

IMUNOLOGI DAN SEROLOGI

**Marsino O. R. O. Rondo
Sitti Fatimah Putri Hasyul
Aldiana Astuti
Meri**

**Sikni Retno Karminingtyas
Citra Dewi Salasanti
Rury Trisa Utami
Indah Fitriani
Ifmaily
Tita Nofianti
Devi Cynthia Dewi
Dito Anurogo**



GETPRESS INDONESIA

IMUNOLOGI DAN SEROLOGI

Penulis :

Marsino O. R. O. Rondo
Sitti Fatimah Putri Hasyul
Aldiana Astuti
Meri
Sikni Retno Karminingtyas
Citra Dewi Salasanti
Rury Trisa Utami
Indah Fitriani
Ifmaily
Tita Nofianti
Devi Cynthia Dewi
Dito Anurogo

ISBN :

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.
Tri Putri Wahyuni, S.Pd.

Penyunting: Yuliatrini Novita, M.Hum.

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd.

Penerbit: CVGETPRESS INDONESIA
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi:

Jl. Palarik RT 01 RW 06, Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tengah, Padang, Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, November 2023

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

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayahNya, maka Penulisan Buku dengan judul Imunologi dan Serologi dapat diselesaikan dengan kerjasama tim penulis. Imunologi an Serologi merupakan buku ini pengantar imunologi dan serologi, unsur sistem imun, respon imun, antibodi, antigen, sitokin, hipersensitivitas, human leukocyte antigen (hla), toleransi imunologi, autoimun, imuno infeksi dan kanker, dan transplantasi organ.

Buku ini masih banyak kekurangan dalam penyusunannya. Oleh karena itu, kami sangat mengharapkan kritik dan saran demi perbaikan dan kesempurnaan buku ini selanjutnya. Kami mengucapkan terima kasih kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam proses penyelesaian Buku ini. Semoga Buku ini dapat menjadi sumber referensi dan literatur yang mudah dipahami.

Padang, Oktober 2023
Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR i

DAFTAR ISI ii

DAFTAR GAMBAR vi

DAFTAR TABEL viii

BAB 1 PENGANTAR IMUNOLOGI DAN SEROLOGI 1

1.1 Pendahuluan 1

1.2 Sistem Imun Non-Adaptif..... 4

1.3 Sistem Imun Adaptif 7

DAFTAR PUSTAKA 12

BAB 2 UNSUR SISTEM IMUN..... 13

2.1 Pendahuluan13

2.2 Sistem Limfatik.....13

2.2 Organ Limfoid.....15

2.3 Sel Sistem Imun16

2.3.1 Limfosit B17

2.3.2 Limfosit T18

2.3.3 Sel Natural Killer (NK).....18

2.3.4 Neutrofil.....19

2.3.5 Eosinofil20

2.3.6 Basofil21

2.3.7 Sel Mast21

2.3.8 Makrofag.....21

2.3.9 Sel Dendritik22

DAFTAR PUSTAKA 23

BAB 3 RESPON IMUN 25

3.1 Pendahuluan25

3.2 Sistem Imun.....26

3.3 Sistem Imun Adaptif.....26

3.4 Sistem Imun Non Spesifik Seluler.....27

3.5 Sistem Imun non Spesifik Humoral28

3.6 Respon Imun29

3.7 Karakteristik31

3.8 Komponen.....32

DAFTAR PUSTAKA 35

BAB 4 ANTIBODI 37

4.1 Pendahuluan37

4.2 Pengertian Antibodi.....37

4.3 Struktur Antibodi.....38

4.4 Jenis Antibodi39

4.5 Respon Antibodi.....42

4.6 Produksi Antibodi.....44

4.7 Imunisasi Aktif dan Pasif46

4.8 Antibodi Monoklonal.....46

4.9 Penggunaan Antibodi	47
DAFTAR PUSTAKA	48
BAB 5 ANTIGEN	49
5.1 Pendahuluan	49
5.2 Definisi Antigen	50
5.3 Hubungan Antigen dan Antibodi	51
5.4 Klasifikasi Antigen	52
5.4.1 Klasifikasi Antigen Berdasarkan Sumbernya	52
5.4.2 Klasifikasi Antigen Berdasarkan Ketergantungan Terhadap Sel T	52
5.4.3 Klasifikasi Antigen Berdasarkan Sifat Biokimiawi	53
5.5 Karakteristik Antigen	54
5.6 Hapten	55
5.7 Interaksi Antigen-Antibodi	56
DAFTAR PUSTAKA	57
BAB 6 SITOKIN	59
6.1 Definisi Sitokin	59
6.2 Sejarah Penemuan Sitokin	59
6.3 Nomenklatur Sitokin	60
6.4 Karakteristik Sitokin	60
6.5 Cara Kerja Sitokin	62
6.6 Antagonis Sitokin	64
6.6 Fungsi Sitokin	65
6.6.1 Sitokin pada Hematopoiesis	66
6.6.2 Sitokin dalam Imunitas Nonspesifik	67
6.6.3 Sitokin pada Imunitas Spesifik	74
6.7 Penyakit yang Berhubungan dengan Sitokin	76
6.7.1 Syok Septik	77
6.7.2 Syok Toksik Bakteri Disebabkan oleh Induksi Superantigen Sekresi Sitokin Sel T	77
6.7.3 Diabetes Tipe 2	78
6.7.4 Sitokin pada Kanker Limfoid dan Mieloid	78
6.8 Sitokin dalam Pengobatan	79
DAFTAR PUSTAKA	81
BAB 7 HIPERSENSITIVITAS	83
7.1 Hipersensitivitas Tipe 1	83
7.1.1 Peran IgE dan Mediator Lain	84
7.1.2 Peran Mastosit dalam Reaksi Alergi	85
7.2 Hipersensitivitas Tipe II	86
DAFTAR PUSTAKA	92
BAB 8 HIPERSENSITIVITAS	93
8.1 Pengertian	93
8.2 Pembagian HLA	94
8.3 Masalah pada HLA	98

8.4 Fungsi HLA.....	99
8.5 Patofisiologi HLA.....	100
8.6 Beberapa Penyakit yang Berhubungan dengan HLA	100
8.6 HLA dan Respon Imun.....	102
DAFTAR PUSTAKA.....	104
BAB 9 TOLERANSI IMUNOLOGI.....	105
9.1 Pendahuluan	105
9.2 Pengertian Toleransi Imunologi	106
9.3 Jenis Toleransi Imunologi	106
9.3.1. Toleransi Sel T.....	106
9.3.2 Toleransi Sel B	116
9.4 Inersia dan Anergis	119
9.5 Regulasi oleh Antigen dan Antibodi	120
9.6 Terminasi Toleransi	121
9.6.1 Berbagai cara manipulasi.....	121
9.6.2 Kompleks Antigen-Antibodi.....	121
9.6.3 Molekul Pembawa Non-Imunogenik.....	121
9.6.4 Peran Sel Aksesori dalam Toleransi	122
9.7 Pengamanan dan Pencegahan.....	122
9.7.1 Peran Sel Tr pada Toleransi Perifer	122
9.7.2 Presentasi Antigen	125
9.7.3 Eliminasi Klon	126
9.7.4 Reseptor Sel B	126
9.7.5 Reseptor Sel T	127
9.7.6 Jaring Anti-Idiotif.....	127
9.8. Induksi Toleransi.....	128
9.8.1 Antigen Larut.....	130
9.8.2 Rute Fetal (atau neonatal)	130
9.8.3 Toleransi Oral Rute Oral	131
9.8.4 APC, Anti-MHC	132
9.8.5 Dosis Tinggi Antigen	132
9.8.6 Bunuh diri	132
DAFTAR PUSTAKA.....	133
BAB 10 AUTOIMUN.....	135
10.1 Pendahuluan	135
10.2 Penyebab Penyakit Autoimun	136
10.3 Tipe Penyebab Penyakit Autoimun.....	137
10.4 Penyakit Autoimun Reproduksi	138
10.5 Non-organ Spesifik atau Sistemik Penyakit Autoimun	140
10.6 Pengobatan Penyakit Autoimun	141
DAFTAR PUSTAKA.....	142
BAB 11 IMUNO INFEKSI DAN KANKER.....	143
11.1 Respon Sistem Imun pada Infeksi Bakteri.....	143
11.2 Respon Imunologi Terhadap Bakteri	145

11.3 Respon Imun Terhadap Infeksi Bakteri Ekstraseluler	146
11.4 Respon Imun Terhadap Bakteri Intraseluler.....	147
11.5 Respon Imun Terhadap Infeksi Virus	149
11.6 Respon Imun Terhadap Infeksi Jamur	150
11.7 Respon Imun Terhadap Infeksi Parasit.....	152
11.8 Respon Imun Terhadap Helminth.....	152
11.9 Respon Imun Terhadap Protozoa.....	153
11.10 Imunologi Kanker.....	154
11.11 Antigen Kanker.....	154
11.12 Respon Imun Alamiah pada Kanker.....	158
11.13 Imunodiagnosis.....	158
11.4 Pemeriksaan Laboratorium.....	159
11.5 Pencegahan	160
11.6 Imunoterapi.....	161
DAFTAR PUSTAKA.....	162
BAB 12 TRANSPLANTASI ORGAN.....	167
12.1 Pendahuluan	167
12.1. Pengertian Transplantasi Organ	167
12.1.2 Sejarah dan Perkembangan Transplantasi Organ.....	167
12.1.3 Pentingnya Transplantasi Organ dalam Ilmu Kedokteran	168
12.2 Dasar Imunologi dalam Transplantasi Organ.....	168
12.2.1 Sistem Imun dan Responnya terhadap Organ Transplantasi.....	168
12.2.2 Antigen Spesifik Organ dan Pengaruhnya Terhadap Keberhasilan Transplantasi	169
12.2.3 Toleransi Imunologis dan Pengaruhnya dalam Transplantasi...	169
12.3 Jenis-jenis Transplantasi Organ.....	170
12.3.1 Transplantasi Autograft.....	170
12.3.2 Transplantasi Allograft.....	171
12.3.3 Transplantasi Xenograft.....	173
12.3.4 Pendekatan Terbaru dalam Transplantasi Organ	174
12.3.5 Masa Depan Transplantasi.....	175
12.4 Persiapan dan Pemilihan Donor.....	176
12.5 Proses Transplantasi	178
12.6 Penolakan Organ dan Manajemen Imunosupresi.....	180
12.7 Hasil Jangka Panjang dan Kualitas Hidup Pasca-Transplantasi	181
12.8 Tantangan dan Masa Depan Transplantasi Organ	183
12.9 Konklusi dan Rekomendasi	186
DAFTAR PUSTAKA.....	188
BIODATA PENULIS.....	191

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Struktur Imunitas Kulit dan Organ Lainnya 2

Gambar 1.2 Proses Pembentukan Sistem Imun dan Sistem Darah
Manusia..... 3

Gambar 1.3 Komponen Leukosit 3

Gambar 1.4 Komponen Respon Imun 4

Gambar 1.5 Sistem Imun Non-Spesifik (innate immunity) 5

Gambar 1.6 Sel Dendritik dengan Sel Limfosit T 6

Gambar 1.7 Sistem Imun Adaptif Yaitu Humoral dan Sel Limfosit T 7

Gambar 1.8 Sel limfosit T CD4+ 8

Gambar 1.9 Sel limfosit T CD8+ 9

Gambar 1.10 Cara Kerja Antibodi Neutralisasi, Opsonisasi dan
Aktivasi Komplemen 10

Gambar 2.1 Resirkulasi Limfosit 14

Gambar 2.2 Sistem Limfoid Manusia.6 Kerucut 16

Gambar 2.3 Komponen Sel Darah 17

Gambar 2.4 Sel Darah Putih 20

Gambar 3.1 Respon imun 30

Gambar 4.1 Struktur Aantibodi (IgG) 39

Gambar 4.2 Perbedaan Antibodi 41

Gambar 4.3 Respon Antibodi terhadap Bakteri 43

Gambar 4.4 Proses Respon Antibodi 44

Gambar 4.5 Produksi Antibodi 45

Gambar 5.1 Epitop Sel Darah Merah 51

Gambar 5.2 Model Hapten Obat pada Sel darah Merah 55

Gambar 6.1 Induksian dan Fungsi Sitokin 60

Gambar 6.2 Jenis dan Bentuk Reseptor Sitokin 61

Gambar 6.3 Cara Kerja Sitokin 62

Gambar 6.4 Kemampuan Kerja Sitokin 63

Gambar 6.5 Sitokin yang Berperan dalam Proses Hematopoiesis 65

Gambar 6.6 Efek Biologis TNF 70

Gambar 6.7 Sumber dan Efek IL-6 71

Gambar 6.8 Efek Biologis IL-12 72

Gambar 6.9 Efek Biologis IFN Tipe I 73

Gambar 6.10 Efek Biologis IFN-γ 75

Gambar 6.11 Peran IL-13 pada Asma 76

Gambar 8.1 Komplek MHC Manusia 94

Gambar 8.2 Struktur Molekul Antigen Leukosit Manusia 95

Gambar 8.3 Jalur Pemrosesan dan Presentase Antigen Leukosit
Manusia (HLA) kelas I 96

Gambar 8.4 Jalur Pemrosesan dan Presentasi Antigen Leukosit
Manusia 98

Gambar 9.1 Proses Sel T Berkembang di Kelenjar Timus 107

Gambar 9.2 Tahapan Saat Proses Toleransi Sel T Sentral	109
Gambar 9.3 Proses Terjadinya Toleransi	110
Gambar 9.4 Pemilihan Sel T Di Kelenjar Timus	110
Gambar 9.5 Proses Terjadinya Toleransi Sentral dan Perifer	111
Gambar 9.6 Proses Toleransi Sel T Perifer Disimpan.....	112
Gambar 9.7 Cara Toleransi Perifer Disimpan	113
Gambar 9.8 Jalur Resirkulasi yang Terpisah	114
Gambar 9.9 Perbandingan Bentuk Morfologi yang Berubah pada Proses Apoptosis dan Nekrosis	117
Gambar 9.10 Respons Limfosit pada Kondisi Normal dan Anergi.....	119
Gambar 9.11 Subpopulasi Sel Th dan Patofisiologinya (Th3=Tr).....	123
Gambar 9.12 Sel Tr Dibentuk dari Timosit Selama Seleksi Negatif di Timus	124
Gambar 9.13 Supresi oleh Sel Tr	125
Gambar 9.14 Peran Sel Tr pada Respons Imun	126
Gambar 9.15 Mekanisme Sel Tr Menghambat Sel Efektor	127
Gambar 9.16 Antigen dapat Bersifat Imunogenik atau Tolerogenik.....	129
Gambar 11.1 Kerjasama sel T CD4 ⁺ dalam Pertahanan Melawan Mikroba Ekstraseluler.....	145
Gambar 11.2 Respon Imun Terhadap Virus	147
Gambar 11.3 Respon Imun Terhadap Infeksi Jamur.....	149
Gambar 11.4 Respon Imun terhadap Parasit	151
Gambar 11.5 Imunitas Alamiah Terhadap Sel Kanker	154

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Contoh Makrofag Jaringan 22

Tabel 6.1 Kemiripan Virus Dengan Sitokin dan Reseptor Sitokinnya 64

Tabel 6.2 Sitokin pada Hematopoiesis 66

Tabel 6.3 Sitokin dalam Imunitas Nonspesifik 68

Tabel 6.4 Kerja IL-1..... 70

Tabel 6.5 Sitokin dalam Imunitas Spesifik 74

Tabel 6.7 Sitokin sebagai Terapi Pengobatan Penyakit..... 79

Tabel 9.1 Petanda pada APC 115

Tabel 9.2 Faktor-faktor yang Menentukan Immunogenisitas dan
Tolerogenitas 130

BAB 1

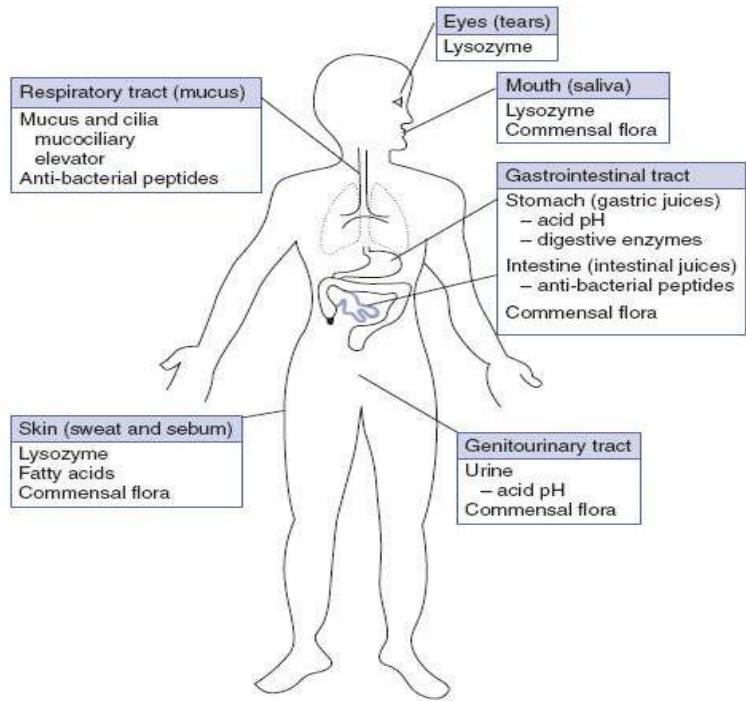
PENGANTAR IMUNOLOGI DAN SEROLOGI

Oleh Marsino O. R. O. Rondo

1.1 Pendahuluan

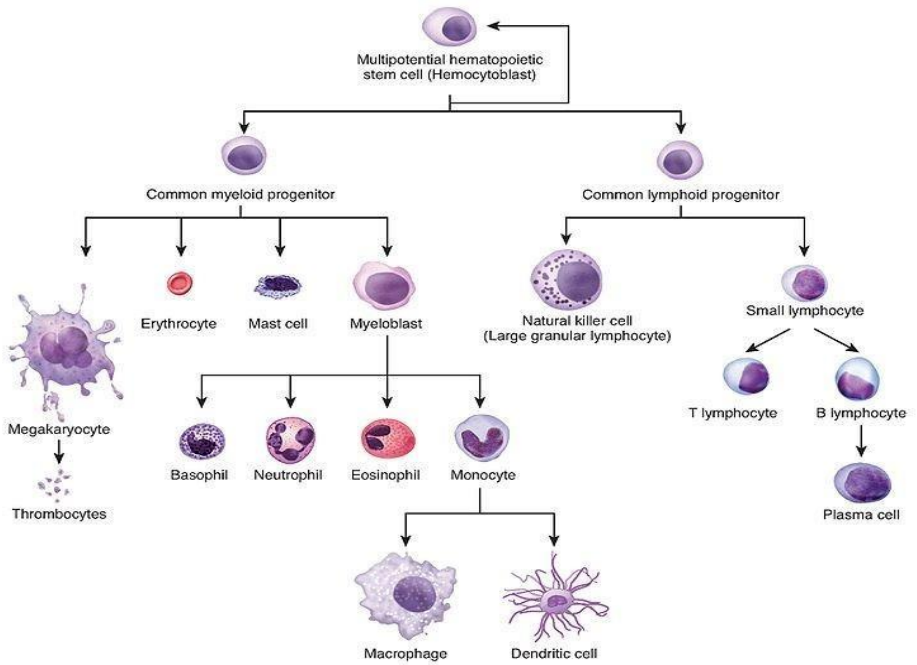
Imunologi adalah suatu bidang ilmu dalam kedokteran yang mempelajari mengenai mekanisme tubuh dalam melawan suatu antigen, baik infeksi maupun non-infeksi. Secara garis besar, sistem imun dalam tubuh kita terbagi menjadi dua kelompok besar yakni sistem imun non-spesifik atau biasa dikenal dengan sistem imun *innate* dan sistem imun spesifik atau sistem imun adaptif. (Kenneth, 2017)

Sebelum suatu media infeksi masuk kedalam tubuh, secara alamiah tubuh memiliki mekanisme proteksi yang dimiliki berupa proteksi pertahanan kimiawi, biologis dan fisik. Secara kimiawi, beberapa pertahanan pertama berupa tersedianya pH yang asam pada lambung sehingga akan menghancurkan patogen yang masuk, enzim penghancur lainnya seperti lisosim dan pepsin. Secara fisika atau mekanik, pergerakan silia pada sel epitel maupun sekret yang dihasilkan oleh tubuh juga membantu ekskresi dari patogen. Sedangkan secara biologis, sistem mikrobiota yang terdapat dalam tubuh seperti mikroflora normal dan komensal selalu senantiasa menjaga keseimbangan agar dapat menimbulkan efek kompetitif terhadap patogen yang masuk kedalam tubuh. (Gambar 1.1)



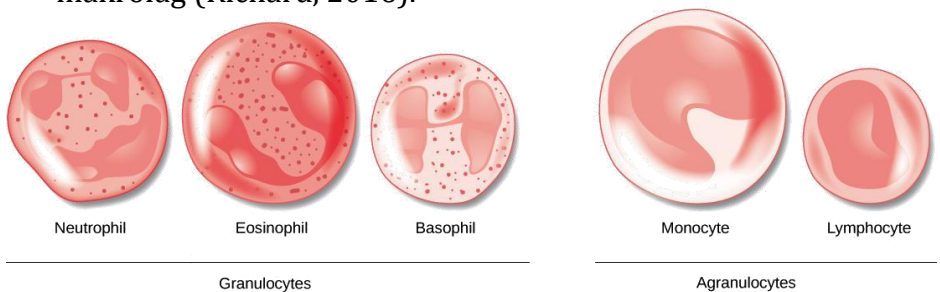
Gambar 1.1 Struktur Imunitas Kulit dan Organ Lainnya

Sistem imun terdiri dari komponen sel darah yang semua berasal dari sistem sel punca (*stem cell*). Sel punca berkembang berasal dari proses hematopoiesis yaitu proses pembentukan komponen sel darah dimana terjadi maturasi dan diferensiasi sel. Awalnya sel punca berasal dari proses hematopoiesis sel pluripoten, beberapa dari sel ini berkembang menjadi sel limfoid maupun sel mieloid, lalu beberapa diantara sel ini ada yang mengalami apoptosis dan degradasi. Selanjutnya, sel punca limfoid akan berkembang menjadi sel *natural killer*, sel T dan sel B. Lalu pada sel punca mieloid akan berkembang menjadi monosit, neutrofil, eosinofil, basofil serta beberapa berkembang menjadi eritrosit sel darah merah dan trombosit seperti tergambar pada gambar 1.2 (Kenneth, 2017).



Gambar 1.2 Proses Pembentukan Sistem Imun dan Sistem Darah Manusia

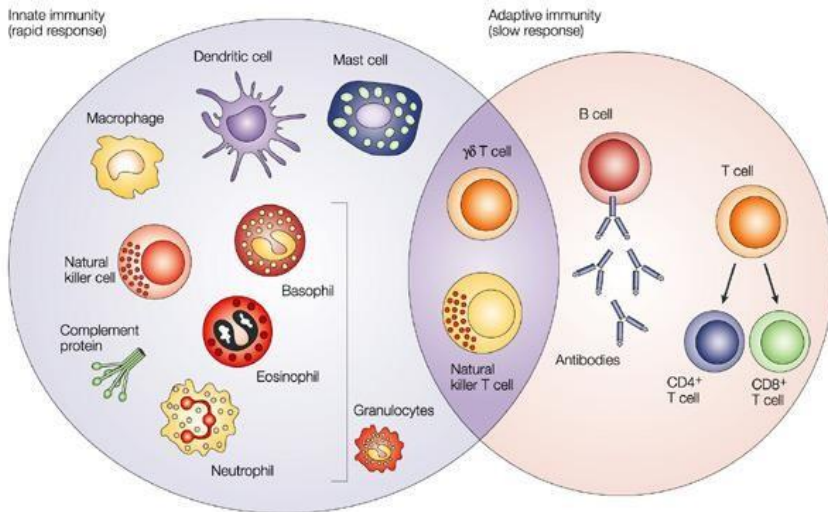
Leukosit atau sel darah putih memegang peranan penting dalam proses memerangi infeksi (Gambar 1.3), komponen leukosit ini terbagi menjadi 2 yaitu sel yang memiliki granula seperti eosinofil, basofil, neutrofil sedangkan sel yang tidak memiliki granula seperti limfosit dan monosit ataupun makrofag (Richard, 2016).



