteroid 57
7.2 Imunoterapi Alergen 58
7.3 Antibodi Monoklonal pada Hipersensitivitas 61
7.4 Terapi Sel dan Sitokin 62
7.5 Desensitisasi dan Terapi Presisi 64
BAB 8 PERSPEKTIF ILMIAH LANJUTAN HIPERSENSITIVITAS: MEKANISME MOLEKULER DAN IMUNOLOGI PRESISI 66
8.1 Regulasi Molekuler Diferensiasi Respons Hipersensitivitas 66
8.2 Genomik, Epigenetik, dan Regulasi Transkripsional Hipersensitivitas 68

8.3 Imunometabolisme dalam Hipersensitivitas 69
8.4 Interaksi Neuro-Imun dan Barier Epitel pada Hipersensitivitas.....70
8.5 Microbiome dan Homeostasis Imun Alergi.....72
8.6 Teknologi Multi-Omics dan Imunologi Sistem Hipersensitivitas.....73
8.7 Terapi Presisi dan Target Molekuler Masa Depan.....75
8.8 Model Eksperimental dan Arah Penelitian Masa Depan 76
DAFTAR PUSTAKA..... 78
BIODATA PENULIS..... 81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Definisi dan Evolusi Konsep Hipersensitivitas 2
Gambar 1. 2. Klasifikasi hipersensitivitas menurut Gell dan Coombs dan mekanisme efektor utama. 3
Gambar 1. 3. Disfungsi barier epitel dan aktivasi respons imun tipe 2 pada patogenesis alergi. 8
Gambar 1. 4. Mekanisme aktivasi mastosit melalui ikatan silang IgE–FcεRI pada hipersensitivitas tipe I..... 9
Gambar 2. 1. Proses sensitisasi alergen dan diferensiasi Th2 yang menghasilkan IgE spesifik. 11
Gambar 2. 2. Aktivasi dan degranulasi mastosit akibat ikatan silang IgE oleh alergen. 13
Gambar 2. 3. Mediator Inflamasi Alergi dan Efek Jaringan 14
Gambar 2. 4. Manifestasi Klinis Hipersensitivitas Tipe I 16
Gambar 2. 5. Kaskade respons hipersensitivitas tipe I dari sensitisasi IgE hingga reaksi alergi sistemik..... 19
Gambar 3. 1. Antibodi IgG terhadap antigen permukaan sel yang memicu sitotoksisitas pada hipersensitivitas tipe II. 22
Gambar 3. 2. Aktivasi komplemen oleh antibodi IgG/IgM pada hipersensitivitas tipe II dan pembentukan MAC..... 24
Gambar 3. 3. Penyakit Autoimun Hipersensitivitas Tipe II 25
Gambar 3. 4. Mekanisme penyakit hemolitik bayi baru lahir akibat antibodi maternal anti-Rh. 27
Gambar 4. 1. Pembentukan kompleks imun antigen–antibodi dalam sirkulasi pada hipersensitivitas tipe III. 31
Gambar 4. 2. Deposisi kompleks imun pada jaringan dan aktivasi komplemen yang merekrut neutrofil. 32
Gambar 4. 3. Penyakit Kompleks Imun Sistemik dan Lokal 34
Gambar 4. 4. Deposisi kompleks imun pada glomerulus yang menyebabkan glomerulonefritis tipe III..... 36
Gambar 5. 1. Subtipe hipersensitivitas tipe IV (IVa–IVd) berdasarkan profil sel T dan mediator..... 41

Gambar 5. 2. Mekanisme sitotoksisitas sel T CD8+ melalui perforin dan granzim pada hipersensitivitas tipe IVc. 42
Gambar 5. 3. Peran Sitokin dan Inflamasi Jaringan 44
Gambar 5. 4. Dermatitis Kontak dan Reaksi Obat 45
Gambar 5. 5. Penyakit Infeksi dan Autoimun Tipe IV 47
Gambar 6. 1. Prosedur uji kulit prick test untuk diagnosis alergi IgE. 49
Gambar 6. 2. Biomarker imunologis utama pada hipersensitivitas tipe I–IV. 51
Gambar 6. 3. Diagnostik Molekuler dan Komponen Alergen 52
Gambar 6. 4. Gambaran histopatologi dermatitis kontak alergik dengan spongiosis dan infiltrasi limfosit. 54
Gambar 6. 5. Algoritma Diagnosis Hipersensitivitas Presisi 55
Gambar 7. 1. Mekanisme antihistamin H1 dalam menghambat efek histamin pada jaringan alergi. 58
Gambar 7. 2. Mekanisme imunoterapi alergen: induksi Treg dan IgG4 blokade. 60
Gambar 7. 3. Infiltrasi sel T dan inflamasi kulit pada dermatitis kontak alergik tipe IVa. 60
Gambar 7. 4. Target molekuler antibodi monoklonal pada hipersensitivitas (IgE, IL-5, IL-4Rα). 62
Gambar 7. 5. Terapi Sel dan Sitokin 63
Gambar 7. 6. Desensitisasi dan Terapi Presisi 65
Gambar 8. 1. Regulasi diferensiasi sel T (Th1, Th2, Th17, Treg) oleh faktor transkripsi utama. 67
Gambar 8. 2. Genomik, Epigenetik, dan Regulasi Transkripsional Hipersensitivitas 69
Gambar 8. 3. Regulasi metabolik diferensiasi sel T efektor dan regulator pada hipersensitivitas. 70
Gambar 8. 4. Interaksi neuron sensorik, epitel, dan sel imun pada inflamasi alergi. 72
Gambar 8. 5. Microbiome dan Homeostasis Imun Alergi 73
Gambar 8. 6. Teknologi Multi-Omics dan Imunologi Sistem Hipersensitivitas 75

Gambar 8. 7. Terapi Presisi dan Target Molekuler Masa Depan 76
Gambar 8. 8. Model Eksperimental dan Arah Penelitian Masa Depan 77

BAB 1

KONSEP DASAR HIPERSENSITIVITAS DALAM SISTEM IMUN

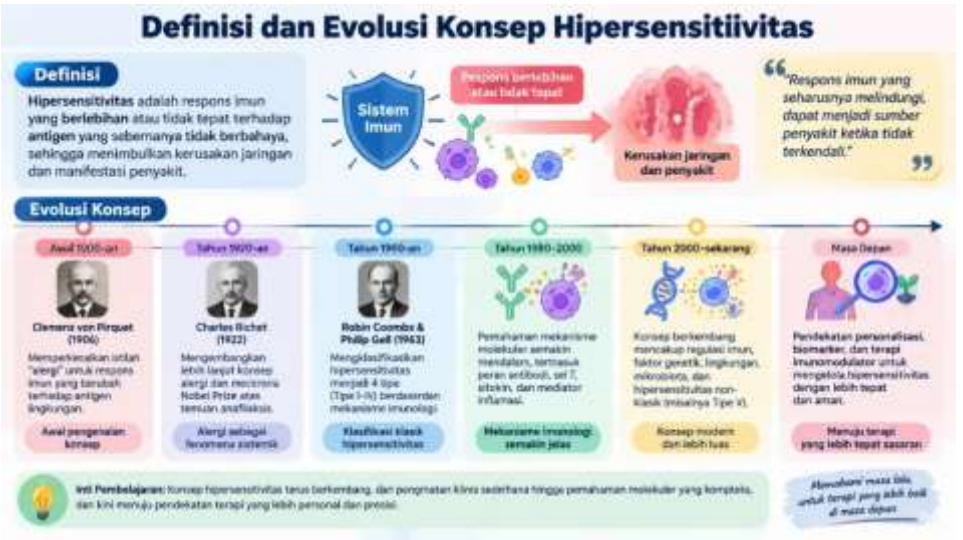
1.1 Definisi dan Evolusi Konsep Hipersensitivitas

Hipersensitivitas merupakan respons imun yang berlebihan atau tidak terkontrol terhadap antigen yang sebenarnya tidak berbahaya atau terhadap komponen tubuh sendiri, sehingga menimbulkan kerusakan jaringan dan manifestasi penyakit (Sampson *et al*., 2020). Dalam imunologi modern, hipersensitivitas tidak lagi dipandang sekadar reaksi alergi, tetapi sebagai spektrum gangguan regulasi imun yang melibatkan interaksi kompleks antara sistem imun bawaan dan adaptif (Akdis & Akdis, 2021). Respons ini dapat terjadi terhadap alergen lingkungan, antigen mikroba, obat, maupun autoantigen, dengan mekanisme efektor yang berbeda pada tiap tipe hipersensitivitas (Stone *et al*., 2020). Kerusakan jaringan pada hipersensitivitas terutama dimediasi oleh antibodi, sel T efektor, mediator inflamasi, dan aktivasi komplemen yang tidak proporsional terhadap ancaman biologis (Galli & Tsai, 2021). Oleh karena itu, hipersensitivitas dipahami sebagai kegagalan toleransi imunologis yang menyebabkan respons efektor patologis terhadap antigen (Akdis *et al*., 2020).

Secara historis, konsep hipersensitivitas berkembang sejak awal abad ke-20 ketika von Pirquet memperkenalkan istilah “allergy” untuk menggambarkan reaktivitas imun yang berubah terhadap antigen (Sampson *et al*., 2020). Klasifikasi mekanistik pertama kemudian dikemukakan oleh Gell dan Coombs pada tahun 1963, yang membagi hipersensitivitas menjadi empat tipe berdasarkan mekanisme efektor imun (Stone *et al*., 2020). Meskipun klasifikasi tersebut masih digunakan secara luas, penelitian imunologi molekuler modern menunjukkan bahwa respons hipersensitivitas memiliki spektrum yang lebih kompleks, dengan tumpang tindih jalur imun dan

heterogenitas seluler (Akdis & Akdis, 2021). Misalnya, penyakit alergi tipe I tidak hanya melibatkan IgE dan mastosit, tetapi juga sel T helper tipe 2, sel innate lymphoid tipe 2 (ILC2), dan sitokin epitel seperti IL-33 dan TSLP (Galli & Tsai, 2021). Evolusi konsep ini mencerminkan pergeseran dari klasifikasi fenomenologis menuju pemahaman jaringan regulasi imun yang dinamis.

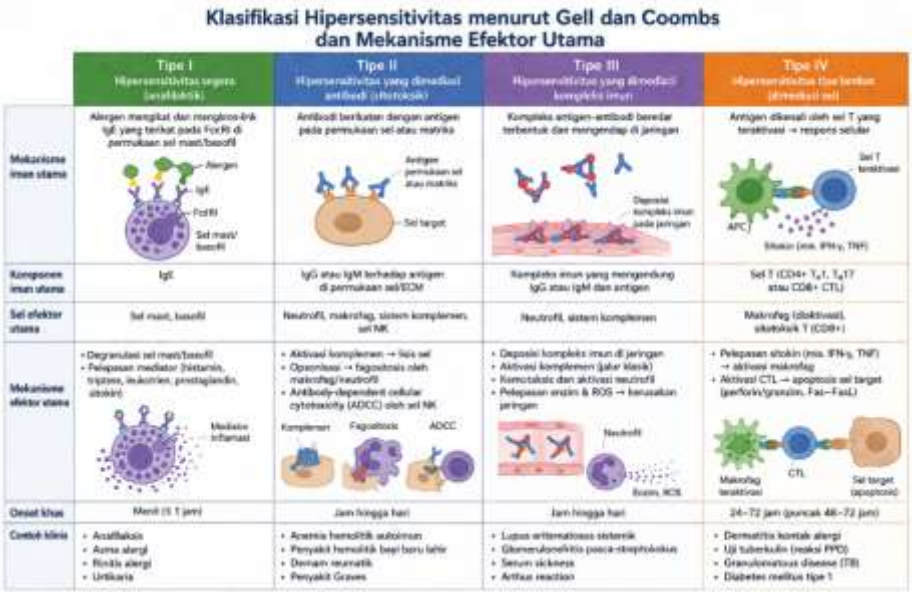
Dalam konteks imunologi klinis, hipersensitivitas mencakup berbagai penyakit seperti asma, rinitis alergi, dermatitis atopik, penyakit autoimun, reaksi obat, dan vaskulitis kompleks imun (Akdis *et al*., 2020). Spektrum ini menunjukkan bahwa hipersensitivitas bukan hanya reaksi alergi klasik, tetapi juga mencakup respons imun terhadap autoantigen dan antigen jaringan (Stone *et al*., 2020). Penelitian terbaru menekankan bahwa predisposisi hipersensitivitas dipengaruhi oleh interaksi genetik, epigenetik, mikrobiota, dan paparan lingkungan (Sampson *et al*., 2020). Konsep ini dikenal sebagai "allergic march" atau perkembangan berurutan penyakit alergi sepanjang kehidupan, yang menunjukkan kontinuitas patogenesis imun (Akdis & Akdis, 2021). Dengan demikian, hipersensitivitas dipahami sebagai gangguan sistemik regulasi imun, bukan sekadar reaksi lokal terhadap alergen.



Gambar 1. 1. Definisi dan Evolusi Konsep Hipersensitivitas
Sumber: Diadaptasi dari Pirquet (1906), Richet (1922), Coombs dan Gell (1963), serta literatur imunologi modern.

1.2 Klasifikasi Gell dan Coombs Modern

Klasifikasi Gell dan Coombs membagi hipersensitivitas menjadi empat tipe utama berdasarkan mekanisme efektor imun: tipe I (IgE-mediated), tipe II (antibodi terhadap sel atau matriks), tipe III (kompleks imun), dan tipe IV (dimediasi sel T) (Stone *et al*., 2020). Klasifikasi ini tetap menjadi kerangka konseptual utama dalam imunologi karena menghubungkan mekanisme imun dengan manifestasi klinis penyakit (Akdis *et al*., 2020). Pada hipersensitivitas tipe I, antibodi IgE berikatan dengan reseptor FcεRI pada mastosit dan basofil, sehingga paparan ulang alergen memicu degranulasi dan pelepasan mediator inflamasi (Galli & Tsai, 2021). Tipe II melibatkan antibodi IgG atau IgM terhadap antigen permukaan sel atau matriks, yang menyebabkan kerusakan jaringan melalui aktivasi komplemen atau sitotoksisitas seluler bergantung antibodi (Stone *et al*., 2020). Tipe III ditandai pembentukan kompleks imun larut yang mengendap di jaringan dan memicu inflamasi melalui aktivasi komplemen (Akdis *et al*., 2020). Tipe IV merupakan respons tertunda yang dimediasi sel T efektor dan makrofag tanpa peran antibodi langsung (Akdis & Akdis, 2021).



Gambar 1. 2. Klasifikasi hipersensitivitas menurut Gell dan Coombs dan mekanisme efektor utama.
Sumber: Stone *et al*., 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

Meskipun klasifikasi ini berguna, penelitian modern menunjukkan bahwa banyak penyakit melibatkan lebih dari satu mekanisme hipersensitivitas secara bersamaan (Akdis & Akdis, 2021). Sebagai contoh, dermatitis atopik memiliki komponen tipe I (IgE), tipe IV (sel T), dan disfungsi barier epitel yang kompleks (Galli & Tsai, 2021). Demikian pula, asma alergi melibatkan interaksi IgE, sel T helper tipe 2, eosinofil, dan sitokin epitel (Akdis *et al*., 2020). Hal ini menunjukkan bahwa klasifikasi klasik lebih tepat dipahami sebagai spektrum mekanistik daripada kategori eksklusif (Stone *et al*., 2020). Konsep "endotype" kemudian dikembangkan untuk menggambarkan subtipe penyakit berdasarkan jalur imunologis spesifik, bukan hanya gejala klinis (Akdis & Akdis, 2021). Pendekatan ini penting dalam era imunologi presisi karena terapi target molekuler bergantung pada identifikasi jalur imun dominan.

1.3 Mekanisme Imunologis Umum Hipersensitivitas

Semua tipe hipersensitivitas melibatkan tiga tahap dasar, yaitu sensitisasi, aktivasi efektor, dan kerusakan jaringan (Akdis *et al*., 2020). Pada tahap sensitisasi, sistem imun mengenali antigen dan menghasilkan respons imun adaptif spesifik, seperti produksi antibodi atau aktivasi sel T (Stone *et al*., 2020). Tahap ini biasanya tidak menimbulkan gejala klinis, tetapi membentuk memori imunologis terhadap antigen (Akdis & Akdis, 2021). Pada paparan ulang, antigen berinteraksi dengan komponen imun yang telah tersensitisasi, sehingga memicu aktivasi cepat jalur efektor (Galli & Tsai, 2021). Aktivasi ini menghasilkan mediator inflamasi seperti histamin, leukotrien, sitokin, dan enzim proteolitik (Akdis *et al*., 2020). Mediator tersebut menyebabkan perubahan vaskular, infiltrasi sel inflamasi, dan kerusakan jaringan target (Stone *et al*., 2020).

Peran sel imun bawaan dalam hipersensitivitas semakin diakui dalam penelitian terbaru (Galli & Tsai, 2021). Sel epitel, mastosit, basofil, eosinofil, dan sel innate lymphoid berkontribusi dalam fase awal respons alergi (Akdis & Akdis, 2021). Sitokin epitel seperti IL-25, IL-33, dan TSLP dapat mengaktivasi ILC2 dan sel T helper tipe 2, sehingga memperkuat respons alergi (Akdis *et al*., 2020). Selain itu, interaksi antara sel dendritik dan sel T menentukan diferensiasi jalur efektor hipersensitivitas (Stone *et al*., 2020). Faktor mikro lingkungan jaringan, seperti mikrobiota dan metabolit, juga memodulasi ambang aktivasi imun (Akdis & Akdis, 2021). Dengan demikian,

hipersensitivitas merupakan hasil integrasi sinyal imun bawaan, adaptif, dan lingkungan jaringan.

1.4 Faktor Genetik, Epigenetik, dan Lingkungan

Predisposisi terhadap hipersensitivitas ditentukan oleh interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan yang memengaruhi diferensiasi dan regulasi respons imun adaptif (Akdis & Akdis, 2021). Studi genome-wide association (GWAS) menunjukkan bahwa variasi gen pada lokus sitokin Th2, reseptor IgE, dan molekul presentasi antigen berhubungan kuat dengan penyakit alergi seperti asma dan dermatitis atopik (Pividori *et al*., 2021). Polimorfisme pada gen IL-4, IL-13, dan filaggrin memengaruhi fungsi barier epitel dan kecenderungan respons Th2 yang berlebihan terhadap alergen (Ober & Yao, 2020). Variasi pada gen HLA juga menentukan kerentanan terhadap hipersensitivitas obat dan penyakit autoimun melalui perubahan presentasi antigen kepada sel T (White *et al*., 2021). Dengan demikian, latar genetik menentukan ambang aktivasi imun terhadap antigen lingkungan.

Selain genomik, mekanisme epigenetik berperan penting dalam modulasi hipersensitivitas melalui perubahan ekspresi gen tanpa perubahan urutan DNA (Alaskhar Alhamwe *et al*., 2020). Metilasi DNA pada gen sitokin dan reseptor imun dapat mengubah profil diferensiasi sel T menuju fenotipe alergik atau tolerogenik (Akdis & Akdis, 2021). Modifikasi histon juga memengaruhi aksesibilitas kromatin pada gen inflamasi, sehingga mengatur produksi mediator alergi (Zhang *et al*., 2022). Regulasi oleh microRNA dan long non-coding RNA semakin diakui dalam mengendalikan aktivasi mastosit, eosinofil, dan sel T helper tipe 2 (Specjalski & Jassem, 2019; Zhang *et al*., 2022). Perubahan epigenetik ini dapat dipicu oleh paparan lingkungan sejak awal kehidupan dan berkontribusi pada memori imun alergi jangka panjang (Alaskhar Alhamwe *et al*., 2020). Oleh karena itu, hipersensitivitas dipahami sebagai hasil interaksi dinamis antara genom dan epigenom.

Faktor lingkungan memiliki peran krusial dalam menentukan ekspresi klinis hipersensitivitas pada individu yang rentan secara genetik (Akdis *et al*., 2020). Paparan alergen udara, polusi, asap rokok, dan perubahan mikrobiota dikaitkan dengan peningkatan prevalensi penyakit alergi global (Pividori *et al*., 2021). Teori hygiene hypothesis menyatakan bahwa berkurangnya paparan mikroba pada masa awal

kehidupan menghambat maturasi toleransi imun dan meningkatkan kecenderungan respons alergi (Ober & Yao, 2020). Disbiosis mikrobiota usus dan kulit memengaruhi diferensiasi sel T regulator dan produksi metabolit imunomodulator seperti short-chain fatty acids (SCFA) (Akdis & Akdis, 2021). Selain itu, perubahan gaya hidup urban dan diet modern dapat memodulasi inflamasi sistemik dan fungsi barier epitel (White *et al*., 2021). Interaksi faktor lingkungan dengan predisposisi genetik menjelaskan heterogenitas klinis penyakit hipersensitivitas.

Periode awal kehidupan merupakan fase kritis dalam pemrograman sistem imun terhadap toleransi atau alergi (Akdis *et al*., 2020). Paparan antigen makanan dan mikroba pada masa bayi dapat memengaruhi perkembangan Treg dan keseimbangan Th1/Th2 (Ober & Yao, 2020). Studi longitudinal menunjukkan bahwa kolonisasi mikrobiota tertentu pada tahun pertama kehidupan berkorelasi dengan risiko asma dan alergi di kemudian hari (Pividori *et al*., 2021). Faktor maternal seperti diet, infeksi, dan paparan lingkungan juga memengaruhi epigenom imun janin melalui mekanisme transplasental (Alaskhar Alhamwe *et al*., 2020). Dengan demikian, predisposisi hipersensitivitas merupakan hasil pemrograman imun sejak awal kehidupan. Konsep ini mendukung pendekatan pencegahan alergi melalui modulasi lingkungan dini.

1.5 Epidemiologi Hipersensitivitas

Hipersensitivitas merupakan kelompok penyakit imun yang paling umum secara global, dengan prevalensi alergi meningkat secara signifikan dalam beberapa dekade terakhir (Akdis *et al*., 2020). Penyakit alergi seperti asma, rinitis alergi, dan dermatitis atopik memengaruhi ratusan juta individu dan menjadi beban kesehatan masyarakat utama (Pividori *et al*., 2021). Peningkatan prevalensi ini berkaitan dengan urbanisasi, polusi, perubahan mikrobiota, dan faktor gaya hidup modern (Ober & Yao, 2020). Selain alergi klasik, hipersensitivitas juga mencakup penyakit autoimun dan reaksi obat yang memiliki mekanisme imunologis serupa (White *et al*., 2021). Spektrum luas ini menunjukkan bahwa hipersensitivitas merupakan fenomena imun sistemik dengan implikasi klinis luas.

Secara klinis, manifestasi hipersensitivitas bergantung pada tipe mekanisme imun dan jaringan target (Akdis & Akdis, 2021). Hipersensitivitas tipe I biasanya menimbulkan gejala akut seperti

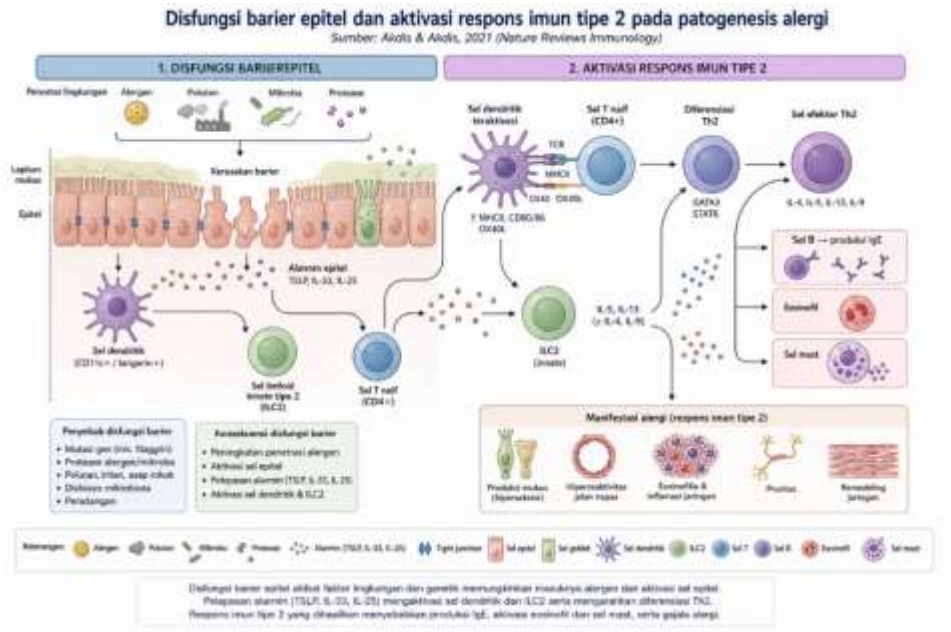
urtikaria, anafilaksis, dan bronkokonstriksi akibat pelepasan mediator mastosit (Galli & Tsai, 2021). Tipe II menyebabkan kerusakan seluler spesifik, misalnya anemia hemolitik autoimun atau penyakit Graves (Stone *et al*., 2020). Tipe III menghasilkan inflamasi vaskular dan deposisi kompleks imun pada organ seperti ginjal dan sendi (Akdis *et al*., 2020). Tipe IV memicu inflamasi kronis tertunda pada kulit atau jaringan melalui aktivasi sel T (Akdis & Akdis, 2021). Variasi manifestasi ini mencerminkan jalur efektor imun yang dominan.

Hipersensitivitas sering bersifat kronis dan relapsing karena melibatkan memori imun adaptif terhadap antigen (Akdis *et al*., 2020). Sel T memori, sel B memori, dan IgE jangka panjang mempertahankan respons imun patologis meskipun paparan antigen minimal (Galli & Tsai, 2021). Inflamasi kronis juga menyebabkan remodeling jaringan, seperti penebalan saluran napas pada asma atau fibrosis pada dermatitis kronis (Akdis & Akdis, 2021). Proses ini meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap rangsangan lingkungan dan memperburuk penyakit (Stone *et al*., 2020). Oleh karena itu, hipersensitivitas bukan hanya respons akut tetapi gangguan inflamasi kronis yang dipertahankan oleh memori imun. Konsep ini penting dalam strategi terapi jangka panjang.

Kemajuan imunologi molekuler telah mengubah pendekatan diagnosis dan terapi hipersensitivitas menuju imunologi presisi (Akdis & Akdis, 2021). Identifikasi endotype imun memungkinkan pemilihan terapi target seperti antibodi monoklonal terhadap IgE, IL-5, atau IL-4Rα pada penyakit alergi (Akdis *et al*., 2020). Biomarker molekuler seperti eosinofil darah, IgE spesifik, dan profil sitokin membantu stratifikasi pasien (Galli & Tsai, 2021). Pendekatan ini meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi efek samping dibandingkan terapi nonspesifik (Stone *et al*., 2020). Selain itu, pemahaman mekanisme toleransi imun mendorong pengembangan imunoterapi alergen dan terapi sel regulator (Akdis & Akdis, 2021). Transformasi ini menunjukkan bahwa hipersensitivitas merupakan model penting dalam pengembangan imunoterapi modern.