Gambar 1.3 Komponen Leukosit

Selanjutnya sistem imunologi yang terdiri dari respon

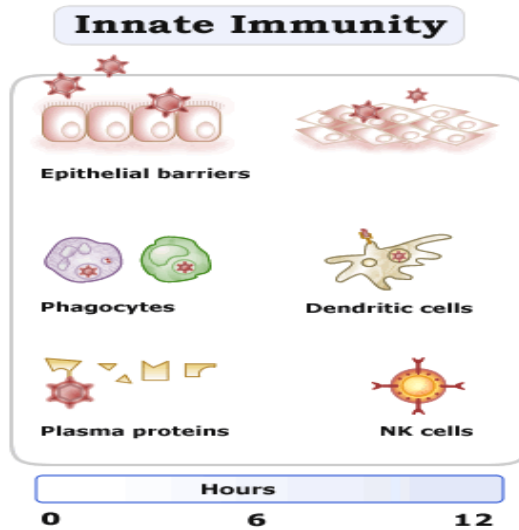
adaptif dan respon non-adaptif ini akan bersama-sama memerangi patogen dan mempercepat eliminasi dari tubuh untuk melindungi *host* atau inang agar tidak menderita penyakit. Komponen masing-masing dari respon imunologis tersebut terlampir pada Gambar 1.4. (Richard, 2016)



Gambar 1.4 Komponen Respon Imun

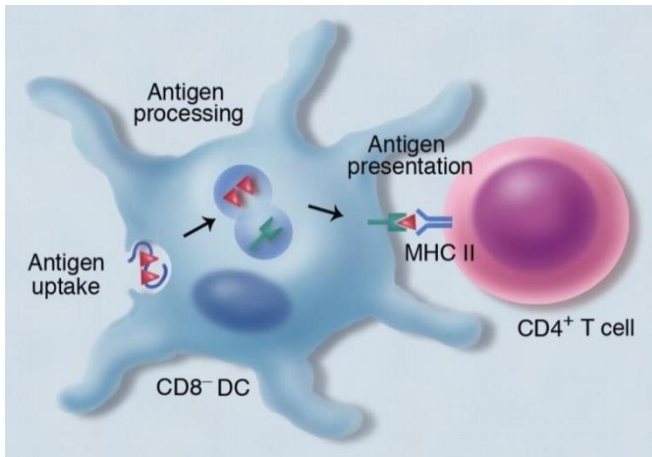
1.2 Sistem Imun Non-Adaptif

Saat agen infeksi pertama kali masuk kedalam tubuh, maka tubuh akan merespon dengan sistem imun *innate* atau non spesifik. Karakteristik dari cara kerja imun adaptif adalah sistem imun ini bekerja secara umum tanpa memandang jenis patogen tertentu yang spesifik, bekerja dengan respon cepat dalam tubuh dan sudah dimiliki oleh manusia sejak lahir sebelum terkena infeksi tertentu. Sistem imun non spesifik terdiri dari makrofag, netrofil, sel dendritik yang secara khusus melakukan perannya sebagai sel fagositik serta sel *natural killer* dan sel mast seperti pada Gambar 1.5. (Bonila, 2019)



Gambar 1.5 Sistem Imun Non-Spesifik (*innate immunity*)

Saat pertama kali patogen memasuki tubuh manusia, makrofag bersama dengan neutrofil dan monosit memegang peranan penting untuk menjalankan fagositosis. Toksin yang dilepaskan oleh patogen akan menarik makrofag, neutrofil dan monosit untuk berada menghampiri patogen dan melakukan mekanisme fagositik. Didalam sel tersebut saat proses fagositik terjadi, patogen akan dipecahkan oleh enzim lisosom. Hal ini dilakukan oleh sel fagositik seperti sel netrofil, makrofag dan sel dendritik. Tak hanya berfungsi untuk bersifat fagositik terhadap patogen, tapi juga dapat menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang memfasilitasi sel-sel imun menghampiri patogen dan menginisiasi proses inflamasi. (Bonila, 2019). Sel dendritik memiliki kelebihan berupa kemampuan untuk melakukan proses fagositosis terhadap molekul patogen yang berukuran lebih besar. Sel dendrit juga berperan sebagai *antigen presenting cell*, yaitu membawa antigen kepada sel imun lainnya (terutama sel limfosit T) sehingga dapat dieliminasi dari tubuh. (Baratawidjaja, 2010)



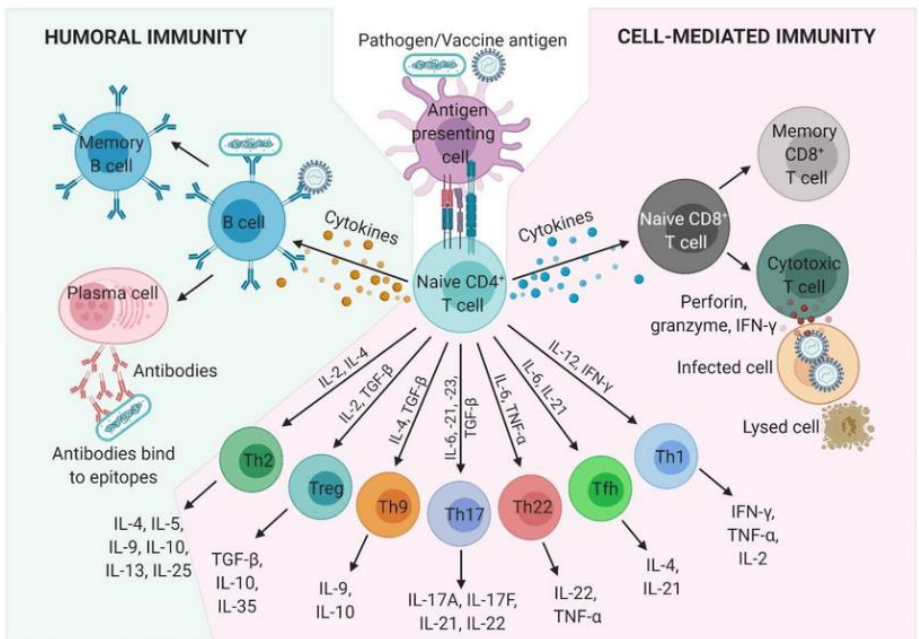
Gambar 1.6 Sel Dendritik dengan Sel Limfosit T

Sel mast merupakan sel non-fagositik yang memiliki beberapa peran baik dalam ruang lingkup imunologi maupun alergi. Pada imunologi, sel mast berfungsi untuk vasodilatasi mikrovaskular pembuluh darah untuk mempermudah proses pergerakan sel imun lainnya (terutama sel fagosit) menghampiri patogen penyebab infeksi. Dalam reaksi alergi, sel mast disertai juga sel eosinofil dan basofil akan memproduksi histamin yang akan membantu reaksi Inflamasi berupa rubor, calor, dolor, tumor dan functio laesa. (Dustin, 2012)

Tak hanya itu, komponen lainnya yang bersifat non-fagositik adalah sel NK (*Natural Killer*) yang membantu eliminasi patogen dengan memproduksi enzim untuk mendegradasi membran sel patogen dan menyebabkan apoptosis. Ketika sel NK berikatan dengan patogen melalui reseptor Fc pada antibodi, hal ini akan menginisiasi fungsi dari sel *natural killer* untuk melisiskan patogen tersebut. (Dustin, 2012)

1.3 Sistem Imun Adaptif

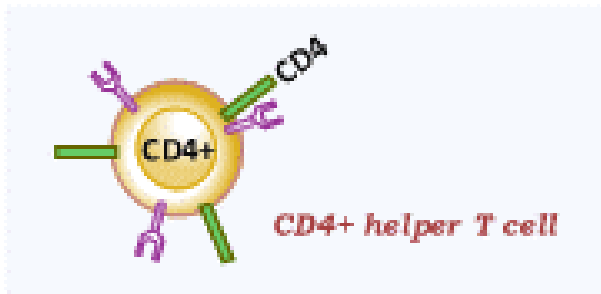
Respon imun spesifik atau adaptif memiliki sifat spesifik terhadap patogen tertentu dengan jangka waktu respon lebih lama dan memiliki mekanisme memori sehingga dapat mengeliminasi patogen yang sama jika terjadi re-infeksi dan bersifat destruktif. Respon imun terdiri dari respon seluler yaitu sel limfosit T dan antibodi sebagai respon humoral seperti pada Gambar 1.7. (Richard, 2016)



Gambar 1.7 Sistem Imun Adaptif Yaitu Humoral dan Sel Limfosit T

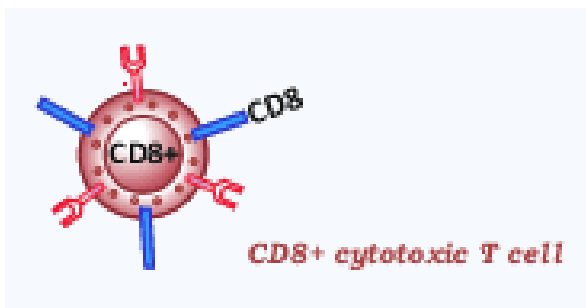
Saat infeksi pertama oleh patogen, beberapa sel dapat dimusnahkan dan berikutnya akan berevolusi untuk membentuk salinan sebagai sel memori agar mencegah infeksi berat saat infeksi kedua di kemudian hari. Sel ini yang nantinya akan berfungsi sebagai pengenalan patogen pertama bersangkutan apabila terjadi re-infeksi dikemudian hari dan menginisiasi respon imun spesifik sebagai respon imun sekunder.

Sel limfosit T terdiri dari dua kelompok yaitu sel limfosit T sitotoksik dan sel limfosit T *helper*. Sel T *helper* menghasilkan molekul CD4 yang berperan sebagai penanda sel dalam pengenalan antigen, rekrutmen sel fagositik lainnya dan memediasi proses inflamasi (Gambar 8). Sel limfosit T *helper* akan membantu mengenali patogen yang ada melalui media pembawa yaitu *major histocompatibility complex* kelas II pada permukaan dinding sel. (Dustin, 2012)



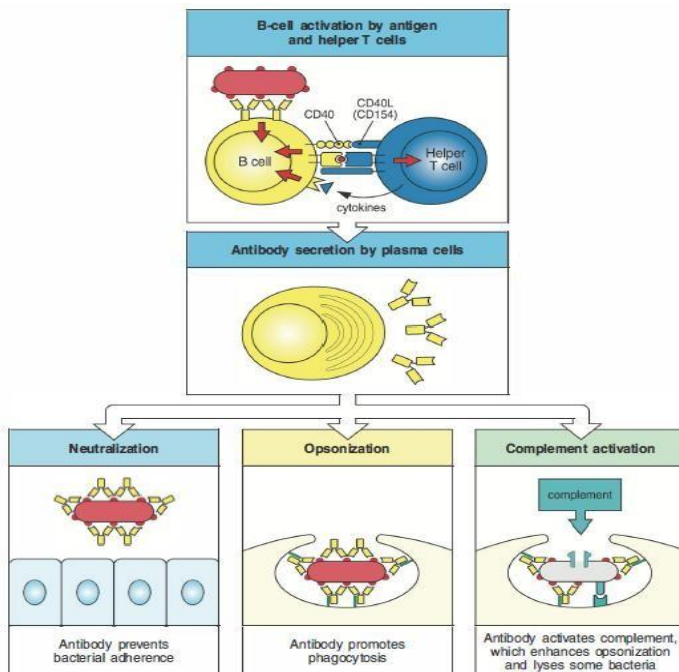
Gambar 1.8 Sel limfosit T CD4⁺

Sedangkan sel lainnya yaitu limfosit T sitotoksik menghasilkan molekul CD8⁺ untuk membasmi sel yang terinfeksi patogen dengan mengeluarkan berbagai macam enzim penghancur. Sel limfosit T sitotoksik ini juga akan dibantu oleh protein pengenal patogen yaitu *major histocompatibility complex* kelas I yang terdapat pada permukaan dinding sel sehingga dapat membunuh dan menghancurkan sel. (Dustin, 2012)



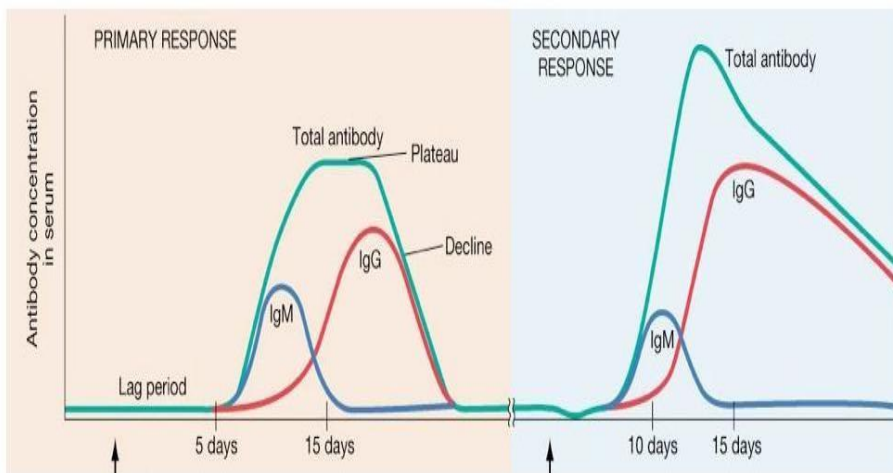
Gambar 1.9 Sel limfosit T CD8

Pada respon imun humoral, sel limfosit B akan memproduksi antibody sebagai produk akhirnya yang bias akita kenal dengan sel plasma. Antibodi tersebut terdiri dari 5 kelompok yaitu IgA (Immunoglobulin A), IgG, IgM, IgD dan IgE. Dari keseluruhan antibodi ini, antibodi IgG menempati antibodi terbanyak (sekitar 80%) dibandingkan dengan antibodi lainnya diikuti dengan IgA, IgM, dan sisanya. Antibodi dapat membasmi patogen dengan berbagai mekanisme yaitu opsonisasi, netralisasi dan fiksasi komplemen. Opsonisasi merupakan suatu reaksi melapisi patogen dengan antibodi sedangkan netralisasi adalah menetralkan patogen dengan mengikat patogen sehingga mudah untuk eliminasi (Gambar 1.10). Di sisi lain, sistem komplemen akan bekerjasama dengan antibodi untuk membentuk fiksasi komplemen, sehingga menginisiasi proses sitolisis dari dinding polisakarida patogen dan menginisiasi reaksi inflamasi. (Kenneth, 2017).



Gambar 1.10 Cara Kerja Antibodi Netralisasi, Opsonisasi dan Aktivasi Komplemen

Respon antibodi terhadap antigen memiliki perbedaan saat infeksi pertama (infeksi primer) maupun infeksi lanjutan berulang dari patogen yang sama (infeksi sekunder). Pada saat infeksi awal, antibodi yang muncul adalah IgM, kemudian diikuti oleh antibodi IgG. Masa paparan antibodi ini bertahan dalam tubuh manusia bervariasi dengan waktu yang ada, bergantung pada patogen penyerang sistem imun manusia. Berbeda dengan infeksi primer, saat terjadi infeksi sekunder dari patogen yang sama maka respon antibodi akan lebih intensif dan cepat serta masif seperti pada Gambar 1.11. (Kenneth, 2017)



Gambar 1.11 Respon Antibodi Terhadap Infeksi Primer dan Infeksi Sekunder

Mekanisme berikutnya dalam sistem imun adaptif adalah respon imun memori, yaitu respon imun spesifik yang tetap terbentuk setelah beberapa waktu terkena infeksi patogen yang sama. Proses mekanisme inilah yang menjelaskan mengenai konsep imunisasi dimana antigen virus ataupun bakteri penyebab penyakit dilemahkan kemudian dimasukkan ke dalam tubuh manusia untuk memicu reaksi imunologis dan menimbulkan sel memori agar dapat memerangi patogen penyebab infeksi yang sama kelak. Hal ini yang menjelaskan sistem kekebalan tubuh manusia dalam proses imunisasi. Dalam proses selanjutnya, sistem imun akan mengembangkan

proses memori terhadap patogen yang dijalankan oleh sel limfosit B dan sel limfosit T. (Kenneth, 2017)

DAFTAR PUSTAKA

- Kenneth Murphy, Casey Weaver, Allan Mowat, Leslie Berg, David Chaplin et al. 2017. *Janeway's Immunobiology*. 9th Edition. Garland Science, Taylor & Francis Group. London.
- Richard Warrington, Wade Waston, Harold L. Kim, Antonetti et al. 2016. An Introduction to immunology and immunopathology. Practical Guide for allergy and immunology in Canada, Vol 7 S1. BMC – Springer Nature.
- Bonila Francisco A. HC Oettgen et al. Feb 2019. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, Chapter 3 Vol 125 Is 2.
- Dustin M. L, Mathis D, Mosmann T. R., Cherwisnki H et al, 2012. Cellular and Molecular Immunology of T cell signaling. 30th ed. 116: 949-960.
- Baratawidjaja, K.G., Rengganis I. 2010. Imunologi Dasar ed. 9. Jakarta.BP.FKUI.

BAB 2

UNSUR SISTEM IMUN

Oleh Sitti Fatimah Putri Hasyul

2.1 Pendahuluan

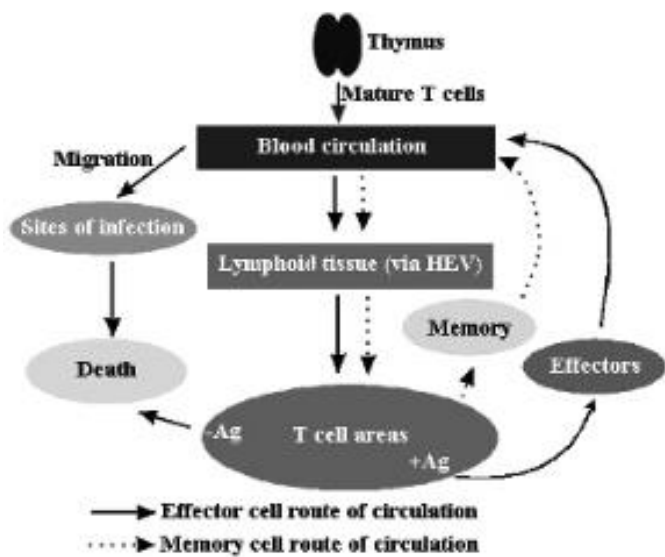
Sistem imun terdiri dari berbagai organ dan jaringan tubuh yang dapat diklasifikasikan ke dalam dua kelompok utama, yaitu organ limfoid primer dan sekunder. Organ limfoid primer menyediakan lingkungan yang sesuai untuk perkembangan dan pematangan limfosit. Sedangkan, organ limfoid sekunder merupakan tempat berinteraksinya limfosit dengan antigen. Organ-organ imun ini dihubungkan oleh pembuluh darah dan sistem limfatik menjadi suatu kesatuan fungsional (Rao, 2018; Morsink *et al.*, 2020; Justiz Vaillant AA, 2022).

2.2 Sistem Limfatik

Terdapat dua sistem sirkulasi di dalam tubuh, yaitu darah dan limfe. Darah mengalir di seluruh tubuh melalui kompleks arteri, vena, dan kapilari. Komponen darah yang meninggalkan pembuluh darah dan memasuki jaringan terdiri dari cairan ekstraselular. Cairan ini kembali ke darah melalui jaringan pembuluh yang disebut limfatik. Terdapat persimpangan di antara pembuluh limfatik besar yang disebut nodus limfe (Eales, 2003). Nodus limfe ditemukan di perbatasan antara pembuluh limfatik besar, yang berbentuk seperti kacang dengan diameter 1-25 mm yang semakin membesar selama terjadi infeksi. Nodus limfe yang normal dan sedang istirahat memiliki tiga daerah utama, yaitu korteks, area parakortikal, dan medulla. Nodus limfe diselimuti oleh kapsul dan di dalam sel terdapat retikulum (Eales, 2003).

Limpa membawa antigen dari jaringan ke nodus limfe di mana respon imun terjadi. Limfosit dapat memasuki sirkulasi limfatik secara langsung dari darah melalui *thoracic duct* (pembuluh limfatik yang mengalir ke sirkulasi dekat jantung). Perjalanan dari limfosit ini disebut dengan resirkulasi dan terjadi di tempat khusus yang disebut *high endothelial venules* (HEV) yang ditemukan di nodus limfe dan *Payer's patches* (kumpulan jaringan limfoid di saluran cerna) (Eales, 2003).

Leukosit memiliki molekul membran spesial yang disebut *homing receptors*, yang memungkinkan leukosit berikatan ke HEV tertentu dan endotelial lainnya. Sehingga, limfosit dapat melakukan marginasi (menempel ke dinding pembuluh) dan kemudian melakukan diapedesis (proses melewati antarsel melalui pembuluh darah ke jaringan sekitar, begitupula sebaliknya dari limfe kembali ke darah, seperti yang terlihat pada gambar 2.1 (Eales, 2003; Ozdowski and Gupta, 2023).



Gambar 2.1 Resirkulasi Limfosit
(Sumber : (Eales, 2003))

2.2 Organ Limfoid

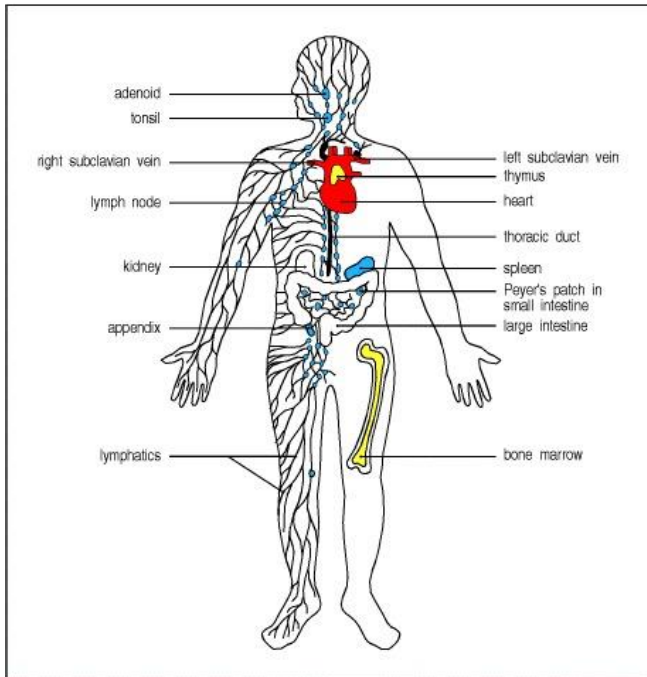
Organ limfoid primer terdiri dari timus dan sumsum tulang, yang merupakan tempat limfosit (sel T dan sel B) mengekspresikan reseptor antigen dan matang fungsional. Sel T matang di timus dan sel B berkembang dan matang di sumsum tulang (Justiz Vaillant AA, 2022). Timus merupakan organ pertama yang menghasilkan limfosit dan menyediakan lingkungan untuk pematangan sel T. Sel epitel dari timus menghasilkan berbagai macam hormon, yang dibutuhkan untuk diferensiasi prekursor *thymic* menjadi sel dewasa atau matang. Timosit (sel T yang belum matang) menuju ke timus dari sumsum tulang akibat dari hormon ini (Eales, 2003).

Bursa Fabricius pada burung merupakan organ *lymphoepithelial* yang berada di dekat kloaka. Bursa ini merupakan jaringan limfoid primer (Eales, 2003). Pada suatu percobaan, burung yang organ ini dihilangkan, tidak mampu menunjukkan respon antibodi ketika distimulasi oleh antigen. Oleh karena itu, *bursa* merupakan jaringan limfoid primer yang penting dalam perkembangan dan diferensiasi sel B. Pada mamalia, jaringan yang menyerupai *bursa* ini termasuk *gut-associated lymphoid tissue* (GALT; termasuk usus buntu dan *Payer's patches*), hati, dan sumsum tulang (Eales, 2003).

Organ limfoid sekunder merupakan tempat limfosit berinteraksi dengan antigen dan memulai respon imun (Janeway CA Jr, 2001; Morsink *et al.*, 2020; Justiz Vaillant AA, 2022). Organ limfoid sekunder terdiri dari:

- Limpa,
- Tonsil,
- Nodus limfe
- MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*)
- *Payer's patches* yang ada di saluran cerna (intestin)
- *Cutaneous-associated lymphoid tissue*

Limpa merupakan organ limfoid sekunder yang memiliki peran non-immunologi lainnya. Limfosit memasuki dan meninggalkan limpa umumnya melalui aliran darah (Eales, 2003).



Gambar 2.2 Sistem Limfoid Manusia

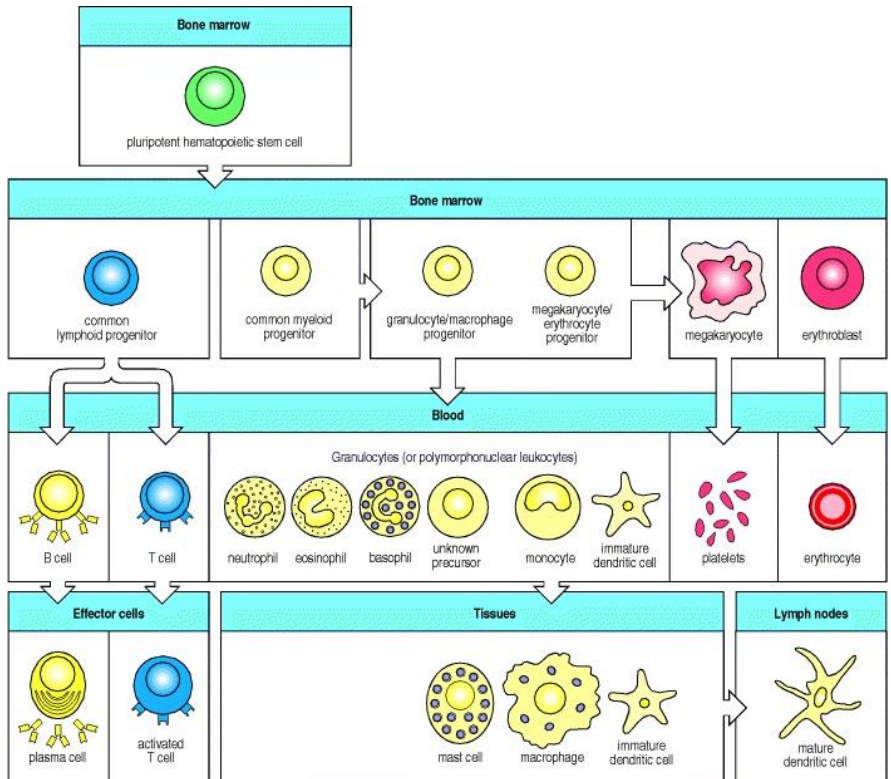
(Sumber : Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al.