Dari perspektif kesehatan masyarakat, peningkatan penyakit hipersensitivitas menuntut strategi pencegahan berbasis populasi (Ober & Yao, 2020). Intervensi pada masa awal kehidupan seperti paparan alergen makanan terkontrol dan modulasi mikrobiota dapat menurunkan risiko alergi (Pividori *et al*., 2021). Pengendalian polusi udara dan faktor lingkungan juga penting dalam menurunkan prevalensi penyakit alergi (White *et al*., 2021). Edukasi masyarakat

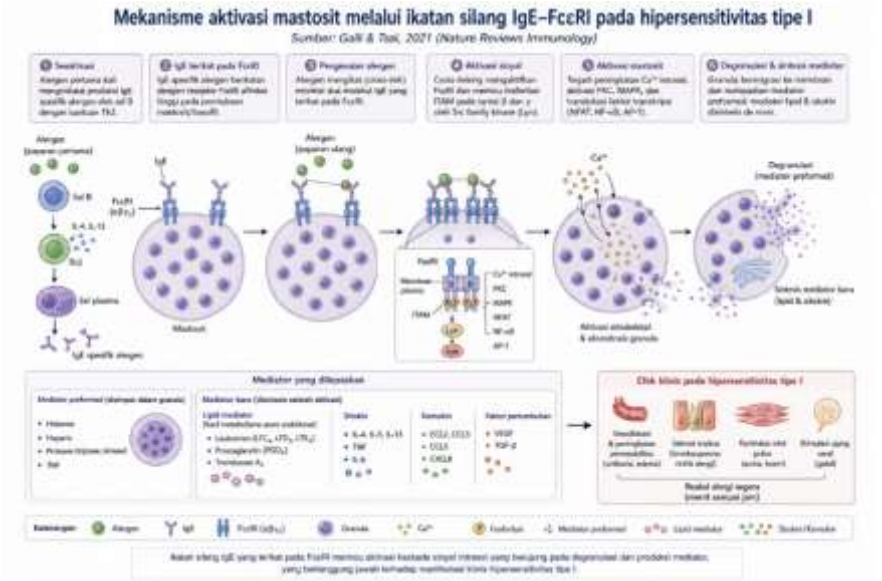
mengenai paparan alergen dan pencegahan anafilaksis merupakan bagian penting manajemen klinis (Akdis *et al.*, 2020). Dengan demikian, hipersensitivitas memiliki implikasi luas mulai dari tingkat molekuler hingga kebijakan kesehatan publik. Pendekatan multidisiplin diperlukan untuk mengendalikan beban penyakit ini.



Gambar 1. 3. Disfungsi barier epitel dan aktivasi respons imun tipe 2 pada patogenesis alergi.
Sumber: Akdis & Akdis, 2021 (Nature Reviews Immunology).

Hipersensitivitas merupakan gangguan regulasi imun yang menyebabkan respons efektor berlebihan terhadap antigen lingkungan atau autoantigen, sehingga menimbulkan kerusakan jaringan. Klasifikasi Gell dan Coombs tetap menjadi kerangka dasar, namun pemahaman modern menunjukkan spektrum mekanisme imun yang tumpang tindih dan heterogen. Patogenesis hipersensitivitas melibatkan interaksi kompleks antara sistem imun bawaan, adaptif, faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Predisposisi penyakit terbentuk sejak awal kehidupan melalui pemrograman imun dan mikrobiota. Secara klinis, hipersensitivitas mencakup berbagai penyakit alergi dan autoimun dengan beban kesehatan global tinggi. Kemajuan imunologi molekuler mendorong

pendekatan diagnosis dan terapi presisi berbasis endotype imun. Dengan demikian, hipersensitivitas merupakan model penting dalam memahami kegagalan toleransi imun dan inflamasi kronis.



Gambar 1. 4. Mekanisme aktivasi mastosit melalui ikatan silang IgE–FcεRI pada hipersensitivitas tipe I.
Sumber: Galli & Tsai, 2021 (Nature Reviews Immunology).

Kerusakan jaringan pada hipersensitivitas terjadi melalui beberapa mekanisme utama, termasuk sitotoksisitas langsung, inflamasi mediator, dan disfungsi barier (Akdis *et al*., 2020). Pada tipe II, antibodi terhadap antigen seluler mengaktifkan komplemen atau sel efektor sitotoksik (Stone *et al*., 2020). Pada tipe III, deposisi kompleks imun memicu inflamasi neutrofilik dan kerusakan vaskular (Akdis & Akdis, 2021). Pada tipe IV, sel T efektor menghasilkan sitokin proinflamasi yang mengaktivasi makrofag dan menyebabkan kerusakan jaringan kronis (Galli & Tsai, 2021). Walaupun mekanisme berbeda, semua tipe berbagi prinsip dasar yaitu respons imun yang melebihi kebutuhan pertahanan biologis (Akdis *et al*., 2020). Konsep ini menekankan bahwa hipersensitivitas merupakan konsekuensi kegagalan regulasi toleransi imun.

BAB 2

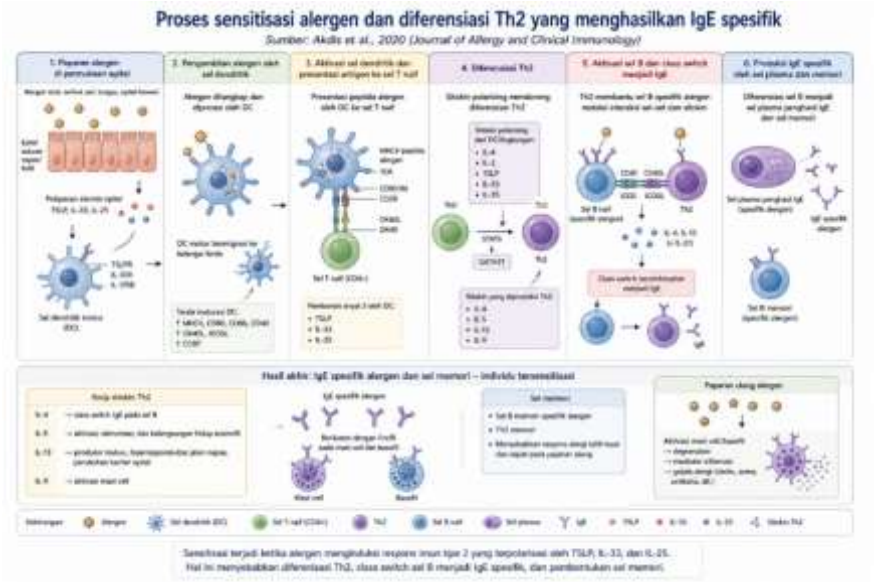
HIPERSENSITIVITAS TIPE I: RESPONS IMUN DIMEDIASI IGE

2.1 Sensitisasi Alergen dan Switching IgE

Hipersensitivitas tipe I merupakan respons imun yang dimediasi oleh antibodi imunoglobulin E (IgE) terhadap antigen lingkungan yang tidak berbahaya, seperti alergen inhalan, makanan, atau racun serangga (Akdis *et al*., 2020). Respons ini diawali oleh fase sensitisasi, yaitu tahap ketika sistem imun pertama kali mengenali alergen dan menginduksi produksi IgE spesifik antigen (Galli & Tsai, 2021). Alergen yang masuk melalui epitel kulit, saluran napas, atau mukosa usus ditangkap oleh sel dendritik dan dipresentasikan kepada sel T CD4+ naïf di kelenjar limfa (Sampson *et al*., 2020). Dalam lingkungan sitokin tertentu, terutama IL-4 dan IL-13, sel T terdiferensiasi menjadi sel T helper tipe 2 (Th2) (Akdis & Akdis, 2021). Sel Th2 kemudian menginduksi aktivasi dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma penghasil IgE melalui sinyal CD40–CD40L dan sitokin Th2 (Galli & Tsai, 2021). Proses ini dikenal sebagai class switching recombination menuju produksi IgE spesifik alergen.

Produksi IgE merupakan peristiwa sentral dalam hipersensitivitas tipe I karena IgE memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor FcεRI pada mastosit dan basofil (Stone *et al*., 2020). IgE yang disekresikan akan berikatan dengan reseptor tersebut dan menetap pada permukaan sel efektor dalam waktu lama, sehingga menciptakan keadaan sensitisasi jaringan (Akdis *et al*., 2020). Pada fase ini individu belum menunjukkan gejala klinis, tetapi sistem imun telah siap bereaksi cepat terhadap paparan ulang alergen (Galli & Tsai, 2021). Memori imunologis juga terbentuk melalui sel B memori IgE+ dan sel T memori Th2 (Akdis & Akdis, 2021). Sensitisasi dapat terjadi sejak masa bayi dan dipengaruhi oleh faktor genetik, epitel, dan mikrobiota (Sampson *et al*., 2020). Dengan demikian, fase sensitisasi menentukan kerentanan individu terhadap alergi.

Barier epitel memainkan peran penting dalam memulai respons sensitisasi alergi (Akdis & Akdis, 2021). Kerusakan atau disfungsi barier epitel meningkatkan penetrasi alergen dan memicu pelepasan sitokin epitel seperti TSLP, IL-25, dan IL-33 (Galli & Tsai, 2021). Sitokin ini mengaktivasi sel dendritik dan innate lymphoid cells tipe 2 (ILC2), yang memperkuat diferensiasi Th2 (Akdis *et al*., 2020). Aktivasi jalur epitel-Th2 ini menjelaskan mengapa penyakit alergi sering berkaitan dengan disfungsi kulit atau mukosa (Sampson *et al*., 2020). Selain itu, faktor lingkungan seperti polusi dan infeksi virus dapat meningkatkan permeabilitas epitel dan risiko sensitisasi (Akdis & Akdis, 2021). Interaksi epitel-imun ini merupakan konsep kunci dalam patogenesis alergi modern.



Gambar 2. 1. Proses sensitisasi alergen dan diferensiasi Th2 yang menghasilkan IgE spesifik.
Sumber: Akdis *et al*., 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

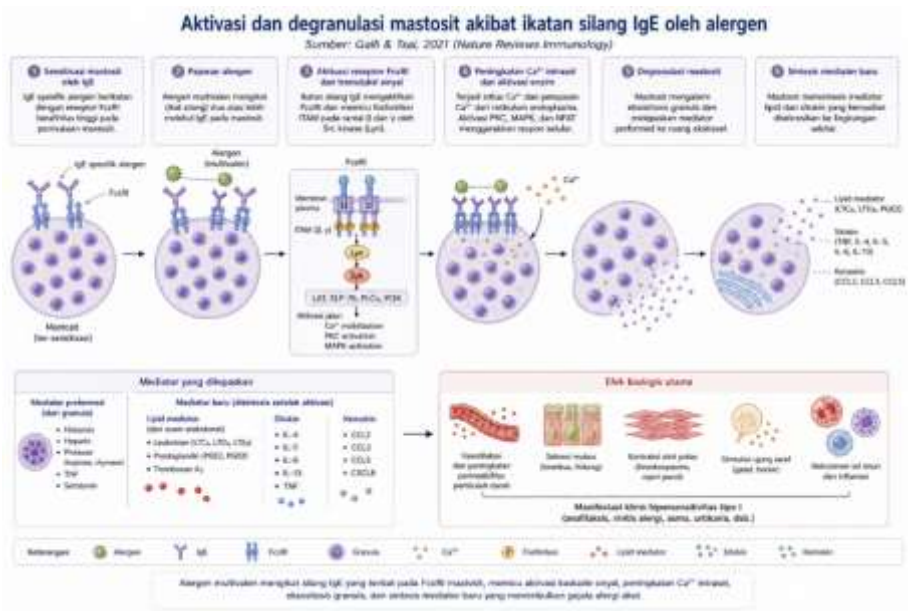
2.2 Aktivasi Mastosit dan Basofil

Paparan ulang alergen pada individu tersensitisasi memicu aktivasi mastosit dan basofil melalui mekanisme ikatan silang IgE yang terikat pada FcεRI (Galli & Tsai, 2021). Alergen multivalen menghubungkan dua atau lebih molekul IgE pada permukaan sel,

sehingga mengaktivasi jalur sinyal intraseluler (Stone *et al*., 2020). Aktivasi ini melibatkan fosforilasi reseptor, aktivasi tirosin kinase Lyn dan Syk, serta peningkatan kalsium intraseluler (Akdis *et al*., 2020). Jalur sinyal tersebut mengarah pada degranulasi cepat mastosit dan pelepasan mediator inflamasi preformed (Galli & Tsai, 2021). Mediator utama yang dilepaskan meliputi histamin, triptase, dan heparin (Stone *et al*., 2020). Pelepasan mediator ini terjadi dalam hitungan detik hingga menit setelah paparan alergen.

Selain mediator preformed, aktivasi mastosit juga memicu sintesis mediator lipid dan sitokin proinflamasi (Akdis & Akdis, 2021). Leukotrien dan prostaglandin menyebabkan bronkokonstriksi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan sekresi mukus (Galli & Tsai, 2021). Sitokin seperti IL-4, IL-5, dan TNF-α merekrut eosinofil dan sel inflamasi lainnya ke jaringan (Akdis *et al*., 2020). Fase inflamasi ini dikenal sebagai late-phase reaction dan dapat berlangsung berjam-jam hingga hari (Stone *et al*., 2020). Infiltrasi eosinofil menyebabkan kerusakan jaringan melalui pelepasan protein kationik dan radikal bebas (Akdis & Akdis, 2021). Kombinasi fase cepat dan lambat menjelaskan gejala akut dan kronis alergi.

Basofil memiliki fungsi serupa mastosit dalam respons alergi sistemik (Stone *et al*., 2020). Sel ini beredar dalam darah dan berperan penting dalam anafilaksis dan inflamasi alergi (Galli & Tsai, 2021). Basofil juga menghasilkan IL-4 yang memperkuat respons Th2 dan produksi IgE (Akdis *et al*., 2020). Interaksi antara mastosit, basofil, eosinofil, dan Th2 membentuk jaringan amplifikasi alergi (Akdis & Akdis, 2021). Crosstalk seluler ini mempertahankan inflamasi alergi kronis pada jaringan target seperti paru dan kulit (Stone *et al*., 2020). Oleh karena itu, hipersensitivitas tipe I merupakan respons imun terkoordinasi multi-seluler.



Gambar 2. 2. Aktivasi dan degranulasi mastosit akibat ikatan silang IgE oleh alergen.
Sumber: Galli & Tsai, 2021 (Nature Reviews Immunology).

2.3 Mediator Inflamasi Alergi dan Efek Jaringan

Mediator yang dilepaskan selama aktivasi mastosit menentukan manifestasi klinis hipersensitivitas tipe I (Akdis *et al*., 2020). Histamin merupakan mediator utama yang menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan kontraksi otot polos (Stone *et al*., 2020). Efek ini menghasilkan edema, eritema, dan bronkokonstriksi pada jaringan target (Galli & Tsai, 2021). Leukotrien memiliki efek bronkokonstriksi lebih kuat dan berkontribusi pada gejala asma alergi (Akdis & Akdis, 2021). Prostaglandin D2 meningkatkan aliran darah dan inflamasi lokal (Akdis *et al*., 2020). Kombinasi mediator ini menyebabkan gejala alergi akut.

Pada fase lanjut, sitokin dan kemokin yang dilepaskan mastosit dan Th2 merekrut eosinofil dan neutrofil (Stone *et al*., 2020). Eosinofil melepaskan protein kationik dan enzim yang merusak epitel dan jaringan (Akdis & Akdis, 2021). Inflamasi kronis juga menyebabkan remodeling jaringan, seperti hiperplasia kelenjar mukus dan fibrosis subepitel (Galli & Tsai, 2021). Proses ini terlihat pada asma kronis dan rinitis alergi persisten (Akdis *et al*., 2020). Selain itu, mediator saraf

seperti neuropeptida memperkuat sensasi gatal dan bronkospasme (Stone *et al*., 2020). Interaksi mediator imun dan saraf menjelaskan kompleksitas gejala alergi.

Jaringan targ*et al*ergi terutama adalah kulit, saluran napas, dan saluran cerna karena paparan alergen langsung (Akdis & Akdis, 2021). Pada kulit, mediator menyebabkan urtikaria dan dermatitis atopik (Galli & Tsai, 2021). Pada paru, bronkokonstriksi dan inflamasi menyebabkan asma (Akdis *et al*., 2020). Pada mukosa hidung, vasodilatasi dan sekresi mukus menyebabkan rinitis alergi (Stone *et al*., 2020). Pada saluran cerna, kontraksi otot polos dan sekresi cairan menyebabkan gejala alergi makanan (Akdis & Akdis, 2021). Variasi organ target bergantung pada jalur paparan alergen. Hal ini menjelaskan heterogenitas klinis alergi.



Gambar 2. 3. Mediator Inflamasi Alergi dan Efek Jaringan
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Galli *et al*. (2008), Kay (2001), serta literatur imunologi modern mengenai mekanisme inflamasi alergi dan mediator imun.

2.4 Manifestasi Klinis Hipersensitivitas Tipe I

Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe I bergantung pada organ target, rute paparan alergen, dan intensitas respons IgE-mastosit (Akdis *et al*., 2020). Respons lokal biasanya terjadi pada jaringan yang pertama kali terpapar alergen, seperti mukosa hidung, bronkus, kulit, atau saluran cerna (Galli & Tsai, 2021). Respons sistemik dapat terjadi ketika alergen memasuki sirkulasi, seperti pada alergi obat atau sengatan serangga (Turner *et al*., 2021). Variasi ini

mencerminkan distribusi mastosit dan basofil pada jaringan serta tingkat sensitisasi IgE individu (Stone *et al*., 2020). Faktor genetik dan lingkungan juga memengaruhi keparahan respons klinis alergi (Akdis & Akdis, 2021). Oleh karena itu, hipersensitivitas tipe I memiliki spektrum klinis luas dari ringan hingga fatal.

Anafilaksis merupakan manifestasi paling berat hipersensitivitas tipe I yang ditandai oleh aktivasi mastosit sistemik dan pelepasan mediator dalam jumlah besar (Turner *et al*., 2021). Histamin dan mediator lipid menyebabkan vasodilatasi luas, peningkatan permeabilitas vaskular, dan penurunan tekanan darah (Galli & Tsai, 2021). Bronkokonstriksi dan edema laring dapat menyebabkan obstruksi jalan napas akut (Akdis *et al*., 2020). Aktivasi mastosit juga memengaruhi sistem kardiovaskular melalui efek langsung pada miokard dan pembuluh darah (Turner *et al*., 2021). Tanpa penanganan cepat, syok anafilaksis dapat berakibat fatal (Stone *et al*., 2020). Mekanisme ini menunjukkan potensi sistemik respons IgE.

Asma alergi merupakan penyakit inflamasi kronis saluran napas yang dimediasi oleh IgE, Th2, dan eosinofil (Akdis & Akdis, 2021). Aktivasi mastosit di mukosa bronkus menyebabkan bronkokonstriksi akut melalui histamin dan leukotrien (Galli & Tsai, 2021). Inflamasi kronis menyebabkan infiltrasi eosinofil dan remodeling saluran napas, termasuk penebalan dinding bronkus dan hiperplasia sel goblet (Akdis *et al*., 2020). Proses ini meningkatkan hiperreaktivitas bronkus terhadap rangsangan nonspesifik (Stone *et al*., 2020). Interaksi antara epitel, saraf, dan sel imun memperkuat respons bronkokonstriksi (Akdis & Akdis, 2021). Asma alergi menunjukkan hubungan erat antara hipersensitivitas tipe I dan inflamasi kronis.

Rinitis alergi ditandai oleh inflamasi mukosa hidung akibat paparan alergen inhalan seperti serbuk sari atau tungau debu (Akdis *et al*., 2020). Histamin menyebabkan vasodilatasi mukosa dan peningkatan sekresi mukus, sehingga menimbulkan rinore dan kongesti hidung (Galli & Tsai, 2021). Aktivasi saraf sensorik juga menyebabkan bersin dan gatal (Stone *et al*., 2020). Infiltrasi eosinofil pada fase lanjut mempertahankan inflamasi kronis mukosa (Akdis & Akdis, 2021). Hubungan antara rinitis alergi dan asma menunjukkan konsep “one airway disease” (Akdis *et al*., 2020). Dengan demikian, rinitis alergi merupakan manifestasi mukosa dari respons IgE sistemik.

Urtikaria dan dermatitis atopik merupakan manifestasi kulit hipersensitivitas tipe I (Galli & Tsai, 2021). Pada urtikaria, degranulasi mastosit dermal menyebabkan edema lokal dan eritema yang cepat muncul (Stone *et al*., 2020). Dermatitis atopik melibatkan kombinasi IgE, disfungsi barier kulit, dan inflamasi Th2 kronis (Akdis & Akdis, 2021). Sitokin Th2 menghambat produksi protein barier seperti filaggrin dan meningkatkan penetrasi alergen (Akdis *et al*., 2020). Inflamasi kronis menyebabkan pruritus dan lesi ekzematosa (Galli & Tsai, 2021). Manifestasi kulit ini menunjukkan interaksi antara hipersensitivitas tipe I dan disfungsi epitel. Oleh karena itu, alergi kulit merupakan model penting patogenesis alergi.

Alergi makanan melibatkan respons IgE pada mukosa usus terhadap protein makanan (Turner *et al*., 2021). Aktivasi mastosit usus menyebabkan kontraksi otot polos dan peningkatan sekresi cairan (Akdis *et al*., 2020). Gejala dapat berupa muntah, diare, dan nyeri abdomen (Galli & Tsai, 2021). Dalam kasus berat, alergen makanan dapat memicu anafilaksis sistemik (Turner *et al*., 2021). Sensitisasi makanan sering terjadi pada masa bayi dan berkaitan dengan disfungsi barier epitel usus (Akdis & Akdis, 2021). Hal ini menegaskan peran epitel dalam alergi makanan. Variasi manifestasi menunjukkan kompleksitas respons IgE pada organ berbeda.



Gambar 2. 4. Manifestasi Klinis Hipersensitivitas Tipe I
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Galli *et al*. (2008), Kay (2001), serta literatur imunologi modern mengenai mekanisme dan manifestasi klinis hipersensitivitas tipe I.

2.5 Diagnosis dan Terapi Target Molekuler

Diagnosis hipersensitivitas tipe I bertujuan mengidentifikasi alergen spesifik dan mekanisme IgE yang mendasari gejala klinis (Akdis *et al*., 2020). Uji kulit prick test merupakan metode utama untuk mendeteksi IgE spesifik jaringan terhadap alergen (Stone *et al*., 2020). Reaksi wheal dan flare mencerminkan aktivasi mastosit lokal akibat IgE terikat (Galli & Tsai, 2021). Pengukuran IgE spesifik serum menggunakan immunoassay juga digunakan untuk konfirmasi (Akdis & Akdis, 2021). Diagnostik komponen alergen memungkinkan identifikasi protein alergen individual (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan ini meningkatkan akurasi diagnosis alergi.

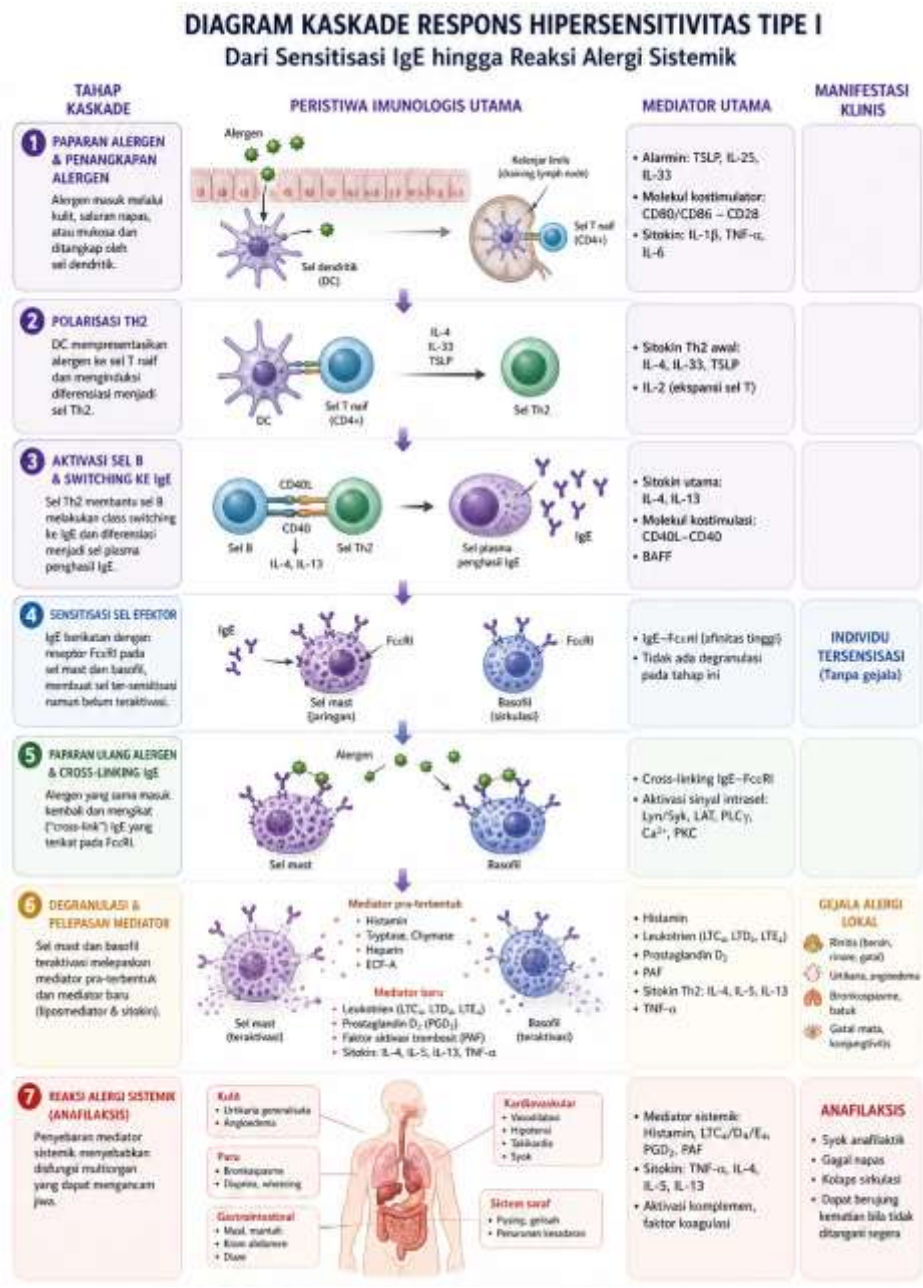
Biomarker inflamasi alergi membantu menilai aktivitas penyakit dan respons terapi (Akdis & Akdis, 2021). Eosinofil darah dan IgE total berkorelasi dengan inflamasi Th2 pada asma dan dermatitis atopik (Akdis *et al*., 2020). FeNO (fractional exhaled nitric oxide) mencerminkan inflamasi eosinofilik saluran napas (Galli & Tsai, 2021). Profil sitokin dan transcriptomic jaringan semakin digunakan dalam penelitian alergi (Stone *et al*., 2020). Identifikasi endotype imun memungkinkan stratifikasi pasien untuk terapi presisi (Akdis & Akdis, 2021). Biomarker menjadi dasar imunologi presisi alergi.

Terapi hipersensitivitas tipe I secara tradisional mencakup antihistamin dan kortikosteroid untuk menghambat mediator inflamasi (Akdis *et al*., 2020). Antihistamin menghambat reseptor H1 dan mengurangi gejala akut alergi (Stone *et al*., 2020). Kortikosteroid menekan ekspresi sitokin inflamasi dan infiltrasi eosinofil (Galli & Tsai, 2021). Bronkodilator digunakan pada asma untuk meredakan bronkokonstriksi (Akdis & Akdis, 2021). Terapi ini efektif tetapi tidak mengubah mekanisme imun dasar alergi (Akdis *et al*., 2020). Oleh karena itu, terapi target molekuler dikembangkan.

Imunoterapi alergen merupakan pendekatan kuratif yang bertujuan menginduksi toleransi imun terhadap alergen (Akdis & Akdis, 2021). Paparan alergen terkontrol meningkatkan sel T regulator dan produksi IgG4 blokade (Akdis *et al*., 2020). IgG4 menghambat interaksi alergen dengan IgE pada mastosit (Galli & Tsai, 2021). Imunoterapi juga menurunkan respons Th2 dan eosinofil (Stone *et al*., 2020). Pendekatan ini efektif pada rinitis alergi dan alergi serangga (Akdis & Akdis, 2021). Imunoterapi menunjukkan bahwa toleransi imun dapat dipulihkan.

Antibodi monoklonal menargetkan jalur molekuler spesifik alergi (Akdis *et al*., 2020). Omalizumab mengikat IgE bebas dan mencegah interaksi dengan FcεRI (Galli & Tsai, 2021). Dupilumab menghambat reseptor IL-4Rα dan menekan sinyal IL-4/IL-13 (Akdis & Akdis, 2021). Mepolizumab menargetkan IL-5 dan mengurangi eosinofil (Stone *et al*., 2020). Terapi ini efektif pada asma berat dan dermatitis atopik (Akdis *et al*., 2020). Target molekuler ini menunjukkan pergeseran menuju imunologi presisi alergi.

Pendekatan masa depan meliputi vaksin alergi dan terapi sel regulator (Akdis & Akdis, 2021). Vaksin tolerogenik bertujuan menginduksi Treg spesifik alergen (Akdis *et al*., 2020). Terapi sel Treg adoptif sedang dikembangkan untuk alergi berat (Galli & Tsai, 2021). Target epitel seperti TSLP dan IL-33 juga menjadi fokus terapi baru (Stone *et al*., 2020). Strategi ini menargetkan tahap awal sensitisasi alergi (Akdis & Akdis, 2021). Dengan demikian, terapi alergi berkembang dari simptomatik menjadi modifikasi penyakit.



Gambar 2. 5. Kaskade respons hipersensitivitas tipe I dari sensitisasi IgE hingga reaksi alergi sistemik.
Sumber: Akdis *et al.*, 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

Hipersensitivitas tipe I merupakan respons imun yang dimediasi IgE terhadap alergen lingkungan melalui sensitisasi Th2 dan aktivasi mastosit. Ikatan silang IgE pada paparan ulang alergen memicu degranulasi mastosit dan pelepasan mediator inflamasi. Mediator ini menyebabkan manifestasi klinis pada kulit, saluran napas, mukosa, dan sistemik seperti anafilaksis. Inflamasi kronis alergi melibatkan eosinofil, sitokin Th2, dan remodeling jaringan. Diagnosis modern mengidentifikasi IgE spesifik dan biomarker inflamasi untuk stratifikasi pasien. Terapi berkembang dari antihistamin menuju imunoterapi dan antibodi monoklonal target. Hipersensitivitas tipe I menjadi model utama imunologi presisi alergi.

BAB 3

HIPERSENSITIVITAS TIPE II: ANTIBODI TERHADAP SEL DAN MATRIKS

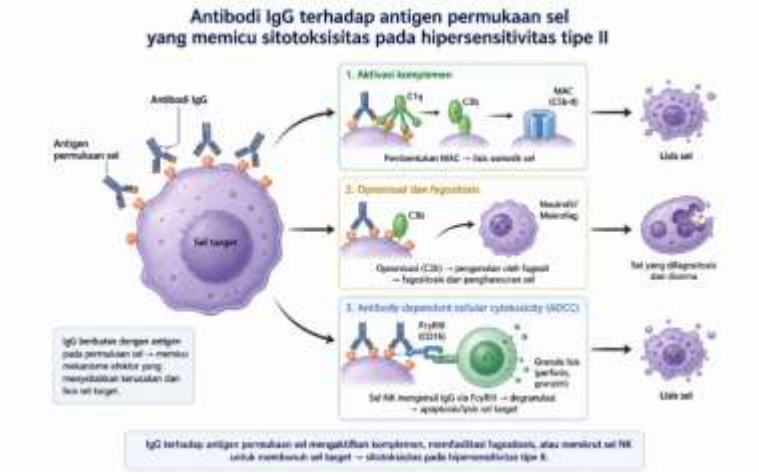
3.1 Antigen Target pada Sel dan Jaringan

Hipersensitivitas tipe II merupakan respons imun yang dimediasi antibodi IgG atau IgM terhadap antigen yang terdapat pada permukaan sel atau komponen matriks ekstraseluler, sehingga menyebabkan kerusakan jaringan spesifik (White *et al*., 2021). Antigen target dapat berupa molekul intrinsik sel tubuh seperti protein membran eritrosit, reseptor hormon, atau antigen jaringan lainnya (Stone *et al*., 2020). Selain autoantigen, antigen eksogen seperti obat atau metabolitnya dapat berikatan dengan permukaan sel dan membentuk hapten yang dikenali sistem imun (White *et al*., 2021). Ikatan antibodi terhadap antigen seluler memicu mekanisme efektor yang mengarah pada lisis sel atau disfungsi jaringan (Akdis *et al*., 2020). Oleh karena itu, hipersensitivitas tipe II sering dikaitkan dengan penyakit autoimun dan reaksi obat. Karakteristik utama tipe II adalah spesifisitas terhadap sel target tertentu.

Antigen eritrosit merupakan target klasik hipersensitivitas tipe II pada anemia hemolitik autoimun dan reaksi transfusi (Stone *et al*., 2020). Antibodi terhadap antigen golongan darah atau antigen Rh dapat mengaktivasi komplemen dan menyebabkan hemolisis intravaskular (White *et al*., 2021). Selain eritrosit, trombosit dan neutrofil juga dapat menjadi target antibodi pada trombositopenia atau neutropenia imun (Akdis *et al*., 2020). Antigen membran sel hematopoietik memiliki akses langsung terhadap antibodi sirkulasi, sehingga rentan terhadap reaksi tipe II (Stone *et al*., 2020). Kerusakan sel darah ini biasanya terjadi cepat karena mekanisme sitotoksik langsung (White *et al*., 2021). Hal ini menjelaskan manifestasi akut pada penyakit hematologis imun.

Antigen jaringan non-hematologis juga dapat menjadi target pada penyakit autoimun tipe II (Akdis *et al*., 2020). Pada penyakit Graves, antibodi terhadap reseptor TSH pada sel tiroid menyebabkan stimulasi hormon berlebihan (White *et al*., 2021). Pada myasthenia gravis, antibodi terhadap reseptor asetilkolin di sinaps neuromuskular menghambat transmisi saraf (Stone *et al*., 2020). Antibodi terhadap komponen matriks seperti kolagen dapat merusak jaringan ikat (Akdis *et al*., 2020). Berbeda dengan lisis sel, beberapa antibodi tipe II menyebabkan disfungsi reseptor tanpa kerusakan sel langsung (White *et al*., 2021). Mekanisme ini disebut hipersensitivitas tipe II non-sitotoksik. Variasi efek antibodi menjelaskan spektrum penyakit tipe II.

Obat dapat memicu hipersensitivitas tipe II melalui pembentukan antigen hapten pada permukaan sel (White *et al*., 2021). Obat seperti penisilin dapat berikatan kovalen dengan protein membran eritrosit dan dikenali sebagai antigen baru (Stone *et al*., 2020). Sistem imun kemudian menghasilkan antibodi terhadap kompleks obat-protein tersebut (Akdis *et al*., 2020). Aktivasi antibodi menyebabkan hemolisis atau kerusakan sel lain yang terikat obat (White *et al*., 2021). Mekanisme ini menjelaskan anemia hemolitik akibat obat. Reaksi ini biasanya terjadi setelah paparan berulang. Hipersensitivitas obat tipe II merupakan model penting interaksi antigen eksogen dan imun.



Gambar 3. 1. Antibodi IgG terhadap antigen permukaan sel yang memicu sitotoksisitas pada hipersensitivitas tipe II.
Sumber: White *et al*., 2021 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

3.2 Mekanisme Sitotoksisitas Antibodi

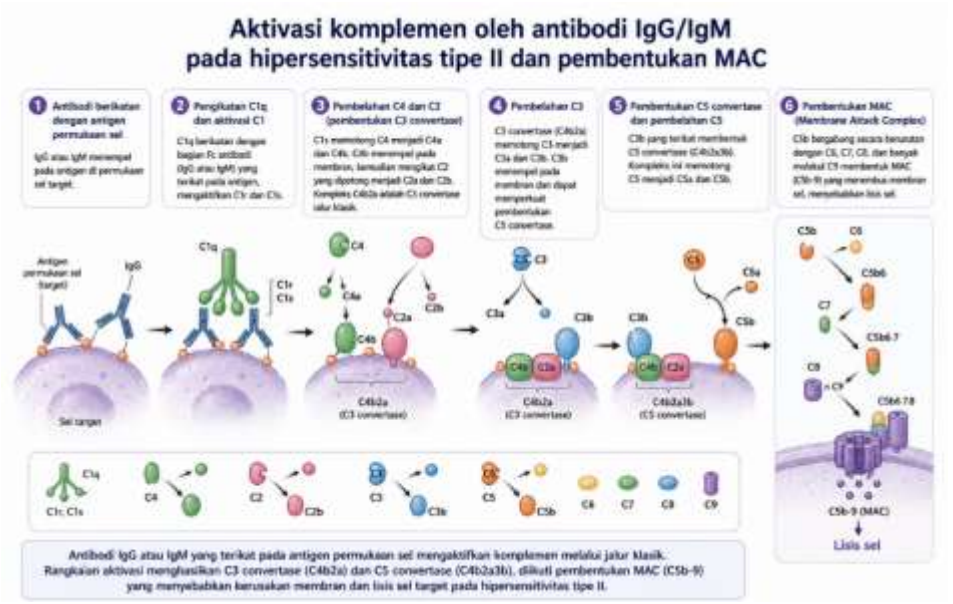
Kerusakan jaringan pada hipersensitivitas tipe II terutama terjadi melalui aktivasi komplemen, fagositosis, dan sitotoksisitas seluler bergantung antibodi (ADCC) (Akdis *et al*., 2020). Ikatan antibodi IgG atau IgM pada antigen sel memicu aktivasi jalur klasik komplemen melalui C1q (Stone *et al*., 2020). Aktivasi ini menghasilkan pembentukan kompleks serangan membran (MAC) yang melisiskan sel target (White *et al*., 2021). Selain lisis langsung, komplemen menghasilkan fragmen C3b yang menandai sel untuk fagositosis (Akdis *et al*., 2020). Makrofag dan neutrofil mengenali opsonin tersebut melalui reseptor Fc dan komplemen (Stone *et al*., 2020). Mekanisme ini menyebabkan eliminasi sel berlapis antibodi.

ADCC merupakan mekanisme penting lain pada hipersensitivitas tipe II (White *et al*., 2021). Sel efektor seperti sel NK mengenali fragmen Fc antibodi yang terikat pada sel target melalui reseptor FcγR (Stone *et al*., 2020). Aktivasi sel NK memicu pelepasan perforin dan granzim yang menyebabkan apoptosis sel target (Akdis *et al*., 2020). Mekanisme ini tidak memerlukan komplemen dan berperan pada berbagai penyakit autoimun (White *et al*., 2021). ADCC juga berkontribusi pada eliminasi sel darah dalam anemia hemolitik (Stone *et al*., 2020). Kombinasi ADCC dan komplemen memperkuat sitotoksisitas tipe II. Jalur efektor ini sangat efisien dalam merusak sel target.

Selain sitotoksisitas, antibodi tipe II dapat menyebabkan disfungsi sel tanpa lisis (Akdis *et al*., 2020). Antibodi terhadap reseptor dapat menghambat atau menstimulasi sinyal fisiologis normal (White *et al*., 2021). Pada myasthenia gravis, antibodi memblok reseptor asetilkolin sehingga transmisi neuromuskular terganggu (Stone *et al*., 2020). Pada penyakit Graves, antibodi bertindak sebagai agonis reseptor TSH dan meningkatkan produksi hormon (Akdis *et al*., 2020). Mekanisme ini menunjukkan bahwa efek antibodi tidak selalu destruktif (White *et al*., 2021). Disfungsi reseptor merupakan ciri khas tipe II non-sitotoksik. Hal ini memperluas konsep hipersensitivitas tipe II.

Aktivasi komplemen juga memicu inflamasi jaringan melalui pelepasan anafilatoksin C3a dan C5a (Stone *et al*., 2020). Molekul ini merekrut neutrofil dan makrofag ke lokasi antibodi terikat (Akdis *et al*., 2020). Sel inflamasi melepaskan enzim dan radikal bebas yang merusak jaringan sekitar (White *et al*., 2021). Inflamasi sekunder ini

memperparah kerusakan jaringan target (Stone *et al*., 2020). Mekanisme ini terlihat pada penyakit ginjal autoimun dan vaskulitis (Akdis *et al*., 2020). Dengan demikian, hipersensitivitas tipe II melibatkan sitotoksisitas langsung dan inflamasi sekunder.



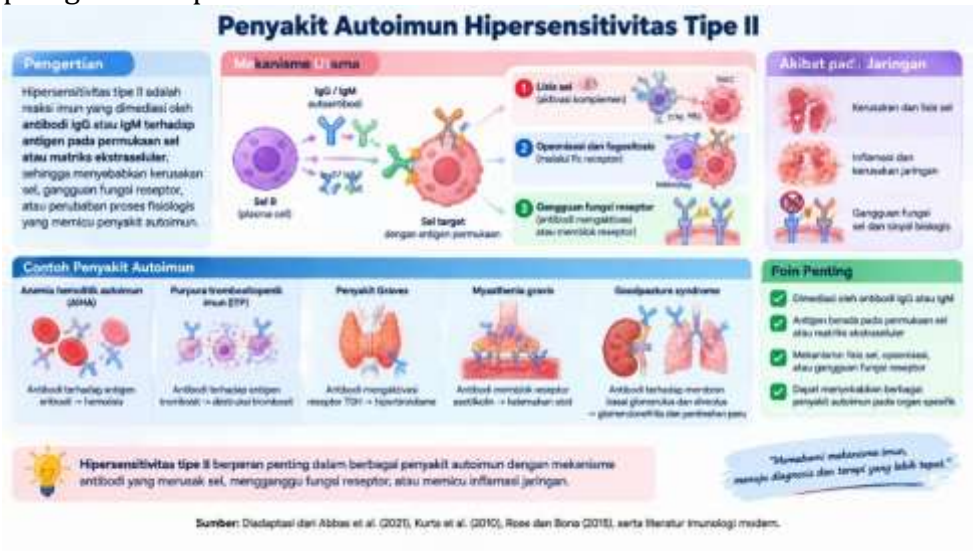
Gambar 3. 2. Aktivasi komplemen oleh antibodi IgG/IgM pada hipersensitivitas tipe II dan pembentukan MAC.
Sumber: Stone *et al*., 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

3.3 Penyakit Autoimun Hipersensitivitas Tipe II

Berbagai penyakit autoimun disebabkan oleh antibodi terhadap antigen sel atau jaringan spesifik (White *et al*., 2021). Anemia hemolitik autoimun terjadi akibat antibodi terhadap antigen eritrosit yang memicu hemolisis (Stone *et al*., 2020). Trombositopenia imun melibatkan antibodi terhadap trombosit yang menyebabkan destruksi oleh makrofag limpa (Akdis *et al*., 2020). Pada sindrom Goodpasture, antibodi terhadap kolagen membran basal ginjal dan paru menyebabkan kerusakan jaringan (White *et al*., 2021). Penyakit ini menunjukkan kerusakan jaringan spesifik akibat antibodi. Distribusi antigen menentukan organ target penyakit.

Myasthenia gravis merupakan contoh klasik hipersensitivitas tipe II non-sitotoksik (Stone *et al*., 2020). Antibodi terhadap reseptor asetilkolin menghambat transmisi neuromuskular (Akdis *et al*., 2020). Penurunan jumlah reseptor menyebabkan kelemahan otot progresif (White *et al*., 2021). Selain blokade, antibodi juga memicu internalisasi reseptor (Stone *et al*., 2020). Kombinasi mekanisme ini menyebabkan gangguan neuromuskular kronis. Penyakit ini menunjukkan efek fungsional antibodi. Hal ini membedakannya dari tipe II sitotoksik.

Penyakit Graves merupakan contoh stimulasi reseptor oleh antibodi (Akdis *et al*., 2020). Antibodi terhadap reseptor TSH meniru hormon TSH dan mengaktivasi sel tiroid (White *et al*., 2021). Aktivasi kronis menyebabkan hipertiroidisme dan pembesaran kelenjar (Stone *et al*., 2020). Antibodi juga memengaruhi jaringan orbital sehingga menyebabkan oftalmopati (Akdis *et al*., 2020). Mekanisme stimulasi reseptor merupakan ciri unik tipe II. Penyakit ini menunjukkan bahwa antibodi dapat meningkatkan fungsi sel. Variasi ini memperluas patogenesis tipe II.



Gambar 3. 3. Penyakit Autoimun Hipersensitivitas Tipe II
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Rose dan Bona (2015), serta literatur imunologi modern mengenai mekanisme hipersensitivitas tipe II dan penyakit autoimun terkait.

3.4 Reaksi Transfusi dan Penyakit Hemolitik Neonatal

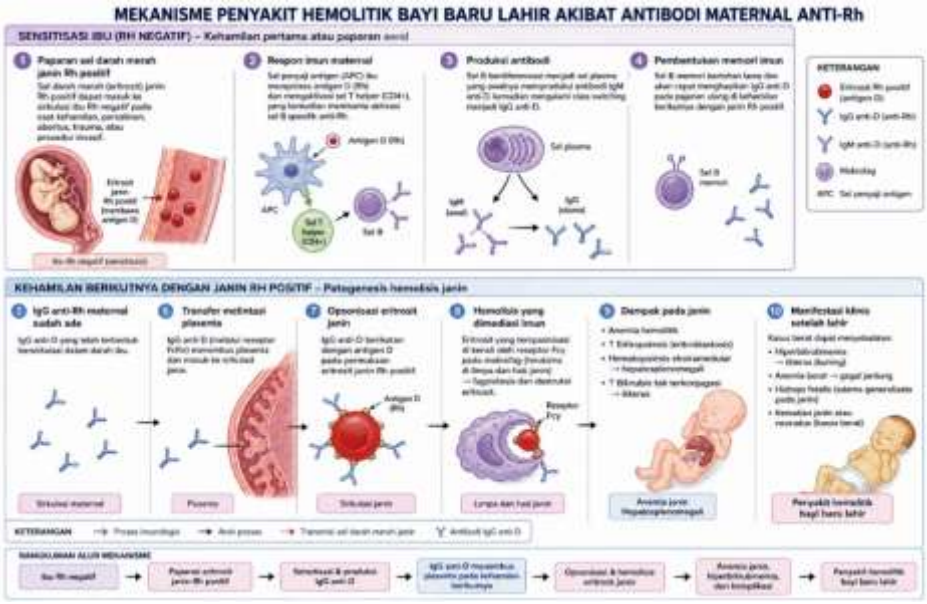
Reaksi transfusi merupakan bentuk klasik hipersensitivitas tipe II yang terjadi ketika antibodi penerima mengenali antigen eritrosit donor sebagai asing (Stone *et al*., 2020). Antibodi terhadap antigen ABO atau Rh mengikat eritrosit transfusi dan mengaktivasi komplemen (White *et al*., 2021). Aktivasi ini menyebabkan hemolisis intravaskular cepat dan pelepasan hemoglobin bebas (Akdis *et al*., 2020). Fragmen komplemen C3a dan C5a memicu inflamasi sistemik dan aktivasi sel endotel (Stone *et al*., 2020). Reaksi ini dapat menimbulkan demam, hipotensi, gagal ginjal, dan syok (White *et al*., 2021). Oleh karena itu, kecocokan golongan darah sangat penting dalam transfusi.

Hemolisis transfusi juga dapat terjadi melalui fagositosis eritrosit yang dilapisi antibodi oleh makrofag limpa (Akdis *et al*., 2020). Mekanisme ini disebut hemolisis ekstravaskular dan terjadi lebih lambat dibanding hemolisis intravaskular (Stone *et al*., 2020). Eritrosit beropsonin IgG dikenali oleh reseptor Fcγ pada makrofag (White *et al*., 2021). Proses fagositosis ini menyebabkan anemia dan hiperbilirubinemia (Akdis *et al*., 2020). Hemolisis ekstravaskular sering terjadi pada inkompatibilitas minor transfusi (Stone *et al*., 2020). Kombinasi hemolisis intra dan ekstravaskular menentukan keparahan klinis. Mekanisme ini menunjukkan variasi efektor tipe II.

Penyakit hemolitik pada bayi baru lahir terjadi akibat antibodi maternal terhadap antigen eritrosit janin (White *et al*., 2021). Antibodi IgG anti-Rh dapat menembus plasenta dan mengikat eritrosit janin (Stone *et al*., 2020). Aktivasi komplemen dan fagositosis menyebabkan hemolisis janin (Akdis *et al*., 2020). Hemolisis berat dapat menyebabkan anemia, ikterus, dan hidrops fetalis (White *et al*., 2021). Sensitisasi ibu biasanya terjadi pada kehamilan pertama dengan janin Rh positif (Stone *et al*., 2020). Pada kehamilan berikutnya, antibodi maternal sudah terbentuk. Mekanisme ini merupakan contoh transfer imun patologis maternal-janin.

Profilaksis anti-D imunoglobulin dapat mencegah sensitisasi ibu terhadap antigen Rh janin (Akdis *et al*., 2020). Antibodi anti-D mengikat eritrosit janin dalam sirkulasi ibu dan mencegah aktivasi sel B maternal (White *et al*., 2021). Pendekatan ini menghambat pembentukan memori imun anti-Rh (Stone *et al*., 2020). Pencegahan ini sangat efektif menurunkan kejadian penyakit hemolitik neonatal (Akdis *et al*., 2020). Mekanisme ini menunjukkan bahwa modulasi

antibodi dapat mencegah hipersensitivitas tipe II. Strategi ini menjadi model imunoprofilaksis klinis. Dengan demikian, reaksi transfusi dan hemolitik neonatal merupakan contoh penting patogenesis antibodi terhadap eritrosit.



Gambar 3. 4. Mekanisme penyakit hemolitik bayi baru lahir akibat antibodi maternal anti-Rh.
Sumber: White *et al*., 2021 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

3.5 Diagnosis dan Terapi Hipersensitivitas Tipe II

Diagnosis hipersensitivitas tipe II bertujuan mendeteksi antibodi terhadap antigen sel atau jaringan target (Stone *et al*., 2020). Uji Coombs langsung digunakan untuk mendeteksi antibodi yang terikat pada eritrosit pasien (White *et al*., 2021). Uji Coombs tidak langsung mendeteksi antibodi serum terhadap eritrosit donor (Akdis *et al*., 2020). Pemeriksaan ini penting pada anemia hemolitik autoimun dan reaksi transfusi (Stone *et al*., 2020). Selain itu, immunofluoresensi jaringan dapat mendeteksi deposisi antibodi dan komplemen (White *et al*., 2021). Teknik ini digunakan pada penyakit ginjal autoimun. Diagnosis serologis menentukan antigen target dan mekanisme penyakit.

Pemeriksaan autoantibodi spesifik reseptor digunakan pada penyakit tipe II non-sitotoksik (Akdis *et al*., 2020). Antibodi reseptor TSH diukur pada penyakit Graves (White *et al*., 2021). Antibodi reseptor asetilkolin digunakan pada myasthenia gravis (Stone *et al*., 2020). Titer antibodi berkorelasi dengan aktivitas penyakit (Akdis *et al*., 2020). Pemeriksaan ini membantu diagnosis dan pemantauan terapi (White *et al*., 2021). Deteksi antibodi spesifik merupakan dasar diagnosis tipe II. Hal ini menegaskan peran antibodi sebagai mediator utama.

Terapi hipersensitivitas tipe II bertujuan mengurangi antibodi patogen dan kerusakan jaringan (Stone *et al*., 2020). Kortikosteroid menekan produksi antibodi dan inflamasi (Akdis *et al*., 2020). Imunosupresan seperti azathioprine atau rituximab menghambat sel B penghasil antibodi (White *et al*., 2021). Plasmaferesis dapat menghilangkan antibodi sirkulasi pada penyakit berat (Stone *et al*., 2020). Terapi ini efektif pada anemia hemolitik autoimun dan myasthenia gravis (Akdis *et al*., 2020). Pengurangan antibodi merupakan strategi utama. Pendekatan ini menargetkan mediator patogen.

Terapi target molekuler semakin berkembang dalam penyakit tipe II (White *et al*., 2021). Rituximab menargetkan CD20 pada sel B dan mengurangi produksi autoantibodi (Stone *et al*., 2020). Inhibitor komplemen seperti eculizumab menghambat kerusakan jaringan akibat aktivasi komplemen (Akdis *et al*., 2020). Terapi ini efektif pada penyakit hemolitik dan autoimun tertentu (White *et al*., 2021). Target jalur efektor meningkatkan spesifisitas terapi (Stone *et al*., 2020). Pendekatan ini mencerminkan imunologi presisi. Terapi modern fokus pada mekanisme patogenesis.

Pencegahan juga penting dalam hipersensitivitas tipe II (Akdis *et al*., 2020). Skrining golongan darah dan antibodi sebelum transfusi mencegah reaksi hemolitik (Stone *et al*., 2020). Profilaksis anti-D mencegah penyakit hemolitik neonatal (White *et al*., 2021). Penghindaran obat penyebab reaksi tipe II mencegah sensitisasi ulang (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan preventif mengurangi morbiditas penyakit (Stone *et al*., 2020). Strategi ini menunjukkan pentingnya imunologi klinis preventif. Pencegahan merupakan bagian integral manajemen tipe II.