Immunobiology: The Immune System in Health and Disease)

Limfosit yang berasal dari sumsum tulang akan berkembang dan dimatangkan di organ limfoid primer. Lalu, limfosit tersebut dibawa oleh aliran darah menuju organ limfoid sekunder (yang ditandai dengan warna biru pada gambar 2.2) (Janeway CA Jr, 2001).

2.3 Sel Sistem Imun

Sel punca hematopoietik atau *hematopoietic stem cells* dapat menghasilkan berbagai macam sel darah, sehingga disebut dengan *pluripotent hematopoietic stem cells*. Sistem imun terdiri dari sel myeloid dan limfoid progenitor. Sel myeloid akan berkembang menjadi granulosit (neutrofil, basofil, eosinofil) dan monosit (makrofag, sel Kupffer, dan sel dendritik). Sedangkan, sel limfoid akan berkembang menjadi sel B, sel T, dan *Natural Killer* atau sel NK (Janeway CA Jr, 2001; Eales, 2003) seperti yang terlihat pada gambar 2.3.



Gambar 2.3 Komponen Sel Darah

(Sumber : Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease.)

2.3.1 Limfosit B

Limfosit B dinamakan sesuai dengan tempat utama pematangannya, yaitu di *bursa Fabricius* pada burung dan sumsum tulang. Sel B yang dimatangkan di sumsum tulang memiliki *antigen-binding receptor* yang unik pada membrannya. Fungsi utama sel B adalah menghasilkan antibodi yang akan berinteraksi dengan antigen. Sel B dapat langsung mengenali antigen melalui antibodi yang diekspresikan di permukaannya, tanpa bantuan *Antigen-presenting Cells* (APC). Bahkan pada kondisi tertentu, sel B dapat bertindak sebagai APC (Chaplin, 2006; Marshall *et al.*, 2018)

Ketika berinteraksi dengan antigen, sel B akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel B plasma yang menghasilkan antibodi atau sel B memori. Sel memori ini yang memungkinkan sel B untuk bereaksi lebih cepat dan tanggap pada serangan kedua antigen yang sama. Sedangkan, sel plasma akan menghasilkan antibodi yang akan masuk ke dalam sirkulasi dan melawan antigen (Eales, 2003; Nicholson, 2016).

2.3.2 Limfosit T

Berbeda dengan sel B, sel T yang dihasilkan oleh sumsum tulang akan bermigrasi dan dimatangkan di timus, oleh karena itu disebut dengan sel T. Sel ini memiliki *antigen-binding receptor* yang unik pada membrannya, yang disebut dengan TCR (*T-cell receptor*). Untuk mengenali antigen, sel T membutuhkan bantuan APC, seperti sel dendritik, makrofag, ataupun sel B. Sel T akan mengenali fragmen antigen yang direpresentasikan pada permukaan APC yang disebut *Major Histocompatibility Complex* (MHC) (Nicholson, 2016; Marshall et al., 2018).

Kompleks MHC-fragmen antigen akan mengaktivasi TCR dan menghasilkan sitokin yang menyebabkan terjadinya respon imun. Proses ini akan menstimulasi sel T berdiferensiasi menjadi sel T sitotoksik (CD8) atau sel T *helper* (CD4). Sel T sitotoksik berperan dalam destruksi sel yang terinfeksi antigen seperti virus atau sel tumor, yang diaktivasi oleh interaksi antara TCR dengan MHC kelas I yang berikatan dengan fragmen antigen. Sedangkan, sel T *helper* tidak memiliki kemampuan untuk destruksi sel secara langsung, namun berperan dalam membantu dan memaksimalkan respon imun. Sel T *helper* diaktivasi oleh interaksi TCR dengan fragmen antigen yang dipresentasikan oleh MHC kelas II (Marshall et al., 2018).

2.3.3 Sel Natural Killer (NK)

Sel NK berkeliling di seluruh tubuh untuk mengenali jaringan yang mempresentasikan MHC kelas I. Sel NK dapat langsung membunuh sel target dengan beberapa rangkaian. Sel

NK akan kontak dengan sel target dan mengirimkan sejumlah protein, salah satunya adalah perforin yang dapat membentuk pori pada sel target sehingga akan membuat sel tersebut lisis (Nicholson, 2016; Justiz Vaillant AA, 2022).

2.3.4 Neutrofil

Neutrofil merupakan sel darah putih yang paling banyak, dengan komposisi 90% dari granulosit yang ada. Neutrofil berperan dalam melawan infeksi bakteri dan jamur. Neutrofil memiliki ukuran yang cukup besar, yaitu diameter sekitar 10-20 μm . Neutrofil memiliki masa hidup yang relatif singkat, yaitu sekitar 2-3 hari. Neutrofil dihasilkan dan disimpan dalam sumsum tulang. Fungsi utama neutrofil adalah fagositosis, yaitu proses mengeliminasi mikroorganisme dengan mengambil partikulat seperti amoeba. Selain itu, neutrofil juga memiliki peran dalam proses inflamasi, dapat menghasilkan senyawa kimia toksik untuk membunuh sel target. Hasil dari destruksi ini akan menghasilkan abses atau nanah sebagai kumpulan dari sel imun dan bakteri yang telah mati (Eales, 2003; Nicholson, 2016; Justiz Vaillant AA, 2022).

Neutrofil dihasilkan di sumsum tulang, lalu neutrofil yang telah dewasa atau matang akan masuk ke dalam sirkulasi darah. Ketika terdapat kerusakan pada jaringan lokal, neutrofil teraktivasi dan migrasi dari kapilari ke jaringan akibat respon dari kemotaksin dan kemokin. Pergerakan migrasi ini disebut dengan kemotaksis. Proses ini akan dijelaskan lebih lanjut pada bab respon imun (Eales, 2003).

White blood cell		Functions
Neutrophils		Early responder, phagocytosis and local killing
Lymphocytes		Adaptive immunity, sub-divided into T-cells and B-cells
Monocytes		Early responder, phagocytosis and antigen presentation. Mature as macrophages in the tissue.
Basophils and eosinophils	Granulocytes, rare in the circulation	Bind IgE, defence against parasites, allergy

Gambar 2.4 Sel Darah Putih

(Sumber : Nicholson LB. The immune system. Essays Biochem. 2016 Oct 31;60(3):275-301. doi: 10.1042/EBC20160017. PMID: 27784777; PMCID: PMC5091071)

2.3.5 Eosinofil

Eosinofil juga diproduksi di sumsum tulang dan mempertahankan cadangan eosinofil dewasa di sumsum tulang. Eosinofil ditemukan di jaringan tubuh dan merupakan 4% dari sel darah putih yang ada. Masa hidup eosinofil sekitar 13 hari dengan diameter 8 µm. Diferensiasi dari prekursor eosinofil di sumsum tulang dipengaruhi oleh sitokin interleukin 3 (IL-3) dan *granulocyte-monocyte colony-stimulating factor* (GM-CSF). Pelepasan eosinofil yang telah matang atau dewasa dibantu oleh IL-5 dan kemokin yang bernama eotaksin (Eales, 2003).

Eosinofil merupakan sel fagosit yang dapat bermigrasi dari darah ke jaringan, seperti neutrofil. Eosinofil berperan dalam melawan infeksi yang disebabkan oleh parasit. Eosinofil menghasilkan granul yang dapat menghancurkan membran sel parasit (Eales, 2003; Justiz Vaillant AA, 2022). Eosinofil mengandung granul intrasel seperti protein kristal *Charcot-Leiden* dan inti kristalin *major basic protein* (MBP). Eosinofil juga mengandung badan lipid yang merupakan tempat sintesis mediator lipid. MBP bersifat sangat toksik terhadap parasit multiseluler. Selain itu, eosinofil juga berperan dalam reaksi

alergi melalui kemampuannya menghasilkan berbagai sitokin seperti interferon gamma, IL-4, IL-5, dan IL-10. Eosinofil dapat menstimulasi inflamasi melalui sintesis prostaglandin dan leukotrien dari lipid yang ada di membran sel. (Eales, 2003).

2.3.6 Basofil

Di antara granulosit lainnya, basofil merupakan sel nonfagositik. Basofil berperan utama dalam reaksi alergi atau hipersensitivitas. Basofil menyelesaikan proses diferensiasi di sumsum tulang dengan bantuan IL-3 dan sitokin *transforming growth factor β* (TGF β). Jumlah basofil sangat sedikit, yaitu sekitar 0,2% dari total sel darah putih (Eales, 2003; Nicholson, 2016; Kubo, 2018; Varricchi *et al.*, 2018; Justiz Vaillant AA, 2022)

2.3.7 Sel Mast

Prekursor sel mast yang dibentuk di sumsum tulang melalui proses hematopoiesis dilepaskan di sirkulasi darah dalam bentuk sel yang tidak mengalami diferensiasi. Sel ini akan berdiferensiasi ketika bermigrasi ke jaringan, seperti jaringan kulit. Sel mast mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi bentuk dewasa dan matang. Sel mast sama dengan basofil yang berperan dalam reaksi alergi, sehingga banyak mengandung histamin. Peran basofil dan sel mast dalam reaksi hipersensitivitas lebih lanjut dibahas di bab tersebut (Nicholson, 2016; Kubo, 2018; Varricchi *et al.*, 2018; Justiz Vaillant AA, 2022).

2.3.8 Makrofag

APC dan *large granular lymphocytes* merupakan sel yang berperan dalam respon imun spesifik maupun nonspesifik. APC meliputi sel dendritik dan monosit beserta *tissue-based derivatives* yaitu makrofag. Monosit berasal dari sel myeloid progenitor di sumsum tulang. Monosit bersirkulasi di darah selama 1-2 hari dan bermigrasi ke jaringan tempat mereka berubah menjadi makrofag. Karakteristik dan fenotipik fungsionalnya bergantung pada sel tempat mereka tinggal,

contohnya sel Kupffer di hati dan mikroglia di otak. Makrofag juga termasuk ke dalam sel fagosit, seperti halnya neutrofil. Makrofag bersama dengan neutrofil merupakan sel yang tiba di awal saat terjadi proses inflamasi. Makrofag dapat menghasilkan senyawa kimia toksik yang dapat menghancurkan sel target, bersama dengan neutrofil. Makrofag memiliki lisosom yang mengandung asam hidrolase dan peroksidase yang berperan penting dalam penghancuran mikroorganisme (Eales, 2003; Nicholson, 2016; Justiz Vaillant AA, 2022).

Tabel 2.1 Contoh Makrofag Jaringan

Tipe	Sumber
Makrofag alveolar (MO)	Paru-paru
Sel Kupffer	Hati
Splenik MO	Limpa
Sel mikroglial	Otak

Sumber: (Eales, 2003)

2.3.9 Sel Dendritik

Sel ini dinamakan sel dendritik dikarenakan bentuk sel yang mirip dengan dendrit dari sel saraf. Sel dendritik memiliki peran utama sebagai APC, yang mepresentasikan antigen. Sel ini ditemukan banyak di seluruh tubuh, namun tahapan maturasinya bergantung lokasi tempat tinggalnya. Sel ini memiliki peran penting dalam menginisiasi respon imun spesifik, terutama antigen yang belum pernah ditemui oleh tubuh sebelumnya (Liu, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Chaplin, D.D. (2006) '1. Overview of the human immune response', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 117(2 SUPPL. 2). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.034>.
- Eales, L.-Jane. (2003) *Immunology for life scientists*. J. Wiley.
- Janeway CA Jr, T.P.W.M. et al. (2001) 'The components of the immune system', in *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edn. New York: Garland Science.
- Justiz Vaillant AA, S.S.J.A. (2022) 'Physiology, Immune Response', in *Physiology, Immune Response*. StatPearls.
- Kubo, M. (2018) 'Mast cells and basophils in allergic inflammation', *Current Opinion in Immunology*, 54, pp. 74–79. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.06.006>.
- Liu, K. (2016) 'Dendritic Cells', in *Encyclopedia of Cell Biology*. Elsevier Inc., pp. 741–749. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394447-4.30111-0>.
- Marshall, J.S. et al. (2018) 'An introduction to immunology and immunopathology', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central Ltd. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>.
- Morsink, M.A.J. et al. (2020) 'Immune organs and immune cells on a chip: An overview of biomedical applications', *Micromachines*. MDPI AG. Available at: <https://doi.org/10.3390/MI11090849>.
- Nicholson, L.B. (2016) 'The immune system', *Essays in Biochemistry*, 60(3), pp. 275–301. Available at: <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>.
- Ozdowski, L. and Gupta, V. (2023) *Physiology, Lymphatic System*.
- Rao, D.S. (2018) 'Overview And Compartmentalization Of The Immune System', in, pp. 199–209. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323357623000196> (Accessed: 23 October 2023).
- Varricchi, G. et al. (2018) 'Human mast cells and basophils—How are they similar how are they different?', *Immunological Reviews*, 282(1), pp. 8–34. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/imr.12627>.

BAB 3

RESPON IMUN

Oleh Aldiana Astuti

3.1 Pendahuluan

Tubuh manusia, dengan segala kelebihan yang dimilikinya, merupakan lingkungan yang sering kali terpapar oleh virus dan bakteri di berbagai tempat tinggal. Namun, tubuh manusia memiliki suatu mekanisme pertahanan yang berfungsi untuk menolak atau menghalau masuknya bakteri dan virus ke dalam tubuh, yang dikenal sebagai sistem imun tubuh. Sistem ini membentuk kemampuan tubuh untuk melawan bibit penyakit dengan menolak benda-benda asing yang dapat menyebabkan penyakit. Menurut Irianto (2012), sistem imun adalah suatu sistem yang melibatkan struktur dan proses untuk memberikan pertahanan tubuh melawan bibit penyakit. Fox (2008) mengelompokkan sistem imun menjadi dua kategori, yaitu sistem imun bawaan yang bersifat non-spesifik dan sistem imun adaptif yang bersifat spesifik. Sistem kekebalan ini memiliki ciri umum, yaitu bergantung pada kemampuan untuk mendeteksi fitur struktural patogen atau toksin yang membedakannya dari sel inang.

Mekanisme ini penting karena memungkinkan tubuh untuk menghilangkan ancaman tanpa merusak jaringan tubuh sendiri. Sistem kekebalan membedakan diri dan menghilangkan molekul serta sel-sel yang berpotensi berbahaya dari tubuh. Setiap molekul yang dapat dikenali oleh sistem kekebalan disebut antigen (Ag). Imunitas bawaan, yang bersifat non-spesifik, melibatkan barrier seperti kulit dan mukosa, serta melibatkan cara kimia dan fisik seperti asam lemak, lisozim, mukus, asam lambung, gerak silia, serta batuk dan bersin (Antari, 2017).

3.2 Sistem Imun

Sistem kekebalan tubuh adalah kumpulan sel, jaringan, dan molekul yang membantu bertahan melawan infeksi dan zat asing lainnya. Respon imun adalah serangkaian peristiwa molekuler dan seluler yang bertujuan untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman, seperti organisme patogen, zat beracun, puing-puing seluler, atau sel neoplastik. Fungsi fisiologis sistem imun adalah mencegah infeksi dan menghilangkan infeksi yang telah terjadi. Respon imun juga terlibat dalam reaksi penolakan transplantasi organ serta dalam proses berbagai penyakit inflamasi yang dapat mengakibatkan kematian atau morbiditas serius (Zhou, 2010).

Sistem pertahanan bawaan tubuh mempunyai tiga garis pertahanan yaitu barier anatomis, barier humoral, dan barier seluler. Hambatan terdiri dari faktor mekanik, faktor kimia dan faktor biologis. Beberapa contoh hambatan anatomi antara lain epitel permukaan kulit, robekan protein antimikroba, dan flora normal pada kulit. Sawar humoral berperan penting dalam proses inflamasi dan terdiri dari sistem komplemen, sistem koagulasi dan berbagai sitokin. Penghalang seluler terdiri dari fagosit dan sel penyaji antigen (APC) seperti neutrofil dan makrofag, sel pembunuh alami (NK) dan sel pembunuh teraktivasi limfokin (LAK) yang membunuh sel yang terinfeksi dan sel tumor secara non spesifik, serta efektif. eosinofil. membunuh parasit dan diperlukan untuk membangun sel memori limfosit B.

3.3 Sistem Imun Adaptif

Sistem kekebalan adaptif, juga dikenal sebagai sistem kekebalan spesifik atau sistem kekebalan yang diatur, adalah bagian dari sistem kekebalan yang merespons secara khusus terhadap patogen tertentu setelah paparan pertama. Sistem ini memiliki kemampuan untuk mengenali dan mengingat patogen tertentu, sehingga dapat memberikan perlindungan yang lebih efektif pada paparan berikutnya (Abbas, 2015).

Ada dua jenis respons sistem kekebalan adaptif: respons humoral dan respons seluler. Respons humoral melibatkan produksi antibodi oleh sel-sel B, sedangkan respons seluler melibatkan aktivitas sel-sel T yang langsung menyerang sel-sel yang terinfeksi atau berubah menjadi sel kanker (Murphy, 2017)

Berikut adalah beberapa karakteristik utama dari sistem kekebalan adaptif:

1. **Spesifitas:** Sistem kekebalan adaptif dapat mengenali dan merespons secara spesifik terhadap patogen tertentu. Ini berbeda dengan sistem kekebalan bawaan yang memberikan respons umum terhadap berbagai jenis patogen.
2. **Memori:** Setelah terpapar dengan patogen tertentu, sistem kekebalan adaptif dapat membentuk memori imun. Ini berarti bahwa jika individu terpapar lagi dengan patogen yang sama, sistem kekebalan akan merespons lebih cepat dan lebih efisien.
3. **Diversitas dan Plastisitas:** Sistem kekebalan adaptif memiliki kemampuan untuk menghasilkan berbagai macam reseptor yang dapat mengenali banyak jenis patogen. Selain itu, sistem ini dapat mengubah responsnya tergantung pada jenis patogen yang dihadapi.
4. **Regulasi:** Sistem kekebalan adaptif diatur dengan cermat untuk menghindari respons yang berlebihan atau tidak terkendali yang dapat menyebabkan penyakit autoimun.

3.4 Sistem Imun Non Spesifik Seluler

Fagosit profesional adalah sel yang berperan pada proses fagositosis yaitu polimorfonuklear (PMN) dan monosit. Monosit yang berada dalam jaringan disebut makrofag. Makrofag mempunyai beberapa nama sesuai dengan jaringan yang ditempati. Makrofag pada kulit disebut langerhans, pada syaraf disebut dendrit, pada hati disebut kupfer, pada otak disebut makrogia, pada lung disebut alveolar makrofag. Sel-sel ini berasal dari promonosit sumsum tulang yang, setelah diferensiasi menjadi monosit darah, akhirnya tinggal di jaringan sebagai makrofag dewasa dan membentuk sistem fagosit mononukleus.

Mereka ditemukan di seluruh jaringan ikat dan di sekitar membran dasar di pembuluh darah kecil dan terbanyak di dapat di paru-paru (makrofag alveolar), hati (sel-sel Kupffer), dan di permukaan sinusoid-sinusoi.

3.5 Sistem Imun non Spesifik Humoral

Mekanisme imunitas non spesifik selalu siap dan mempunyai respon langsung dan cepat terhadap keberadaan patogen pada individu sehat. Sistem imun ini berperan sebagai garda terdepan dalam menghadapi infeksi dan tidak perlu menerima paparan sebelumnya, bersifat non spesifik karena tidak ditujukan terhadap patogen atau mikroba tertentu, sudah ada dan berfungsi sejak lahir. Mekanismenya tidak menunjukkan kekhususan dan mampu melindungi tubuh terhadap potensi patogen. Manifestasi respon imun alami dapat berupa kulit, epitel mukosa, selaput lendir, pergerakan silia saluran pernafasan, batuk dan bersin, lisozim, IgA, pH asam lambung.

Pertahanan humoral non-spesifik meliputi komplemen, interferon, protein fase akut, dan kolektin. Komplemen terdiri dari sejumlah besar protein yang bila diaktifkan akan memberikan perlindungan terhadap infeksi dan berperan dalam respon inflamasi. Komplemen juga berperan sebagai opsonin yang meningkatkan fagositosis yang dapat menyebabkan lisis bakteri dan parasit. Tak hanya komplemen, kolektin merupakan protein yang berfungsi sebagai opsonin yang mampu mengikat hidrat arang pada permukaan kuman. Soluble Mediators (mediator yang larut dalam plasma):

1. Protein Fase Akut (Reaktan/Protein Fase Akut): Selama fase akut infeksi, terjadi perubahan kadar beberapa protein dalam serum yang disebut APP. Yang terakhir adalah agen antimikroba dalam serum yang meningkat dengan cepat setelah sistem kekebalan nonspesifik diaktifkan. Protein yang bertambah atau berkurang pada fase akut disebut juga APRP yang berperan dalam pertahanan awal. APRP diinduksi oleh sinyal yang berasal dari lokasi cedera atau infeksi melalui darah. Hati adalah tempat sintesis APRP. Sitokin TNF- α , IL-1, IL-6 merupakan sitokin pro

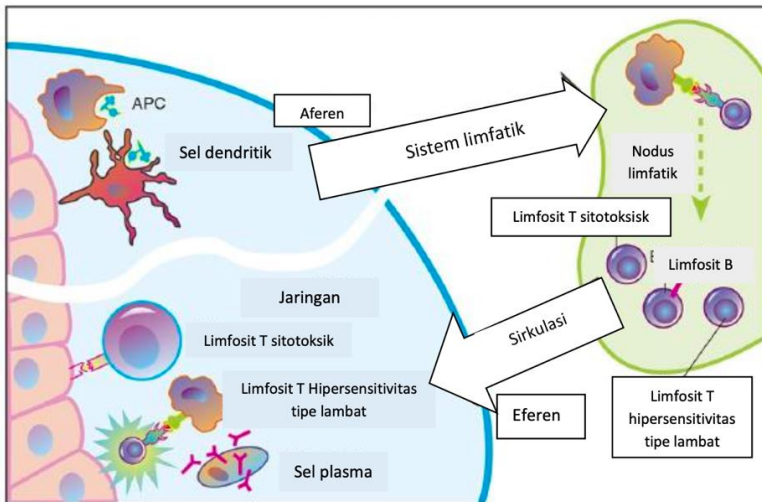
- inflamasi dan berperan dalam induksi APRP (Baratawidjaya, 2006).
2. Komplemen (Opsonisasi, Sitolisis): Komplemen terdiri dari sejumlah besar protein yang bila diaktifkan akan memberikan perlindungan terhadap infeksi dan berperan dalam respon inflamasi. Komplemen dengan aktivitas spektrum luas dihasilkan oleh hepatosit dan monosit dan dapat diaktivasi langsung oleh mikroba atau produknya (jalur alternatif, klasik, dan lektin). Komplemen berperan sebagai opsonin yang meningkatkan fagositosis, sebagai faktor kemotaktik dan juga menyebabkan kehancuran/lisis bakteri dan parasit. Komplemen hancur bila dipanaskan pada suhu 56°C selama 30 menit (Manteli, 2013).
 3. Sitokin: Sitokin merupakan berbagai molekul yang berfungsi memberi sinyal antara limfosit, fagosit, dan sel lain untuk menghasilkan respon imun. Contoh sitokin antara lain interferon, interleukin, Colony Stimulasi Factor (CSF), Tumor Necrosis Factor (TNF). Sitokin IL-1, -6, TNF- α .

3.6 Respon Imun

Respon imun merupakan interaksi antara antigen dan sistem imun adaptif. Respon imun ini terdiri dari tiga fase, yaitu fase aferen, pemrosesan, dan efektor

1. Fase aferen. Fase aferen meliputi pengenalan awal, pengangkutan dan presentasi antigen ke sistem imun adaptif. Pengenalan antigen dimulai dengan pengikatan antigen dan fagositosis oleh antigen-presenting cell (APCs). Antigen dicerna menggunakan enzim dalam vesikel endositik APC dan membentuk fragmen epitop antigen. Setiap fragmen berikatan dengan peptida HLA di permukaan. Kombinasi peptida dan protein HLA akan dikenali oleh reseptor limfosit T CD4+ dan CD8+. Kompleks Majorhistocompatibility (MHC) kelas I bertanggung jawab untuk menyajikan antigen ke limfosit T CD8+. Limfosit T CD8+ meliputi sel NK dan sel T regulator. MHC kelas II menyajikan antigen ke limfosit CD4+ atau T helper (Murphy et al., 2016; Zierhut et al., 2013).