Hipersensitivitas tipe II merupakan respons imun yang dimediasi antibodi IgG atau IgM terhadap antigen sel atau matriks jaringan. Ikatan antibodi memicu sitotoksisitas melalui aktivasi

komplemen, fagositosis, dan ADCC. Antibodi juga dapat menyebabkan disfungsi reseptor tanpa lisis sel. Penyakit tipe II mencakup anemia hemolitik, trombositopenia imun, myasthenia gravis, dan penyakit Graves. Reaksi transfusi dan penyakit hemolitik neonatal merupakan contoh klasik antibodi terhadap eritrosit. Diagnosis didasarkan pada deteksi antibodi spesifik dan deposisi komplemen. Terapi menargetkan antibodi dan jalur efektor imun melalui imunosupresi dan terapi biologis. Hipersensitivitas tipe II menunjukkan peran sentral antibodi dalam patogenesis penyakit autoimun dan reaksi transfusi.

BAB 4

HIPERSENSITIVITAS TIPE III: KOMPLEKS IMUN

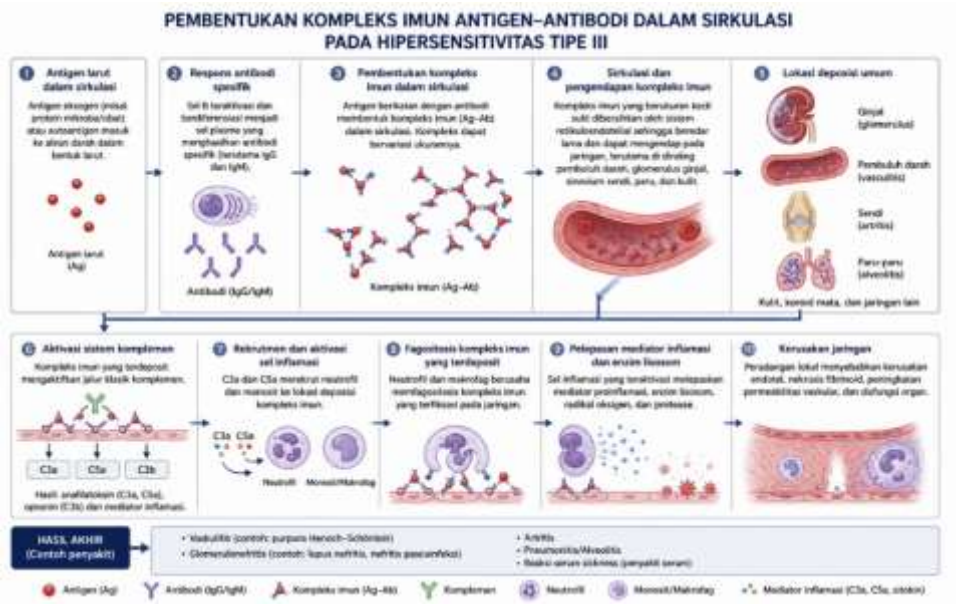
4.1 Pembentukan dan Klirens Kompleks Imun

Hipersensitivitas tipe III merupakan respons imun yang dimediasi oleh pembentukan dan deposisi kompleks imun antigen–antibodi dalam jaringan, sehingga memicu inflamasi dan kerusakan organ (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks imun terbentuk ketika antibodi IgG atau IgM berikatan dengan antigen larut dalam sirkulasi atau jaringan (Mahler & Fritzler, 2021). Dalam kondisi fisiologis, kompleks imun kecil dibersihkan secara efisien oleh sistem fagosit mononuklear di hati dan limpa (Castiblanco & Anaya, 2020). Opsonisasi oleh komplemen, terutama C3b, memfasilitasi fagositosis kompleks imun (Mahler & Fritzler, 2021). Namun, produksi antigen atau antibodi berlebih dapat menyebabkan pembentukan kompleks imun besar yang sulit dibersihkan (Castiblanco & Anaya, 2020). Akumulasi kompleks imun inilah yang menjadi dasar patogenesis tipe III.

Ukuran dan komposisi kompleks imun menentukan kecenderungan deposisi jaringan (Mahler & Fritzler, 2021). Kompleks kecil larut mudah beredar dan mengendap pada pembuluh darah kecil dan glomerulus (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks besar biasanya dibersihkan cepat oleh fagosit dan jarang menyebabkan penyakit (Mahler & Fritzler, 2021). Rasio antigen–antibodi juga memengaruhi pembentukan kompleks patogenik (Castiblanco & Anaya, 2020). Kelebihan antigen cenderung menghasilkan kompleks kecil yang lebih patogen (Mahler & Fritzler, 2021). Faktor ini menjelaskan mengapa infeksi kronis dan autoantigen persisten sering memicu penyakit kompleks imun. Keseimbangan antigen–antibodi sangat penting dalam patogenesis tipe III.

Klirens kompleks imun bergantung pada fungsi sistem fagosit dan komplemen (Castiblanco & Anaya, 2020). Eritrosit memiliki reseptor CR1 yang mengikat kompleks imun beropsonin dan

membawanya ke hati dan limpa (Mahler & Fritzler, 2021). Makrofag kemudian mengeliminasi kompleks tersebut melalui fagositosis (Castiblanco & Anaya, 2020). Defisiensi komplemen atau reseptor CR1 menghambat klirens kompleks imun (Mahler & Fritzler, 2021). Gangguan ini meningkatkan risiko deposisi jaringan dan penyakit autoimun (Castiblanco & Anaya, 2020). Oleh karena itu, sistem komplemen berperan protektif dalam kondisi normal. Kegagalan klirens menjadi dasar hipersensitivitas tipe III.



Gambar 4. 1. Pembentukan kompleks imun antigen–antibodi dalam sirkulasi pada hipersensitivitas tipe III.
Sumber: Mahler & Fritzler, 2021 (Autoimmunity Reviews).

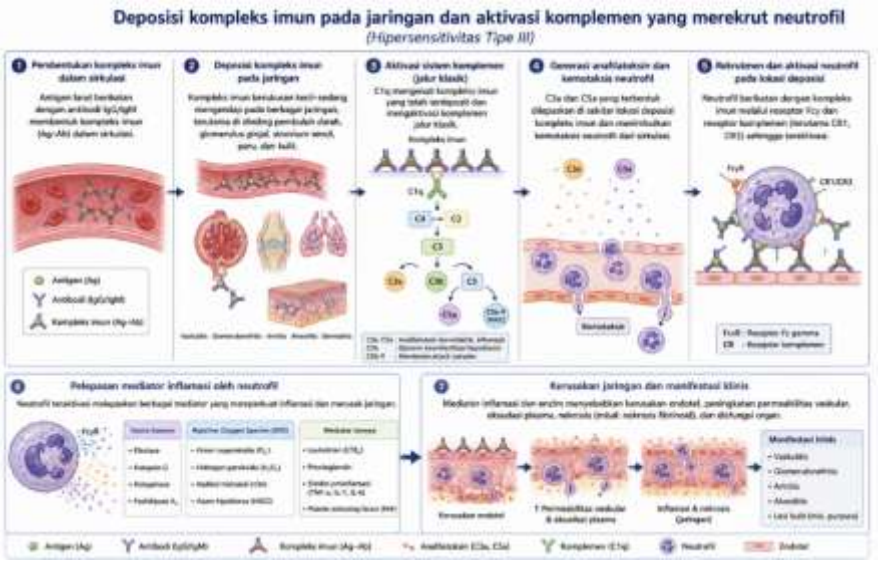
4.2 Deposisi Kompleks Imun dan Aktivasi Komplemen

Deposisi kompleks imun terjadi terutama pada jaringan dengan filtrasi plasma tinggi seperti glomerulus ginjal, sinovium sendi, dan pembuluh darah kecil (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks imun terperangkap dalam membran basal dan matriks ekstraseluler (Mahler & Fritzler, 2021). Struktur anatomi dan tekanan hidrostatik memengaruhi lokasi deposisi (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks imun juga berikatan dengan komponen matriks seperti kolagen dan proteoglikan (Mahler & Fritzler, 2021). Ikatan ini memperkuat retensi

kompleks dalam jaringan. Deposisi lokal memulai reaksi inflamasi tipe III.

Aktivasi komplemen merupakan langkah kunci setelah deposisi kompleks imun (Castiblanco & Anaya, 2020). Antibodi dalam kompleks mengaktifkan jalur klasik komplemen melalui C1q (Mahler & Fritzler, 2021). Aktivasi menghasilkan C3a dan C5a yang bersifat kemotaktik bagi neutrofil (Castiblanco & Anaya, 2020). Fragmen ini juga meningkatkan permeabilitas vaskular dan inflamasi (Mahler & Fritzler, 2021). Aktivasi berlanjut hingga pembentukan MAC yang merusak sel sekitar (Castiblanco & Anaya, 2020). Komplemen berperan utama dalam kerusakan jaringan tipe III.

Neutrofil merupakan efektor utama inflamasi kompleks imun (Mahler & Fritzler, 2021). Sel ini direkrut ke lokasi deposisi oleh C5a dan kemokin (Castiblanco & Anaya, 2020). Neutrofil mencoba memfagositosis kompleks yang melekat pada jaringan (Mahler & Fritzler, 2021). Karena kompleks tidak dapat diinternalisasi, neutrofil melepaskan enzim proteolitik dan ROS (Castiblanco & Anaya, 2020). Proses ini disebut “frustrated phagocytosis” (Mahler & Fritzler, 2021). Pelepasan mediator merusak jaringan sekitar. Mekanisme ini menjadi ciri khas inflamasi tipe III.



Gambar 4. 2. Deposisi kompleks imun pada jaringan dan aktivasi komplemen yang merekrut neutrofil.
Sumber: Castiblanco & Anaya, 2020 (Journal of Translational Autoimmunity).

4.3 Penyakit Kompleks Imun Sistemik dan Lokal

Lupus eritematosus sistemik (SLE) merupakan contoh utama penyakit hipersensitivitas tipe III sistemik (Mahler & Fritzler, 2021). Autoantibodi terhadap DNA dan nukleoprotein membentuk kompleks imun dalam sirkulasi (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks ini mengendap di ginjal, kulit, dan pembuluh darah (Mahler & Fritzler, 2021). Aktivasi komplemen dan inflamasi menyebabkan kerusakan organ multisistem (Castiblanco & Anaya, 2020). Glomerulonefritis lupus merupakan manifestasi berat deposisi kompleks imun ginjal (Mahler & Fritzler, 2021). Penyakit ini menunjukkan patogenesis klasik tipe III.

Vaskulitis kompleks imun terjadi akibat deposisi kompleks pada dinding pembuluh darah kecil (Castiblanco & Anaya, 2020). Inflamasi neutrofilik merusak endotel dan menyebabkan nekrosis fibrinoid (Mahler & Fritzler, 2021). Permeabilitas vaskular meningkat sehingga terjadi purpura dan edema (Castiblanco & Anaya, 2020). Contoh termasuk vaskulitis hipersensitivitas akibat obat atau infeksi (Mahler & Fritzler, 2021). Lokasi deposisi menentukan gejala klinis (Castiblanco & Anaya, 2020). Penyakit ini menunjukkan efek lokal kompleks imun.

Artritis reumatoid juga melibatkan kompleks imun dalam sinovium sendi (Mahler & Fritzler, 2021). Faktor reumatoid (IgM terhadap IgG) membentuk kompleks imun lokal (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks mengaktivasi komplemen dan inflamasi kronis sinovium (Mahler & Fritzler, 2021). Inflamasi menyebabkan kerusakan tulang rawan dan erosi tulang (Castiblanco & Anaya, 2020). Walaupun melibatkan sel T, kompleks imun berperan penting (Mahler & Fritzler, 2021). Penyakit ini menunjukkan interaksi tipe III dan tipe IV.



Gambar 4. 3. Penyakit Kompleks Imun Sistemik dan Lokal
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (2021), serta literatur imunologi modern mengenai mekanisme hipersensitivitas tipe III.

4.4 Kerusakan Organ dan Vaskulitis Kompleks Imun

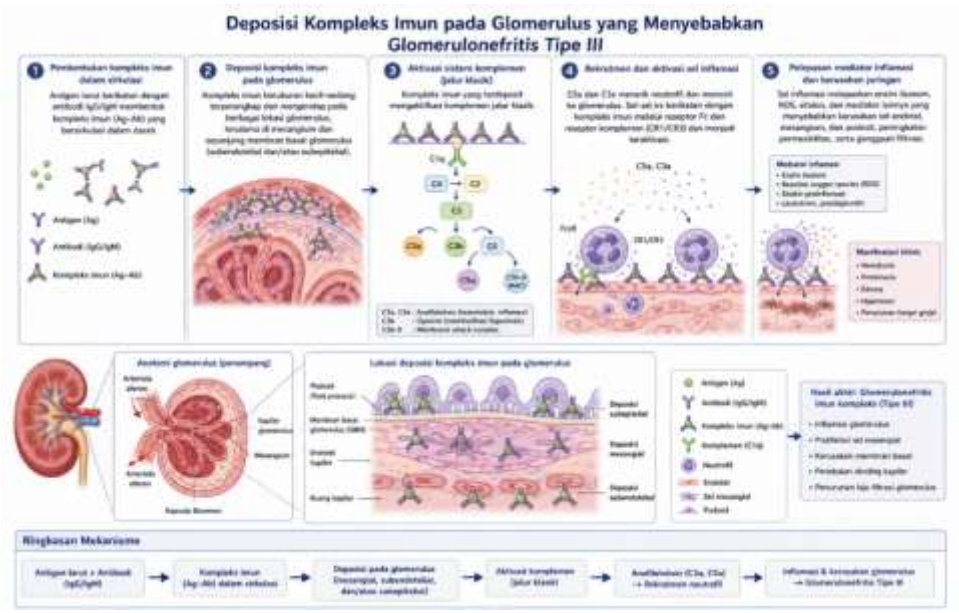
Kerusakan organ pada hipersensitivitas tipe III merupakan konsekuensi langsung dari deposisi kompleks imun dan inflamasi neutrofilik pada jaringan target (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks imun yang terperangkap dalam membran basal mengaktivasi komplemen dan merekrut leukosit (Mahler & Fritzler, 2021). Neutrofil yang teraktivasi melepaskan protease, elastase, dan radikal oksigen yang merusak jaringan sekitar (Castiblanco & Anaya, 2020). Inflamasi ini menyebabkan nekrosis fibrinoid pada pembuluh darah dan matriks jaringan (Mahler & Fritzler, 2021). Kerusakan struktural ini mengganggu fungsi organ dan memicu respons inflamasi lanjutan (Castiblanco & Anaya, 2020). Oleh karena itu, deposisi kompleks imun menjadi dasar patologi organ tipe III.

Ginjal merupakan organ yang paling sering terlibat karena filtrasi plasma tinggi pada glomerulus (Mahler & Fritzler, 2021). Kompleks imun mengendap pada membran basal glomerulus dan mesangium (Castiblanco & Anaya, 2020). Aktivasi komplemen dan infiltrasi neutrofil menyebabkan glomerulonefritis (Mahler & Fritzler, 2021). Kerusakan filtrasi glomerulus menimbulkan proteinuria dan hematuria (Castiblanco & Anaya, 2020). Inflamasi kronis dapat

menyebabkan fibrosis dan gagal ginjal (Mahler & Fritzler, 2021). Manifestasi ini terlihat pada lupus nefritis dan penyakit kompleks imun lain. Ginjal menjadi model utama patogenesis tipe III.

Pembuluh darah kecil juga rentan terhadap deposisi kompleks imun karena tekanan hidrostatik tinggi dan aliran turbulen (Castiblanco & Anaya, 2020). Kompleks imun menempel pada endotel dan memicu inflamasi vaskular (Mahler & Fritzler, 2021). Aktivasi neutrofil merusak dinding pembuluh dan menyebabkan kebocoran plasma (Castiblanco & Anaya, 2020). Nekrosis fibrinoid menyebabkan fragilitas vaskular dan perdarahan (Mahler & Fritzler, 2021). Manifestasi klinis berupa purpura, ulkus, dan edema jaringan (Castiblanco & Anaya, 2020). Vaskulitis leukositoklastik merupakan contoh khas inflamasi kompleks imun. Penyakit ini menunjukkan efek lokal tipe III.

Paru dan kulit juga dapat mengalami kerusakan akibat kompleks imun (Mahler & Fritzler, 2021). Deposisi pada kapiler alveolar menyebabkan alveolitis dan perdarahan paru (Castiblanco & Anaya, 2020). Inflamasi kulit menghasilkan lesi purpurik dan ruam vaskulitik (Mahler & Fritzler, 2021). Kerusakan jaringan ini berkaitan dengan aktivasi komplemen lokal (Castiblanco & Anaya, 2020). Distribusi kompleks imun menentukan lokasi organ yang terkena (Mahler & Fritzler, 2021). Variasi ini menjelaskan heterogenitas klinis tipe III. Dengan demikian, kompleks imun menyebabkan kerusakan multisistem.



Gambar 4. 4. Deposisi kompleks imun pada glomerulus yang menyebabkan glomerulonefritis tipe III.
Sumber: Mahler & Fritzler, 2021 (Autoimmunity Reviews).

4.5 Diagnosis dan Terapi Hipersensitivitas Tipe III

Diagnosis hipersensitivitas tipe III didasarkan pada deteksi kompleks imun, aktivasi komplemen, dan kerusakan jaringan (Castiblanco & Anaya, 2020). Pemeriksaan serologis menunjukkan peningkatan autoantibodi dan penurunan komponen komplemen akibat konsumsi (Mahler & Fritzler, 2021). Kompleks imun sirkulasi dapat dideteksi dengan teknik immunoassay (Castiblanco & Anaya, 2020). Biopsi jaringan menunjukkan deposisi imunoglobulin dan komplemen melalui immunofluoresensi (Mahler & Fritzler, 2021). Pola granular deposisi merupakan ciri khas tipe III (Castiblanco & Anaya, 2020). Temuan ini membedakan dari tipe II yang linear. Diagnosis integratif penting untuk konfirmasi tipe III.

Penilaian fungsi organ juga diperlukan untuk menentukan dampak klinis penyakit kompleks imun (Mahler & Fritzler, 2021). Pemeriksaan urin dan fungsi ginjal menilai glomerulonefritis (Castiblanco & Anaya, 2020). Penilaian vaskular dan kulit mengevaluasi vaskulitis (Mahler & Fritzler, 2021). Pemeriksaan imunologi membantu memantau aktivitas penyakit (Castiblanco &

Anaya, 2020). Biomarker komplemen dan autoantibodi digunakan sebagai indikator aktivitas (Mahler & Fritzler, 2021). Pendekatan ini membantu stratifikasi terapi. Evaluasi organ target penting dalam manajemen tipe III.

Terapi hipersensitivitas tipe III bertujuan mengurangi pembentukan kompleks imun dan inflamasi jaringan (Castiblanco & Anaya, 2020). Kortikosteroid menekan produksi antibodi dan aktivasi leukosit (Mahler & Fritzler, 2021). Imunosupresan seperti cyclophosphamide atau mycophenolate menghambat proliferasi limfosit (Castiblanco & Anaya, 2020). Terapi ini efektif pada lupus dan vaskulitis berat (Mahler & Fritzler, 2021). Pengurangan antigen juga penting pada penyakit infeksi terkait kompleks imun (Castiblanco & Anaya, 2020). Pendekatan ini menargetkan sumber kompleks imun. Terapi imunomodulator merupakan dasar pengobatan tipe III.

Terapi biologis yang menargetkan jalur imun spesifik semakin digunakan (Mahler & Fritzler, 2021). Rituximab mengurangi sel B dan produksi autoantibodi (Castiblanco & Anaya, 2020). Inhibitor komplemen menekan inflamasi akibat aktivasi komplemen (Mahler & Fritzler, 2021). Terapi anti-sitokin juga digunakan pada penyakit autoimun kompleks imun (Castiblanco & Anaya, 2020). Pendekatan ini meningkatkan spesifisitas terapi dan mengurangi efek samping (Mahler & Fritzler, 2021). Terapi presisi berbasis mekanisme menjadi tren modern. Target jalur imun meningkatkan hasil klinis.

Plasmaferesis dapat menghilangkan kompleks imun sirkulasi pada penyakit berat (Castiblanco & Anaya, 2020). Prosedur ini menurunkan beban kompleks imun dan autoantibodi (Mahler & Fritzler, 2021). Plasmaferesis digunakan pada lupus berat dan vaskulitis (Castiblanco & Anaya, 2020). Terapi ini memberikan perbaikan cepat pada kerusakan organ akut (Mahler & Fritzler, 2021). Kombinasi dengan imunosupresan meningkatkan efektivitas (Castiblanco & Anaya, 2020). Pendekatan ini menargetkan mediator patogen langsung. Plasmaferesis merupakan terapi tambahan penting.

Hipersensitivitas tipe III merupakan respons imun yang dimediasi deposisi kompleks imun antigen–antibodi pada jaringan. Kompleks imun mengaktivasi komplemen dan merekrut neutrofil yang merusak jaringan melalui enzim dan radikal oksigen. Organ dengan filtrasi tinggi seperti ginjal dan pembuluh darah paling sering terkena. Penyakit tipe III mencakup lupus, vaskulitis kompleks imun, dan artritis reumatoid. Diagnosis didasarkan pada deteksi kompleks imun dan deposisi imunoglobulin jaringan. Terapi bertujuan

mengurangi pembentukan kompleks imun dan inflamasi melalui imunosupresi dan terapi biologis. Plasmaferesis dapat menghilangkan kompleks imun pada penyakit berat. Hipersensitivitas tipe III menunjukkan peran penting kompleks imun dalam patogenesis penyakit autoimun sistemik.

BAB 5

HIPERSENSITIVITAS TIPE IV: RESPONS DIMEDIASI SEL T

5.1 Subtipe Hipersensitivitas Tipe IV (IVa–IVd)

Hipersensitivitas tipe IV merupakan respons imun yang dimediasi oleh sel T terhadap antigen jaringan atau antigen eksogen yang terpresentasi oleh sel penyaji antigen, tanpa keterlibatan antibodi langsung (Akdis & Akdis, 2021). Respons ini disebut juga hipersensitivitas tertunda karena gejala biasanya muncul 24–72 jam setelah paparan antigen (Schnyder & Pichler, 2020). Mekanisme utama melibatkan aktivasi sel T efektor dan pelepasan sitokin proinflamasi yang menginduksi kerusakan jaringan (Duffy *et al*., 2021). Berbeda dengan tipe I–III, kerusakan jaringan pada tipe IV terutama disebabkan oleh sel T dan makrofag (Akdis & Akdis, 2021). Respons ini penting dalam pertahanan terhadap patogen intraseluler tetapi dapat menjadi patologis pada autoimunitas dan reaksi obat (Schnyder & Pichler, 2020). Oleh karena itu, tipe IV mencerminkan kegagalan regulasi respons sel T.

Hipersensitivitas tipe IV dibagi menjadi empat subtipe berdasarkan profil sel T dan mediator imun yang dominan (Duffy *et al*., 2021). Tipe IVa dimediasi oleh sel Th1 dan makrofag melalui produksi IFN-γ (Schnyder & Pichler, 2020). Tipe IVb melibatkan sel Th2 dan eosinofil dengan sitokin IL-4 dan IL-5 (Akdis & Akdis, 2021). Tipe IVc dimediasi oleh sel T sitotoksik CD8+ yang menyebabkan apoptosis sel target (Duffy *et al*., 2021). Tipe IVd melibatkan sel T dan neutrofil melalui IL-8 dan GM-CSF (Schnyder & Pichler, 2020). Klasifikasi ini mencerminkan heterogenitas respons sel T. Setiap subtipe berkaitan dengan penyakit klinis berbeda.

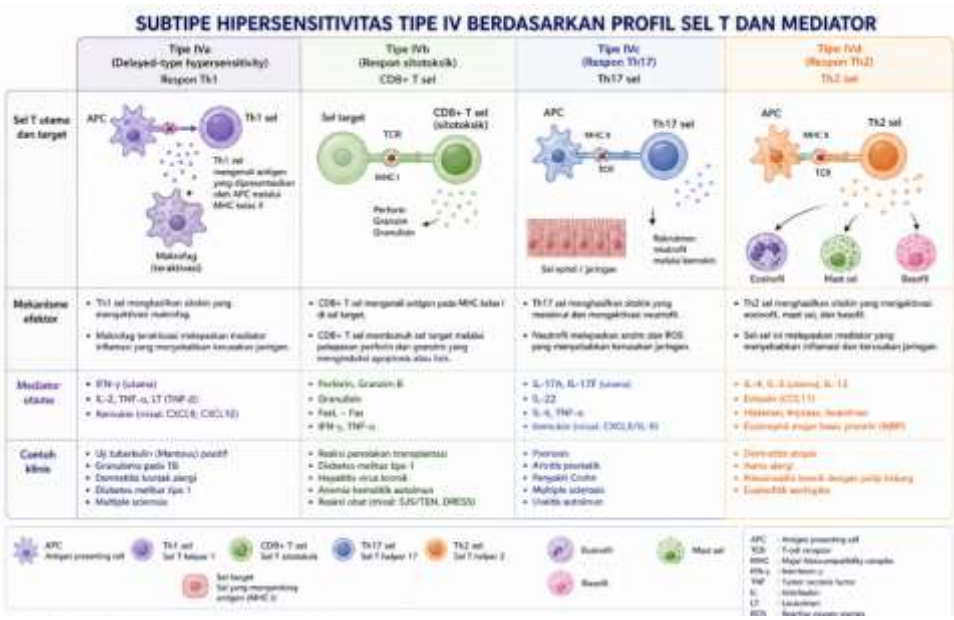
Tipe IVa terlihat pada dermatitis kontak dan reaksi tuberkulin (Akdis & Akdis, 2021). Aktivasi Th1 menghasilkan IFN-γ yang mengaktivasi makrofag (Schnyder & Pichler, 2020). Makrofag

melepaskan sitokin dan enzim yang merusak jaringan (Duffy *et al*., 2021). Inflamasi granulomatosa dapat terbentuk pada paparan antigen kronis (Akdis & Akdis, 2021). Mekanisme ini penting dalam respons terhadap mikobakteri (Schnyder & Pichler, 2020). Namun respons berlebihan menyebabkan patologi jaringan. Subtipe IVa mencerminkan inflamasi seluler klasik.

Tipe IVb ditandai dominasi Th2 dan eosinofil pada reaksi obat dan dermatitis atopik (Duffy *et al*., 2021). Sitokin IL-4 dan IL-5 meningkatkan eosinofilia jaringan (Akdis & Akdis, 2021). Eosinofil melepaskan protein kationik yang merusak jaringan (Schnyder & Pichler, 2020). Inflamasi ini menghasilkan ruam dan kerusakan epitel (Duffy *et al*., 2021). Subtipe ini menunjukkan tumpang tindih dengan mekanisme alergi tipe I (Akdis & Akdis, 2021). Namun mediator utama tetap sel T. Tipe IVb menyoroti peran eosinofil pada reaksi sel T.

Tipe IVc dimediasi oleh sel T sitotoksik CD8+ yang membunuh sel target melalui perforin dan granzim (Schnyder & Pichler, 2020). Mekanisme ini terlihat pada reaksi obat berat seperti Stevens–Johnson syndrome (Duffy *et al*., 2021). Sel epitel menjadi target apoptosis (Akdis & Akdis, 2021). Kerusakan jaringan luas menyebabkan nekrosis epidermal (Schnyder & Pichler, 2020). Respons sitotoksik ini sangat destruktif (Duffy *et al*., 2021). Subtipe IVc merupakan bentuk paling berat tipe IV. Sel T CD8+ menjadi efektor utama.

Tipe IVd melibatkan sel T yang merekrut neutrofil melalui IL-8 (Akdis & Akdis, 2021). Inflamasi neutrofilik terlihat pada pustulosis eksantematosa akut (Schnyder & Pichler, 2020). Neutrofil melepaskan enzim proteolitik yang merusak epitel (Duffy *et al*., 2021). Reaksi ini cepat dan luas (Akdis & Akdis, 2021). Tipe IVd menunjukkan bahwa sel T dapat menginduksi inflamasi neutrofilik (Schnyder & Pichler, 2020). Variasi subtipe menunjukkan kompleksitas tipe IV. Klasifikasi IVa–IVd membantu pemahaman patogenesis.



Gambar 5. 1. Subtipe hipersensitivitas tipe IV (IVa–IVd) berdasarkan profil sel T dan mediator.
Sumber: Schnyder & Pichler, 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

5.2 Mekanisme Sel T CD4+ dan CD8+ pada Hipersensitivitas

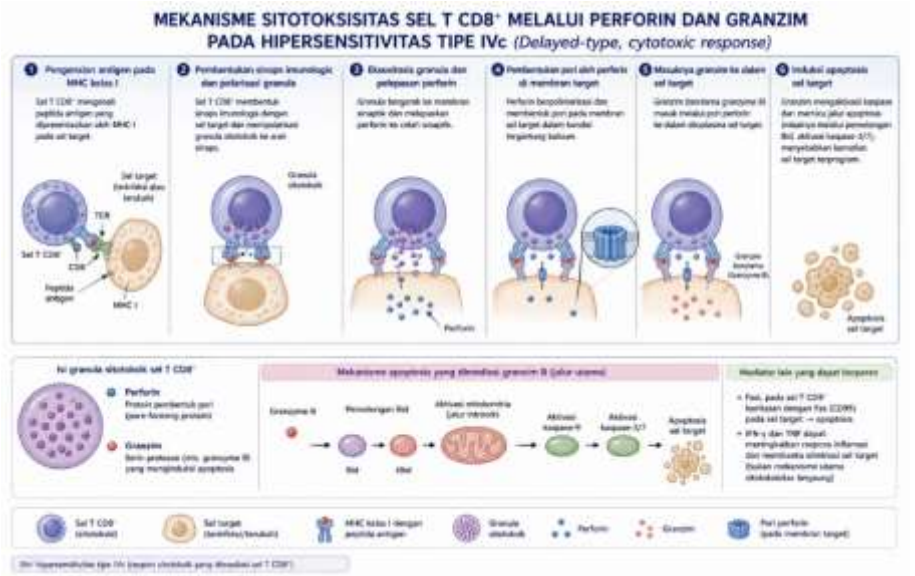
Hipersensitivitas tipe IV diawali oleh sensitisasi sel T terhadap antigen yang dipresentasikan oleh sel dendritik (Akdis & Akdis, 2021). Antigen dapat berupa hapten obat, antigen mikroba, atau autoantigen jaringan (Schnyder & Pichler, 2020). Sel dendritik memproses antigen dan mempresentasikannya melalui MHC kepada sel T naïf (Duffy *et al.*, 2021). Lingkungan sitokin menentukan diferensiasi sel T menjadi Th1, Th2, atau CTL (Akdis & Akdis, 2021). Sel T memori terbentuk dan menetap dalam jaringan (Schnyder & Pichler, 2020). Fase sensitisasi biasanya tidak menimbulkan gejala klinis. Respons terjadi pada paparan ulang antigen.

Pada paparan ulang, sel T memori di jaringan mengenali antigen dan teraktivasi cepat (Duffy *et al.*, 2021). Sel Th1 menghasilkan IFN-γ dan TNF-α yang mengaktivasi makrofag (Akdis & Akdis, 2021). Makrofag teraktivasi menghasilkan ROS dan enzim proteolitik

(Schnyder & Pichler, 2020). Inflamasi ini menyebabkan kerusakan jaringan lokal (Duffy *et al*., 2021). Respons ini berkembang dalam 24–48 jam (Akdis & Akdis, 2021). Mekanisme ini khas tipe IV tertunda. Sel T CD4+ berperan sentral dalam inflamasi.

Sel T CD8+ berperan sebagai efektor sitotoksik langsung pada tipe IVc (Schnyder & Pichler, 2020). Sel ini mengenali antigen pada MHC I sel target (Duffy *et al*., 2021). Aktivasi memicu pelepasan perforin dan granzim (Akdis & Akdis, 2021). Sel target mengalami apoptosis (Schnyder & Pichler, 2020). Mekanisme ini terlihat pada nekrolisis epidermal toksik (Duffy *et al*., 2021). Kerusakan epitel luas terjadi akibat apoptosis massal. CTL merupakan efektor utama tipe IVc.

Sel T juga berinteraksi dengan sel imun lain dalam jaringan (Akdis & Akdis, 2021). Sitokin Th2 merekrut eosinofil pada tipe IVb (Schnyder & Pichler, 2020). Sitokin lain merekrut neutrofil pada tipe IVd (Duffy *et al*., 2021). Interaksi ini memperluas inflamasi (Akdis & Akdis, 2021). Crosstalk seluler memperkuat respons patologis (Schnyder & Pichler, 2020). Respons tipe IV merupakan jaringan seluler kompleks. Tidak hanya sel T yang terlibat.



Gambar 5. 2. Mekanisme sitotoksisitas sel T CD8+ melalui perforin dan granzim pada hipersensitivitas tipe IVc.
Sumber: Duffy *et al*., 2021 (Nature Reviews Immunology).

5.3 Peran Sitokin dan Inflamasi Jaringan

Sitokin merupakan mediator utama yang mengatur inflamasi jaringan pada hipersensitivitas tipe IV melalui aktivasi dan rekrutmen sel imun efektor (Akdis & Akdis, 2021). Sel Th1 menghasilkan IFN-γ dan TNF-α yang mengaktivasi makrofag dan meningkatkan ekspresi molekul adhesi endotel (Schnyder & Pichler, 2020). Aktivasi makrofag meningkatkan produksi ROS dan enzim proteolitik yang merusak jaringan (Duffy *et al*., 2021). Sitokin ini juga meningkatkan presentasi antigen lokal sehingga memperkuat respons sel T (Akdis & Akdis, 2021). Inflamasi berlanjut melalui loop umpan balik antara sel T dan makrofag (Schnyder & Pichler, 2020). Mekanisme ini mendasari inflamasi kronis tipe IV.

Pada subtipe IVb, sitokin Th2 seperti IL-4, IL-5, dan IL-13 merekrut dan mengaktivasi eosinofil (Akdis & Akdis, 2021). Eosinofil melepaskan protein kationik, leukotrien, dan sitokin proinflamasi (Duffy *et al*., 2021). Mediator ini merusak epitel dan matriks jaringan (Schnyder & Pichler, 2020). Inflamasi eosinofilik terlihat pada dermatitis atopik dan reaksi obat tertentu (Akdis & Akdis, 2021). Aktivasi Th2 juga menghambat regulasi Treg (Duffy *et al*., 2021). Ketidakseimbangan ini mempertahankan inflamasi. Sitokin Th2 memperluas spektrum tipe IV.

Subtipe IVd melibatkan sitokin neutrofilik seperti IL-8 dan GM-CSF (Schnyder & Pichler, 2020). Sitokin ini merekrut neutrofil ke jaringan (Akdis & Akdis, 2021). Neutrofil melepaskan elastase dan protease (Duffy *et al*., 2021). Kerusakan epitel dan pustul terbentuk (Schnyder & Pichler, 2020). Inflamasi neutrofilik cepat dan luas (Akdis & Akdis, 2021). Mekanisme ini terlihat pada pustulosis eksantematosa akut. Sitokin menentukan fenotipe inflamasi tipe IV.

Sel T sitotoksik CD8+ menghasilkan perforin, granzim, dan granulisin (Duffy *et al*., 2021). Molekul ini menginduksi apoptosis sel target (Akdis & Akdis, 2021). Apoptosis luas menyebabkan nekrosis jaringan (Schnyder & Pichler, 2020). Mekanisme ini dominan pada nekrolisis epidermal toksik (Duffy *et al*., 2021). Kerusakan epitel luas dapat mengancam jiwa (Akdis & Akdis, 2021). Respons sitotoksik ini merupakan bentuk ekstrem tipe IV. Sitokin dan molekul sitotoksik menentukan derajat kerusakan.



Gambar 5. 3. Peran Sitokin dan Inflamasi Jaringan
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (2021), serta literatur imunologi modern mengenai sitokin dan mekanisme inflamasi.

5.4 Dermatitis Kontak dan Reaksi Obat

Dermatitis kontak alergik merupakan model klasik hipersensitivitas tipe IVa (Schnyder & Pichler, 2020). Hapten kimia kecil menembus kulit dan berikatan dengan protein jaringan (Akdis & Akdis, 2021). Kompleks hapten-protein dipresentasikan oleh sel Langerhans kepada sel T (Duffy *et al*., 2021). Sensitisasi menghasilkan sel T memori spesifik (Schnyder & Pichler, 2020). Paparan ulang memicu inflamasi kulit tertunda (Akdis & Akdis, 2021). Lesi berupa eritema, vesikel, dan pruritus (Duffy *et al*., 2021). Dermatitis kontak menunjukkan patogenesis sel T lokal.

Inflamasi dermatitis kontak didominasi oleh sel Th1 dan makrofag (Schnyder & Pichler, 2020). IFN-γ meningkatkan aktivasi makrofag dermal (Akdis & Akdis, 2021). Makrofag melepaskan sitokin dan enzim jaringan (Duffy *et al*., 2021). Kerusakan epidermis dan edema terjadi (Schnyder & Pichler, 2020). Infiltrat limfosit terlihat pada histopatologi (Akdis & Akdis, 2021). Respons berkembang dalam 48–72 jam (Duffy *et al*., 2021). Reaksi ini mencerminkan tipe IVa tertunda.

Reaksi obat tipe IV mencakup spektrum luas dari ruam ringan hingga sindrom berat (Schnyder & Pichler, 2020). Obat bertindak sebagai hapten atau antigen langsung pada sel T (Akdis & Akdis, 2021).

Aktivasi sel T menghasilkan sitokin dan sitotoksisitas (Duffy *et al*., 2021). Ruam makulopapular merupakan bentuk paling umum (Schnyder & Pichler, 2020). Reaksi berat termasuk DRESS dan Stevens–Johnson syndrome (Akdis & Akdis, 2021). Kerusakan epitel luas terjadi pada bentuk berat (Duffy *et al*., 2021). Reaksi obat menunjukkan heterogenitas tipe IV.

Stevens–Johnson syndrome dan nekrolisis epidermal toksik merupakan tipe IVc (Schnyder & Pichler, 2020). Sel T CD8+ menyerang keratinosit (Akdis & Akdis, 2021). Granulisin menyebabkan apoptosis epidermal luas (Duffy *et al*., 2021). Epidermis terlepas dari dermis (Schnyder & Pichler, 2020). Lesi mukosa dan kulit luas terjadi (Akdis & Akdis, 2021). Mortalitas tinggi pada kasus berat (Duffy *et al*., 2021). Penyakit ini menunjukkan potensi destruktif tipe IV.



Gambar 5. 4. Dermatitis Kontak dan Reaksi Obat
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Bolognia Dermatology (2021), serta literatur dermatologi dan imunologi modern mengenai dermatitis kontak dan reaksi hipersensitivitas akibat obat.

5.5 Penyakit Infeksi dan Autoimun Tipe IV

Hipersensitivitas tipe IV berperan dalam respons terhadap patogen intraseluler seperti Mycobacterium tuberculosis (Akdis & Akdis, 2021). Antigen mikroba dipresentasikan kepada sel Th1 (Schnyder & Pichler, 2020). IFN-γ mengaktivasi makrofag untuk membunuh patogen (Duffy *et al*., 2021). Inflamasi granulomatosa terbentuk (Akdis & Akdis, 2021). Granuloma membatasi penyebaran

infeksi (Schnyder & Pichler, 2020). Namun inflamasi kronis merusak jaringan paru (Duffy *et al*., 2021). Respons ini menunjukkan dualitas protektif dan patologis tipe IV.

Granuloma juga terjadi pada penyakit autoimun dan inflamasi kronis (Akdis & Akdis, 2021). Sel T dan makrofag membentuk struktur granuloma (Schnyder & Pichler, 2020). Sitokin Th1 mempertahankan aktivasi makrofag (Duffy *et al*., 2021). Jaringan sekitar mengalami fibrosis (Akdis & Akdis, 2021). Granuloma terlihat pada sarcoidosis dan penyakit Crohn (Schnyder & Pichler, 2020). Respons ini merupakan tipe IV kronis (Duffy *et al*., 2021). Granuloma mencerminkan inflamasi seluler persisten.

Penyakit autoimun organ-spesifik juga melibatkan mekanisme tipe IV (Akdis & Akdis, 2021). Sel T autoreaktif menyerang jaringan target (Schnyder & Pichler, 2020). Contoh termasuk diabetes tipe 1 dan tiroiditis Hashimoto (Duffy *et al*., 2021). Sel T CD8+ membunuh sel β pankreas (Akdis & Akdis, 2021). Inflamasi kronis menyebabkan kehilangan fungsi organ (Schnyder & Pichler, 2020). Autoimunitas tipe IV menunjukkan kegagalan toleransi sel T (Duffy *et al*., 2021). Penyakit ini menunjukkan peran sentral sel T dalam autoimunitas.

Terapi tipe IV bertujuan menekan aktivasi sel T dan inflamasi (Akdis & Akdis, 2021). Kortikosteroid menghambat sitokin sel T (Schnyder & Pichler, 2020). Imunosupresan seperti cyclosporine menekan aktivasi sel T (Duffy *et al*., 2021). Terapi biologis menargetkan sitokin spesifik (Akdis & Akdis, 2021). Penghindaran antigen penting pada dermatitis dan obat (Schnyder & Pichler, 2020). Pendekatan ini mengurangi inflamasi jaringan (Duffy *et al*., 2021). Terapi modern fokus pada jalur sel T.



Gambar 5. 5. Penyakit Infeksi dan Autoimun Tipe IV
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (2021), Murphy & Weaver (2017), serta literatur imunologi modern mengenai hipersensitivitas tipe IV dan respons imun seluler.

Hipersensitivitas tipe IV merupakan respons imun yang dimediasi sel T terhadap antigen jaringan atau eksogen. Subtipe IVa–IVd mencerminkan variasi sel T dan mediator inflamasi. Sitokin sel T mengaktivasi makrofag, eosinofil, atau neutrofil yang merusak jaringan. Sel T CD8+ menyebabkan sitotoksisitas langsung pada tipe IVc. Penyakit tipe IV mencakup dermatitis kontak, reaksi obat, granuloma infeksi, dan autoimunitas organ-spesifik. Respons ini dapat bersifat protektif terhadap patogen tetapi patologis pada autoimunitas. Terapi menargetkan aktivasi sel T dan sitokin inflamasi. Hipersensitivitas tipe IV menunjukkan peran sentral imunitas seluler dalam penyakit imun.

BAB 6
DIAGNOSIS HIPERSENSITIVITAS

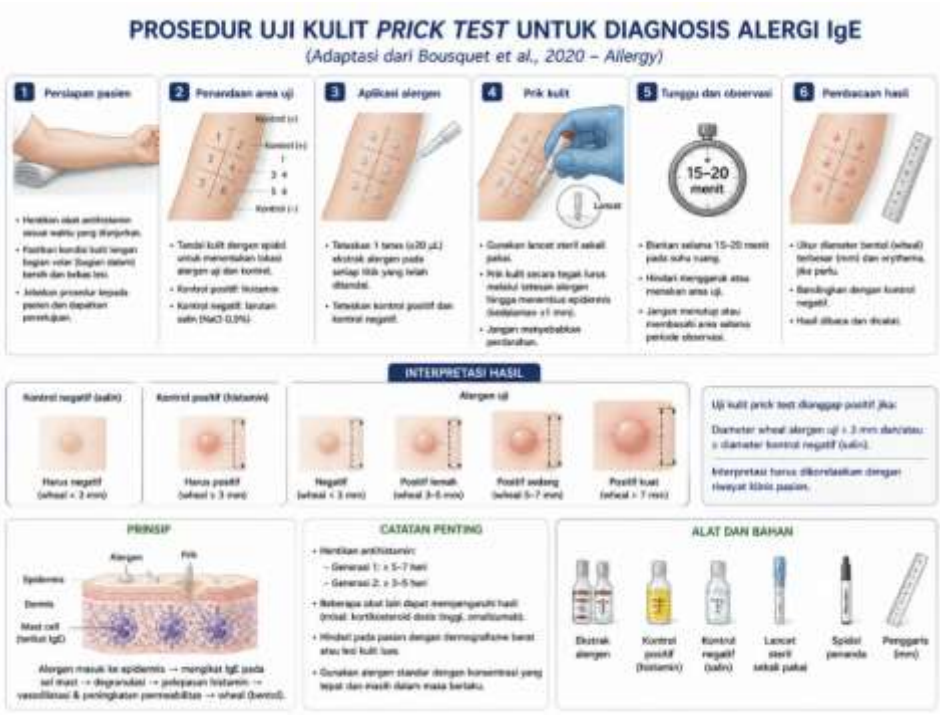
6.1 Uji Kulit dan Uji Provokasi

Diagnosis hipersensitivitas bertujuan mengidentifikasi antigen penyebab, mekanisme imun yang terlibat, dan tingkat sensitivitas individu terhadap paparan antigen (Akdis *et al*., 2020). Uji kulit merupakan metode utama untuk mengevaluasi hipersensitivitas tipe I melalui deteksi reaktivitas IgE terhadap alergen (Bousquet *et al*., 2020). Pada uji prick, alergen diteteskan pada kulit dan ditusuk superfisial sehingga berinteraksi dengan mastosit dermal (Akdis & Akdis, 2021). Ikatan silang IgE pada mastosit memicu pelepasan histamin yang menyebabkan reaksi wheal dan flare (Bousquet *et al*., 2020). Diameter reaksi mencerminkan sensitivitas IgE terhadap alergen (Akdis *et al*., 2020). Uji ini cepat dan sensitif untuk alergi inhalan dan makanan. Oleh karena itu, prick test menjadi standar diagnosis alergi tipe I.

Uji intradermal digunakan untuk meningkatkan sensitivitas deteksi alergen dengan menyuntikkan antigen ke dermis (Bousquet *et al*., 2020). Reaksi yang dihasilkan lebih kuat dibanding uji prick karena paparan langsung pada mastosit (Akdis & Akdis, 2021). Namun risiko reaksi sistemik lebih tinggi sehingga digunakan selektif (Akdis *et al*., 2020). Uji ini sering digunakan pada alergi obat atau racun serangga (Bousquet *et al*., 2020). Interpretasi harus mempertimbangkan riwayat klinis (Akdis & Akdis, 2021). Positivitas tanpa gejala tidak selalu bermakna klinis (Akdis *et al*., 2020). Korelasi klinis penting dalam diagnosis alergi.

Uji patch digunakan untuk diagnosis hipersensitivitas tipe IV terhadap hapten kontak (Schnyder & Pichler, 2020). Alergen ditempelkan pada kulit selama 48 jam (Akdis & Akdis, 2021). Reaksi inflamasi tertunda menunjukkan sensitisasi sel T (Schnyder & Pichler, 2020). Lesi berupa eritema, papul, atau vesikel (Akdis *et al*., 2020). Uji ini penting pada dermatitis kontak alergik (Akdis & Akdis, 2021). Evaluasi dilakukan 48–72 jam setelah aplikasi (Schnyder & Pichler, 2020). Patch test merupakan standar diagnosis tipe IV.

Uji provokasi melibatkan paparan terkontrol antigen pada organ target (Bousquet *et al*., 2020). Uji provokasi nasal atau bronkial digunakan pada rinitis dan asma alergi (Akdis & Akdis, 2021). Uji makanan oral dilakukan untuk konfirmasi alergi makanan (Akdis *et al*., 2020). Reaksi klinis dipantau secara ketat (Bousquet *et al*., 2020). Uji provokasi merupakan gold standard alergi makanan (Akdis & Akdis, 2021). Risiko reaksi sistemik memerlukan pengawasan medis (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan ini menilai relevansi klinis sensitisasi.



Gambar 6. 1. Prosedur uji kulit prick test untuk diagnosis alergi IgE.
Sumber: Bousquet *et al*., 2020 (Allergy).

6.2 Biomarker Imunologis Hipersensitivitas

Biomarker imunologis memberikan informasi objektif mengenai mekanisme imun dan aktivitas penyakit hipersensitivitas (Akdis & Akdis, 2021). IgE spesifik serum merupakan indikator utama sensitisasi alergi tipe I (Akdis *et al*., 2020). Pengukuran dilakukan dengan immunoassay terhadap alergen spesifik (Bousquet *et al*., 2020). Kadar IgE berkorelasi dengan probabilitas reaksi klinis (Akdis

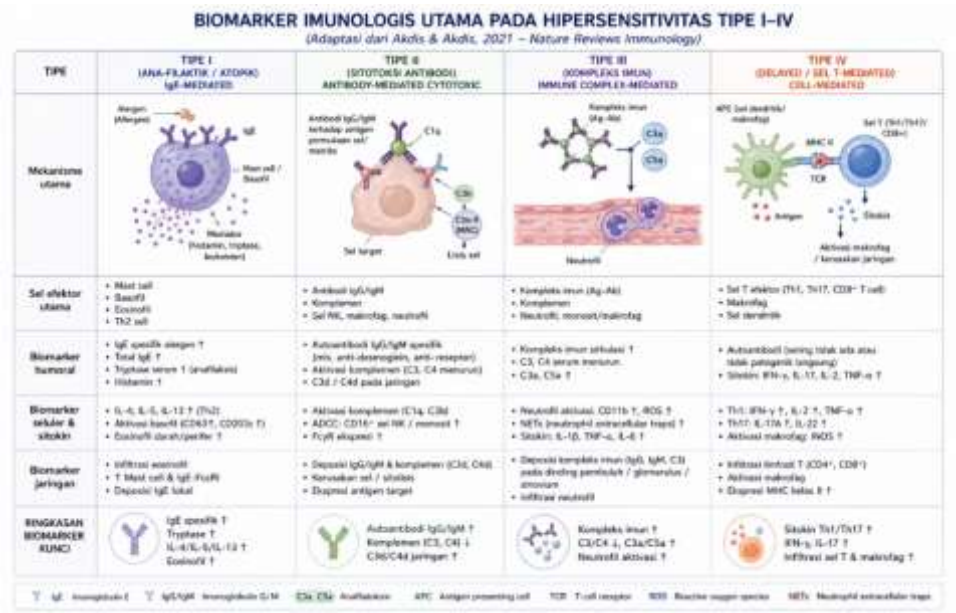
& Akdis, 2021). Namun IgE positif tanpa gejala dapat terjadi (Akdis *et al*., 2020). Oleh karena itu, interpretasi harus klinis. IgE tetap biomarker utama alergi.

Eosinofil darah dan jaringan merupakan biomarker inflamasi tipe 2 (Akdis *et al*., 2020). Eosinofilia berkaitan dengan asma dan dermatitis atopik (Akdis & Akdis, 2021). Protein kationik eosinofil menunjukkan aktivasi sel (Bousquet *et al*., 2020). Biomarker ini menilai aktivitas penyakit alergi (Akdis *et al*., 2020). Penurunan eosinofil mencerminkan respons terapi (Akdis & Akdis, 2021). Oleh karena itu, eosinofil penting dalam monitoring alergi. Inflamasi eosinofilik merupakan ciri tipe I dan IVb.

FeNO merupakan biomarker inflamasi eosinofilik saluran napas (Bousquet *et al*., 2020). Nitric oxide dihasilkan oleh epitel bronkus inflamasi (Akdis & Akdis, 2021). Kadar FeNO meningkat pada asma alergi (Akdis *et al*., 2020). Nilai ini berkorelasi dengan aktivitas Th2 (Bousquet *et al*., 2020). FeNO membantu diagnosis dan monitoring terapi asma (Akdis & Akdis, 2021). Biomarker ini noninvasif (Akdis *et al*., 2020). Penggunaan FeNO meningkat dalam praktik klinis.

Biomarker komplemen digunakan pada hipersensitivitas tipe II dan III (Castiblanco & Anaya, 2020). Penurunan C3 dan C4 menunjukkan konsumsi komplemen (Mahler & Fritzler, 2021). Kompleks imun sirkulasi dapat dideteksi (Castiblanco & Anaya, 2020). Deposisi imunoglobulin jaringan terdeteksi imunofluoresensi (Mahler & Fritzler, 2021). Biomarker ini penting pada lupus dan vaskulitis (Castiblanco & Anaya, 2020). Aktivitas penyakit berkorelasi dengan komplemen (Mahler & Fritzler, 2021). Oleh karena itu, komplemen biomarker tipe II–III.

Sitokin dan profil transkriptomik merupakan biomarker modern (Akdis & Akdis, 2021). Ekspresi IL-4, IL-5, dan IL-13 menunjukkan inflamasi Th2 (Akdis *et al*., 2020). IFN-γ menunjukkan respons Th1 tipe IV (Schnyder & Pichler, 2020). Profil gen jaringan menunjukkan endotype penyakit (Akdis & Akdis, 2021). Biomarker molekuler mendukung imunologi presisi (Akdis *et al*., 2020). Teknologi omics meningkatkan akurasi diagnosis (Akdis & Akdis, 2021). Pendekatan ini masa depan diagnosis hipersensitivitas.



Gambar 6. 2. Biomarker imunologis utama pada hipersensitivitas tipe I–IV.

Sumber: Akdis & Akdis, 2021 (Nature Reviews Immunology).