2. Fase Pengolahan meliputi pengaturan interaksi antara antigen dan limfosit naif yang dilanjutkan dengan aktivasi limfosit. Sel T regulator (Treg) berfungsi untuk toleransi imun dengan mengurangi fungsi sel T dan mencegah autoreaktivitas sel T. Pada fase ini akan terbentuk sel-sel memori.
3. Eliminasi atau netralisasi antigen asing dicapai selama fase efektor. Efektor spesifik antigen memerlukan dua paparan antigen untuk mencapai efektivitas maksimum. Paparan kedua terjadi pada jaringan perifer tempat asal antigen seperti terlihat pada Gambar 3.1. Limfosit T efektor ada dua jenis, yaitu limfosit T yang mengekspresikan CD4+ yang menghasilkan hipersensitivitas tipe lambat dan limfosit T sitotoksik yang mengekspresikan CD8+. Limfosit B mengeluarkan antibodi yang memediasi berbagai aktivitas efektor imun, seperti opsonisasi untuk fagositosis dan aktivasi komplemen (Abbas et al., 2015)



Gambar 3.1 Respon Imun
(Sumber : American Academy of Ophthalmology)

3.7 Karakteristik

Respon imun pertama yang menghadapi agen infeksi adalah respons imun non-adaptif/bawaan/non-spesifik. Ciri-ciri respon imun ini adalah tersedia di dalam tubuh sebelum terjadi infeksi, tidak spesifik terhadap patogen tertentu (semua patogen diserang) dan responnya singkat di dalam tubuh. Namun respon imun non spesifik ini mampu membedakan patogen dari protein tubuh, sehingga tidak menyerang tubuh kita sendiri (Taylor, 2006)

Didefinisikan secara luas, sistem imun bawaan mencakup semua aspek mekanisme pertahanan imun inang yang dikodekan dalam bentuk fungsional matang oleh gen garis germinal inang. Ini termasuk penghalang fisik, seperti lapisan sel epitel yang mengekspresikan kontak sel-sel yang erat (persimpangan ketat, interaksi sel yang dimediasi cadherin, dan lain-lain), lapisan lendir yang disekresikan yang menutupi epitel di saluran pernapasan, pencernaan, dan genitourinari, serta silia epitel yang menyapu lapisan lendir ini memungkinkannya untuk terus disegarkan setelah terkontaminasi dengan partikel yang terhirup atau tertelan (Abbas, 2007).

Banyak komponen molekuler (misalnya komplemen, sitokin, protein fase akut) berpartisipasi dalam imunitas bawaan dan didapat. Respons bawaan juga mencakup protein terlarut dan molekul bioaktif kecil yang secara konstitutif terdapat dalam cairan biologis (seperti protein komplemen, defensin, dan ficolin1–3)

1. Imunitas bawaan: Imunitas bawaan (alami) tidak memerlukan paparan antigen sebelumnya (yaitu memori imunologis) agar efektif. Dengan demikian, ia dapat segera merespons penyerang. Imunitas bawaan terutama mengenali molekul antigen yang tersebar luas, bukan spesifik pada satu organisme atau sel. Komponen yang termasuk Imunitas bawaan:
 - a. Sel fagositik
 - b. Sel limfoid bawaan (misalnya sel pembunuh alami [NK])
 - c. Leukosit polimorfonuklear

Sel fagosit (neutrofil dalam darah dan jaringan, monosit dalam darah, makrofag dalam jaringan) menelan dan menghancurkan antigen yang menyerang. Serangan oleh sel-sel fagositik dapat difasilitasi ketika antigen dilapisi dengan antibodi (Ab), yang diproduksi sebagai bagian dari kekebalan yang didapat, atau ketika protein pelengkap opsonize antigen (Abbas, 2007).

Sel pembunuh alami membunuh sel yang terinfeksi virus dan beberapa sel tumor. Leukosit polimorfonuklear (neutrofil, eosinofil, basofil) dan sel mononuklear (monosit, makrofag, sel mast) melepaskan mediator inflamasi. Kekebalan yang didapat (adaptif) membutuhkan paparan antigen sebelumnya dan dengan demikian membutuhkan waktu untuk berkembang setelah pertemuan awal dengan penyerang baru. Setelah itu, responsnya cepat. Sistem mengingat eksposur masa lalu dan bersifat antigen-spesifik. Komponen termasuk Sel T dan Sel B (Abbas, 2007).

3.8 Komponen

Komponen respon imun non spesifik antara lain sel fagositik (neutrofil, makrofag, sel dendritik), sel non fagosit (sel mast, sel NK), protein komplemen dan permukaan epitel. Sel mast dan basofil merupakan jenis sel bawaan yang bila diaktifkan akan mengeluarkan histamin, yang dapat menjadi mediator inflamasi penting yang dihasilkan sebagai respons terhadap kerusakan jaringan awal akibat infeksi. Sel mast adalah penghuni jaringan (misalnya di jaringan mukosa) sedangkan basofil ditemukan di dalam darah. Secara khusus, mereka memainkan peran kunci dalam apa yang disebut respon alergi. Imunitas bawaan terdiri dari unsur seluler dan humoral (dalam larutan). Elemen seluler diwakili terutama oleh fagosit (khususnya neutrofil dan makrofag) yang dapat merespons tanda-tanda infeksi (yaitu peradangan) pada jaringan dan rumah bagi bakteri infeksi sebelum menetralkan dan menelannya dalam proses fagositosis (Benhar, 2012).

Pengenalan mikroorganisme oleh sistem bawaan terjadi melalui pola molekuler terkait patogen (PAMPs) pada permukaan mikroba, dan kelompok penting reseptor bawaan yang disebut reseptor pengenalan pola (PRRs) bertanggung jawab atas hal ini (terutama termasuk reseptor mirip Toll (TLRs)). Sel pembunuh alami (NK) adalah sel bawaan penting lainnya yang mampu mendeteksi dan menargetkan infeksi sel tubuh oleh virus. Sel bawaan terspesialisasi selanjutnya adalah eosinofil yang berperan khusus dalam menargetkan organisme infeksius yang lebih besar, seperti cacing parasit (Siagian, 2018).

Permukaan epitel merupakan bagian tubuh yang pertama kali menghalangi masuknya patogen ke dalam tubuh, terdapat pada kulit, saluran mukosa pada saluran pencernaan, pernafasan dan reproduksi. Perlindungan tersebut dapat berupa perlindungan kimia, biologi, dan fisik. Secara kimiawi, respon imun bawaan terdiri dari adanya asam lemak, pH rendah (asam), adanya enzim pendegradasi (pepsin dan lisozim) dan adanya surfaktan di paru-paru. Sedangkan secara mekanis, kulit yang tidak rusak, pergerakan silia dan air mata akan mencegah infeksi patogen. Mikroba normal (flora normal) pada permukaan dapat melindungi tubuh secara biologis. Hal ini dikarenakan flora normal dapat bersaing dengan mikroba patogen untuk mendapatkan nutrisi (Siagian, 2018).

Tantangan utama yang dihadapi oleh sistem kekebalan tubuh adalah mengidentifikasi sel inang yang telah terinfeksi mikroba yang kemudian menggunakan sel tersebut untuk bereproduksi di dalam inang. Sekadar mengenali dan menetralkan mikroba dalam bentuk ekstraselulernya tidak efektif mengatasi jenis infeksi ini. Sel-sel terinfeksi yang berfungsi sebagai pabrik produksi keturunan mikroba harus diidentifikasi dan dimusnahkan. Faktanya, jika sistem imun sama-sama mampu mengenali mikroba ekstraseluler dan sel yang terinfeksi mikroba, mikroba yang berhasil menghasilkan organisme ekstraseluler atau antigen dalam jumlah besar akan melebihi kapasitas pengenalan sistem imun, sehingga sel yang terinfeksi dapat menghindari pengenalan imun (Cruse, 2006).

Peran utama sel T dalam respon imun adalah mengidentifikasi dan menghancurkan sel yang terinfeksi. Sel T juga dapat mengenali fragmen antigen peptida yang telah diambil oleh APC melalui proses fagositosis atau pinositosis. Cara sistem kekebalan berevolusi agar sel T mengenali sel inang yang terinfeksi adalah dengan mengharuskan sel T mengenali komponen mandiri dan struktur mikroba. Solusi elegan untuk masalah pengenalan struktur dan determinan mikroba adalah keluarga molekul MHC. Molekul MHC (juga disebut antigen terkait leukosit manusia [HLA]) adalah glikoprotein permukaan sel yang mengikat fragmen peptida dari protein yang telah disintesis di dalam sel (molekul MHC kelas I) atau yang telah dicerna oleh sel dan diproses secara proteolitik (MHC molekul kelas II) (Baratawidjaya, 2012). Melalui mekanisme yang kompleks dan lapisan pertahanan yang terorganisir, sistem imun tubuh memastikan kesehatan dan kestabilan tubuh manusia, menunjukkan keajaiban adaptasi biologis dalam melawan ancaman penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

- Antari, Arlita L. (2017). *Immunologi Dasar*, Arlita L. Jakarta : Gramedia;
- American Academy of Ophthalmology. Section 9 : Intraocular Inflammation and Uveitis. Dalam: Basic and Clinical Science Course. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology; 2016. Hal. 1-37.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. Elsevier Health Sciences; 2015. Hal. 1-22.
- Baratawidjaya K G. 2006. *Imunologi Dasar*. Edisi ke 7. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia;
- Baratawidjaya K G. 2009. *Imunologi Dasar*. Edisi ke 9. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia;
- Bratawidjaya K G. 2012. *Imunologi Dasar* Edisi ke-10. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia;
- Cruse JM, Lewis RE. 2006. *Atlas of Immunology*. London: CRC Press;
- Murphy K, Weaver C. *Janeway's Immunobiology*. Edisi kesembilan. USA: Garland Science; 2016. Hal: 1-36.
- Murphy, K., Weaver, C., & Janeway, C. (2017). *Janeway's Immunobiology* (9th ed.). Garland Science.
- Zierhut M, Paulsen F, Niederkorn JY. *Innate Immunity and the Eye*. New Delhi: JP Medical Ltd; 2013. Hal. 1-11.
- Taylor AW. Ocular Immune Privilege and Transplantation. *Front Immunol*. 8 Februari 2016;7.
- Zhou R, Caspi RR. Ocular immune privilege. *F1000 Biol Rep*. 18 Januari 2010;2:3.

Benhar I, London A, Schwartz M. The privileged immunity of immune privileged organs: the case of the eye. *Front Immunol.* 21 September 2012;3.

Mantelli F, Mauris J, Argüeso P. The ocular surface epithelial barrier and other mechanisms of mucosal protection: from allergy to infectious diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* Oktober 2013;13(5):563–8.

Siagian, E. (2018). *Immunology*. Jakarta : Gramedia

BAB 4

ANTIBODI

Oleh Meri

4.1 Pendahuluan

Sistem imun merupakan garda terdepan dalam melawan ancaman patogen penyebab penyakit. Diantara berbagai elemen yang menjadi bagian dari sistem imun, antibodi merupakan salah satu bagian yang memiliki kemampuan luar biasa dalam menyediakan respon spesifik terhadap mikroorganisme. Antibodi dapat mengenali dan merespon berbagai jenis patogen, seperti virus, bakteri, dan parasit.

Melalui interaksi kompleks dengan antigen, antibodi dapat memicu serangkaian respon biologis yang mengarah pada eliminasi atau netralisasi agen penyebab penyakit. Memahami mekanisme kerja antibodi bukan hanya esensial untuk penelitian ilmiah, tetapi juga memiliki implikasi mendalam dalam pengembangan terapi imunologis, vaksinologi dan diagnostik medis.

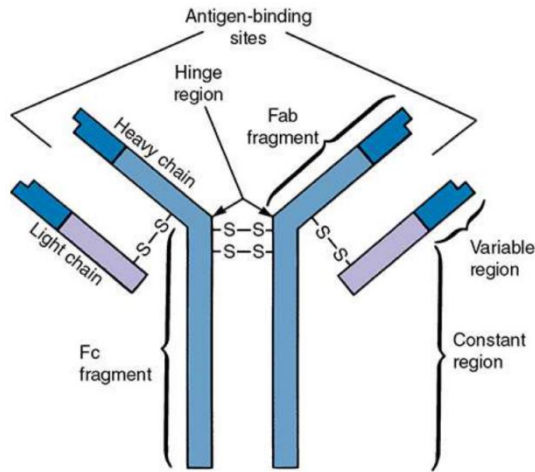
4.2 Pengertian Antibodi

Antibodi merupakan keluarga protein imunoglobulin, yang muncul dalam jumlah besar pada serum dan pada permukaan sel B. Antibodi ini dihasilkan oleh sel plasma (sel yang berkembang dari sel limfosit B yang teraktivasi (Baah, Laws and Rahman, 2021)(Ryan, 2022). Antibodi mampu berikatan secara selektif dengan antigen spesifik dan secara langsung menargetkan patogen atau dengan menandai patogen agar

diserang oleh komponen sistem imun lainnya. Meskipun antibodi yang ditemukan dalam tubuh manusia bersifat poliklonal, antibodi yang biasa digunakan dalam aplikasi rheumatoid adalah antibodi yang bersifat monoklonal untuk memberikan efek yang tepat sasaran, dengan istilah antibodi monoklonal, yang biasa disingkat mAb. (Baah, Laws and Rahman, 2021).

4.3 Struktur Antibodi

Imunoglobulin memiliki wilayah variabel yang berbeda. Ada dua segmen yang secara fungsional berbeda yang disebut sebagai fragmen. Dua “lengan” yang mengikat antigen disebut sebagai fragmen pengikat antigen atau *antigen binding fragments* (Fabs), dan sisa molekulnya adalah fragmen yang dapat dikristalisasi atau *the crystallizable fragment* (Fc). Dinamakan Fc karena pertama kali mengkristal dalam bentuk murni. Molekul dasar imunoglobulin merupakan gabungan dari empat rantai polipeptida yaitu sepasang rantai berat atau *heavy chain* (H) yang identik dan sepasang rantai ringan atau *light chain* (L) yang identik. Satu rantai ringan terikat pada satu rantai berat, dan dua rantai berat terikat satu sama lain dengan ikatan disulfida, membentuk susunan seperti huruf Y yang simetris (gambar) (Cowan, Smith and Lusk, 2016).



Gambar 4.1 Struktur Antibodi (IgG) (Ryan, 2022)

4.4 Jenis Antibodi

Antibodi yang ditemukan dalam serum dapat dibagi menjadi lima isotipe (kelas) yaitu imunoglobulin M (IgM), IgD, IgG, IgE dan IgA (Marsh and Orange, 2019) berdasarkan rangkaian asam amino dari daerah konstan rantai beratnya (CH1, CH2 dan CH3). Antibodi IgM memiliki rantai berat yang disebut rantai μ , IgD memiliki rantai δ , IgG memiliki rantai γ , IgE memiliki rantai ϵ dan IgA memiliki rantai α (Baah, Laws and Rahman, 2021). Antibodi atau seringkali disebut sebagai imunoglobulin, memiliki beberapa jenis, yaitu :

a. Imunoglobulin M

Imunoglobulin M (IgM) merupakan antibodi pertama yang dihasilkan sebagai respon terhadap antigen dan dapat diproduksi tanpa tergantung pada sel T. Monomer antibodi ini ditemukan bersama dengan IgD aktif di permukaan sel B, yang berfungsi sebagai reseptor antigen. IgM terdiri dari 5-10% dari total serum pada orang dewasa dan memiliki waktu paruh selama 5 hari. Molekul IgM berbentuk pentamer dengan 5 unit imunoglobulin yang terhubung oleh rantai J, yang memiliki massa molekul total sebesar 900 kDa.

Secara teoritis, imunoglobulin memiliki 10 situs pengikatan antigen.

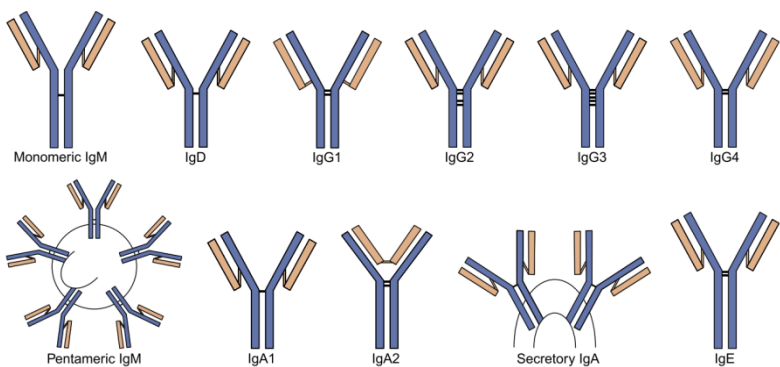
IgM adalah imunoglobulin yang paling efisien dalam memfiksasi atau mengikat komplemen. Sebuah IgM tunggal dalam bentuk pentamer tersebut dapat mengaktifkan jalur komplemen klasik. IgM memiliki ukuran yang relatif besar, sehingga IgM tetap berada di dalam darah dan menyebar ke jaringan dengan tidak efisien. IgM sangat penting untuk kekebalan terhadap antigen polisakarida di luar mikroorganisme patogen. Molekul ini dapat menginduksi fagositosis dan bakteriolisis dengan mengaktifkan komplemen melalui bagian Fc-nya. IgM juga dapat menjadi komponen utama pada rheumatoid factor (autoantibodi)(Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021).

b. Imunoglobulin G

Imunoglobulin G terdiri dari sekitar 85% total imunoglobulin pada orang dewasa. Molekul ini memiliki massa sebesar 154 kDa, yang terbentuk dari dua rantai L dengan masing-masing berat molekul 22.000 Da dan dua rantai H dengan masing-masing berat molekul 55.000 Da. Keempat subkelas IgG berbeda dalam struktur (gambar), konsentrasi relatif dan fungsinya. Produksi IgG memerlukan bantuan sel T. Sebagai kelas molekul antibodi, IgG memiliki waktu paruh terpanjang, yaitu 23 hari, dari kelima kelas imunoglobulin. Molekul ini dapat mengikat reseptor Fc neonatal, diangkut melalui plasenta dan membran tertentu lainnya, serta berperan sebagai antibodi utama dalam merespon anamnestik (penguat). IgG menunjukkan aviditas tinggi terhadap antigen, mampu memfiksasi komplemen, merangsang kemotaksis. dan berperan sebagai opsonin untuk memfasilitasi fagositosis (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021).

c. **Imunoglobulin A**

Imunoglobulin A (IgA) merupakan sebagian besar dari imunoglobulin serum, mencapai 5-15%. IgA memiliki waktu paruh selama 6 hari dan massa molekul sekitar 160 kDa. Molekul ini berwujud sebagai monomer, dimer, timer, dan multimer yang bergabung melalui rantai J, serupa dengan struktur IgM. Selain IgA sekretori juga dilepaskan oleh sel epitel mukosa. Produksi IgA melibatkan bantuan sel T khusus dan menstimulasi mukosa. Rantai J IgA berikatan dengan reseptor poli-Ig pada sel epitel untuk diangkut melintasi sel. Reseptor poli-Ig tetap terhubung IgA dan secara berkesinambungan terikat pada IgA. Ketika IgA sekretori disekresikan dari sel, respetor poli-Ig kemudian terbelah menjadi komponen sekretori. Pada orang dewasa, produksi IgA mencapai sekitar 2 gram [per hari IgA sekretori dapat ditemukan dalam kolostrum, sekresi usus dan pernapasan, air liur, air mata, tinja, dan sekret lainnya. Definisi IgA relatif umum terjadi, mempengaruhi sekitar 0,1%-1% dari populasi. Orang dengan defisiensi ini cenderung mengalami insiden infeksi saluran pernapasan. (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021).



Gambar 4.2 Perbedaan Antibodi (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021)

d. Imunoglobulin E

Imunoglobulin E (IgE) memiliki 1% dari total imunoglobulin dan memiliki waktu paruh sekitar 2,5 hari. Kebanyakan IgE adalah terikat pada reseptor Fc pada sel mast, yang berfungsi sebagai reseptor untuk mengaktifkan sel terhadap alergen dan antigen parasit. Ketika antigen yang cukup berikatan dengan IgE di sel mast, maka sel mast akan melepaskan histamin, prostaglandin, faktor pengaktif trombosit, dan sitokin. IgE memiliki nilai penting untuk perlindungan terhadap infeksi parasit dan bertanggung jawab untuk hipersensitif (Marshall *et al.*, 2018) (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021).

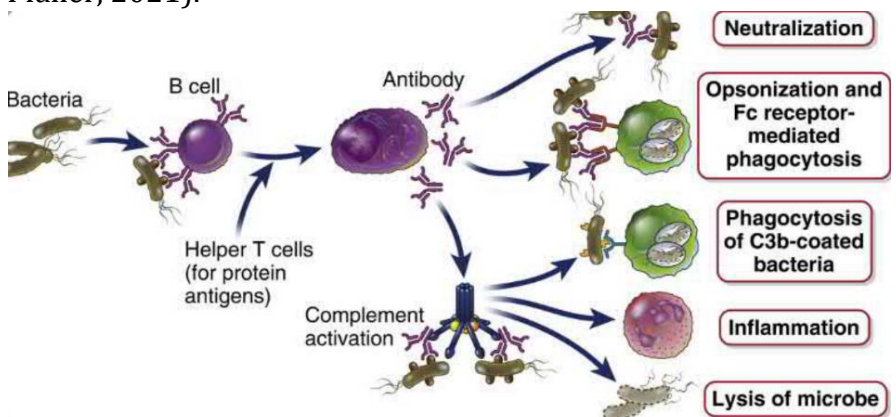
e. Imunoglobulin D

Imunoglobulin D, memiliki massa molekul 185 kDa, yang terdiri dari 0,255 dari imunoglobulin serum. IgD secara khusus berwujud membran IgD, bekerja bersama IgM sebagai reseptor antigen pada membran sel B awal untuk menginisiasi respon antibodi dengan mengaktifkan pertumbuhan sel B. IgD dan IgM adalah satu-satunya isotipe yang dapat diekspresikan bersama oleh sel yang sama (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021).

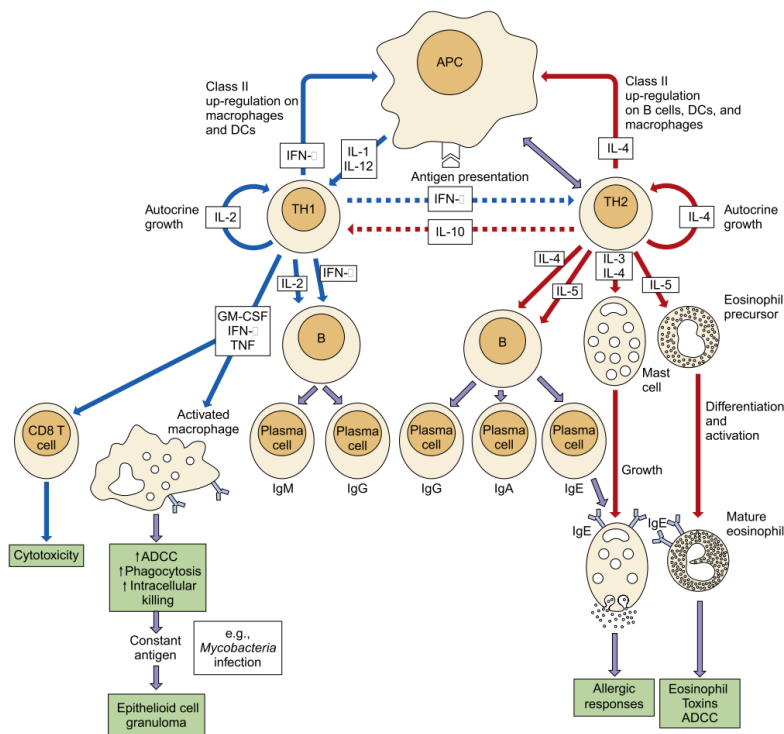
4.5 Respon Antibodi

Respon antibodi primer ditandai dengan produksi awal IgM. Antibodi IgM muncul dalam darah dalam waktu 3 hari hingga 2 minggu setelah terpapar imunogen baru. Ini adalah satu-satunya jenis antibodi yang dihasilkan terhadap karbohidrat (kapsul bakteri). Produksi IgG, IgA, atau IgE menjadi antigen yang mengandung protein memerlukan pengembangan respons sel T helper yang cukup untuk mendorong peralihan kelas dan memerlukan waktu sekitar 8 hari. Antibodi serum yang dominan adalah IgG. Antibodi pertama yang dihasilkan bereaksi dengan antigen sisa dan oleh karena itu dihilangkan dengan cepat.

Namun, setelah fase lag awal, titer antibodi meningkat secara logaritmik hingga mencapai titik stabil. IgG memiliki waktu paruh dalam darah selama 23 hari, dan sel plasma yang berumur panjang dapat terus memproduksi antibodi selama bertahun-tahun, tergantung pada kekuatan dan sifat tantangannya. Paparan kembali imunogen, yang merupakan respons sekunder, menginduksi peningkatan respons antibodi (juga disebut respons anamnestik). Aktivasi sel memori yang telah terbentuk menghasilkan produksi antibodi yang jauh lebih cepat, yang bertahan lebih lama dan mencapai titer lebih tinggi. Antibodi dalam respon sekunder pada dasarnya adalah kelas IgG (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021). Bantuan sel T menentukan sifat respon imun. Interaksi reseptor-ligan antara sel T dan sel B serta sitokin yang terkait dengan TH1 atau TH2 menentukan respons selanjutnya. Respons TH1 diprakarsai oleh interleukin (IL)-12 dan disampaikan oleh interferon- γ (IFN- γ) dan IL-2 untuk meningkatkan produksi imunoglobulin (Ig)G yang diperantarai sel (garis biru solid) dan menghambat respons TH2 (titik-titik biru garis). IL-4 dan IL-5 dari sel TH2 meningkatkan respons humoral (garis merah solid), dan IL-4 dan IL-10 menghambat respons TH1 (garis merah putus-putus). Epitel mukosa meningkatkan produksi IgA sekretori. (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021).



Gambar 4.3 Respon Antibodi terhadap Bakteri (Abbas, Lichtman and Pillai, 2021)



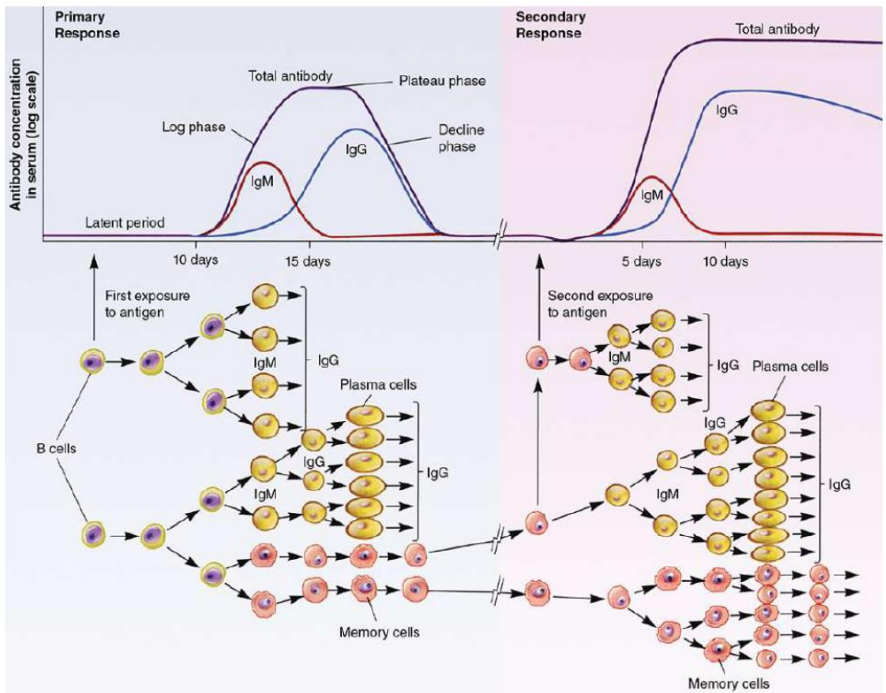
Gambar 4.4 Proses Respon Antibodi (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021)

4.6 Produksi Antibodi

Tubuh yang terinfeksi oleh mikroorganisme atau yang dianggap sebagai antigen akan menimbulkan respon imun, terutama dalam memproduksi antibodi. Kontak awal dengan antigen baru, akan menimbulkan respon primer, yang ditandai dengan fase jeda sekitar satu minggu antara pertahanan tantangan dan deteksi antibodi yang bersirkulasi. Secara umum, lamanya fase lag tergantung pada imunogenisitas antigen perangsang dan sensitivitas sistem deteksi terhadap antibodi yang dihasilkan. Setelah antibodi terdeteksi dalam serum, kadarnya meningkat secara eksponensial untuk mencapai kondisi stabil maksimal dalam waktu sekitar 3 minggu. Kadar ini kemudian menurun secara bertahap seiring berjalannya waktu

jika tidak ada rangsangan antigenik lebih lanjut yang diberikan. Antibodi pertama yang disintesis dalam respon imun primer adalah IgM, dan kemudian pada fase terakhir, antibodi IgG muncul dan akhirnya mendominasi. Transisi ini dinamakan switch IgM/IgG (Ryan, 2022)

Empat fase respons antibodi primer dapat berkorelasi dengan ekspansi klon sel B yang diaktifkan, diferensiasi menjadi sel plasma, dan sekresi dari protein antibodi. Respons sekunder jauh lebih cepat, dan produksi antibodi total pun meningkat hampir 1000 kali lebih besar dibandingkan respon primer (Ryan, 2022).



Gambar 4.5 Produksi Antibodi (Ryan, 2022).

4.7 Imunisasi Aktif dan Pasif

Imunitas didapat, bisa diperoleh melalui imunisasi aktif atau pasif. Imunisasi pasif mengacu pada transfer imunitas humoral aktif dalam bentuk antibodi “siap pakai” atau “ready-made” dari satu individu ke individu lainnya. Hal ini dapat terjadi secara alami melalui transfer antibodi ibu secara transplasental ke janin yang sedang berkembang, atau dapat diinduksi secara artifisial dengan menyuntikan antibodi eksogen kepada penerima yang biasanya diproduksi untuk tujuan dan target yang sudah ditentukan atau toksin tertentu. Yang terakhir, digunakan ketika terdapat risiko infeksi yang tinggi dan waktu yang tidak mencukupi bagi tubuh untuk mengembangkan respon imunnya sendiri, atau penyakit immunosupresif. (Marshall *et al.*, 2018).

Imunisasi aktif mengacu pada produksi antibodi terhadap antigen atau patogen tertentu setelah terpapar antigen. Hal ini dapat diperoleh secara alami melalui infeksi mikroba atau melalui vaksin yang terdiri dari patogen yang dilemahkan, organisme yang tidak aktif, atau protein atau karbohidrat spesifik yang telah diketahui menginduksi sistem imun. Imunisasi aktif yang efektif seringkali memerlukan penggunaan bahan pembantu atau “adjuvants” yang dapat meningkatkan kemampuan sistem imun untuk merespon masuknya antigen (Marshall *et al.*, 2018).

4.8 Antibodi Monoklonal

Antibodi monoklonal adalah antibodi identik yang dihasilkan oleh satu klon sel atau oleh mieloma (kanker sel plasma) atau hibridoma. Hibridoma adalah sel hasil kloning yang diperoleh dari laboratorium yang diperoleh melalui fusi sel penghasil antibodi dan sel mieloma. Pada tahun 1975, Kohler dan Millstein mengembangkan teknik untuk memproduksi antibodi monoklonal dari hibridoma sel B. Hibridoma bersifat abadi dan menghasilkan antibodi tunggal (monoklonal). Teknik ini telah merevolusi studi imunologi karena memungkinkan seleksi

(*kloning*) sel-sel penghasil antibodi individu dan pengembangannya menjadi pabrik seluler untuk memproduksi antibodi tersebut dalam jumlah besar. Pendekatan genetik juga digunakan untuk menghasilkan antibodi monoklonal. Antibodi monoklonal diproduksi secara komersial sebagai reagen diagnostik dan untuk tujuan terapeutik (Murray, Rosenthal and Pfaller, 2021)

4.9 Penggunaan Antibodi

Antibodi digunakan sebagai terapi beberapa penyakit. Efek sitotoksik langsung ditunjukkan oleh beberapa antibodi monoklonal yang digunakan salah satunya dalam imunoterapi kanker. Misalnya, anti-HER2IgG1 mAb trastuzumab (Herceptin) memblokir sinyal antigen tumor yang berkaitan dengan fungsi dan multiplikasi sel. Mengenai mekanisme sitotoksik mAb tidak langsung, isotype antibodi yang berbeda mendorong jenis respon imun yang berbeda. Mengenai aksi tidak langsung ini dapat diklasifikasikan secara luas sebagai (i) sitotoksitas seluler yang tergantung antibodi (ii) sitotoksitas yang bergantung pada komplemen, (iii) sitotoksitas yang dimediasi sel yang bergantung pada komplemen, dan (iv) mendorong mekanisme respon imun antitumor alami (Baah, Laws and Rahman, 2021)

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2021) *Cellular and Molecular Immunology*. tenth. Philadelphia: Elsevier.
- Baah, S., Laws, M. and Rahman, K.M. (2021) 'Antibody–drug conjugates—a tutorial review', *Molecules*, 26(10). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules26102943>.
- Cowan, M.K., Smith, H. and Lusk, J. (2016) *Microbiology Fundamentals Laboratory Manual, Fourth Edition*.
- Marsh, R.A. and Orange, J.S. (2019) 'Antibody deficiency testing for primary immunodeficiency: A practical review for the clinician', *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 123(5), pp. 444–453. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.012>.
- Marshall, J.S. *et al.* (2018) 'An introduction to immunology and immunopathology', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 14(2), pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1186/S13223-018-0278-1/TABLES/4>.
- Murray, P.R., Rosenthal, K.S. and Pfaller, M.A. (2021) *Medical microbiology*. 2., *Nursing mirror*. Available at: <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns2.8299>.
- Ryan, K.J. (2022) *Medical Microbiology*. eight. New York: McGraw-Hill Education.

BAB 5

ANTIGEN

Oleh Sikni Retno Karminingtyas

5.1 Pendahuluan

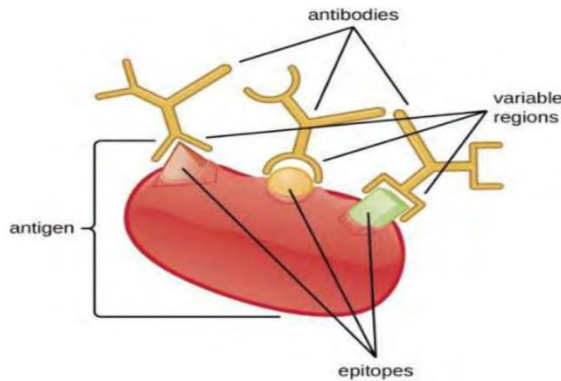
Istilah antigen tidak terlepas dengan antibodi dan sama-sama sering dikaitkan dengan imunitas atau sistem kekebalan tubuh. Istilah antigen lebih terkenal dan sering terdengar sejak awal pandemi Covid-19 yang melanda dunia. Sebenarnya dua istilah ini sudah terkenal sebelum Covid-19 muncul. Antigen akan dianggap sebagai benda asing oleh sistem imun dan dapat membahayakan kesehatan tubuh.

Antigen umumnya dapat berasal dari luar tubuh manusia dan dapat memapar tubuh melalui minuman, makanan, debu, kotoran atau polusi. Antigen di dalam tubuh dapat berupa virus, bakteri atau bahan kimia tertentu (Arif and Anasagi, 2019). Respon imun dipengaruhi oleh dua jenis sel limfosit yaitu limfosit B dan limfosit T. Kedua jenis sel limfosit tersebut ditemukan di sumsum tulang. Limfosit B mempunyai peranan dalam sistem imun humoral. Pengaktifan limfosit B dengan adanya benda asing akan terjadi proliferasi, diferensiasi dan dapat berkembang menjadi sel plasma antibodi dapat terproduksi. Antibodi merupakan hasil limfosit B yang berperan sebagai sistem imun dan pada umumnya terdapat di dalam serum. Limfosit T berperan dalam sistem imun seluler. Pada orang dewasa limfosit T diproduksi pada sumsum tulang, tetapi proses diferensiasi dan proliferasi di kelenjar timus (Mus, 2020).

5.2 Definisi Antigen

Antigen merupakan substansi asing dari tubuh yang berpotensi merusak tubuh. Saat antigen masuk ke dalam tubuh selanjutnya akan terbentuk antibodi, seperti ketika bakteri masuk ke dalam tubuh maka sel netrofil akan teraktivasi dan bisa menghasilkan antibodi (Antari, 2017). Antigen merupakan senyawa protein yang berada pada patogen sel asing atau sel kanker. Antigen yang masuk dalam tubuh akan dilawan dan diikat oleh antibodi serta akan ditangkap dan dihancurkan oleh makrofag. Antigen dapat merangsang munculnya sistem imun yang bisa dideteksi yang dapat berupa respon imun seluler ataupun humoral atau kedua respon imun tersebut. Istilah antigen seringkali disebut sebagai imunogen yang nantinya akan merangsang sistem imun tubuh guna memproduksi antibodi. Imunogen yang dianggap paling poten seperti makromolekul protein, polisakarida atau polimer sintetik lain seperti polivinil pirolidon (PVP). Zat-zat yang dapat menimbulkan respon terhadap sel B atau sel T adalah antigen. Respon terjadi ketika sel B atau sel T berikatan dengan antigen, seperti protein bakteri atau virus melalui protein yang disebut reseptor antigen. Setiap reseptor antigen hanya berikatan dengan satu bagian dari satu molekul patogen seperti bakteri atau virus (Urry *et al.*, 2021).

Antigen merupakan bagian biologis yang berbentuk struktur kimia yang kompleks dengan berat molekul cukup besar dalam merangsang antibodi. Pada umumnya antigen berasal dari molekul protein. Antigen determinan (epitop) adalah komponen dari antigen yang akan berinteraksi dengan antibodi atau bereaksi dengan reseptor spesifik pada limfosit T. Epitop ini berbentuk kecil dengan berat molekul sekitar 10.000 Da. Epitop berada pada komponen molekul pembawa eritrosit (sel darah merah) khususnya pada permukaan membran sel darah merah. Epitop ini yang nantinya dapat menentukan spesifitas dan kekuatan interaksi antigen dengan antibodi (Arif and Anasagi, 2019). Contoh dari epitop adalah kelompok asam amino dalam protein tertentu (Urry *et al.*, 2021). Paratop merupakan bagian dari antibodi yang akan mengenali dan membentuk ikatan dengan epitop (Susan, 2022).



Gambar 5.1 Epitop Sel Darah Merah
(Sumber: Arif and Anasagi, 2019)

Imunogen bisa menginduksi sel B atau sel T maupun keduanya. Imunogenisitas merupakan kemampuan dari imunogen dalam menginduksi respon imun humoral atau seluler (Mus, 2020). Antibodi di dalam tubuh akan bekerja secara khusus pada antigen tertentu. Jenis antigen setiap kuman penyakit mempunyai sifat spesifik, sehingga antibodi yang diperlukan menyesuaikan dengan jenis kumannya (Veranita, Aziz and Wardani, 2021).

5.3 Hubungan Antigen dan Antibodi

Pada saat antigen masuk ke tubuh, sistem imun akan memproduksi suatu zat yang bertujuan menghancurkan antigen tersebut. Zat yang diproduksi oleh sistem kekebalan tubuh dalam melawan antigen tersebut dinamakan antibodi. Antibodi atau disebut juga imunoglobulin adalah suatu protein yang dihasilkan oleh sel B sebagai respon terhadap antigen akibat adanya infeksi atau antigen yang digunakan sebagai vaksin. Antibodi tersebut akan berikatan secara khusus dengan antigen tertentu (Mus, 2020). Antibodi dapat berperan sebagai dinding pertahanan dalam melindungi tubuh dari adanya bahaya virus, bakteri, kuman dan zat-zat yang menyebabkan penyakit infeksi. Antibodi akan dihasilkan oleh sistem imun tubuh sesuai dengan banyaknya antigen yang masuk dalam tubuh. Semua fungsi antibodi bergantung pada kemampuan spesifiknya dalam berikatan dengan antigen (Abbas, Lichtman and Pillai, 2022).

Bentuk antibodi menyerupai bentuk antigen yang akan dilawan. Tujuannya adalah supaya antibodi bisa menempel pada antigen yang selanjutnya akan melawannya sehingga antigen tidak bisa berkembang dan tidak bisa menimbulkan infeksi. Antibodi tersusun atas dua rantai polipeptida yang mirip yaitu 2 rantai ringan dan 2 rantai berat. Keempat rantai tersebut dihubungkan oleh ikatan disulfida satu sama lain dan bentuk molekul seperti huruf Y (Veranita, Aziz and Wardani, 2021). Pada kasus-kasus tertentu antigen juga dapat menyebabkan reaksi alergi dan beberapa penyakit terkait alergi misalnya asma.

5.4 Klasifikasi Antigen

5.4.1 Klasifikasi Antigen Berdasarkan Sumbernya

Antigen berdasar sumbernya antara lain :

- a. Autoantigen: adalah antigen yang berasal dari tubuh sendiri, contohnya sel tumor, *cerebrospinal fluid*.
- b. Heteroantigen: adalah antigen yang berasal dari banyak spesies.
- c. Xenoantigen: adalah antigen yang berasal dari berbagai spesies, contohnya antigen dari bakteri, virus, parasit atau jamur.
- d. Aloantigen: adalah antigen yang berasal dari individu yang berbeda yang masih dalam spesies yang sama, contohnya antigen pada golongan darah.

5.4.2 Klasifikasi Antigen Berdasarkan Ketergantungan Terhadap Sel T

Antigen berdasarkan ketergantungan terhadap sel T antara lain :

- a. Antigen yang tergantung pada sel T (*T dependent antigen*): merupakan antigen yang memerlukan pengenalan oleh sel T terlebih dahulu untuk dapat menginduksi terbentuknya antibodi. Antigen ini tidak dapat menimbulkan respon antibodi secara langsung. Antigen yang bergantung pada sel T seperti sebagian besar antigen protein.

- b. Antigen yang tidak tergantung pada sel T (*T independent antigen*): merupakan antigen yang dapat menimbulkan respon sel B dalam terbentuknya antibodi tanpa harus membutuhkan pengenalan sel T. Antigen jenis ini seperti polisakarida kapsula, lipopolisakarida pada bakteri. Antigen yang tidak tergantung pada sel T sebagian besar berupa molekul besar polimerik yang secara bertahap akan terurai di dalam tubuh.

5.4.3 Klasifikasi Antigen Berdasarkan Sifat Biokimiawi

- a. Protein
Protein merupakan antigen atau imunogen, bersifat imunogenik. Protein pada umumnya multideterminan dan univalen (antigen yang mempunyai bermacam-macam epitop, tetapi hanya terdiri atas satu untuk setiap jenis epitop).
- b. Lipid
Lipid tidak bersifat imunogenik, tetapi lebih bersifat imunogenik bila terikat dengan protein pembawa, seperti sfingolipid yang bertindak sebagai haptan.
- c. Asam nukleat
Asam nukleat tidak bersifat imunogenik seperti halnya lipid. Apabila asam nukleat membentuk ikatan dengan protein pembawa dapat menimbulkan sistem imun.
- d. Polisakarida
Glikoprotein yang berada pada permukaan sel mikroorganisme dapat menimbulkan respon imun. Respon imun dengan sifat antigen yang berasal dari polisakarida pada permukaan eritrosit seperti sistem golongan darah A, B dan O.

5.5 Karakteristik Antigen

Sifat imunogenitas antigen ditentukan oleh karakteristiknya. Karakteristik antigen antara lain:

a. Merupakan suatu benda asing

Pada umumnya sistem imun haruslah bersifat asing, dapat membedakan antara diri sendiri dengan benda asing. Contohnya albumin yang didapatkan melalui pemurnian dari serum kelinci dan kemudian diinjeksikan ke kelinci berbeda yang sama galurnya tidak dapat menimbulkan respon imun. Tetapi bila diinjeksikan ke hewan yang lain akan menimbulkan respon imun.

b. Berat molekul

Ukuran molekul merupakan karakteristik yang sangat penting bagi suatu antigen. Ukuran molekul haruslah cukup besar, tetapi belum diketahui dengan pasti ukuran molekul yang dapat menentukan imunogenitasnya. Asam amino dan monosakarida mempunyai ukuran molekul yang kecil sehingga kemungkinan kurang bersifat imunogenik. Berat molekul yang dapat menimbulkan respon imun lebih dari 10.000 Da.

c. Struktur molekul

Struktur molekul haruslah bersifat kompleks. Semakin kompleks struktur molekul akan semakin besar juga sifat imunogenitasnya. Antigen mempunyai karakteristik antara lain dapat berikatan dengan antibodi, *B cell receptor*, atau *T cell receptor* pada bagian tertentu yang dinamakan dengan epitop. Suatu antigen dapat mempunyai lebih dari satu macam epitop yang dapat berinteraksi dengan berbagai macam antibodi.

d. Jalur pemasukan

Jalur atau rute masuknya antigen ke dalam tubuh dapat menentukan respon imun yang dimunculkan. Jalur atau rute masuknya antigen ke dalam tubuh bisa melalui permukaan kulit, sistem pernafasan, sistem pencernaan atau melalui jalur injeksi subkutan, intravena, intramuscular atau intraperitoneal.

e. Dosis

Besarnya dosis antigen akan menentukan timbulnya respon imun. Semakin besar dosis maka respon imun yang ditimbulkan juga akan semakin meningkat.

f. Epitop

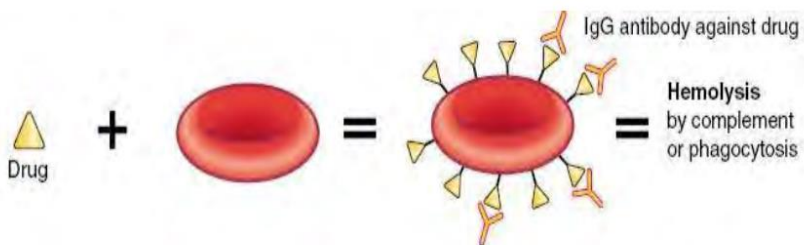
Bagian spesifik dari antigen yang dapat berikatan dengan antibodi atau sel T.

g. Susunan genetik

Respon imun terhadap antigen juga tergantung dari susunan genetik dari masing-masing individu.

5.6 Hapten

Beberapa substansi bisa berinteraksi dengan antibodi spesifik meskipun substansi tersebut tidak dapat merangsang munculnya respon imun. Substansi tersebut mempunyai molekul yang kecil dinamakan hapten. Hapten merupakan molekul dengan ukuran kecil, tidak bersifat imunogenik dan bisa menjadi imunogen jika berinteraksi dengan molekul pembawa (Mus, 2020). Hapten merupakan substrat yang mempunyai berat molekul lebih kecil dari 10.000 Da dan mempunyai karakteristik yang mirip seperti antibiotik yang pada umumnya tidak bersifat imunogen. Akan tetapi jika berikatan dengan protein pembawa dengan molekul yang besar dapat membentuk kompleks sehingga akan merangsang respon imun supaya memproduksi antibodi.



Gambar 5.2. Model Hapten Obat pada Sel darah Merah
(Sumber: Arif and Anasagi, 2019)

5.7 Interaksi Antigen-Antibodi

Interaksi antara antigen dan antibodi antara lain:

1. Interaksi antigen-antibodi primer

Interaksi antigen-antibodi primer merupakan interaksi pada tahap awal proses pengikatan antara antigen dan antibodi pada tingkat molekuler. Reaksi ini dapat ditunjukkan menggunakan indikator berupa pelabelan antigen atau antibodi, contohnya ELISA atau radioisotop. Teknik ini digunakan untuk menentukan kadar dari antigen atau antibodi.

2. Interaksi antigen-antibodi sekunder

Interaksi antigen dengan antibodi sekunder menunjukkan adanya presipitasi dan aglutinasi. Reaksi ini bisa terjadi secara langsung atau dapat melalui perantara komplemen. Apabila terjadi reaksi antigen dan antibodi akan terbentuk kompleks antigen-antibodi yang besar sehingga akan terbentuk endapan dan terjadi presipitasi (Mus, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pillai, S. (2022) *Cellular and Molecular Immunology*. Tenth edit. Philadelphia: Elsevier.
- Antari, A. L. (2017) *Imonologi Dasar*. Cetakan Pe. Yogyakarta: Deepublish.
- Arif, M. S. and Anasagi, T. (2019) *Immunologi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Mus, R. (2020) *Imunoserologi Pengantar Immunologi dan Praktikum Imunoserologi*. 2020: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Susan, F. (2022) 'Antigen-antibody Reactions : An Overview', 8, pp. 1–2. doi: 10.37421/2469-9756.22.8.133.
- Urry, L. A. *et al.* (2021) *Biology*. Twelfth edi. New York: Pearson Education Inc.
- Veranita, W., Aziz, Y. S. and Wardani, T. S. (2021) *Virologi dan Immunologi*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.

BAB 6

SITOKIN

Oleh Citra Dewi Salasanti

6.1 Definisi Sitokin

Sitokin merupakan protein polipeptida atau glikoprotein berukuran kecil ($\approx 6-70$ kDa) yang diproduksi oleh berbagai macam sel imun seperti sel limfosit, sel *natural killer*, dan makrofag (Liu *et al.*, 2021). Sitokin merupakan protein yang poten yaitu dengan kadar yang rendah ($10^{-10} - 10^{-15}$ mol/L) sudah memberikan efek biologis sebagai mediator dan regulator respon kekebalan tubuh (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

6.2 Sejarah Penemuan Sitokin

Sebelum adanya pengetahuan tentang reseptor dan sinyal kaskade, sitokin dikenal sebagai molekul intraseluler. Pada pertengahan tahun 1940an awal mulanya penemuan sitokin dimana para ilmuwan mulai mempelajari eksudat yang dihasilkan sel darah putih (nanah), bagaimana demam, nyeri, dan pembengkakan terjadi (Dinarelo, 2007).

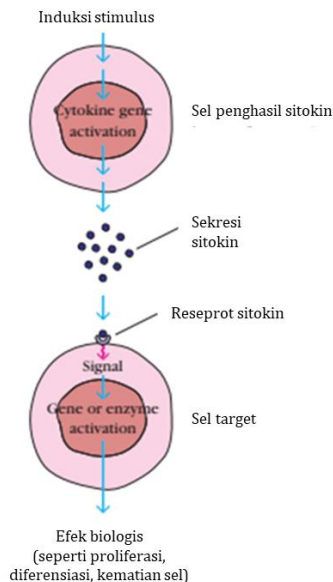
Pada tahun 1957, interferon-alpha teridentifikasi sebagai protein yang dapat mengganggu replikasi virus. Pada tahun 1965, interferon-gamma teridentifikasi sebagai mediator turunan limfosit pertama. Pada tahun 1969, istilah limfokin digunakan untuk protein yang disekresikan limfosit dan monokin untuk protein yang berasal dari makrofag dan monosit. Sampai saat ini, limfokin dan monokin merupakan bagian dari kelas protein yang terlibat dalam sistem imun dengan sebutan sitokin (Hegazi and Rahman, 2015).