6.3 Diagnostik Molekuler dan Komponen Alergen

Diagnostik molekuler alergi merupakan pendekatan modern yang mengidentifikasi respons IgE terhadap komponen protein alergen individual, bukan ekstrak alergen keseluruhan (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan ini dikenal sebagai component-resolved diagnostics (CRD) dan memungkinkan identifikasi sensitasi spesifik terhadap epitop molekuler (Bousquet *et al*., 2020). Beberapa protein alergen memiliki risiko reaksi sistemik lebih tinggi dibanding lainnya (Akdis & Akdis, 2021). CRD dapat membedakan sensitisasi primer dari reaktivitas silang (Akdis *et al*., 2020). Hal ini penting pada alergi makanan dan serbuk sari (Bousquet *et al*., 2020). Diagnostik molekuler meningkatkan akurasi risiko klinis. Pendekatan ini merupakan kemajuan diagnosis alergi.

CRD juga membantu memprediksi keparahan reaksi alergi berdasarkan profil IgE molekuler (Akdis & Akdis, 2021). Sensitisasi terhadap protein stabil panas dan enzimatik sering berkaitan dengan anafilaksis (Akdis *et al*., 2020). Sebaliknya, protein labil biasanya menyebabkan gejala lokal (Bousquet *et al*., 2020). Analisis profil IgE

komponen dapat memandu imunoterapi alergen (Akdis & Akdis, 2021). Identifikasi epitop target meningkatkan keberhasilan terapi (Akdis *et al*., 2020). Oleh karena itu, CRD mendukung terapi presisi. Diagnostik molekuler menjadi standar baru alergologi.

Teknologi multiplex memungkinkan pengukuran IgE terhadap banyak komponen alergen secara simultan (Bousquet *et al*., 2020). Platform microarray menganalisis ratusan protein alergen (Akdis & Akdis, 2021). Pendekatan ini memberikan peta sensitisasi individu (Akdis *et al*., 2020). Data ini membantu identifikasi sumber alergi utama (Bousquet *et al*., 2020). Profil molekuler memandu penghindaran alergen dan terapi (Akdis & Akdis, 2021). Teknologi ini meningkatkan efisiensi diagnosis. Multiplex diagnostics menjadi alat penting.

Selain IgE, analisis genetik dan epigenetik mulai digunakan dalam diagnosis hipersensitivitas (Akdis & Akdis, 2021). Variasi gen barier epitel dan sitokin memengaruhi risiko alergi (Akdis *et al*., 2020). Profil ekspresi gen jaringan menunjukkan inflamasi spesifik (Bousquet *et al*., 2020). Epigenetik juga berkorelasi dengan fenotipe penyakit (Akdis & Akdis, 2021). Integrasi genomik dan imunologi menghasilkan diagnosis presisi (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan ini masih berkembang. Namun potensinya besar dalam alergologi.



Gambar 6. 3. Diagnostik Molekuler dan Komponen Alergen
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), serta literatur alergi dan imunologi modern mengenai component-resolved diagnostics (CRD) dan karakterisasi molekuler alergen.

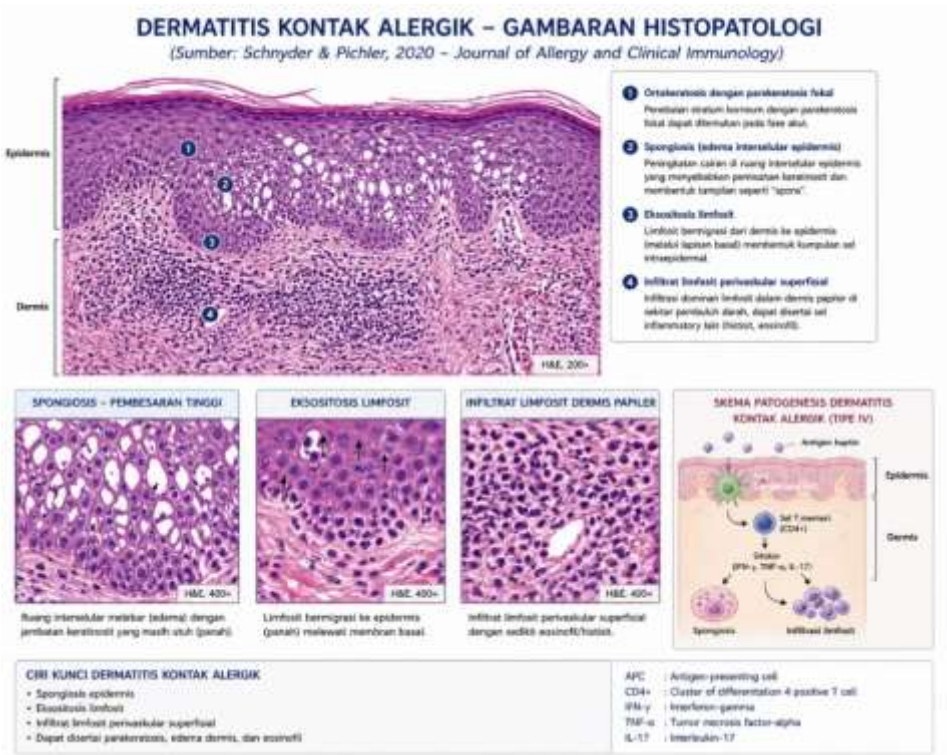
6.4 Imaging dan Histopatologi Hipersensitivitas

Pemeriksaan imaging membantu menilai kerusakan organ akibat hipersensitivitas kronis (Mahler & Fritzler, 2021). Pada asma, CT scan menunjukkan penebalan dinding bronkus dan remodeling saluran napas (Akdis & Akdis, 2021). Imaging sinus digunakan pada rinitis kronis (Bousquet *et al*., 2020). Pada penyakit tipe III, imaging ginjal menilai glomerulonefritis (Castiblanco & Anaya, 2020). MRI digunakan pada vaskulitis sistemik (Mahler & Fritzler, 2021). Imaging memberikan evaluasi struktur organ. Hal ini penting pada hipersensitivitas kronis.

Histopatologi merupakan metode penting untuk diagnosis tipe II–IV (Schnyder & Pichler, 2020). Biopsi jaringan menunjukkan infiltrasi sel imun dan deposisi imunoglobulin (Mahler & Fritzler, 2021). Pada tipe IV, infiltrat limfosit dan makrofag dominan (Schnyder & Pichler, 2020). Dermatitis kontak menunjukkan spongiosis epidermal (Akdis & Akdis, 2021). Pada tipe III, deposisi granular imunoglobulin terlihat (Mahler & Fritzler, 2021). Imunofluoresensi mendeteksi Ig dan komplemen (Castiblanco & Anaya, 2020). Histologi membantu klasifikasi tipe hipersensitivitas.

Pada penyakit granulomatosa tipe IV, histologi menunjukkan granuloma epitelioid (Schnyder & Pichler, 2020). Sel T dan makrofag membentuk struktur nodular (Akdis & Akdis, 2021). Nekrosis kaseosa terlihat pada tuberkulosis (Duffy *et al*., 2021). Granuloma non-kaseosa pada sarcoidosis (Schnyder & Pichler, 2020). Pola ini membantu diagnosis diferensial (Akdis & Akdis, 2021). Histopatologi mengungkap mekanisme seluler. Hal ini penting pada penyakit kronis.

Imaging dan histologi juga digunakan untuk monitoring terapi (Mahler & Fritzler, 2021). Penurunan inflamasi jaringan terlihat pada biopsi (Castiblanco & Anaya, 2020). Remodeling organ dapat dipantau imaging (Akdis & Akdis, 2021). Evaluasi ini membantu penyesuaian terapi (Bousquet *et al*., 2020). Monitoring struktural melengkapi biomarker (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan multimodal meningkatkan akurasi klinis. Diagnosis modern bersifat integratif.



Gambar 6. 4. Gambaran histopatologi dermatitis kontak alergik dengan spongiosis dan infiltrasi limfosit.
Sumber: Schnyder & Pichler, 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

6.5 Algoritma Diagnosis Hipersensitivitas Presisi

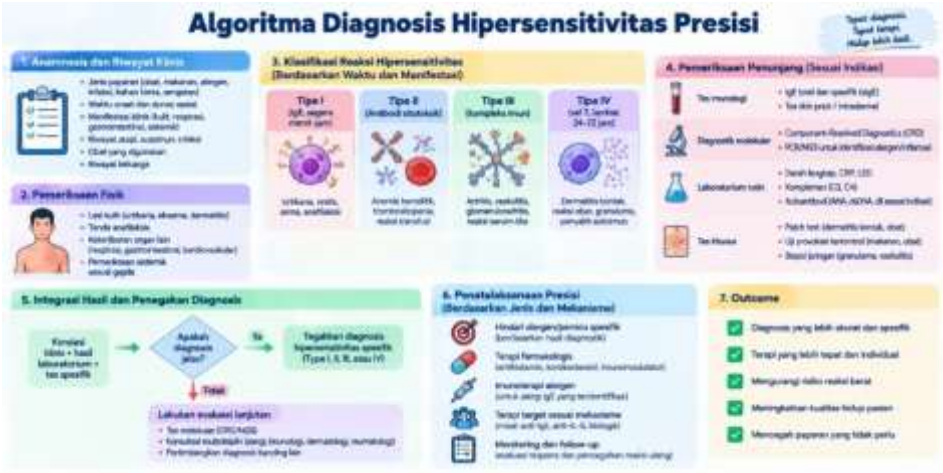
Diagnosis hipersensitivitas modern menggunakan pendekatan bertahap yang mengintegrasikan riwayat klinis, uji imunologi, biomarker, dan imaging (Akdis & Akdis, 2021). Riwayat paparan antigen dan gejala merupakan langkah pertama (Akdis *et al*., 2020). Korelasi waktu paparan dan gejala menentukan tipe hipersensitivitas (Bousquet *et al*., 2020). Pemeriksaan fisik menilai organ target (Mahler & Fritzler, 2021). Evaluasi ini menentukan strategi uji lanjut (Akdis & Akdis, 2021). Diagnosis berbasis klinis tetap fundamental. Langkah awal menentukan arah investigasi.

Tahap kedua melibatkan uji imunologis spesifik (Akdis *et al*., 2020). Uji kulit dan IgE serum untuk tipe I (Bousquet *et al*., 2020). Autoantibodi dan komplemen untuk tipe II–III (Castiblanco & Anaya,

2020). Patch test dan biopsi untuk tipe IV (Schnyder & Pichler, 2020). Pemilihan uji berdasarkan dugaan mekanisme (Akdis & Akdis, 2021). Pendekatan ini meningkatkan akurasi (Akdis *et al*., 2020). Stratifikasi tipe hipersensitivitas menjadi jelas.

Tahap ketiga menggunakan biomarker molekuler dan CRD (Akdis & Akdis, 2021). Profil IgE komponen menentukan alergen utama (Akdis *et al*., 2020). Sitokin dan gen ekspresi menunjukkan endotype (Bousquet *et al*., 2020). Data ini memprediksi respons terapi (Akdis & Akdis, 2021). Integrasi biomarker meningkatkan presisi (Akdis *et al*., 2020). Diagnosis berbasis mekanisme tercapai. Pendekatan ini inti imunologi presisi.

Tahap akhir melibatkan imaging dan histopatologi bila diperlukan (Mahler & Fritzler, 2021). Evaluasi organ target menentukan derajat kerusakan (Castiblanco & Anaya, 2020). Biopsi memastikan mekanisme imun (Schnyder & Pichler, 2020). Data ini memandu terapi individual (Akdis & Akdis, 2021). Monitoring berkala mengevaluasi respons (Bousquet *et al*., 2020). Algoritma ini komprehensif. Diagnosis presisi meningkatkan outcome pasien.



Gambar 6. 5. Algoritma Diagnosis Hipersensitivitas Presisi
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), serta literatur alergi dan imunologi modern mengenai pendekatan diagnosis dan tata laksana hipersensitivitas.

Diagnosis hipersensitivitas memerlukan integrasi riwayat klinis, uji kulit, biomarker imunologis, diagnostik molekuler, imaging,

dan histopatologi. Uji kulit dan IgE spesifik mengidentifikasi alergi tipe I, sedangkan autoantibodi dan komplemen menilai tipe II–III. Patch test dan biopsi penting untuk tipe IV. Component-resolved diagnostics memungkinkan identifikasi alergen molekuler spesifik dan stratifikasi risiko. Imaging dan histologi mengevaluasi kerusakan organ dan mekanisme inflamasi. Algoritma diagnosis presisi mengintegrasikan semua data untuk klasifikasi dan terapi individual. Pendekatan ini mencerminkan perkembangan imunologi presisi dalam hipersensitivitas. Diagnosis modern tidak hanya mendeteksi sensitisasi tetapi juga mekanisme penyakit.

BAB 7
TERAPI HIPERSENSITIVITAS

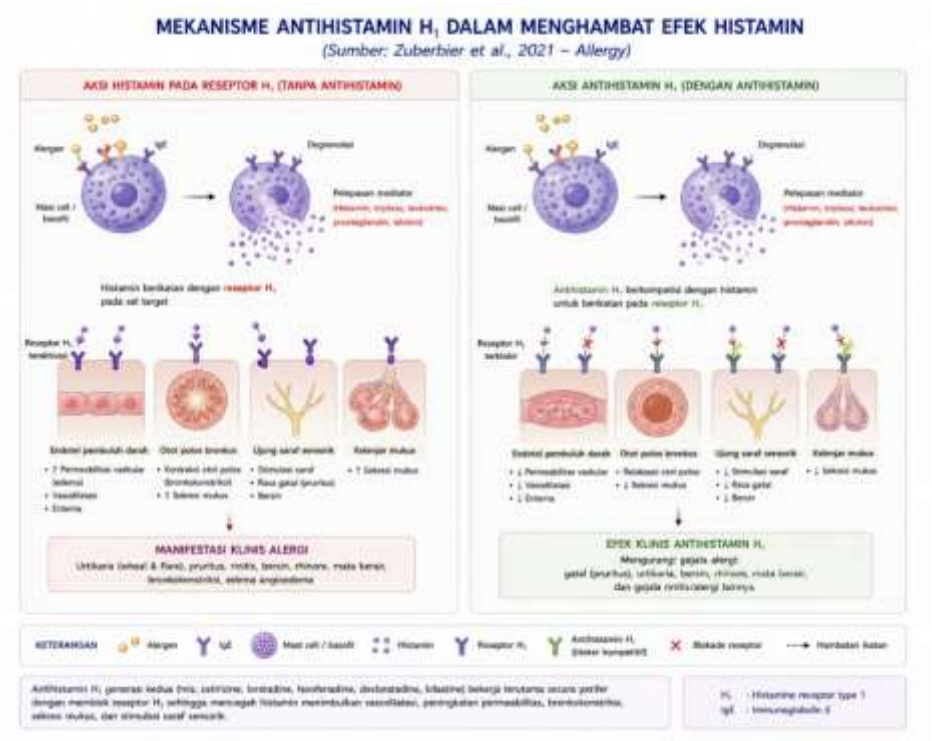
7.1 Antihistamin dan Kortikosteroid

Terapi hipersensitivitas bertujuan mengurangi gejala, menekan inflamasi imun, dan pada beberapa kasus memodifikasi mekanisme penyakit (Akdis *et al*., 2020). Antihistamin merupakan terapi lini pertama pada hipersensitivitas tipe I karena menghambat reseptor histamin H1 yang dilepaskan mastosit (Zuberbier *et al*., 2021). Histamin menyebabkan vasodilatasi, permeabilitas vaskular, dan stimulasi saraf sensorik (Akdis & Akdis, 2021). Blokade reseptor H1 mengurangi pruritus, edema, dan rinore (Zuberbier *et al*., 2021). Antihistamin generasi kedua memiliki selektivitas lebih tinggi dan efek sedasi minimal (Akdis *et al*., 2020). Obat ini efektif pada rinitis alergi dan urtikaria (Zuberbier *et al*., 2021). Antihistamin menargetkan mediator utama alergi akut.

Kortikosteroid merupakan agen antiinflamasi paling kuat dalam terapi hipersensitivitas (Akdis & Akdis, 2021). Obat ini menekan transkripsi sitokin proinflamasi dan molekul adhesi (Akdis *et al*., 2020). Kortikosteroid menghambat aktivasi sel T, eosinofil, dan mastosit (Zuberbier *et al*., 2021). Penggunaan topikal efektif pada dermatitis dan rinitis alergi (Akdis & Akdis, 2021). Kortikosteroid sistemik digunakan pada reaksi berat seperti anafilaksis atau vaskulitis (Akdis *et al*., 2020). Penggunaan jangka panjang dibatasi efek samping (Zuberbier *et al*., 2021). Kortikosteroid merupakan terapi dasar inflamasi alergi.

Kortikosteroid inhalasi menjadi terapi utama asma alergi kronis (Akdis & Akdis, 2021). Obat ini menekan inflamasi eosinofilik saluran napas (Akdis *et al*., 2020). Penurunan sitokin Th2 dan kemokin terjadi (Zuberbier *et al*., 2021). Remodeling bronkus dapat dikurangi (Akdis & Akdis, 2021). Terapi ini menurunkan eksaserbasi asma (Akdis *et al*., 2020). Kombinasi dengan bronkodilator meningkatkan efektivitas (Zuberbier *et al*., 2021). Kortikosteroid inhalasi merupakan standar asma.

Pada hipersensitivitas tipe IV, kortikosteroid menekan aktivasi sel T dan makrofag (Schnyder & Pichler, 2020). Sitokin IFN-γ dan TNF-α berkurang (Akdis & Akdis, 2021). Inflamasi jaringan menurun (Akdis *et al*., 2020). Terapi ini efektif pada dermatitis kontak dan reaksi obat (Schnyder & Pichler, 2020). Namun penggunaan lama menimbulkan imunosupresi (Akdis & Akdis, 2021). Oleh karena itu, dosis minimal digunakan (Akdis *et al*., 2020). Kortikosteroid menargetkan inflamasi seluler tipe IV.



Gambar 7. 1. Mekanisme antihistamin H1 dalam menghambat efek histamin pada jaringan alergi.
Sumber: Zuberbier *et al*., 2021 (Allergy).

7.2 Imunoterapi Alergen

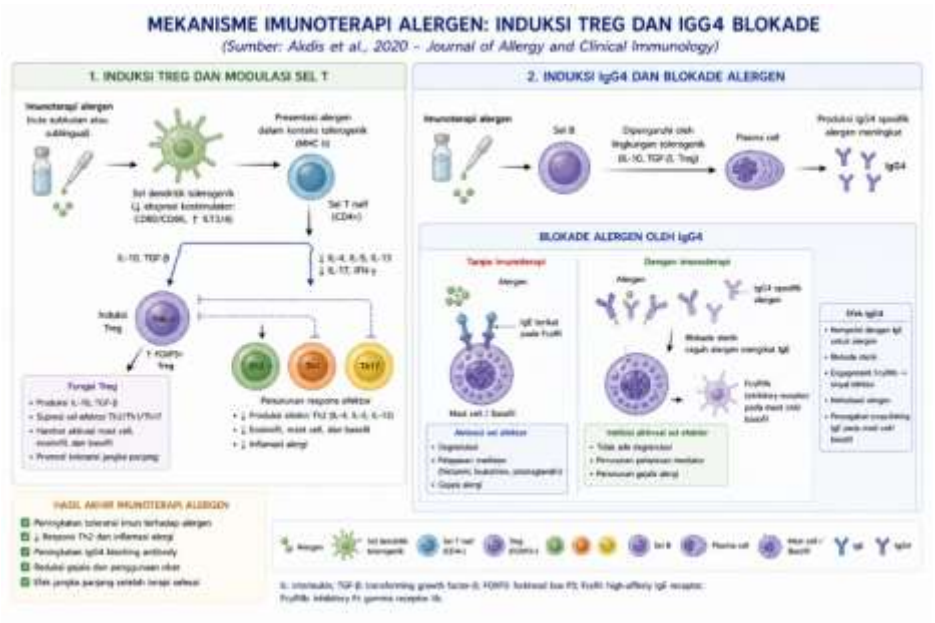
Imunoterapi alergen merupakan terapi yang bertujuan menginduksi toleransi imun terhadap alergen spesifik dan mengubah perjalanan penyakit alergi (Akdis *et al*., 2020). Terapi ini melibatkan pemberian alergen dosis bertahap secara subkutan atau sublingual

(Akdis & Akdis, 2021). Paparan terkontrol memodulasi respons imun dari Th2 menuju Treg dan Th1 (Zuberbier *et al*., 2021). Produksi IgG4 blokade meningkat dan menghambat interaksi IgE–alergen (Akdis *et al*., 2020). Mastosit dan eosinofil menjadi kurang reaktif (Akdis & Akdis, 2021). Imunoterapi dapat mengurangi gejala jangka panjang (Zuberbier *et al*., 2021). Pendekatan ini merupakan terapi modifikasi penyakit alergi.

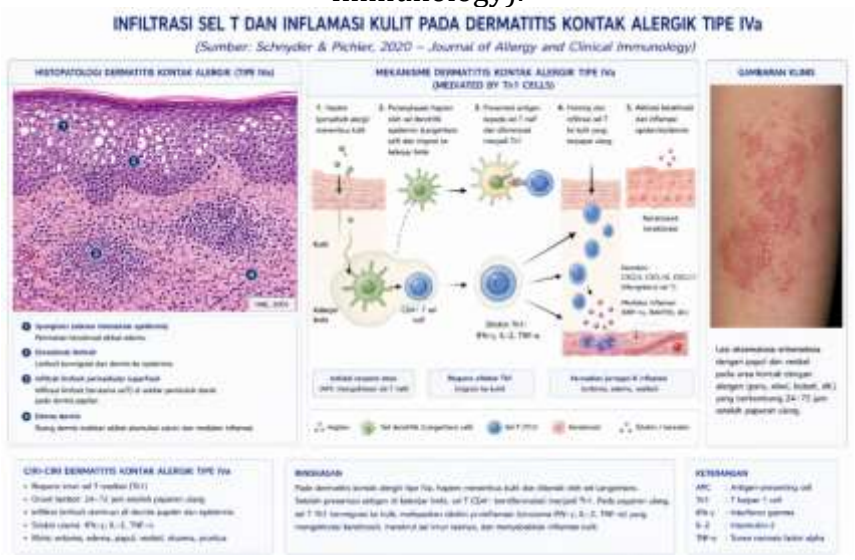
Induksi sel T regulator merupakan mekanisme utama imunoterapi (Akdis & Akdis, 2021). Treg menghasilkan IL-10 dan TGF-β yang menekan respons Th2 (Akdis *et al*., 2020). Sitokin ini juga menghambat produksi IgE (Zuberbier *et al*., 2021). Toleransi imunologis jangka panjang terbentuk (Akdis & Akdis, 2021). Respons inflamasi alergi berkurang (Akdis *et al*., 2020). Mekanisme ini menjelaskan efek kuratif imunoterapi. Treg menjadi mediator utama toleransi.

Imunoterapi efektif pada rinitis alergi, asma alergi ringan, dan alergi sengatan serangga (Zuberbier *et al*., 2021). Terapi ini menurunkan risiko anafilaksis pada alergi serangga (Akdis *et al*., 2020). Imunoterapi juga dapat mencegah perkembangan asma pada rinitis (Akdis & Akdis, 2021). Efek bertahan setelah terapi dihentikan (Zuberbier *et al*., 2021). Respons terbaik terjadi pada sensitisasi tunggal (Akdis *et al*., 2020). Seleksi pasien penting (Akdis & Akdis, 2021). Imunoterapi merupakan terapi spesifik alergen.

Teknologi imunoterapi baru melibatkan alergen rekombinan dan peptida (Akdis & Akdis, 2021). Peptida alergen menginduksi toleransi tanpa risiko anafilaksis (Akdis *et al*., 2020). Vaksin DNA alergen sedang dikembangkan (Zuberbier *et al*., 2021). Terapi ini meningkatkan keamanan dan efikasi (Akdis & Akdis, 2021). Pendekatan molekuler mendukung imunologi presisi (Akdis *et al*., 2020). Imunoterapi masa depan lebih spesifik. Inovasi ini meningkatkan terapi alergi.



Gambar 7. 2. Mekanisme imunoterapi alergen: induksi Treg dan IgG4 blokade.
Sumber: Akdis *et al.*, 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).



Gambar 7. 3. Infiltrasi sel T dan inflamasi kulit pada dermatitis kontak alergik tipe IVa.
Sumber: Schnyder & Pichler, 2020 (Journal of Allergy and Clinical Immunology).

7.3 Antibodi Monoklonal pada Hipersensitivitas

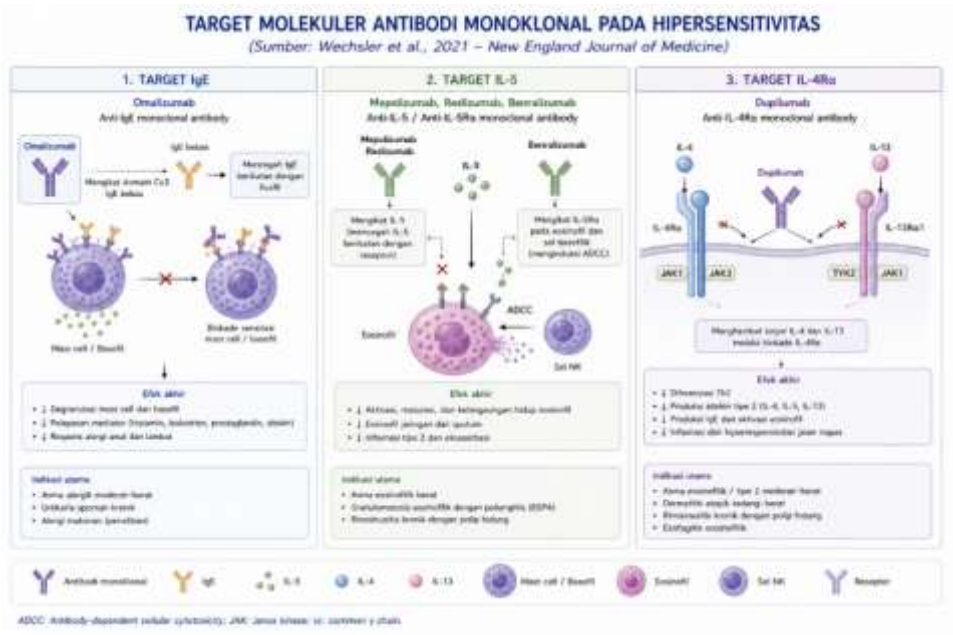
Perkembangan terapi biologis telah merevolusi pengobatan hipersensitivitas dengan menargetkan molekul kunci dalam jalur imun patologis (Akdis & Akdis, 2021). Antibodi monoklonal dirancang untuk menghambat sitokin, reseptor, atau imunoglobulin yang berperan dalam inflamasi alergi dan autoimun (Wechsler *et al*., 2021). Pendekatan ini meningkatkan spesifisitas terapi dibanding imunosupresi nonselektif (Akdis *et al*., 2020). Target molekuler ditentukan berdasarkan endotype imun pasien (Akdis & Akdis, 2021). Terapi biologis sangat efektif pada penyakit hipersensitivitas berat dan refrakter (Wechsler *et al*., 2021). Penggunaan meningkat dalam alergi dan autoimunitas (Akdis *et al*., 2020). Antibodi monoklonal menjadi terapi presisi utama.