6.3 Nomenklatur Sitokin

Sitokin disekresi oleh sel-sel sistem imun terutama monosit dan limfosit T dan sel selain sistem imun seperti sel endotel dan fibroblas. Jenis siitokin berdasarkan sel yang memproduksi terdapat limfokin (diproduksi oleh limfosit) dan monokin (monosit). Jenis sitokin berdasarkan aktivitasnya terdapat kemokin, interleukin, interferon (Hegazi and Rahman, 2015).

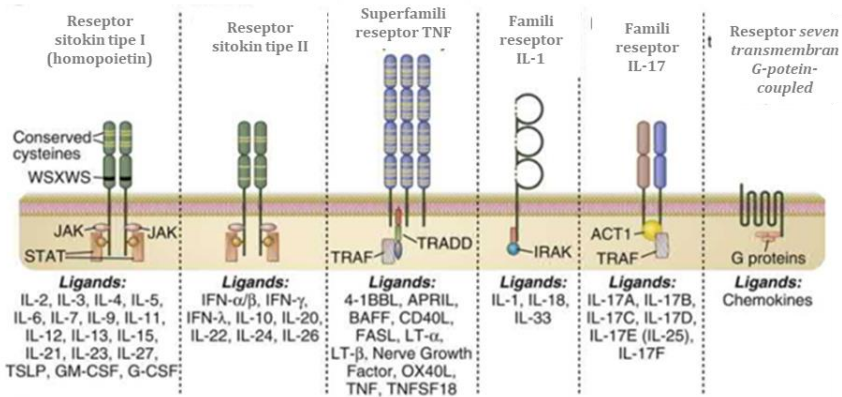
6.4 Karakteristik Sitokin

Sitokin baru disekresikan saat sel yang memproduksinya teraktivasi oleh adanya sinyal eksternal seperti adanya antigen atau sinyal lainnya. Antigen menstimulasi ekspresi sitokin pada sel penghasil sitokin. Sitokin disekresi dengan cepat dan singkat sehingga ketersediaan sitokin dengan konsentrasi tinggi tidak terlalu panjang (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.1 Induksian dan Fungsi Sitokin
(Sumber : Owen et al., 2013)

Sitokin yang disekresikan akan menstimulasi efek biologis seperti respon imun jika berikatan dengan reseptornya. Hal tersebut disebabkan sitokin tidak dapat masuk ke dalam sel dengan melewati langsung membrane sel (phospholipid bilayer). Reseptor sitokin bermacam-macam bentuknya dan memiliki afinitas yang spesifik pada sel target. Interaksi sitokin dengan reseptor yang menentukan respon selular yang terjadi (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



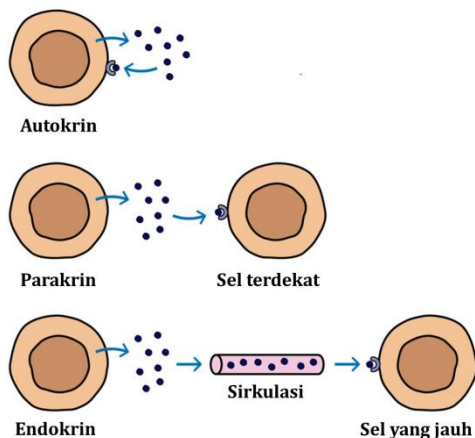
Gambar 6.2 Jenis dan Bentuk Reseptor Sitokin
(Sumber : Abbas et al., 2021)

Respon selular yang terjadi akibat interaksi sitokin dan reseptornya menimbulkan perubahan ekspresi gen sel target melalui proliferasi, diferensiasi dan aktivasi sel target. Dan respon selular tersebut dapat bersifat lokal pada sel target atau sistemik yang mempengaruhi kerja sistem organ (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

Sitokin dalam sistem imun ada yang berperan dalam imunitas nonspesifik dan/atau imunitas spesifik. Sitokin yang berperan baik pada imunitas nonspesifik maupun imunitas spesifik umumnya disekresikan oleh beberapa sel dengan sel target yang berbeda. Selain itu beberapa sitokin menunjukkan reaksi yang tumpang tindih (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

6.5 Cara Kerja Sitokin

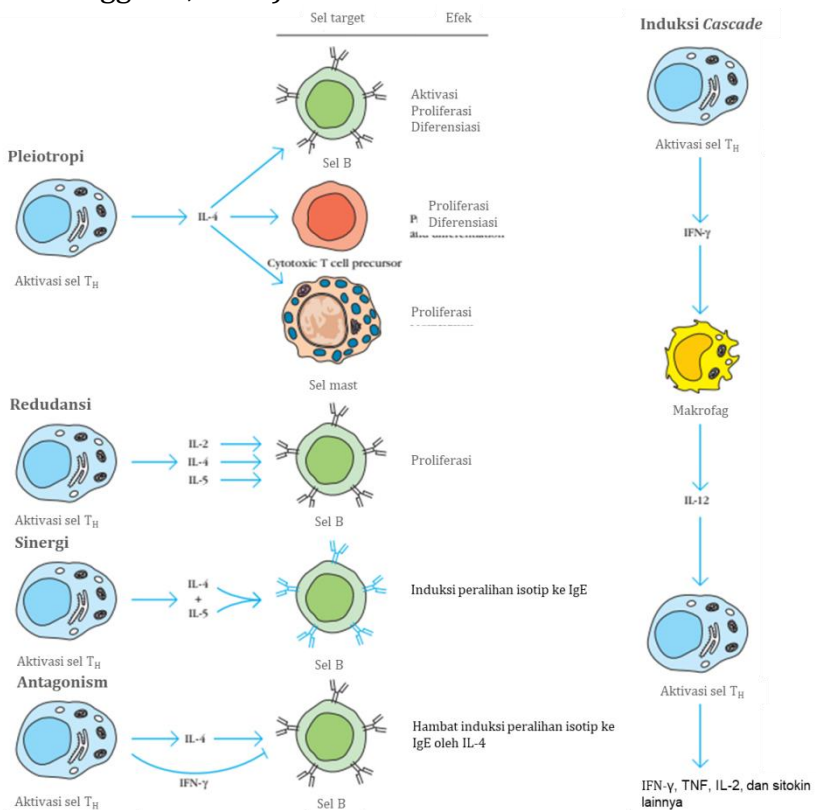
Sitokin diproduksi oleh sel dan dapat berpengaruh terhadap sel-sel sekitarnya. Terdapat tiga cara kerja sitokin dalam mempengaruhi sel-sel disekitarnya seperti pada Gambar 6.3. Pertama, autokrin merupakan cara kerja sitokin sebagai autoregulasi yaitu bereaksi dengan sel yang mengsekresikannya. Kedua, parakrin merupakan cara kerja sitokin akan bereaksi dengan sel lain didekatnya. Ketiga, endokrin merupakan cara kerja dimana sitokin yang dilepaskan sel pensekresinya masuk ke sirkulasi darah dan mencapai sel target yang jaraknya jauh dari sel pensekresinya (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.3 Cara Kerja Sitokin
(Sumber : Owen et al., 2013)

Sitokin memiliki kemampuan kerja pleiotropisme, redundansi, sinergi, antagonism, dan induksi *cascade* seperti pada Gambar 6.4. Pleiotropisme merupakan kemampuan satu sitokin dapat bekerja pada lebih dari satu jenis sel target. Contohnya, Interleukin 4 (IL-4) bekerja pada sel B, prekursor sel T sitotoksik, dan sel mast dengan menghasilkan efek biologis sesuai sel targetnya. Redundansi merupakan kemampuan menghasilkan respon yang sama dari beberapa sitokin. Contohnya, proliferasi sel B terjadi karena adanya pelepasan IL-2, IL-4, dan IL-5. Sinergi merupakan kemampuan menghasilkan satu jenis respon yang berasal dari kerja sama beberapa sitokin.

Contohnya IL-4 dan IL-5 saling bekerja sama pada sel B untuk menginduksi peralihan isotip ke IgE. Antagonism merupakan kemampuan satu sitokin menghambat efek biologis sitokin lain. Contohnya, interferon γ (IFN- γ) menghambat kerja IL-4 pada sel B dalam peralihan isotip ke IgE. Induksi *cascade* merupakan kemampuan kerja sitokin yang menstimulasi sel target untuk mensekresikan satu atau lebih sitokin tambahan (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.4 Kemampuan Kerja Sitokin
(Sumber : Owen et al., 2013)

6.6 Antagonis Sitokin

Sejumlah protein dapat berikatan langsung dengan reseptor sitokin yang menyebabkan terjadi nonaktivasi sekresi sitokin oleh sel dan nonaktivasi efek sitokin. Contohnya, IL-1Ra merupakan protein antagonis reseptor IL-1R yang jika berikatan tidak menghasilkan efek biologis. Sekresi IL-1Ra dalam tubuh berperan dalam regulasi respon inflamasi. Beberapa virus dapat memproduksi protein yang menyerupai sitokin yang mengakibatkan terjadinya antagonism sitokin sehingga memungkinkan virus memanipulasi respons imun (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

Tabel 6.1 Kemiripan Virus Dengan Sitokin dan Reseptor Sitokinnya

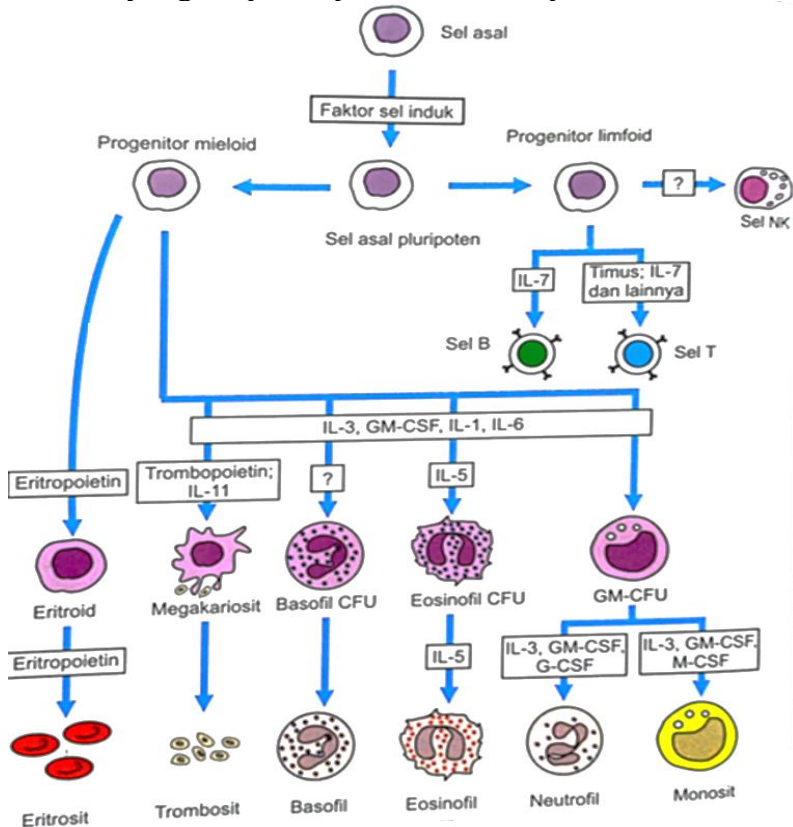
Virus	Produk
<i>Leporipoksivirus</i> (virus miksoma)	Reseptor IFN- γ larut
Beberapa <i>poksvirus</i>	Reseptor IFN- γ larut
Vaksinia, virus varisela	Reseptor IFN- β larut
EBV	Homolog IL-10
Virus Herpes 8	Homolog IL-6, juga homolog kemokin MIP I dan MIP II 3
Virus Sitomegalo	Reseptor kemokin homolog yang berbeda, satu diantaranya mengikat tiga kemokin larut yang berbeda (RANTES, MCP-1 dan MIP-1 α)

Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014

6.6 Fungsi Sitokin

Berdasarkan fungsinya dalam sistem imun, sitokin dibagi dalam tiga kategori yaitu (Baratawidjaja & Rengganis, 2014) :

- Sitokin yang berperan pada hematopoiesis.
- Sitokin yang berperan pada imunitas nonspesifik
- Sitokin yang berperan pada imunitas spesifik



Gambar 6.5 Sitokin yang Berperan dalam Proses Hematopoiesis
(Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014)

6.6.1 Sitokin pada Hematopoiesis

Banyak sitokin yang memiliki peran penting dalam hematopoiesis yang dapat dilihat pada Gambar 6.5 dan Tabel 6.2. Selama hematopoiesis, sitokin bertindak sebagai stimulator yang mengarahkan sel progenitor darah ke jalur pembentukan sel darah tertentu. Sel progenitor myeloid dengan adanya eritropoietin akan melanjutkan jalur yang mengarah pada pembentukan eritrosit. Beberapa sitokin seperti IL-3, GM-CSF, IL-1, dan IL-6 dalam konsentrasi yang cukup akan mengarahkan proses diferensiasi sel darah ke jalur pembentukan monosit, neutrofil, dan leukosit lain dari kelompok myeloid (Kindt *et al.*, 2007).

Tabel 6.2 Sitokin pada Hematopoiesis

Sitokin	Sumber utama	Fungsi utama
SCF/ <i>c-kit</i> ligan	Sel stroma sumsum tulang	Sel punca, sel progenitor hidup/membelah
Flt-3 ligan	Fibroblas, sel endotel	Ekspansi awal sel progenitor, sel pre-B
Eritropoietin	Ginjal, hati	Produksi eritrosit
Trombopoietin	Hati, ginjal	Produksi platelet
IL-7	Fibroblas, sel stroma, sumsum tulang	Sel T hidup
IL-6	Sel T teraktivasi monosit, fibroblas, sel endotel	Stimulasi sel progenitor, produksi platelet, produksi imunoglobulin pada sel B
IL-5	Sel T helper teraktivasi (hanya respon sel TH2	Produksi <i>murine B-cell growth</i> oleh eosinofil

Sitokin	Sumber utama	Fungsi utama
IL-3	Sel T dan makrofag	Pertumbuhan sel punca dan progenitor myeloid, sel mast
GM-CSF	Sel T, makrofag, sel mast	Produksi makrofag dan granulosit, aktivasi dan maturasi sel dendritik
M-CSF	Makrofag, sel endotel, fibroblas	Produksi makrofag dan osteoklas
G-CSF	Makrofag, sel endotel, fibroblas	Produksi neutrofil

Ket: SCF : *Stem Cell Factor*, GM-CSF : *Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor*, M-CSF : *Monocyte Colony Stimulating Factor*, G-CSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor*; Sumber : (Kindt et al., 2007)

6.6.2 Sitokin dalam Imunitas Nonspesifik

Respons imun nonspesifik merupakan jenis respons pertama tubuh terhadap semua antigen yang masuk ke dalam tubuh tanpa mengenal secara spesifik. Sitokin dalam imunitas nonspesifik umumnya dihasilkan oleh makrofag yang berperan dalam stimulasi sel-sel efektor terhadap bakteri dan virus. Interaksi antigen dan makrofag akan menstimulasi sekresi sitokin oleh makrofag dimana sitokin tersebut akan mengaktivasi sel T_H . Sel T_H yang sudah aktif akan mensekresikan sejumlah sitokin yang menimbulkan interaksi kompleks dalam respons imun. Sitokin-sitokin yang berperan dalam imunitas nonspesifik dapat dilihat pada Tabel 6.3 (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

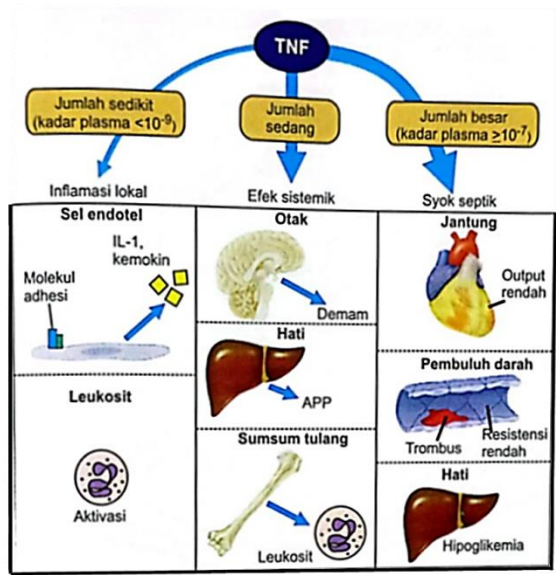
Tabel 6.3 Sitokin dalam Imunitas Nonspesifik

Sitokin	Sumber utama	Efek biologik
IL-1	Makrofag, endotel, beberapa sel epitel	Aktivasi inflamasi, koagulasi pada sel endotel Peningkatan <i>termotart</i> di hipotalamus Sintesis APP di hati
IL-6	Makrofag, sel endotel, sel T	Sintesis APP di hati Proliferasi sel B plasma
IL-10	Makrofag, Sel T terutama T _{H2}	Mencegah produksi IL-21 dan ekspresi kostimulator dan MHC-II di makrofag dan sel dendritik
IL-12	Makrofag, sel dendritik	Diferensiasi T _{H1} Sintesis IFN- γ dan meningkatkan aktivitas sitolitik pada sel NK dan sel T
IL-15	Makrofag, sel lain	Proliferasi sel NK Proliferasi sel T dan sel memori CD8 ⁺
IL-18	Makrofag	Sintesis IFN- γ oleh sel NK dan sel T
IFN- α ,	Makrofag	Antivirus pda semua sel berinti, meningkatkan ekspresi MHC-I
IFN- β	Fibroblas	Aktivasi sel NK
IFN- γ	T _{H1}	Aktivasi sel NK dan makrofag, induksi MHC II
Kemokin	Makrofag, sel endotel, sel T, fibroblas, trombosit	Kemotaksis, aktivasi, dan migrasi leukosit ke jaringan
TNF	Makrofag, sel T	Aktivasi inflamasi, koagulasi pada sel endotel Aktivasi neutrofil

Sitokin	Sumber utama	Efek biologik
		Peningkatan <i>thermostart</i> di hipotalamus Sintesis APP di hati Katabolisme (kaheksia) di otot dan sel adiposa Apoptosis pada beberapa sel

Ket: APP : *Acute Phase Protein*; Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014

TNF (Tumor Necrosis Factor) disebut juga TNF- α merupakan sitokin utama dalam inflamasi akut terhadap bakteri gram negatif dan infeksi mikroba lainnya. TNF disekresi oleh sel fagosit mononuclear, sel T yang teraktivasi antigen, sel NK dan sel mast. Dalam kadar yang berbeda TNF memiliki efek yang berbeda. TNF pada kadar rendah menyebabkan inflamasi akut, kadar sedang, menyebabkan inflamasi sistemik, dan kadar tinggi menyebabkan syok septik. Efek biologis TNF adalah pengumpulan neutrofil dan monosit pada tempat terjadinya infeksi, stimulasi sel endothelial mengekspresikan molekul adesi baru sehingga permukaan sel *sticky*, stimulasi sel endothelial dan makrofag dalam memproduksi kemokin yang akan menginduksi kemotaksis dan pengumpulan leukosit, di hipotalamus terjadi peningkatan *thermostart* (pirogen endogen), mencegah kontraksi miokard dan otot polos vaskular menyebabkan kardiak output rendah sehingga tekanan darah turun, trombosis intravaskular akibat hilangnya sifat antikoagulan normal endotel, sel lemak menimbulkan kaheksia, gangguan metabolisme yang menyebabkan peningkatan penggunaan gula oleh otot dan hati sehingga terjadi hipoglikemia (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.6 Efek Biologis TNF
(Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014)

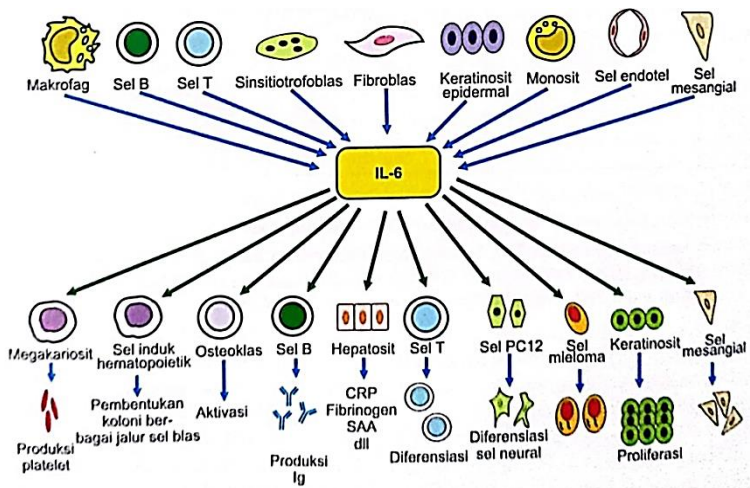
IL-1 sama dengan TNF berfungsi sebagai mediator inflamasi. IL-1 disekresikan oleh sel fagosit mononuklear yang diaktifkan (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

Tabel 6.4 Kerja IL-1

Sel target	Efek
Limfosit T	Proliferasi, diferensiasi, produksi limfokin, induksi IL-2R
Limfosit B	Proliferasi, diferensiasi, pelepasan dari sumsum tulang
Neutrofil	Kemotraktan
Magrofag Fibroblas Osteoblas Sel epitel	Proliferasi/ aktivasi
Osteoklas	Reabsorpsi tulang
Hepatosit	Sitesis APP
Hipotalamus	Demam oleh induksi prostaglandin
Otot	Proteolisis oleh induksi prostaglandin

Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014

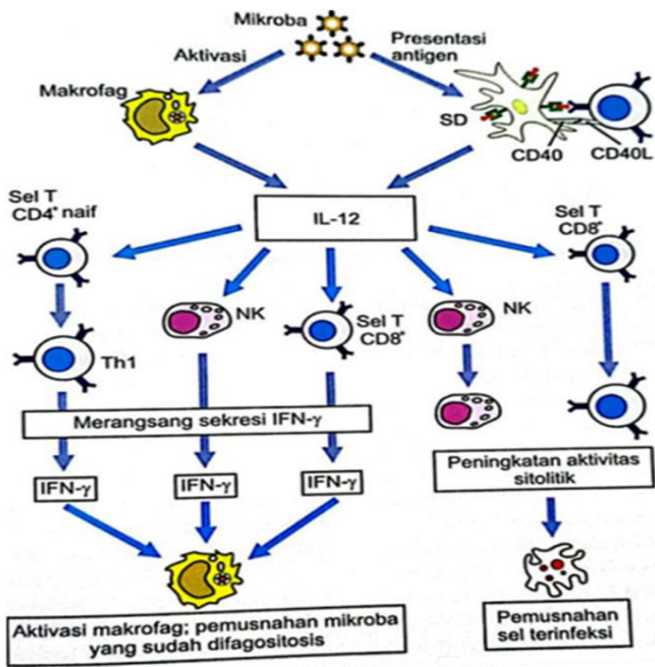
IL-6 disekresikan oleh sel fagosit mononuklear, sel endotel vaskular, fibroblas dan sel lain. Dalam imunitas nonspesifik, IL-6 menstimulasi hepatosit memproduksi APP dan bersama CSF menstimulasi progenitor di sumsum tulang memproduksi neutrofil. Dalam imunitas spesifik, IL-6 menstimulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel plasma yang memproduksi antibodi (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.7 Sumber dan Efek IL-6
(Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014)

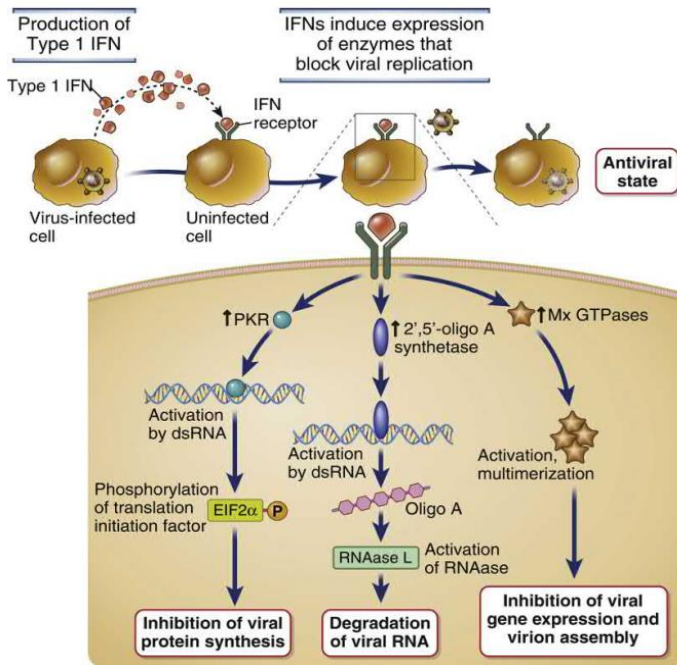
IL-10 disekresikan oleh makrofag aktif. Efek biologis IL-10 adalah menghambat aktivasi makrofag dan sel dendritik dalam kontrol respon imun nonspesifik dan selular (*feedback negatif*), menghambat produksi IL-12 oleh makrofag dan sel dendritik, menghambat ekspresi kostimulatori MHC-II pada makrofag dan sel dendritic (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

IL-12 disekresi oleh sel fagosit mononuklear dan sel dendritik yang aktif. Respon imun IL-12 terhadap mikroba dapat dilihat pada Gambar 6.8 (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.8 Efek Biologis IL-12
(Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014)

IFN (interferon) tipe I (IFN- α dan IFN- β) berperan pada imunitas nonspesifik saat terjadi infeksi virus. IFN tipe I disekresi oleh sel terinfeksi virus dan makrofag. Efek IFN tipe I adalah sebagai antiviral (induksi sel-sel sekitar sel yang terinfeksi virus menjadi resisten terhadap virus) dan meningkatkan imunitas selular terhadap mikroba intraselular. IFN tipe I memiliki efek biologis mencegah replikasi virus, meningkatkan ekspresi molekul MHC-I, menstimulasi perkembangan T_H1 , menghambat proliferasi beberapa sel seperti limfosit (Baratawidjaja & Rengganis, 2014).



Gambar 6.9 Efek Biologis IFN Tipe I
(Sumber : Abbas et al., 2021)

IL-15 disekresi oleh sel fagosit mononuklear dan sel lain yang terinfeksi virus, LPS dan sinyal lain yang menginduksi respon imunitas nonspesifik. IL-15 merupakan faktor pertumbuhan dan faktor kelangsungan hidup sel CD8⁺ (Baratawidjaja and Rengganis, 2014). IL-18 disekresi oleh makrofag sebagai respons terhadap LPS dan produk mikroba lain. IL-8 menstimulasi sel NK dan sel T untuk melepaskan IFN- γ (Baratawidjaja & Rengganis, 2014).

6.6.3 Sitokin pada Imunitas Spesifik

Sitokin pada imunitas spesifik berperan pada proliferasi dan diferensiasi sel limfosit dan aktivasi dan proliferasi sel efektor khusus.

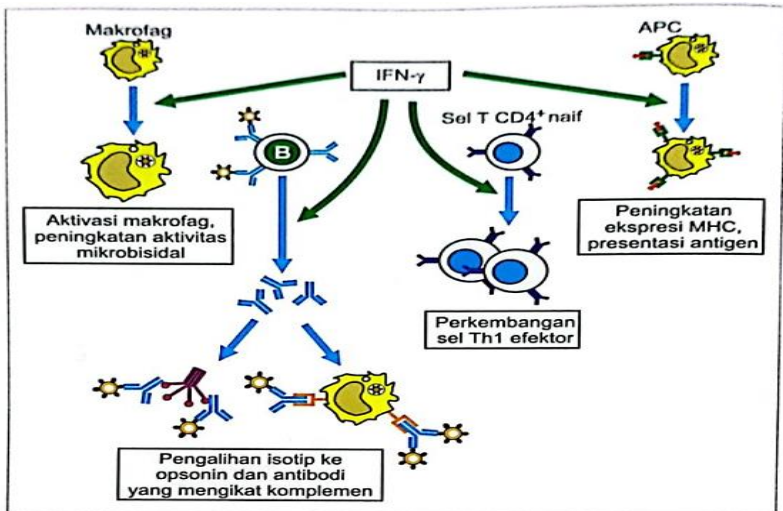
Tabel 6.5 Sitokin dalam Imunitas Spesifik

Sitokin	Sumber utama	Efek biologis
IL-2	Sel T	Proliferasi sel T, peningkatan sintesis sitokin dan apoptosis atas peran Fas oleh sel T Proliferasi, aktivasi sel NK Proliferasi sel B dan stimulasi sel B mensintesis antibodi (in vitro)
IL-4	T _{H2} , sel mast	Pengalihan ke isotip IgE di sel B Diferensiasi dan proliferasi sel T _{H2}
IL-5	T _{H2}	Aktivasi dan peningkatan produksi eosinofil Proliferasi sel B, stimulasi sel B memproduksi IgA
IFN-γ	T _{H1} , CD8 ⁺ , sel NK	Aktivasi makrofag Pengalihan ke isotip IgG di sel B dalam meningkatkan opsonisasi dan ikatan komplemen Diferensiasi sel T _{H1} Peningkatan ekspresi MHC I dan II, peningkatan proses dan presentasi antigen ke sel T
TGF-β	Sel T, makrofag, sel lain	Mencegah proliferasi sel T dan fungsi efektor Mencegah proliferasi sel B, stimulasi sel B memproduksi IgA
Limfotoksin (LT)	Sel T	Pengerahan dan aktivasi neutrophil
IL-13	Sel T _{H2}	Pengalihan ke isotip IgE di sel B Peningkatan produksi mucus di sel endotel

Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014

IL-2 merupakan sitokin yang menstimulasi proliferasi dan diferensiasi sel T, sel B dan NK. IL-2 sebagai regulator respon imun terhadap antigen sendiri dengan peningkatan apoptosis sel T (Baratawidjaja & Rengganis, 2014). IL-4 merupakan sitokin yang menstimulasi produksi IgE dan perkembangan dan ekspansi sel T_H2 dari sel $CD4^+$. IL-4 menstimulasi sel B meningkatkan produksi IgG dan IgE dan ekspresi MHC-II. IL-4 menghambat aktivasi makrofag yang terinduksi IFN- γ (Baratawidjaja & Rengganis, 2014). IL-5 merupakan sitokin utama dalam proliferasi dan diferensiasi eosinophil, aktivasi sel T, dan inflamasi oleh eosinofil. IL-5 disekresikan oleh subset sel T_H2 ($CD4^+$) dan sel mast yang aktif (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

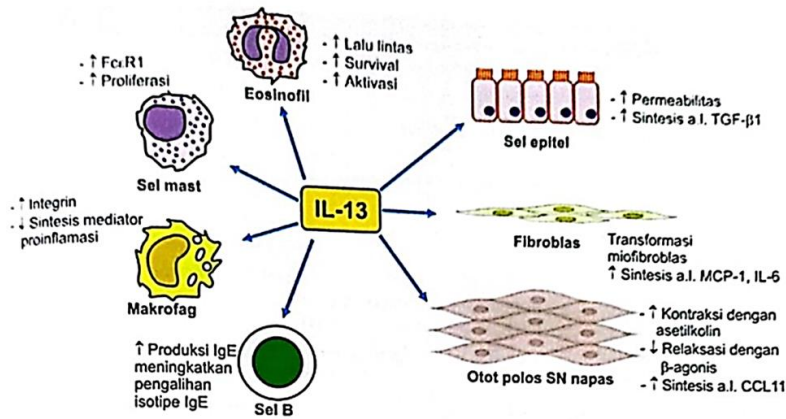
IFN- γ berperan baik pada imunitas nonspesifik maupun imunitas spesifik. IFN- γ merupakan sitokin yang mengaktifkan makrofag untuk fagositosis mikroba, menstimulasi presentasi antigen melalui ekspresi MHC I dan MHC II, meningkatkan diferensiasi sel $CD4^+$ naif ke subset sel T_H1 , pengalihan isotip ke opsonin dan antibodi yang mengikat komplemen (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.10 Efek Biologis IFN- γ
(Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014)

TGF- β merupakan inhibitor sitokin yang disekresikan oleh sel T, makrofag, dan sel lainnya. TGF- β memiliki kemampuan kerja antagonism yaitu menghambat proliferasi dan diferensiasi sel T, menghambat aktivasi makrofag, menghambat efek proinflamatori sitokin pada sel endotel dan sel polimorf nuklear. TGF- β merangsang produksi IgA dengan induksi dan pengalihan isotip di sel B (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).

IL-13 homolog dengan IL-4 yang dapat menginhibisi aktivasi dan sebagai antagonis IFN- γ . IL-13 menstimulasi produksi mukus oleh sel epitel paru yang menyebabkan asma. IL-16 disekresikan oleh sel T dan berperan sebagai kemotraktan spesifik eosinofil. IL-17 disekresikan oleh sel T memori yang aktif dengan efek menginduksi produksi sitokin proinflamasi lain seperti TNF, IL-1 dan kemokin. IL-25 memiliki struktur seperti IL-17 yang disekresi sel TH₂. IL-25 dapat menstimulasi produksi sitokin oleh sel TH₂ seperti IL-4, IL-5 dan IL-13 (Baratawidjaja and Rengganis, 2014).



Gambar 6.11 Peran IL-13 pada Asma
(Sumber : Baratawidjaja & Rengganis, 2014)

6.7 Penyakit yang Berhubungan dengan Sitokin

Kekeliruan pada regulasi yang mengatur ekspresi sitokin dan reseptor sitokin telah menyebabkan sejumlah penyakit. Kesalahan genetik pada sitokin, reseptornya, atau molekul yang

terlibat dalam transduksi sinyal sitokin menyebabkan defisiensi imunitas, Selain itu, kekeliruan tersebut menyebabkan ketidakmampuan untuk bertahan melawan spesies patogen tertentu. Misalnya, orang dengan kelainan genetic pada reseptor IFN- γ lebih rentan terhadap infeksi mikobakteri yang jarang terjadi pada populasi umum. Kondisi patologis lainnya dapat diakibatkan oleh ekspresi sitokin atau reseptor sitokin yang berlebih atau kurang (Owen *et al.*, 2013).

6.7.1 Syok Septik

Infeksi bakteri tetap menjadi penyebab utama syok septik tetapi sepsis dapat disebabkan oleh trauma, cedera, iskemia (penurunan suplai darah ke organ atau jaringan), dan kanker tertentu. Sepsis adalah penyebab kematian paling umum di unit perawatan intensif rumah sakit. Ciri umum sepsis, apa pun penyebab utamanya, adalah produksi sitokin proinflamasi dan pemicu demam yang berlebihan seperti TNF- α dan IL-1 β yang diproduksi sel dendritik dan makrofag. Ketidakseimbangan sitokin tersebut menyebabkan suhu tubuh tidak normal, perubahan laju pernapasan, dan jumlah sel darah putih yang tinggi, diikuti kebocoran kapiler, cedera jaringan, pembekuan darah yang meluas, dan kegagalan organ yang mematikan (Owen *et al.*, 2013).

6.7.2 Syok Toksik Bakteri Disebabkan oleh Induksi Superantigen Sekresi Sitokin Sel T

Berbagai mikroorganisme menghasilkan racun yang bertindak sebagai superantigen. Superantigen tertentu dapat mengaktifkan semua sel T. Superantigen bakteri telah terlibat sebagai agen penyebab beberapa penyakit, seperti syok toksik bakterial dan keracunan makanan seperti beberapa enterotoksin, racun pengelupas kulit, dan *toxic shock syndrome toxin* (TSST1) dari *Staphylococcus aureus*; eksotoksin pirogenik dari *Streptococcus pyrogenes*; dan supernatan *Mycoplasma arthritidis* (MAS). Banyaknya sel T

yang diaktifkan oleh superantigen ini mengakibatkan produksi sitokin yang berlebihan. TSST1, misalnya, telah terbukti menginduksi jumlah TNF- α dan IL-1 β yang sangat tinggi. Peningkatan konsentrasi sitokin ini dapat menyebabkan reaksi sistemik yang meliputi demam, pembekuan darah yang meluas, dan syok (Owen *et al.*, 2013).

6.7.3 Diabetes Tipe 2

Pada seminar publikasi di tahun 1993 dipaparkan terdapat hubungan antara inflamasi dan kondisi metabolisme dengan diabetes tipe 2 dan obesitas. Pada kondisi obesitas, sel adiposa mengalami peningkatan ekspresi TNF- α . TNF- α dapat menghambat autofosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan sebaliknya menginduksi fosforilasi residu serin pada reseptor insulin dan adaptor IRS-1. Fosforilasi serin menghambat fosforilasi berikutnya pada residu tirosin, sehingga jalur sinyal dari insulin ke dalam sel adiposa dihambat (resistensi insulin). Baru-baru ini, interleukin IL-6 juga terbukti menghambat transduksi sinyal insulin di hepatosit (sel hati) melalui mekanisme serupa. Penurunan efektivitas sinyal insulin dapat menimbulkan efek samping inflamasi (Owen *et al.*, 2013).

6.7.4 Sitokin pada Kanker Limfoid dan Mieloid

Kelainan pada produksi sitokin atau reseptornya berhubungan dengan beberapa jenis kanker. Contohnya, IL-6 memiliki konsentrasi tinggi pada myxoma jantung (tumor jinak jantung), sel myeloma dan plasmacytoma pada kanker serviks dan kandung kemih. IL-6 bekerja secara autokrin untuk merangsang proliferasi sel. Selain itu ditemukan juga ekspresi sIL-2R yang tinggi pada beberapa kanker sel darah. sIL-2R jika terekspresikan dalam konsentrasi tinggi dapat menghambat respon antitumor (Owen *et al.*, 2013).

6.8 Sitokin dalam Pengobatan

Dasar penelitian dan pengembangan sitokin dalam pengobatan penyakit dilihat dari sifat dan efek biologisnya. Dengan berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi dalam rekombinan DNA, sitokin dapat dihasilkan secara invitro dan dalam jumlah besar. Sitokin digunakan sebagai pengganti komponen sistem imun pada imunodefisiensi, merangsang sel sistem imun dalam respons terhadap tumor, infeksi bakteri atau virus yang berlebihan. Rekombinan antisitokin telah dikembangkan dan digunakan untuk mengontrol penyakit hipersensitivitas dan autoimun (Owen *et al.*, 2013). Pada Tabel 6.7 terangkum sitokin maupun antisitokin yang digunakan dalam pengobatan penyakit.

Tabel 6.7 Sitokin sebagai Terapi Pengobatan Penyakit

Sitokin	Penyakit
IFN- α	Hepatitis B & C
IFN- β	Multiple sklerosis
IFN- β	Penyakit granulomatosa kronik, <i>Crohn's disease</i> , <i>tuberculosis multidrug resistant</i>
TNF- α	Rhemtoid arthritis, sepsis, asma refraktori, psoriasis
G-CSF	Neutropenia idiopatik, neutropenia kongenital, <i>febrile neutropenia</i> , <i>leukemic neutropenia</i> , <i>aplastic neutropenia</i> , supresi sumsum tulang
GM-CSF	Supresi sumsum tulang, <i>Crohn's disease</i>
IL-2	Melanoma metastatic, karsinoma sel ginjal
IL-4	Asma
IL-5	Asma
IL-6	Penyakit reumatik
IL-10	<i>Crohn's disease</i> , kolitis ulseratif, psoriasis, rhemtoid arthritis
IL-11	<i>Crohn's disease</i> , kolitis ulseratif, psoriasis, rhemtoid arthritis
IL-13	Asma

Sitokin	Penyakit
Eritropoietin	Anemia, kelainan susmsum tulang
HERS2- <i>Spesific Monoclonal Antibody</i>	Adenokarsinoma lambung, kanker payudara

Sumber : Ray, 2016

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2021) *Cellular and Molecular Immunology*. 10th edn. Philadelphia: Elsevier.
- Baratawidjaja, K.G. and Rengganis, I. (2014) *Imunologi Dasar*. 11th edn. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Dinareello, C.A. (2007) 'Historical insights into cytokines', *European Journal of Immunology*. Available at: <https://doi.org/10.1002/eji.200737772>.
- Hegazi, A.G. and Rahman, E.H.A. (2015) 'Innovative Immunology', in W.A. Khan (ed.) *Innovative Immunology*. Austin Publishing Group, pp. 1–38.
- Kindt, T.J. *et al.* (2007) *Kuby Immunology*. 6th edn. New York: W.H. Freeman.
- Liu, C. *et al.* (2021) 'Cytokines: From Clinical Significance to Quantification', *Advanced Science*. John Wiley and Sons Inc. Available at: <https://doi.org/10.1002/advs.202004433>.
- Owen, J.A. *et al.* (2013) *Kuby Immunology*. 7th edn. New York: W.H. Freeman.
- Ray, A. (2016) 'Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview', *MOJ Immunology*, 4(2). Available at: <https://doi.org/10.15406/moji.2016.04.00121>.

BAB 7

HIPERSENSITIVITAS

Oleh Rury Trisa Utami

7.1 Hipersensitivitas Tipe 1

Gell dan Coombs mengklasifikasikan reaksi hipersensitivitas menjadi empat jenis yang berbeda, yaitu tipe I, tipe II, tipe III, dan tipe IV, berdasarkan mekanisme yang mendasari dari respons imunologis. Selain itu, klasifikasi yang lebih baru dikenal sebagai tipe V atau hipersensitivitas stimulasi telah diperkenalkan. Reaksi hipersensitivitas tipe I, II, III, dan IV dimanifestasikan sebagai hasil dari interaksi antara antigen dan reseptor permukaan limfosit, yang mencakup respon seluler dan mekanisme kekebalan lainnya. Reaksi langsung, yaitu reaksi tipe I, tipe II, tipe III, dan tipe IV, diklasifikasikan berdasarkan durasi waktu yang dibutuhkan untuk reaksi untuk terjadi. Perlu dicatat bahwa reaksi ini menunjukkan tingkat yang bervariasi, dengan respons tipe I terjadi dalam hitungan detik atau menit, sementara reaksi tipe II dan tipe III dapat memakan waktu berjam-jam. Sebaliknya, reaksi hipersensitivitas tipe IV umumnya disebut sebagai reaksi hypersensitivity tipe tertunda karena awal mereka yang berkepanjangan, biasanya melebihi durasi 12 jam. Namun, secara praktis, proses yang mendasari reaksi hipersensitif tidak selalu terisolasi atau berbeda satu sama lain; sebaliknya, mereka sering melibatkan banyak jalur respons kekebalan. Gejala-gejala ini biasanya muncul pada orang-orang yang memiliki riwayat keluarga yang menunjukkan gejala serupa, khususnya menunjukkan reaksi alergi akut pada paparan antigen lingkungan.

7.1.1 Peran IgE dan Mediator Lain

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

Apabila IgE yang berikatan dengan reseptornya pada mastosit atau basofil, mengalami pemaparan ulang pada alergen spesifik yang dikenalnya, maka alergen akan diikat oleh IgE sedemikian rupa sehingga alergen tersebut membentuk jembatan antara 2 molekul IgE pada permukaan sel (crosslinking). Crosslinking hanya terjadi dengan antigen yang bivalen atau multivalen tetapi tidak terjadi dengan antigen yang univalen. Crosslinking yang sama dapat terjadi bila fragmen Fc-IgE bereaksi dengan anti IgE, atau bila reseptor Fc dihubungkan satu dengan lain oleh anti reseptor Fc. Crosslinking merupakan mekanisme awal atau sinyal untuk degranulasi sel mast atau basophil. Segera setelah ada sinyal pada membran sel, terjadi serangkaian reaksi biokimia intrasellar secara berurutan menyerupai kaskade, dimulai dengan aktivitas enzim metiltransferase dan serine esterase, diikuti dengan perombakan fosfatidilinositol

menjadi inositol triphosphat (IP₃), pembentukan diasilgliserol dan peningkatan ion Ca⁺⁺ intrasitoplasmik. Reaksi-reaksi biokimia ini menyebabkan terbentuknya zat-zat yang memudahkan fusi membran granula sehingga terjadi degranulasi. Degranulasi mengakibatkan pelepasan mediator-mediator yang sebelumnya telah ada di dalam sel misalnya histamin, heparin, faktor kemotaktik eosinofil (neutrophil chemotactic factor/NCF), platelet activating factor (PAF). maupun pembentukan berbagai mediator baru. Di antara mediator baru yang dibentuk adalah slow reacting sub stances of anaphylaxis yang terdiri atas substansi-substansi dengan potensi spasmogenik dan vasodilatasi yang kuat yaitu leukotrien LTB₄, LTC₄ dan LTD₄, di samping beberapa jenis prostaglandin dan tromboksan. Mediator tersebut mempunyai dampak langsung pada jaringan, misalnya histamin menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas vaskular, penyempitan bronkus, edema pada mukosa dan hipersekresi. Jenis mediator baru yang dibentuk bermacam-macam tergantung populasi mastosit yang membentuknya, sehingga manifestasi kliniknya juga berbeda-beda.

7.1.2 Peran Mastosit dalam Reaksi Alergi

Diketahui bahwa populasi mastosit merupakan populasi yang heterogen dan distribusinya dalam berbagai jaringan juga berbeda. Sel mastosit terdapat sekitar pembuluh darah dan dalam sebagian besar jaringan tubuh. Pada manusia sebagian besar mastosit terdapat dalam mukosa sepanjang saluran cerna dan pernafasan disebut mucosal mast cell (MMC) dan di jaringan lain seperti kulit disebut connective tissue mast cell (CTMC). Struktur dan fungsi mastosit antara spesies yang satu dengan spesies yang lain, maupun mastosit yang berasal dari lokasi berbeda. Mastosit dalam dinding saluran cerna mempunyai jumlah dan ukuran granula yang lebih besar dibanding mastosit yang terdapat pada kulit. Sel MMC dan CTMC berasal dari

sel induk yang sama, yang pada akhir perkembangannya menunjukkan perbedaan dalam fenotip, bergantung pada lingkungan lokal. Granula mastosit mengandung beberapa jenis protease; dua diantaranya adalah trypase dan chymase. Protease ini mempunyai makna klinik cukup penting karena tryptase terbukti dapat menyebabkan respons berlebihan pada bronkhus edan chymase dapat merangsang peningkatan sekresi mukus oleh bronkus; keduanya merupakan ciri asma. Kedua jenis protease juga dapat merombak peptida intestinal vasoaktif yang merupakan mediator relaksasi bronkus.

➤ Faktor-faktor yang berpengaruh pada alergi

Di samping faktor genetik, ada beberapa faktor lain yang dapat berpengaruh pada alergi. Salah satu di antaranya adalah defisiensi sel T, terutama sel T-supresor. Pada penderita eksim atopik biasanya dijumpai defisiensi sel T CD3+CD8+. Respons sel T terhadap mitogen juga berkurang pada penderita atopik (Abbas, 2012).

7.2 Hipersensitivitas Tipe II

Hipersensitivitas tipe II disebut Antibody-mediated cytotoxic reaction (IgG or IgM antibodies). Penggolongan reaksi hipersensitivitas semula didasarkan atas perbedaan mekanisme kerusakan jaringan yang diakibatkannya. Baik reaksi tipe II maupun reaksi tipe III melibatkan IgG dan IgM. Perbedaannya adalah bahwa pada reaksi tipe II antibodi ditujukan kepada antigen yang terdapat pada permukaan sel atau jaringan tertentu, sedangkan pada reaksi tipe III antibodi ditujukan kepada antigen yang terlarut dalam serum. Jadi pada reaksi tipe II, antibodi yang terdapat dalam serum bereaksi dengan antigen yang berada pada permukaan suatu sel atau yang merupakan komponen membran sel. Seringkali suatu substansi berupa mikroba dan molekul-molekul kecil lain atau haptens, melekat pada permukaan sel dan bersifat sebagai antigen. Kompleks antigen-antibodi pada permukaan sel sasaran akan dihancurkan oleh sel efektor, misalnya oleh makrofag maupun oleh neutrofil dan

monosit, atau limfosit T-sitotoksik dan sel NK sehingga mungkin dapat menyebabkan kerusakan sel itu sendiri. Pada keadaan ini sulit membedakan antara reaksi imun yang normal dengan reaksi hipersensitivitas.

➤ **Mekanisme kerusakan jaringan**

Proses sitolisis dapat terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu:

- a. Proses sitolisis oleh sel efektor. Pada proses sitolisis ini perlu ada kontak antara sel efektor dengan sel sasaran. Kontak ini terjadi melalui molekul imunoglobulin yang terikat oleh antigen pada permukaan sel sasaran, yang kemudian berinteraksi dengan reseptor Fc yang terdapat pada permukaan sel efektor, misalnya makrofag, neutrofil, eosinofil dan sel NK. Dengan demikian fragmen Fc merupakan jembatan antara sel efektor dengan sel sasaran (*opsonic adherence*).
- b. Proses sitolisis oleh komplemen. Proses sitolisis oleh komplemen terjadi karena C₁q merupakan reseptor Fc yang larut dan pengikatannya pada kompleks antigen-antibodi yang terdapat pada permukaan sel merangsang aktivasi C₃. Selanjutnya terjadi aktivasi komplemen melalui jalur klasik, yaitu aktivasi C₅b-9 diikuti lisis sel sasaran secara langsung.
- c. Proses sitolisis oleh sel efektor dengan bantuan komplemen (*immune adherence*). Sel sasaran yang dilapisi komplemen dapat dirusak oleh sel efektor karena sel efektor memiliki reseptor untuk C₃b dan C₃d. Pengikatan C₃b dan C₃d melalui reseptor C₃ pada permukaan sel efektor meningkatkan proses sitolisis oleh sel efektor (Aryal S. 2021)

7.3 Hipersensitivitas Tipe III

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

Faktor-faktor yang menyebabkan pembentukan kompleks imun dalam jumlah besar adalah: Akibat kombinasi infeksi kronis ringan dengan respons antibodi yang lemah, sehingga menimbulkan pembentukan kompleks imun kronis yang dapat mengendap di berbagai jaringan.;komplikasi dari penyakit autoimun dengan pembentukan auto antibodi secara terus menerus yang berikatan dengan jaringan self ; kompleksimun terbentuk pada permukaan tubuh, misalnya dalam paru-paru, akibat terhirupnya antigen secara berulang kali. Reaksi hipersensitivitas tipe III terjadi ketika kompleks imun mengaktifkan komponen C3a dan C5a dari sistem komplemen yang menyebabkan degranulasi sel mast sehingga melepaskan histamin yang meningkatkan permeabilitas pembuluh kapiler darah. Halini menyebabkan deposit atau pengendapan kompleks imun pada dinding pembuluh darah. C5a, C3a dan C5b67 bertindak sebagai faktor kemotik untuk menarik neutrofil ke pengendapan kompleks imun. Seperti pada mekanisme hipersensitivitas tipe II, neutrofil tidak mampu memfagositosis karena kompleks imun disimpan pada membran basal, sehingga neutrofil melepaskan enzim lisozim untuk menghancurkan kompleks imun. Enzim lisozim menyebabkan kerusakan jaringan disekitar deposit kompleks imun (Hikmah, 2009).