Omalizumab merupakan antibodi anti-IgE yang mengikat IgE bebas dan mencegah interaksi dengan FcεRI pada mastosit dan basofil (Akdis & Akdis, 2021). Penurunan IgE bebas menurunkan ekspresi reseptor FcεRI (Wechsler *et al*., 2021). Aktivasi mastosit dan degranulasi berkurang (Akdis *et al*., 2020). Terapi ini efektif pada asma alergi berat dan urtikaria kronis (Wechsler *et al*., 2021). Omalizumab juga menurunkan eksaserbasi alergi (Akdis & Akdis, 2021). Mekanisme ini menargetkan pusat patogenesis tipe I. Anti-IgE merupakan contoh terapi berbasis mekanisme.

Antibodi terhadap sitokin Th2 merupakan strategi penting pada inflamasi tipe 2 (Akdis *et al*., 2020). Mepolizumab dan reslizumab menargetkan IL-5 dan mengurangi eosinofil (Wechsler *et al*., 2021). Dupilumab menghambat reseptor IL-4Rα sehingga memblok IL-4 dan IL-13 (Akdis & Akdis, 2021). Terapi ini efektif pada asma eosinofilik dan dermatitis atopik (Wechsler *et al*., 2021). Penurunan inflamasi jaringan terjadi (Akdis *et al*., 2020). Target sitokin meningkatkan kontrol penyakit (Akdis & Akdis, 2021). Antibodi anti-sitokin menjadi standar baru alergi berat.

Pada hipersensitivitas tipe II dan III, terapi biologis menargetkan sel B dan komplemen (Akdis *et al*., 2020). Rituximab mengeliminasi sel B CD20+ penghasil autoantibodi (Wechsler *et al*., 2021). Terapi ini efektif pada anemia hemolitik autoimun dan lupus (Akdis & Akdis, 2021). Inhibitor komplemen seperti eculizumab menghambat C5 (Wechsler *et al*., 2021). Aktivasi komplemen dan kerusakan jaringan berkurang (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan ini

spesifik patogenesis (Akdis & Akdis, 2021). Biologis memperluas terapi tipe II–III.



Gambar 7. 4. Target molekuler antibodi monoklonal pada hipersensitivitas (IgE, IL-5, IL-4Rα).
Sumber: Wechsler *et al*., 2021 (New England Journal of Medicine).

7.4 Terapi Sel dan Sitokin

Terapi berbasis sel bertujuan memodulasi respons imun patologis melalui manipulasi sel regulator atau efektor (Akdis & Akdis, 2021). Sel T regulator (Treg) memiliki kemampuan menekan respons alergi dan autoimun (Akdis *et al*., 2020). Transfer adoptif Treg spesifik antigen dapat menekan inflamasi alergi (Wechsler *et al*., 2021). Treg menghasilkan IL-10 dan TGF-β yang menghambat sel T efektor (Akdis & Akdis, 2021). Pendekatan ini menjanjikan pada penyakit alergi berat (Akdis *et al*., 2020). Terapi sel merupakan strategi imunomodulasi presisi. Manipulasi Treg menjadi fokus riset.

Terapi sel dendritik tolerogenik juga dikembangkan untuk induksi toleransi imun (Wechsler *et al*., 2021). Sel dendritik dimodifikasi untuk mempresentasikan antigen tanpa sinyal kostimulasi (Akdis & Akdis, 2021). Hal ini menginduksi anergi sel T

atau diferensiasi Treg (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan ini diuji pada alergi makanan dan autoimunitas (Wechsler *et al*., 2021). Toleransi antigen spesifik dapat tercapai (Akdis & Akdis, 2021). Terapi ini sangat spesifik (Akdis *et al*., 2020). Sel dendritik tolerogenik merupakan inovasi imunoterapi.

Terapi sitokin rekombinan juga digunakan untuk modulasi imun (Akdis & Akdis, 2021). IL-10 rekombinan menekan inflamasi alergi (Akdis *et al*., 2020). IFN-γ digunakan pada penyakit granulomatosa (Wechsler *et al*., 2021). Sitokin dapat menggeser keseimbangan Th1/Th2 (Akdis & Akdis, 2021). Terapi ini masih terbatas (Akdis *et al*., 2020). Efek sistemik menjadi tantangan (Wechsler *et al*., 2021). Namun potensi imunomodulator tinggi. Sitokin terapeutik merupakan pendekatan biologis.

Terapi berbasis mikrobiota juga muncul dalam alergi (Akdis & Akdis, 2021). Probiotik dan metabolit mikroba meningkatkan Treg (Akdis *et al*., 2020). Mikrobiota memodulasi toleransi mukosa (Wechsler *et al*., 2021). Pendekatan ini digunakan pada alergi makanan dan dermatitis (Akdis & Akdis, 2021). Terapi mikrobiota menargetkan ekosistem imun (Akdis *et al*., 2020). Konsep ini bagian imunologi sistem (Wechsler *et al*., 2021). Mikrobiota menjadi target terapi baru.



Gambar 7. 5. Terapi Sel dan Sitokin
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), June & Sadelain (2018), Sicherer & Sampson (2018), serta literatur imunologi dan imunoterapi terkini.

7.5 Desensitisasi dan Terapi Presisi

Desensitisasi obat merupakan prosedur untuk menginduksi toleransi sementara terhadap obat yang menyebabkan hipersensitivitas (Schnyder & Pichler, 2020). Pemberian dosis bertahap meningkatkan ambang aktivasi sel imun (Akdis & Akdis, 2021). Mastosit menjadi kurang responsif terhadap antigen (Akdis *et al*., 2020). Prosedur ini digunakan pada alergi antibiotik dan kemoterapi (Schnyder & Pichler, 2020). Desensitisasi memungkinkan penggunaan obat penting (Akdis & Akdis, 2021). Toleransi bersifat sementara (Akdis *et al*., 2020). Mekanisme melibatkan adaptasi sel efektor.

Desensitisasi juga digunakan pada alergi makanan tertentu (Akdis & Akdis, 2021). Paparan oral bertahap meningkatkan toleransi mukosa (Akdis *et al*., 2020). Sel T regulator meningkat (Schnyder & Pichler, 2020). Respons IgE menurun (Akdis & Akdis, 2021). Risiko anafilaksis tetap ada (Akdis *et al*., 2020). Prosedur harus terkontrol (Schnyder & Pichler, 2020). Desensitisasi makanan merupakan imunoterapi alternatif.

Terapi presisi hipersensitivitas didasarkan pada endotype imun individu (Akdis & Akdis, 2021). Biomarker menentukan jalur imun dominan (Akdis *et al*., 2020). Terapi biologis dipilih sesuai endotype (Wechsler *et al*., 2021). Pendekatan ini meningkatkan efektivitas (Akdis & Akdis, 2021). Efek samping berkurang (Akdis *et al*., 2020). Imunologi presisi menjadi paradigma terapi modern (Wechsler *et al*., 2021). Individualisasi terapi merupakan masa depan alergologi.

Integrasi genomik, biomarker, dan fenotipe klinis memungkinkan terapi personal (Akdis & Akdis, 2021). Data omics memprediksi respons terapi (Akdis *et al*., 2020). Stratifikasi pasien meningkatkan outcome (Wechsler *et al*., 2021). Pendekatan ini diterapkan pada asma dan dermatitis (Akdis & Akdis, 2021). Pengembangan terus berlangsung (Akdis *et al*., 2020). Terapi presisi akan meluas (Wechsler *et al*., 2021). Hipersensitivitas menjadi model imunologi presisi.



Gambar 7. 6. Desensitisasi dan Terapi Presisi
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), Akdis *et al*. (2019), serta literatur alergi, imunologi, dan imunoterapi terkini.

Terapi hipersensitivitas berkembang dari pengendalian gejala menuju modifikasi mekanisme imun penyakit. Antihistamin dan kortikosteroid menekan mediator inflamasi dan menjadi terapi dasar. Imunoterapi alergen menginduksi toleransi melalui Treg dan IgG4. Antibodi monoklonal menargetkan IgE, sitokin Th2, sel B, dan komplemen. Terapi sel dan sitokin memodulasi respons imun secara spesifik. Desensitisasi memungkinkan toleransi terhadap obat atau makanan. Terapi presisi berbasis endotype dan biomarker menjadi paradigma modern. Pendekatan ini meningkatkan efektivitas dan keamanan terapi hipersensitivitas.

BAB 8

PERSPEKTIF ILMIAH LANJUTAN HIPERSENSITIVITAS: MEKANISME MOLEKULER DAN IMUNOLOGI PRESISI

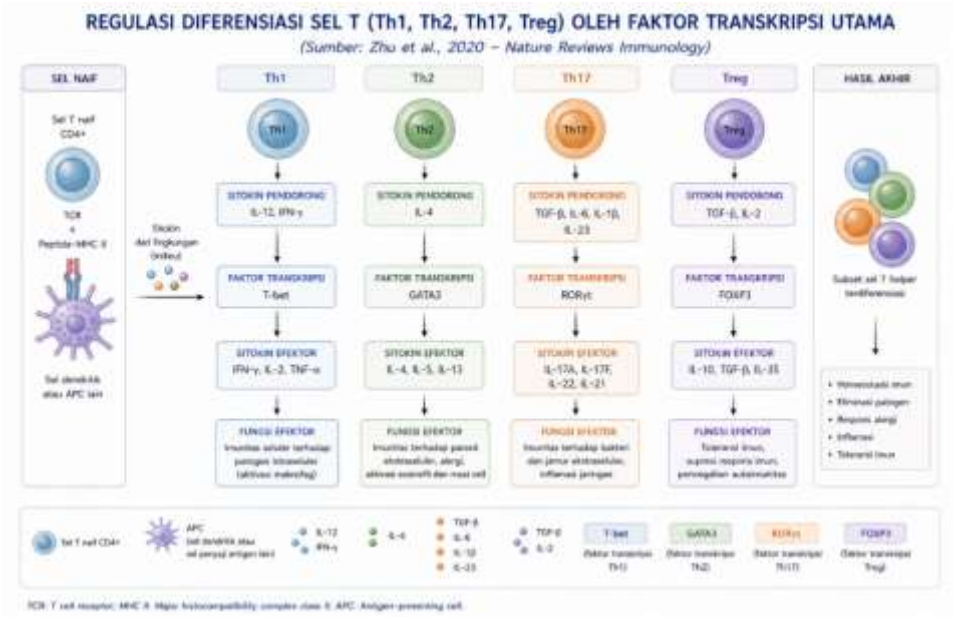
8.1 Regulasi Molekuler Diferensiasi Respons Hipersensitivitas

Diferensiasi sel T CD4+ menjadi subpopulasi efektor merupakan proses sentral dalam patogenesis hipersensitivitas karena menentukan jenis respons imun yang dominan terhadap antigen (Akdis & Akdis, 2021). Polarisasi sel T dipengaruhi oleh lingkungan sitokin dan sinyal kostimulator selama aktivasi antigen (Zhu *et al*., 2020). Sitokin IL-4 menginduksi diferensiasi Th2 yang berperan dalam hipersensitivitas tipe I dan IVb (Akdis *et al*., 2020). IFN-γ mendorong diferensiasi Th1 yang terkait tipe IVa dan inflamasi granulomatosa (Zhu *et al*., 2020). IL-17 mempromosikan Th17 yang terlibat pada inflamasi kronis dan autoimunitas (Akdis & Akdis, 2021). TGF-β dan IL-2 menginduksi Treg yang menekan respons hipersensitivitas (Zhu *et al*., 2020). Keseimbangan subpopulasi ini menentukan outcome imun patologis atau tolerogenik.

Faktor transkripsi spesifik mengarahkan identitas sel T efektor pada hipersensitivitas (Zhu *et al*., 2020). GATA3 mengatur diferensiasi Th2 dan produksi IL-4, IL-5, serta IL-13 (Akdis *et al*., 2020). T-bet mengontrol program Th1 dan produksi IFN-γ (Zhu *et al*., 2020). RORγt menginduksi fenotipe Th17 dan produksi IL-17 (Akdis & Akdis, 2021). FOXP3 merupakan regulator utama Treg dan toleransi imun (Zhu *et al*., 2020). Ekspresi faktor transkripsi ini dipengaruhi sinyal antigen dan epigenetik (Akdis & Akdis, 2021). Disregulasi ekspresi faktor ini menyebabkan hipersensitivitas kronis. Regulasi transkripsi menjadi dasar molekuler diferensiasi imun.

Plasticity sel T merupakan konsep penting dalam hipersensitivitas modern (Akdis & Akdis, 2021). Sel T efektor dapat berubah fenotipe sesuai lingkungan sitokin (Zhu *et al*., 2020). Th17 dapat beralih menjadi Th1 proinflamasi (Akdis *et al*., 2020). Treg dapat kehilangan FOXP3 dan menjadi efektor patologis (Zhu *et al*., 2020). Plasticity ini menjelaskan heterogenitas penyakit alergi dan autoimun (Akdis & Akdis, 2021). Perubahan lingkungan jaringan memicu transdiferensiasi (Zhu *et al*., 2020). Fleksibilitas sel T mempersulit terapi. Konsep ini penting dalam imunologi presisi.

Sel innate lymphoid (ILC) juga berkontribusi pada diferensiasi respons hipersensitivitas (Akdis *et al*., 2020). ILC2 menghasilkan IL-5 dan IL-13 yang memperkuat Th2 (Akdis & Akdis, 2021). ILC1 dan ILC3 memproduksi IFN-γ dan IL-17 (Zhu *et al*., 2020). Sel epitel mengeluarkan TSLP dan IL-33 yang mengaktivasi ILC2 (Akdis *et al*., 2020). Interaksi ILC dan sel T membentuk jaringan regulasi imun (Akdis & Akdis, 2021). Crosstalk ini memulai inflamasi alergi (Zhu *et al*., 2020). Regulasi innate-adaptive menjadi konsep kunci. Diferensiasi hipersensitivitas bersifat jaringan-spesifik.



Gambar 8. 1. Regulasi diferensiasi sel T (Th1, Th2, Th17, Treg) oleh faktor transkripsi utama.
Sumber: Zhu *et al*., 2020 (Nature Reviews Immunology).

8.2 Genomik, Epigenetik, dan Regulasi Transkripsional Hipersensitivitas

Studi genomik menunjukkan bahwa kerentanan hipersensitivitas dipengaruhi oleh variasi gen yang mengatur barier epitel dan respons imun adaptif (Pividori *et al*., 2021). Variasi gen filaggrin meningkatkan permeabilitas kulit dan risiko dermatitis atopik (Akdis *et al*., 2020). Polimorfisme gen IL-4, IL-13, dan reseptor IgE meningkatkan respons Th2 (Pividori *et al*., 2021). Variasi HLA memengaruhi presentasi antigen pada hipersensitivitas obat (White *et al*., 2021). Gen barier mukosa juga terkait asma alergi (Akdis & Akdis, 2021). Faktor genetik menentukan predisposisi penyakit. Genomik menjelaskan heterogenitas individu.

Epigenetik mengatur ekspresi gen imun tanpa perubahan DNA (Alhamwe *et al*., 2020). Metilasi DNA pada gen sitokin mengontrol diferensiasi Th1/Th2 (Akdis & Akdis, 2021). Hipometilasi gen IL-4 meningkatkan alergi (Alhamwe *et al*., 2020). Modifikasi histon memengaruhi aksesibilitas kromatin gen inflamasi (Zhang *et al*., 2022). Regulasi epigenetik dipengaruhi lingkungan (Akdis *et al*., 2020). Paparan mikroba awal kehidupan memodulasi epigenom (Alhamwe *et al*., 2020). Epigenetik menjembatani gen dan lingkungan. Mekanisme ini penting pada alergi.

RNA non-coding juga berperan dalam regulasi hipersensitivitas (Zhang *et al*., 2022). MicroRNA mengontrol ekspresi sitokin dan reseptor imun (Akdis & Akdis, 2021). miR-155 meningkatkan respons Th2 (Zhang *et al*., 2022). miR-146a menghambat inflamasi (Akdis *et al*., 2020). Long non-coding RNA mengatur diferensiasi sel T (Zhang *et al*., 2022). Disregulasi RNA menyebabkan inflamasi kronis (Akdis & Akdis, 2021). RNA regulator menjadi target terapi baru. Regulasi transkripsional kompleks menentukan hipersensitivitas.

Interaksi genomik dan epigenetik membentuk "immunologic memory" patologis (Akdis & Akdis, 2021). Sel T memori mempertahankan pola epigenetik stabil (Zhang *et al*., 2022). Paparan ulang antigen memicu respons cepat (Akdis *et al*., 2020). Memori ini menjelaskan kronisitas alergi (Akdis & Akdis, 2021). Modifikasi epigenetik menetap lama (Alhamwe *et al*., 2020). Lingkungan dapat memperkuat memori (Zhang *et al*., 2022). Hipersensitivitas merupakan penyakit memori imun. Epigenetik menjadi dasar molekuler kronisitas.



Gambar 8. 2. Genomik, Epigenetik, dan Regulasi Transkripsional Hipersensitivitas

Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), Akdis *et al*. (2019), serta literatur terbaru mengenai genomik, epigenetik, dan regulasi imun dalam penyakit alergi dan hipersensitivitas.

8.3 Imunometabolisme dalam Hipersensitivitas

Metabolisme sel imun mengatur diferensiasi dan fungsi efektor pada hipersensitivitas (Buck *et al*., 2021). Sel T efektor menggunakan glikolisis untuk proliferasi cepat (Akdis & Akdis, 2021). Treg bergantung pada oksidasi asam lemak (Buck *et al*., 2021). Perbedaan metabolisme menentukan fenotipe sel T (Akdis *et al*., 2020). Aktivasi mTOR mendorong Th2 dan Th17 (Buck *et al*., 2021). AMPK mendukung Treg (Akdis & Akdis, 2021). Jalur metabolik mengontrol inflamasi alergi.

HIF-1α meningkatkan diferensiasi Th17 dan inflamasi (Buck *et al*., 2021). Hipoksia jaringan alergi mengaktivasi HIF-1α (Akdis *et al*., 2020). Jalur ini meningkatkan produksi IL-17 (Buck *et al*., 2021). Inflamasi kronis dipertahankan (Akdis & Akdis, 2021). Inhibisi HIF-1α mengurangi alergi (Buck *et al*., 2021). Metabolisme oksigen memengaruhi imun. Imunometabolisme menjadi target terapi.

Metabolit mikrobiota juga memodulasi imun (Akdis & Akdis, 2021). Short-chain fatty acids meningkatkan Treg (Buck *et al*., 2021). Metabolit triptofan mengatur Th17 (Akdis *et al*., 2020). Disbiosis mengganggu metabolit tolerogenik (Buck *et al*., 2021). Hal ini

meningkatkan alergi (Akdis & Akdis, 2021). Metabolisme mikroba memengaruhi imun mukosa. Interaksi mikrobiota-metabolisme penting.

Mastosit dan eosinofil juga mengalami reprogramming metabolik (Buck *et al*., 2021). Aktivasi meningkatkan glikolisis dan sintesis lipid (Akdis *et al*., 2020). Mediator alergi diproduksi (Buck *et al*., 2021). Metabolisme mengontrol degranulasi (Akdis & Akdis, 2021). Inhibisi jalur metabolik menekan alergi (Buck *et al*., 2021). Imunometabolisme mengatur efektor. Metabolisme menjadi target baru.



Gambar 8. 3. Regulasi metabolik diferensiasi sel T efektor dan regulator pada hipersensitivitas.
Sumber: Buck *et al*., 2021 (Nature Reviews Immunology).

8.4 Interaksi Neuro-Imun dan Barier Epitel pada Hipersensitivitas

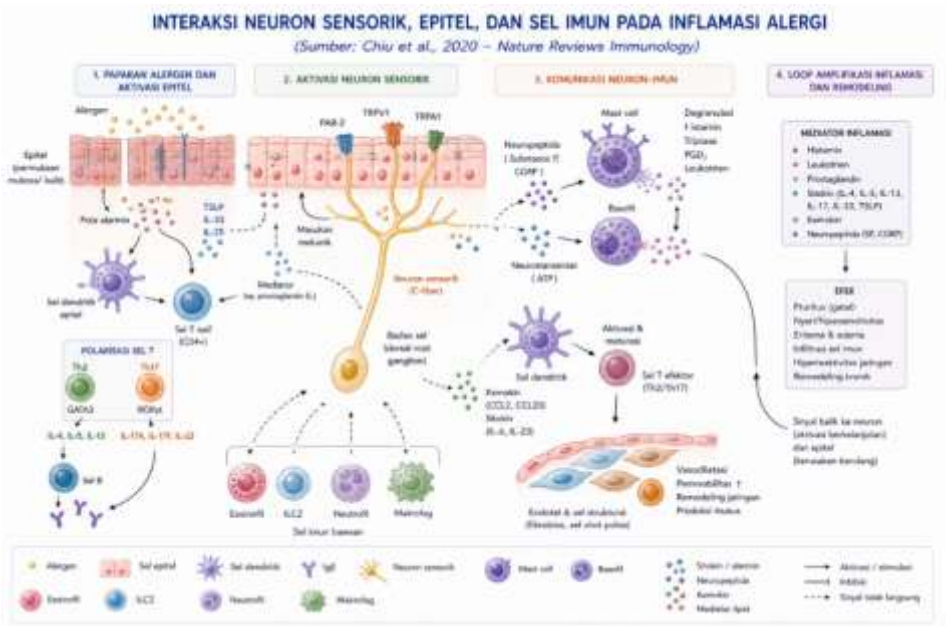
Sistem saraf dan sistem imun berinteraksi erat dalam patogenesis hipersensitivitas melalui jaringan neuro-imun pada jaringan perifer (Akdis & Akdis, 2021). Ujung saraf sensorik di kulit dan mukosa melepaskan neuropeptida seperti substansi P dan CGRP

yang memodulasi aktivitas sel imun (Chiu *et al*., 2020). Neuropeptida ini meningkatkan degranulasi mastosit dan produksi sitokin proinflamasi (Akdis *et al*., 2020). Aktivasi saraf juga meningkatkan permeabilitas vaskular dan sensasi gatal pada alergi (Chiu *et al*., 2020). Interaksi dua arah antara neuron dan sel imun memperkuat inflamasi alergi (Akdis & Akdis, 2021). Mekanisme ini disebut neurogenic inflammation. Neuro-imun merupakan komponen penting hipersensitivitas.

Barier epitel merupakan garis pertahanan utama terhadap alergen dan patogen (Akdis & Akdis, 2021). Disfungsi barier meningkatkan penetrasi antigen dan memicu respons imun tipe 2 (Akdis *et al*., 2020). Sel epitel melepaskan sitokin alarmin seperti TSLP, IL-25, dan IL-33 (Chiu *et al*., 2020). Sitokin ini mengaktivasi ILC2 dan Th2 (Akdis & Akdis, 2021). Inflamasi alergi kemudian berkembang (Akdis *et al*., 2020). Kerusakan epitel juga meningkatkan kolonisasi mikroba (Chiu *et al*., 2020). Disfungsi barier menjadi faktor kunci alergi.

Interaksi epitel-saraf memperkuat inflamasi hipersensitivitas (Chiu *et al*., 2020). Sitokin epitel mengaktivasi neuron sensorik (Akdis & Akdis, 2021). Neuron melepaskan neuropeptida yang meningkatkan inflamasi (Akdis *et al*., 2020). Loop ini mempertahankan gejala kronis (Chiu *et al*., 2020). Mekanisme ini terlihat pada dermatitis atopik dan asma (Akdis & Akdis, 2021). Neuro-epitel-imun membentuk jaringan patogenesis. Integrasi sistem ini menjelaskan kompleksitas alergi.

Gangguan barier epitel juga memengaruhi respons imun sistemik (Akdis *et al*., 2020). Peningkatan permeabilitas memungkinkan masuknya alergen makanan (Akdis & Akdis, 2021). Sensitisasi mukosa meningkat (Chiu *et al*., 2020). Hal ini berkaitan dengan alergi makanan dan asma (Akdis *et al*., 2020). Barier epitel merupakan target terapi (Akdis & Akdis, 2021). Pemulihan barier mengurangi sensitisasi. Epitel menjadi fokus imunologi presisi alergi.



Gambar 8. 4. Interaksi neuron sensorik, epitel, dan sel imun pada inflamasi alergi.
Sumber: Chiu *et al*., 2020 (Nature Reviews Immunology).

8.5 Microbiome dan Homeostasis Imun Alergi

Mikrobiota memainkan peran penting dalam pembentukan toleransi imun dan pencegahan hipersensitivitas (Akdis & Akdis, 2021). Komunitas mikroba usus, kulit, dan paru berinteraksi dengan sistem imun mukosa (Belkaid & Hand, 2020). Mikroba komensal merangsang diferensiasi Treg (Akdis *et al*., 2020). Metabolit mikroba seperti SCFA meningkatkan toleransi imun (Belkaid & Hand, 2020). Disbiosis mengurangi sinyal tolerogenik (Akdis & Akdis, 2021). Hal ini meningkatkan risiko alergi. Mikrobiota mengatur homeostasis imun.

Kolonisasi mikrobiota awal kehidupan sangat penting bagi perkembangan imun (Belkaid & Hand, 2020). Paparan mikroba bayi memprogram sistem imun (Akdis *et al*., 2020). Kurangnya keragaman mikroba meningkatkan alergi (Akdis & Akdis, 2021). Faktor seperti antibiotik dan diet memengaruhi mikrobiota (Belkaid & Hand, 2020). Perubahan mikrobiota berkaitan dengan dermatitis dan asma (Akdis *et al*., 2020). Hipotesis hygiene menjelaskan fenomena ini. Mikrobiota menjadi faktor lingkungan utama.

Axis usus-paru dan usus-kulit menghubungkan mikrobiota dengan penyakit alergi (Akdis & Akdis, 2021). Metabolit usus memengaruhi imun paru (Belkaid & Hand, 2020). Disbiosis usus meningkatkan inflamasi paru (Akdis *et al*., 2020). Mikrobiota kulit memengaruhi dermatitis (Belkaid & Hand, 2020). Crosstalk mikrobiota-imun sistemik terjadi (Akdis & Akdis, 2021). Gangguan ekosistem mikroba meningkatkan hipersensitivitas. Axis mikrobiota menjadi konsep kunci.

Terapi berbasis mikrobiota berkembang dalam alergi (Akdis *et al*., 2020). Probiotik dan prebiotik meningkatkan Treg (Belkaid & Hand, 2020). Transplantasi mikrobiota sedang diteliti (Akdis & Akdis, 2021). Metabolit mikroba digunakan sebagai terapi (Belkaid & Hand, 2020). Pendekatan ini memulihkan toleransi (Akdis *et al*., 2020). Terapi mikrobiota menjanjikan. Imunologi presisi mencakup ekologi mikroba.



Gambar 8. 5. Microbiome dan Homeostasis Imun Alergi
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), Rook *et al*. (2017), Honda & Littman (2016), Trompette *et al*. (2018), serta literatur terbaru mengenai microbiome dan imunologi alergi.

8.6 Teknologi Multi-Omics dan Imunologi Sistem Hipersensitivitas

Pendekatan multi-omics memungkinkan pemetaan komprehensif jaringan molekuler hipersensitivitas (Akdis & Akdis, 2021). Genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik

mengungkap jalur imun (Hasin *et al*., 2020). Analisis integratif mengidentifikasi endotype penyakit (Akdis *et al*., 2020). Data multi-omics menunjukkan heterogenitas alergi (Hasin *et al*., 2020). Profil molekuler memprediksi respons terapi (Akdis & Akdis, 2021). Sistem imun dipahami sebagai jaringan kompleks. Multi-omics merevolusi imunologi alergi.

Single-cell RNA sequencing mengungkap heterogenitas sel imun pada jaringan alergi (Hasin *et al*., 2020). Subpopulasi Th2 dan ILC2 spesifik jaringan diidentifikasi (Akdis *et al*., 2020). Profil gen sel mastosit dan eosinofil dianalisis (Hasin *et al*., 2020). Data ini mengungkap jalur patogenesis baru (Akdis & Akdis, 2021). Heterogenitas sel menjelaskan variasi penyakit (Hasin *et al*., 2020). Teknologi single-cell meningkatkan resolusi imunologi. Pendekatan ini penting dalam presisi.

Spatial transcriptomics memetakan ekspresi gen dalam konteks jaringan (Akdis & Akdis, 2021). Lokasi sel imun dalam jaringan alergi diidentifikasi (Hasin *et al*., 2020). Interaksi sel epitel-imun dianalisis (Akdis *et al*., 2020). Peta jaringan inflamasi dibuat (Hasin *et al*., 2020). Data spasial mengungkap mikro-lingkungan imun (Akdis & Akdis, 2021). Hal ini meningkatkan pemahaman patogenesis. Spatial omics memperluas analisis jaringan.

Network immunology mengintegrasikan data omics menjadi model sistem imun (Akdis & Akdis, 2021). Jalur molekuler saling terhubung dianalisis (Hasin *et al*., 2020). Hub regulator penyakit diidentifikasi (Akdis *et al*., 2020). Model ini memprediksi target terapi (Hasin *et al*., 2020). Pendekatan sistemik menjelaskan kompleksitas alergi (Akdis & Akdis, 2021). Imunologi sistem menjadi paradigma baru. Multi-omics mendukung presisi terapi.



Gambar 8. 6. Teknologi Multi-Omics dan Imunologi Sistem Hipersensitivitas

Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), Rook *et al*. (2017), Honda & Littman (2016), Trompette *et al*. (2018), serta literatur terbaru mengenai multi-omics, bioinformatika, dan imunologi sistem pada penyakit alergi dan hipersensitivitas.

8.7 Terapi Presisi dan Target Molekuler Masa Depan

Pemahaman molekuler hipersensitivitas memungkinkan pengembangan terapi presisi (Akdis & Akdis, 2021). Target baru meliputi sitokin epitel seperti TSLP dan IL-33 (Akdis *et al*., 2020). Antibodi anti-TSLP menekan inflamasi alergi (Akdis & Akdis, 2021). Target ILC2 juga dikembangkan (Hasin *et al*., 2020). Jalur metabolik dan epigenetik menjadi target terapi (Akdis *et al*., 2020). Terapi presisi berkembang cepat. Target molekuler baru terus ditemukan.

Terapi gen dan CRISPR memiliki potensi pada alergi (Akdis & Akdis, 2021). Modifikasi gen sitokin atau reseptor IgE dimungkinkan (Hasin *et al*., 2020). Koreksi gen barier epitel diteliti (Akdis *et al*., 2020). Terapi gen dapat mencegah sensitisasi (Akdis & Akdis, 2021). Tantangan keamanan masih ada (Hasin *et al*., 2020). Namun potensi besar (Akdis *et al*., 2020). Terapi gen menjadi masa depan imunologi.

Vaksin tolerogenik alergi generasi baru dikembangkan (Akdis & Akdis, 2021). Peptida alergen spesifik menginduksi Treg (Akdis *et al*., 2020). Vaksin DNA alergi diuji (Hasin *et al*., 2020). Terapi ini lebih aman (Akdis & Akdis, 2021). Toleransi jangka panjang diharapkan (Akdis *et al*., 2020). Pendekatan ini presisi antigen. Vaksin alergi masa depan berkembang.



Gambar 8. 7. Terapi Presisi dan Target Molekuler Masa Depan
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), Akdis *et al*. (2019), Rook *et al*. (2017), Honda & Littman (2016), Trompette *et al*. (2018), serta literatur terbaru mengenai terapi presisi, target molekuler, dan imunologi alergi.

8.8 Model Eksperimental dan Arah Penelitian Masa Depan

Model hewan tetap penting dalam studi hipersensitivitas (Akdis *et al*., 2020). Model tikus alergi digunakan luas (Akdis & Akdis, 2021). Model ini mengungkap mekanisme imun (Hasin *et al*., 2020). Namun perbedaan spesies ada (Akdis *et al*., 2020). Humanized mouse meningkatkan relevansi (Akdis & Akdis, 2021). Model in vivo tetap penting. Penelitian translasi bergantung model.

Organoid epitel dan jaringan imun dikembangkan (Hasin *et al*., 2020). Organoid kulit dan paru meniru jaringan manusia (Akdis & Akdis, 2021). Interaksi epitel-imun dipelajari (Akdis *et al*., 2020). Respons alergi dapat dimodelkan (Hasin *et al*., 2020). Platform ini

meningkatkan studi manusia (Akdis & Akdis, 2021). Organoid menjadi alat modern. Model in vitro berkembang.

Model komputasi imun (in-silico) memprediksi respons imun (Akdis & Akdis, 2021). Data omics digunakan untuk simulasi (Hasin *et al*., 2020). Jalur patogenesis dianalisis (Akdis *et al*., 2020). Model memprediksi terapi optimal (Hasin *et al*., 2020). Imunologi sistem memanfaatkan AI (Akdis & Akdis, 2021). Pendekatan ini masa depan riset. Integrasi data meningkatkan pemahaman.



Gambar 8. 8. Model Eksperimental dan Arah Penelitian Masa Depan
Sumber: Diadaptasi dari Abbas *et al*. (2021), Kumar *et al*. (2020), Murphy & Weaver (2017), Sicherer & Sampson (2018), Akdis *et al*. (2019), Rook *et al*. (2017), Honda & Littman (2016), serta literatur terbaru mengenai model eksperimental, teknologi multi-omics, dan penelitian translasi pada penyakit alergi dan hipersensitivitas.

Hipersensitivitas merupakan hasil interaksi kompleks faktor molekuler, seluler, epigenetik, metabolik, mikrobiota, dan jaringan neuro-imun. Diferensiasi sel T dan regulasi transkripsional menentukan tipe respons imun patologis. Genomik dan epigenetik membentuk predisposisi dan memori imun alergi. Imunometabolisme dan mikrobiota memodulasi inflamasi dan toleransi. Interaksi epitel-saraf-imun memperkuat patogenesis alergi. Teknologi multi-omics dan imunologi sistem memungkinkan identifikasi endotype penyakit. Terapi presisi masa depan menargetkan jalur molekuler spesifik. Model eksperimental dan komputasi mempercepat penelitian translasi. Hipersensitivitas menjadi model utama imunologi presisi modern.

DAFTAR PUSTAKA

Akdis, C. A., & Akdis, M. (2021). Mechanisms of allergic disease: The evolving role of the epithelial barrier. *Nature Reviews Immunology*, 21(11), 739–751.

Akdis, C. A., *et al*. (2020). Pathogenesis of type 2 immunity and allergic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(6), 1523–1537.

Alaskhar Alhamwe, B., Khalaila, R., Wolf, J., *et al*. (2020). Epigenetics of allergy and asthma: Current knowledge and future perspectives. *Seminars in Immunopathology*, 42(1), 105–120.

Alhamwe, B. A., *et al*. (2020). Epigenetics of allergy. *Seminars in Immunopathology*, 42, 105–120.

Anders, H. J., *et al*. (2020). Lupus nephritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 7.

Barcellini, W., & Fattizzo, B. (2021). Autoimmune hemolytic anemia. *Lancet Haematology*, 8, e429–e441.

Belkaid, Y., & Harrison, O. J. (2020). Homeostatic immunity and microbiota. *Immunity*, 53, 700–712.

Bousquet, J., *et al*. (2020). Precision medicine in allergic diseases. *Allergy*, 75(12), 3031–3049.

Buck, M. D., *et al*. (2021). Metabolic instruction of immunity. *Nature Reviews Immunology*, 21, 119–132.

Byrd, A. L., *et al*. (2021). Atopic dermatitis microbiome. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 421–433.

Castiblanco, J., & Anaya, J. M. (2020). The role of autoimmunity in immune complex-mediated diseases. *Journal of Translational Autoimmunity*, 3, 100046.

Chiu, I. M., *et al*. (2020). Neuroimmune interactions. *Nature Reviews Immunology*, 20, 389–402.

Davies, T. F., *et al*. (2020). Graves disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 16, 193–208.

Duffy, D., *et al*. (2021). Immunological memory and T cell responses. *Nature Reviews Immunology*, 21(6), 387–402.

Galli, S. J., & Tsai, M. (2021). IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Reviews Immunology*, 21(12), 787–803.

Hasin, Y., *et al*. (2020). Multi-omics approaches. *Genome Biology*, 18, 83.

Johansen, J. D., *et al*. (2022). Contact dermatitis. *Lancet*, 400, 153–165.

Mahler, M., & Fritzler, M. J. (2021). Epitope specificity and significance in systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 20(3), 102789.

Muraro, A., *et al*. (2022). Anaphylaxis guideline. *Allergy*, 77, 357–377.

Ober, C., & Yao, T. C. (2020). The genetics of asthma and allergic disease: A 21st century perspective. *Immunity*, 52(6), 1030–1043.

Pagnoux, C. (2020). Vasculitis. *Lancet*, 395, 1550–1565.

Papi, A., *et al*. (2023). Asthma. *Lancet*, 401, 858–873.

Pichler, W. J. (2021). Drug hypersensitivity. *Lancet*, 397, 183–198.

Pividori, M., Schoettler, N., Nicolae, D. L., & Ober, C. (2021). Shared and distinct genetic risk factors for childhood-onset and adult-onset asthma. *Nature Communications*, 12, 254.

Sampson, H. A., *et al*. (2020). Food allergy. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 94.

Schnyder, B., & Pichler, W. J. (2020). Mechanisms of drug hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(3), 748–757.

Smith, T. J., & Hegedüs, L. (2022). Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 386, 1845–1856.

Specjalski, K., & Jassem, E. (2019). MicroRNAs: Potential biomarkers and targets of therapy in allergic diseases? *Archives of Immunology and Therapy Experimental*, 67(4), 213–223.

Stone, K. D., Prussin, C., & Metcalfe, D. D. (2020). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(4), 1149–1160.

Tsokos, G. C. (2020). Systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 383, 1611–1624.

Turner, P. J., Worm, M., & Ansotegui, I. J. (2021). Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal*, 14(2), 100517.

Wechsler, M. E., *et al*. (2021). Biological therapies for severe asthma. *New England Journal of Medicine*, 385(7), 660–672.

White, K. D., Chung, W. H., Hung, S. I., & Mallal, S. (2021). Evolving models of drug hypersensitivity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 147(1), 28–39.

Zhang, Y., Li, X., & Wang, M. (2022). Epigenetic regulation in allergic inflammation. *Frontiers in Immunology*, 13, 889271.

Zhu, J., *et al*. (2020). T helper differentiation. *Nature Reviews Immunology*, 20, 1–15.

BIODATA PENULIS



Assoc.Prof. Dr.Arif Rachman,drg.,SH.,MH.,MM.,MTr.Hanla., Sp.Pros.,CIQnR.,CIQaR.,CSCBM.,CHRMP., CRMS.,CAIA.,FIMMA
Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 07 Februari 1971 di Surabaya – Jawa Timur, dari ayah yang bernama Dulmanan dan Ibu Romlah. Alamat di Jl. Cipinang Cempedak IV No. 60B Jakarta Timur 13340, e-mail ar604299@gmail.com / arifrachmanlecturer@gmail.com / arif.rachman@idu.ac.id
Pendidikan yang pernah ditempuh :Program Sarjana Jurusan Sarjana Pendidikan dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1995, Program Profesi dokter gigi di FKG Unair Lulus Tahun 1997, Program Spesialis Prosthodontia FKG Unair Lulus Tahun 2007, Program Magister Manajemen di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2008, Program Sarjana Ilmu Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2020, Program Magister Hukum di Ubhara Surabaya Lulus Tahun 2019, Program Doktoral Ilmu Kedokteran Dasar di Fakultas Kedokteran Unair Lulus Tahun 2019, Sertifikasi Peneliti Kuantitatif dan kualitataif di Quantum Lulus Tahun 2021.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Kepala Laboratorium Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Dosen Tidak Tetap Universitas Adhirajasa Reswara Sanjaya di Bandung.
Organisasi Dosen: PDGI (anggota), IPROSI (anggota), MHKI (anggota), APEPINDO (anggota)

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Regulasi Ekspresi Gen Pada Prokariot Dan Virus: Konsep Molekuler, Mekanisme Regulasi, Dan Aplikasi Bioteknologi. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-720-4, September 2026
2. Pengantar Stem Cell: Biologi, Rekayasa, Dan Terapi Regeneratif. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-678-8, Agustus 2026
3. Respon Imun Dasar. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-712-9, Agustus 2026
4. Statistik Deskriptif, Statistik Inferensial, Statistik Parametrik dan Statistik NonParametrik. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-715-0, Agustus 2026
5. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
6. Understanding Cell Signaling: Introduction to Cell Signaling,Cell Biology, Biomoleculer And Genetics Perspectives. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-660-3, Agustus 2026
7. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026
8. Filsafat Statistika. Get Press Indonesia, ISBN: 978-624-255-436-4, April 2026
9. hADMSC-YTZP seeding improves peri-implant bone repair through increased expression of BMP-2, ALP, and OPG. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. www.nature.com/scientificreports https://doi.org/10.1038/s41598-025-21655-6 (Q1).
10. Biostatistik Kesehatan. Get Press Indonesia, ISBN: 978-643-255-030-4, September 2025
11. Reduction of Osx expression in the osseointegration process of dental implants with human adipose-derived mesenchymal stem cell intervention: an experimental study. Padjadjaran Journal of Dentistry, Volume 37, Number 2, July 2025; 142-154. https://doi.org/10.24198/pjd.vol37no2.62084 (S2).

12. Dasar-Dasar Biologi Sel Dan Molekuler. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-848-9, Juni 2025
13. Sistem Informasi E-Hospital. Lakeisha, ISBN: 978-623-119-614-9, Maret 2025
14. Etika, Hukum, Dan Regulasi Dental Implan Untuk Drg Umum. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-659-1, Maret 2025
15. Pengantar Metodologi Kuantitatif Dan Kualitatif. CV. Saba Jaya Publisher ISBN 978-623-8730-33-9, Maret 2025
16. Prevention of Military Stress Fractures using the hadMCS Strategy Approach in Health Resilience Projections in National Defence: Preliminary Research. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8791-8798. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00663 (Q4).
17. The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
18. Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).
19. Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
20. Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
21. Manajemen Epidemiologi, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-387-3, September, 2024.
22. Pengantar Hukum Indonesia, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-239-5, Juni 2024.

23. Komunikasi Dalam Praktik Keperawatan (Komunikasi Efektif Layanan Kesehatan), Agdosi Makassar, ISBN: 978-623-10-0651-6, Mei 2024
24. Manajemen Risiko dan Asuransi, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-863-871-0, Mei 2024.
25. Metode Penelitian dalam Pendidikan_2, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-155-8, April 2024.
26. Dasar Biostatistika untuk Peneliti, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-137-4, April 2024.
27. Pengantar Manajemen, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-138-1, April 2024.
28. Konsep Autoimun, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-8575-21-3, Maret 2024.
29. An Innovative Approach to Dental Implantology Through DPMSC Therapy in Military Dentistry, Tahta Media Group, ISBN: 978-623-147-325-7, Februari 2024.
30. Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D, CV. Saba Jaya Publisher ISSN: 978-623-09-7582-0, Januari 2024
31. Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Cita dan Jejak Sejarah, Unhan Press,Januari Tahun 2021.
32. Bioetika Multidisplin, Multidisiciplinary Prespectives on Bioethics, Unhan Press, Januari Tahun 2022.
33. Aesthethic and masticatory rehabilitation on post mandibular resection with combination of hollow obturator and hybrid prosthesis, Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 42. No. 2 April–June 2009: 76–81
34. Biocompatibility of Yttria-Tetragonal Zirconia Polycrystal Seeded with Human Adipose Derived Mesenchymal Stem Cell, ACTA INFORM MED. 2018 DEC; 26(4): 249-253 (Q3)
35. Addition Of Adipose Derived Stem Cell To Beta Tricalcium Phosphate and Human Cancellous Bone for Craniofacial Bone Tissue Engineering: An In Vitro Study, Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020; 16(4): 83-86 (Q3)
36. Comparison of Bone regeneration in hADMSC Versus hUCBMSC with hBMMSC as a Reference: A Literature Review of Potential Bone Regeneration, Research J. Pharm. and Tech. 14(4): April 2021 (Q3)
37. CBCT: Tracing Dominant Region of Periodontitis on Psychological Stress, Sys Rev Pharm. 2020;11(11):1567-1572 (Q2)

38. Ideal Bone Defects Distance on Orthodontic Tooth Movement for Preparation of hADMSC-Scaffold Chitosan Intervention, Sys Rev Pharm. 2020;11(8):571-575 (Q2)
39. Accuracy of Volume of Interest Determination with Cone-Beam Computed Tomography in Periodontitis due to Psychological Stress., Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X http://www.jidmr.com (Q3).
40. Antitumor Effects of Myrmecodia pendans: a Scoping Review, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 16 Number 2 , 2023;1–5, ISSN 1309-100X (Q3).
41. Evaluation of the Use of Antibiotics on Therapy Results of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Fatmawati Hospital,Jakarta, J Med Chem Sci. 2023;7(1):262–74. (Q3).
42. Enhancing Denture Care Efficiency: Mobile Prosto Open-Source Software for Indonesian National Army Soldiers, J Int Dent Med Res 2024; 17(1): 209-214); ISSN 1309-100X. (Q3).
43. The Impact of Lifestyle Factors on the Human Microbiome, Medical Studies and Health Journal (SEHAT) Vol 1 (1) 2024 : 113-122.
44. Exploring the Therapeutic Potential of Ant's Nest Plant Extract on Epithelial Dysplasia in an Oral Squamous Cell Carcinoma Model: A Study on Apoptosis Markers in Sprague Dawley Mice, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 17 Number 2, 2024;543–548, ISSN 1309-100X (Q3).
45. Pendidikan Kesehatan, Pemeriksaan dan Deteksi Dini Pencegahan Penyakit Tidak Menular melalui Kegiatan Olah Raga Fisik di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea Makassar, Sahabat Sosial Jurnal Pengabdian Masyarakat, e-ISSN: 2964-9196, Vol.2 No.4 September 2024

BIODATA PENULIS



dr. Alfa Januar Krista, Sp.OT, M.Kes,FICS,AIFO-K
Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Militer, Universitas Pertahanan Republik Indonesia

Penulis lahir di Jakarta pada tanggal 20 Januari 1987. Alamat *email:* **alfajanuardr@ymail.com**.

Riwayat Pendidikan

- Program Studi Ilmu Kedokteran, Universitas Kristen Indonesia, lulus tahun 2010.
- Program Pendidikan Dokter Spesialis Ortopedi dan Traumatologi, Universitas Hasanuddin, lulus tahun 2019.
- **Foot and Ankle Fellowship**, Konkuk University Medical Center, Seoul, Korea Selatan, tahun 2024.

Aktivitas Profesional

Saat ini penulis berpraktik sebagai dokter spesialis ortopedi konsultan bidang **Foot and Ankle** di:

- RS Mitra Keluarga Kemayoran, Jakarta;
- RS EMC Pekayon, Bekasi; dan
- RS Primaya Bekasi Timur, Bekasi.

Selain menjalankan praktik klinis, penulis juga merupakan dosen tetap pada **Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Republik Indonesia** yang berlokasi di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, Dan Mixed Method. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-662-7, Agustus 2026
2. Pengantar Nutrigenomics. Get Press Indonesia, ISBN: 978-634-255-676-4, Agustus 2026

BIODATA PENULIS



Dra. Arfiyanti, M.Kes
Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 22 April 1963 di Bukittinggi, dan Alamat Cluster The Nature Jl. Raya Alternatif Sentul Blok EA7 RT.03/07 Desa Sentul Kecamatan Babakan Madang Kabupaten Bogor 16811 , e-mail *arfiyanti@idu.ac.id*.
Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Kimia di FMIPA Universitas Andalas Padang lulus tahun 1982, Program Studi Ilmu Biomedik di Universitas Diponegoro lulus tahun 2002.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor.
Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1) The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00679 (Q4).
2) Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJLSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00664 (Q4).

3) Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJLSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. https://doi.org/10.57239/PJLSS-2024-22.2.00680. Q4)
4) Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224.https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470 (Q4).
5) Cookies daging ayam untuk meningkatkan status gizi ibu hamil dan mencegah stunting. 2021. Hak Cipta Paten
6) Description of Health Condition of Indonesian Soldiers 1st Infantry Division Kostrad Cilodong Eduvest – Journal of Universal Studies Volume 3 Number 11, November,2023 https://eduvest.greenvest.co.id/index.php/edv/article/view/953
7) PENGANTAR NUTRIGENOMICS, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN : 978-634-255-676-4.
8) METODE PENELITIAN KUANTITATIF, KUALITATIF, DAN MIXED METHOD, Agustus 2026, GET PRESS INDONESIA, ISBN: 978-634-255-662-7
9) Effect of Body Mass Index (BMI) on Prognosis, Response to Therapy, and Surgical Outcomes in Various Subtypes of Breast Cancer: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK) Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12913
10) Prognostic Value of CONUT and PNI on Hemoglobin and Clinical Outcomes of Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review, Journal of Innovation Research and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641

https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/13061

11) Association Between Self-Efficacy And Burnout Among Medical Students : A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12952

12) Risk Factor , Protective Factors, And Intervention Strategies For Academic Burnout Among University Students : A Systematic Literature Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12957

13) Burnout And Psychological Well-Being Among Medical Students: A Systematic Review, Journal of InnovationResearch and Knowledge (JIRK), Vol.6, No.4, September 2026, E-ISSN : 2798-3641, https://bajangjournal.com/index.php/JIRK/article/view/12951

BIODATA PENULIS



Dr.dr. Vireza Pratama, SpJP(K), FIHA, FAsCC, FSCAI
Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

Penulis lahir pada tanggal 07 September 1981 di Jakarta, e-mail *virezatya@yahoo.com*.
Pendidikan yang pernah ditempuh : Program Studi Sarjana Kedokteran di Universitas Diponegoro lulus tahun 2005, Program Studi Spesialis Ilmu Penyakit Jantung di Universitas Indonesia lulus tahun 2012. Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan di Universitas Gadjah Mada lulus tahun 2025.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor.

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. The role of tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 11, 1367442. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1367442
2. Comparison between radial versus femoral percutaneous coronary intervention access in Indonesian hospitals, 2017–2018: A prospective
3. Case Report: Effect of Conditioned Medium Nasal Drop (CMND) and Intravenous Umbilical Cord-Mesenchymal Stem

Cells (UC-MSCsIV) on the function of cardio respiration after 4 years Percutaneous Coronary Intervention (PCI) in RSPAD Gatot Soebroto. (2020) Cytotherapy, 22(5), S101–S102. https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.03.180

4. Association Between Diagnosis Of Hypertension And Hypertensive Response During Treadmill In Army Personnel Undergoing Medical Check-Up, How Influential Is It? (2018) Journal of Hypertension, 36(Supplement 2), e8. https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000544391.51700.c8
5. Characteristics, treatment and in-hospital outcomes of patients with STEMI in a metropolitan area of a developing country: an initial report of the extended Jakarta Acute Coronary Syndrome registry. (2016) BMJ Open, 6(8), e012193. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012193
6. Organisation of reperfusion therapy for STEMI in a developing country. (2015) *Open Heart*, *2*(1), e000240. https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000240
7. AS-271 Pre-Treatment with High Dose Simvastatin Suppressed High Sensitive C-Reactive Protein Level Increase in Patients Undergoing Primary Percutaneus Coronary Intervention. The American Journal of Cardiology, 109(7), S55. (2012). https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.01.411
8. Intervensi koroner perkutan pada infark miokard akut disertai elevasi segmen ST awitan lebih dari 12 jam dengan penyulit syok kardiogenik. Intisari Sains Medis, 8(2), 93–96.(2017) https://doi.org/10.15562/ism.v8i2.114
9. The Role of Rotational Atherectomy to Prevent Plaque Shifting: Improve Side Branch Patency without Wire Protection. In EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS (Vol. 21, No. F, pp. F117-F117). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)
10. Analysis Of Periprocedural Adverse Events Between Radial And Femoral Access Site From The Indonesian Pci Registry. In EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS (Vol. 21, No.

F, pp. F42-F42). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)

11. A Case Series: Patent Foramen Ovale Closure For Cryptogenic Stroke Prevention and Its Complication. In EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS (Vol. 21, No. F, pp. F188-F188). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019).
12. Management of decongestion in acute heart failure: time for a new approach? Indonesian Journal of Cardiology, 43(2), 77–89.(2022) https://doi.org/10.30701/ijc.1381
13. A Very Rare Case Of An Adult With Pulmonary Atresia With Ventricular Septal Defect. In *EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS* (Vol. 21, No. F, pp. F145-F145). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)
14. Analysis of Baseline Patient Characteristics on the Indonesian PCI Registry. In EUROPEAN HEART JOURNAL SUPPLEMENTS (Vol. 21, No. F, pp. F60-F61). GREAT CLARENDON ST, OXFORD OX2 6DP, ENGLAND: OXFORD UNIV PRESS. (2019)
15. Early Diagnosis and Prompt Treatment of Severe Stenosis in The Proximal Left Anterior Descending Coronary Artery (Wellens' Syndrome). CDK Journal, 46(No.1). (2019) https://doi.org/10.55175/cdk.v46i1.534
16. Routine thrombus aspiration in primary percutaneous coronary intervention: Is it still necessary?.European Heart Journal Supplements, 18(suppl B), B51–B57. (2016) https://doi.org/10.1093/eurheartj/suw024
17. Stem Cell Therapy for Heart Failure. Indonesian Journal of Cardiology, 33(No.1). (2012) https://doi.org/10.30701/ijc.v33i5.76