➤ **Faktor-faktor yang berpengaruh terbentuknya kompleks imun**

a. Ukuran kompleks imun

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

b. Kelas imunoglobulin

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

c. Aktivasi komplemen

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

apabila ia mengendap atau terperangkap dalam jaringan (Baratawidhaya, 2006)

d. Permeabilitas pembuluh darah

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

e. Proses hemodinamik

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

f. Afinitas antigen pada jaringan

Terdapat beberapa jenis kompleks imun yang memilih mengendap di tempat-tempat tertentu, misalnya pada SLE sasaran pengendapan kompleks imun adalah ginjal. Pada artritis reumatoid kompleks imun lebih suka mengendap dalam sendi dan walaupun selalu ada kompleks imun dalam sirkulasi, ia tidak mengendap di ginjal. Hal ini ditentukan oleh afinitas antigen terhadap organ tertentu.

7.4. Hipersensitivitas Tipe IV

Hipersensitivitas tipe IV atau *Cell-mediated, delayed hypersensitivity reaction* berbeda dengan reaksi hipersensitivitas tipe I, II dan III, karena reaksi ini tidak melibatkan antibodi tetapi melibatkan sel-sel limfosit. Pada percobaan binatang, hipersensitivitas jenis ini tidak dapat dipindahkan dari binatang yang satu kepada binatang yang lain dengan memindahkan serum, tetapi pemindahan hipersensitivitas dapat terjadi dengan memindahkan limfosit T. Limfosit adalah sel yang imunospesifik dan pada permukaannya mempunyai berbagai reseptor antigen, baik untuk antigen jaringan maupun untuk molekul-molekul kecil yang melekat pada membran sel dan kemudian bersifat sebagai antigen. Reaksi tipe IV yang juga disebut reaksi tipe lambat pada umumnya timbul lebih dari 12 jam setelah pemaparan pada antigen. Dikenal 4 jenis reaksi hipersensitivitas tipe lambat yaitu reaksi Jones-Mote, reaksi kontak, reaksi tuberkulin dan reaksi granuloma. Keempat jenis reaksi seringkali timbul secara berurutan atau tumpang tindih, sehingga seringkali reaksi yang terjadi tidak khas untuk jenis tertentu (Darwin, 2021).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 2012. Cellular and molecular immunology. Philadelphia : Elsevier Saunder.
- Aryal S. 2021. Autoimmunity: From Bench to Bedside.
- Baratawidhaya KG. 2006. Reaksi Hipersensitivitas. Dalam: Imunologi Dasar. Edisi ke-7. Jakarta. Balai penerbit FKUI pp. 157-161
- Darwin E, Elvira D, Elfi EF. 2021. Imunology dan Infeksi. Padang. *Andalas University Press*.
- Hikmah, Dewanti, 2009. Seputar Reaksi Hipersensitivitas (Alergi). Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas, Jember.

BAB 8

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA)

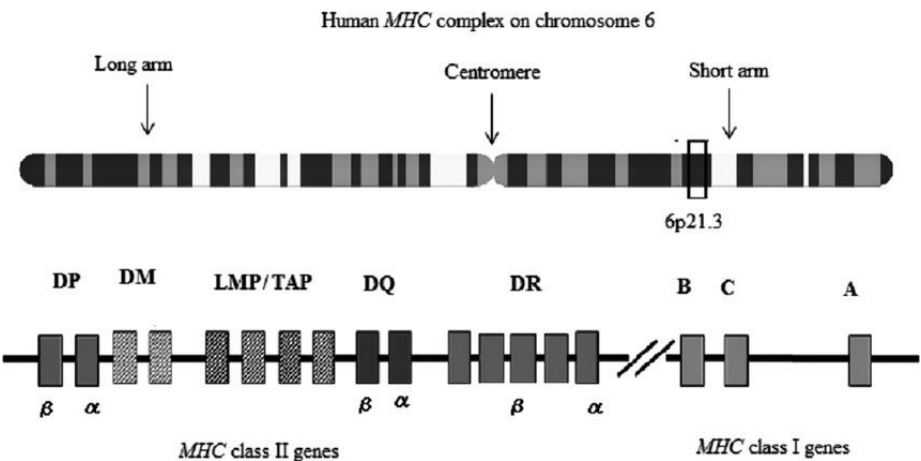
Oleh Indah Fitriani

8.1 Pengertian

Antigen leukosit manusia (HLA) terletak dalam kompleks histokompatibilitas utama (MHC) dan berperan dalam menghasilkan protein yang membedakan antara individu dengan individu lainnya. Gen ini membantu dalam membedakan antara diri sendiri dan yang bukan diri. Peran penting mereka adalah dalam penyakit dan pertahanan kekebalan tubuh. Sistem kekebalan tubuh sangat terbantu oleh mereka, namun juga tidak bisa diabaikan kemungkinan efek merugikan yang mereka timbulkan. Ada beberapa efek yang dipengaruhi oleh sistem imun, yaitu interaksi dengan komplemen, aktivitas sitotoksik dari sel T, dan imunitas humoral seluler. Selain itu, peran mereka dalam autoimunitas terus menjadi fokus penelitian untuk mengeksplorasi efek dan interaksi yang lebih mendalam (Carey, 2019).

Kompleks histokompatibilitas utama (MHC) merupakan sebuah kompleks gen yang luas yang ada pada semua vertebrata berahang dan memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh. Gen MHC kelas I dan kelas II mengkodekan molekul penyaji antigen. Molekul ini terdiri dari glikoprotein permukaan sel yang memiliki kemampuan mengikat peptida baik dari dalam sel (intraseluler) maupun dari luar sel (ekstraseluler) [1]. Lokasi

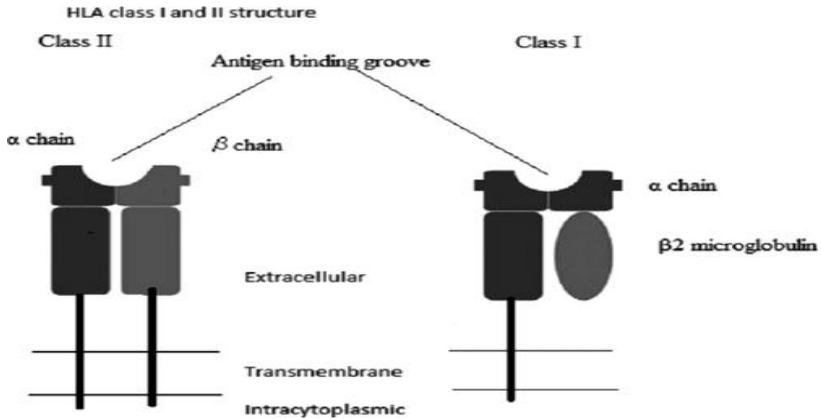
MHC manusia dapat ditemukan pada kromosom 6 dan memiliki lebih dari 200 gen. Anggota keluarga glikoprotein MHC pada manusia, yang juga dikenal sebagai Antigen Leukosit Manusia (HLA), memiliki keahlian khusus dalam menyajikan peptida pendek kepada sel T. Melalui perannya yang penting, HLA berperan dalam sistem kekebalan tubuh untuk melindungi tubuh dari serangan pathogen (Mossad, 2015)



Gambar 8.1 Komplek MHC Manusia (Mossad, 2015)

8.2 Pembagian HLA

Terdapat tiga jenis utama antigen leukosit pada manusia. Ada tiga kelas Antigen HLA yang perlu diketahui. Kelas I terdiri dari molekul HLA-A, B, dan C. Kelas II terdiri dari lokus HLA-DR, -DQ, dan -DP yang dapat ditemukan pada sel penyaji antigen. Terakhir, kelas III berisi gen protein yang bertanggung jawab atas fungsi imun (Carey, 2019).



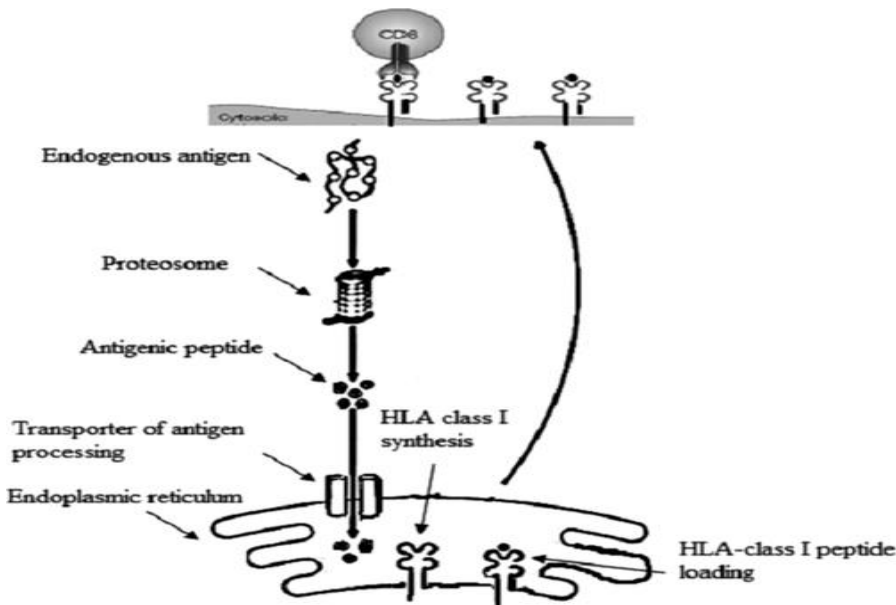
Gambar 8.2 Struktur Molekul Antigen Leukosit Manusia (HLA) kelas I dan II (Mossad, 2015)

1. Antigen HLA kelas I

Antigen glikopeptida yang terdapat di permukaan sel dari HLA-A, HLA-B, dan HLA-C disebut sebagai antigen HLA Kelas I. Banyak hal tersebut diekspresikan di permukaan sel-sel tubuh yang memiliki inti. Adanya antigen Bennett-Goodspeed (Bg) telah ditetapkan hanya dalam jumlah sisa yang tersisa pada warna merah tua sel. Berdasarkan hasil penelitian, terbukti bahwa HLA-B adalah lokus HLA Kelas I yang paling signifikan karena memiliki variasi polimorfik yang paling banyak. Selanjutnya, HLA-A dan HLA-C juga memiliki tingkat signifikansi yang signifikan dalam kelas yang sama. Antigen kelas I memiliki berat molekul sebesar 57.000 dalton dan terbentuk oleh dua rantai. Rantai pertama adalah rantai berat glikoprotein yang memiliki berat molekul 45.000 dalton dan dikodekan oleh gen yang terletak pada lengan pendek kromosom 6. Rantai kedua adalah rantai cahaya dan molekul $\beta 2$ -mikroglobulin yang memiliki berat molekul sebesar 12.000 dalton dan dikodekan oleh gen pada kromosom 15. $\beta 2$ -mikroglobulin tidak melekat pada membran sel. Sebaliknya, ia berhubungan dengan rantai berat, tetapi tidak terikat secara kovalen pada rantai berat tersebut. Terdapat tiga domain yang dikenal sebagai α , $\alpha 1$, dan $\alpha 2$, yang mengandung wilayah polimorfik yang bertanggung jawab atas spesifisitas antigen HLA. Dalam kelas I kristalografi sinar-X gambar tiga dimensi penuh, terlihat bahwa molekul

tersebut memiliki celah pada permukaan luar yang dapat menampung peptida. Antigen Kelas I memiliki peran penting dalam mengidentifikasi sel yang mengalami perubahan, seperti infeksi virus. Karena itulah, antigen ini harus ada di semua sel (Deshpande, 2017).

Sebagian besar polimorfisme nukleotida terjadi pada ekson 2 gen HLA kelas II dan pada ekson 2 dan 3 gen HLA kelas I. Sel memiliki dua jalur pemrosesan antigen yang berbeda yang fungsinya untuk mempresentasikan peptida kepada sel T. Molekul HLA kelas I diangkut ke dalam retikulum endoplasma (ER) bersama dengan peptida yang berasal dari degradasi protein sitosol oleh proteasom. Kemudian, kompleks HLA kelas I/peptida ini diekspresikan di permukaan sel dan dipresentasikan kepada sel T CD8+ (Mossad, 2015).

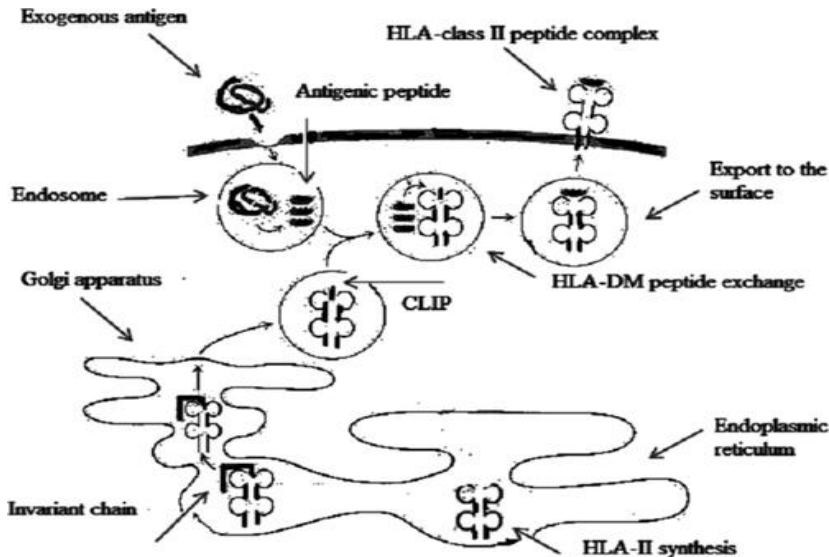


Gambar 8.3 Jalur Pemrosesan dan Presentase Antigen Leukosit Manusia (HLA) kelas I (Mossad, 2015)

2. Antigen HLA kelas II

Antigen HLA Kelas II dikenal sebagai antigen glikopeptida permukaan sel HLA-DR, HLA-DQ, dan HLA-DP. Berat molekul mereka sekitar 63.000 dalton, terdiri dari dua struktur glikoprotein yang serupa yaitu Rantai α - dan β , dan keduanya adalah transmembran. Setiap rantai memiliki dua domain asam amino, di mana domain terluar mengandung wilayah variabel alel Kelas II. Pada sel imunokompeten, terdapat distribusi yang terbatas dari Kelas II antigen pada jaringan. Jenis-jenis sel yang terlibat dalam distribusi ini meliputi limfosit B, makrofag, serta sel endotel. Distribusi dari Kelas II antigen ini juga berperan dalam mengaktifkan limfosit T. Setelah antigen Kelas II memicu respon imun, mereka menyebabkan aktivasi sel imunologis hanya di sebagian jaringan. Pada molekul Kelas I dan Kelas II, alur pengikatan peptida memiliki peran yang sangat krusial dalam fungsi molekul HLA (Deshpande, 2017).

Molekul HLA kelas II keluar dari RE berhubungan dengan rantai invariant (Ii) yang menempati alur pengikatan peptidanya. Pada jalur endositik, proteolisis menghasilkan degradasi rantai invariant, meninggalkan sisa peptida rantai invariant terkait kelas II (CLIP) dalam alur pengikatan. Dalam proses yang dikatalisis oleh HLA-DM (pada manusia), CLIP digantikan oleh peptida yang diturunkan melalui proteolisis dari protein yang menetap atau diinternalisasi ke dalam jalur endositik. Setelah ekspresi permukaan, ini disajikan ke sel T CD4+. Oleh karena itu, HLA kelas I umumnya berfungsi sebagai pelapor infeksi intraseluler, sedangkan HLA kelas II mendeteksi antigen yang ada di lingkungan ekstraseluler (Mossad, 2015).



Gambar 8.4 Jalur Pemrosesan dan Presentasi Antigen Leukosit Manusia (HLA) kelas II (Mossad, 2015)

8.3 Masalah pada HLA

Pasien yang sedang menjalani prosedur seperti transplantasi sel induk mungkin menghadapi masalah dengan sensitivitas antigen HLA. Antigen HLA memiliki peranan yang penting dalam penolakan yang terjadi pada transplantasi. Penolakan ini terbagi menjadi dua kategori berikut:

1. **Penolakan yang dimediasi sel T**
Ketika terjadi penolakan yang diperantarai oleh sel T, sel T akan menjadi aktif karena adanya interaksi antara reseptor sel T dan kombinasi peptida HLA dari donor (Nordquist, 2019).
2. **Penolakan yang dimediasi antibodi**
Ketika terjadi penolakan dengan melibatkan antibodi, sel T-helper juga terangsang dan menyebabkan terjadinya respons inflamasi bersamaan. Hal ini mengakibatkan pengenalan molekul HLA yang asing.

Karena terdapat kemungkinan kedua jenis penolakan tersebut dapat terjadi, laboratorium melakukan pengukuran antibodi HLA yang ada dalam peredaran untuk memperoleh informasi mengenai risiko penolakan. Tipe HLA juga dapat meningkatkan risiko terkena penyakit-penyakit tertentu. Sebagai contoh, penyakit miastenia gravis yang terjadi sejak awal dikaitkan dengan adanya faktor genetik unik HLA-B8 yang menjadi penyebab munculnya kondisi ini. Walau penyebabnya tidak diketahui, terbukti bahwa multiple sclerosis memiliki hubungan yang signifikan dengan antigen HLA-DR2. Di samping itu, telah terbukti bahwa rheumatoid arthritis (RA) menyebabkan interaksi biologis yang rumit dalam tubuh. Ada beberapa interaksi yang termasuk dalam perkembangan RA yaitu HLA-DR4, glikopeptida dari kolagen tipe II, dan reseptor sel T (Nordquist, 2019).

8.4 Fungsi HLA

Banyak variasi dalam Antigen HLA, terutama di lokus A, B, dan C. Lebih dari 300 alel kelas I telah diidentifikasi oleh para peneliti yang menunjukkan keragaman ini, terutama di domain ekstraseluler. Dekat alur pengikatan peptida, terletak bagian yang paling berbeda dari antigen HLA. Perubahan variabilitas ini mempengaruhi cara interaksi dengan reseptor sel T dan spesifisitas ikatan peptida. Hal ini juga memengaruhi fungsi antigen HLA, yang pada gilirannya berdampak pada respons imun dan kekebalan terhadap penyakit. Selain variabilitas dan fungsinya sebagai reseptor peptida, mereka bekerja di lokasi berbeda dengan mikroglobulin beta-2, reseptor sel T alfa-beta, dan molekul penghambat. Berbagai alel dalam setiap kelas antigen HLA memungkinkan adanya fungsi tambahan ini (Nordquist, 2019).

8.5 Patofisiologi HLA

Banyak sekali yang tidak diketahui secara menyeluruh tentang patofisiologi spesifik HLA yang berhubungan dengan suatu penyakit. Namun, peran antigen HLA dalam autoimunitas adalah penting. Contohnya, pada diabetes melitus tipe I, terdapat peningkatan haplotipe DR3-DQ2 dibandingkan dengan populasi umum. Haplotipe yang sama juga terhubung dengan tiroiditis autoimun pada remaja. Haplotipe lain memiliki kemampuan untuk melindungi tubuh dari penyakit, seperti contohnya adalah DRB1 14:01 yang dapat memberikan efek perlindungan terhadap diabetes tipe I (Nordquist, 2019).

8.6 Beberapa Penyakit yang Berhubungan dengan HLA

1. Penyakit graft versus host

Peran utama yang signifikan dari antigen HLA adalah dalam penolakan transplantasi. Ketika cangkokan dilakukan, ada kemungkinan terjadi hal sebaliknya jika sel-sel kekebalan juga ditransplantasikan bersama dengan cangkokan ke penerima. Agar fenomena ini bisa diatasi, transplantasi sel progenitor hematopoietik, seperti sumsum tulang dan sel induk, perlu dilakukan. Penyakit graft versus host (GVHD) terjadi saat antibodi yang berasal dari donor merespons antigen HLA kelas II yang ada. Sebuah penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Universitas Henri-Mondor di Perancis menemukan adanya hubungan antara keberadaan antibodi pada donor terhadap antigen HLA yang diterima oleh penerima dengan terjadinya GVHD (Nordquist, 2019).

Penelitian di Inggris dari tahun 1996 hingga 2003 menemukan bahwa pasien yang memiliki ketidakcocokan HLA kelas I memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami GVHD kronis setelah menjalani transplantasi sel induk. Selain itu, terdapat peningkatan angka kematian setelah satu tahun bagi pasangan yang mengalami ketidakcocokan. Sejumlah ketidakcocokan HLA mengindikasikan adanya tingkat GVHD yang lebih tinggi (Nordquist, 2019).

Ketika produk darah disuntikkan, antigen HLA bisa dicocokkan. Dalam penelitian, telah terbukti bahwa hasil transfusi menjadi lebih baik ketika bank darah menggunakan genotipe HLA dari donor darah. Diskusi telah dilakukan tentang kemungkinan pembuatan database yang mendaftarkan donor-donor dengan genotipe tertentu. Tujuan pembuatan database ini adalah untuk mempermudah pencarian darah bagi pasien yang memiliki antibodi HLA langka. Dengan adanya database ini, risiko hasil buruk dari transfusi darah akan berkurang karena pasien akan mendapatkan donor yang cocok dengan genotipe mereka (Nordquist, 2019).

Sesuai yang telah dibahas sebelumnya, penelitian telah berhasil mengidentifikasi antigen HLA spesifik yang berhubungan dengan perkembangan penyakit. Ini memungkinkan pengembangan terapi khusus untuk mengatasi penyakit (Nordquist, 2019).

2. Multiple Sclerosis

Terdapat hubungan antara HLA-DR2 dan multiple sclerosis. Dikarenakan adanya hubungan yang erat antara penyakit dan antigen, maka dilakukan penelitian yang memfokuskan pada imunoterapi untuk menargetkan antigen DR2 dalam upaya pengobatan penyakit tersebut. Dalam suatu penelitian, molekul PV-267 sedang diteliti guna mengungkap potensinya sebagai terapi. Penemuan terapi lebih lanjut menjadi potensi yang menarik ketika para peneliti menggunakan PV-267 yang diambil dari pasien dengan multiple sclerosis (Nordquist, 2019).

3. Arthritis reumatoid

Adanya hubungan yang erat antara Arthritis Reumatoid dan DR4 telah terbukti. Hal ini mungkin menunjukkan adanya kerentanan terhadap penyakit. Apabila DR4 terhubung dengan peptida kelas II yang relevan, situasi ini mungkin menunjukkan adanya peningkatan risiko terkena arthritis reumatoid. Dengan adanya pengikatan DR4, peptida tersitruilasi mengalami perubahan tampilan yang kemudian mendukung perkembangan penyakit (Nordquist, 2019).

4. Penyakit Graves

Penyakit Graves terkait dengan HLA-DR3. Perkembangan penyakit dipengaruhi oleh dua faktor, yaitu lingkungan dan haplotipe HLA. Dalam konteks klinis yang penting, pengetikan HLA dapat memberikan bantuan dalam memprediksi hasil akhir penyakit Graves sebelum dan sesudah pengobatan medis dengan menggunakan antitiroid. Pengetikan bisa dimanfaatkan untuk mengaitkan perubahan nilai alel selama terapi, baik naik maupun turun (Nordquist, 2019).

5. Penyakit Behcet

Penyakit Behçet dapat terkait dengan HLA-B51, yang memiliki pengaruh terhadap gejala klinis yang muncul dalam jenis penyakit ini. Ditemukan bahwa pasien dengan haplotipe HLA-B51 cenderung mengalami gejala penyakit sejak awal kehidupan mereka, yakni di bawah usia 40 tahun. Tambahan pula, gejala neurologis dan gastrointestinal sering kali muncul lebih sering pada pasien yang tidak memiliki haplotipe HLA-B51 dibandingkan dengan mereka yang memiliki penyakit ini (Nordquist, 2019).

8.6 HLA dan Respon Imun

Molekul HLA memiliki peran utama dalam merangsang dan mengatur respons imun. Sel T mengenali antigen asing melalui pengenalan molekul HLA. Sel dalam sistem kekebalan tubuh merespon dengan memproses dan menyajikan antigen asing di permukaannya. Misalnya, makrofag menjadi tempat penyajian antigen tersebut. Molekul HLA memiliki suatu komponen yang disebut celah pengikat antigen (atau peptida), tempat antigen dimasukkan. Dalam interaksi Sel T dengan antigen asing/kompleks HLA, Sel T akan teraktivasi pada tingkat 17. Reaksi TCR biasanya terjadi ketika peptida dari bahan asing terikat pada HLA, di mana TCR merespons antigen asing tersebut. Asing peptida mengisi alur HLA, sedangkan TCR terletak di atas keduanya dengan orientasi diagonal sekitar 18°. Dalam hal ini, terjadi suatu interaksi dimana loop terakhir dari rantai beta TCR- α dan TCR- β dapat berhubungan dengan HLA dan peptida asing. Interaksi ini terjadi melalui daerah penentu Komplementaritas (CDR1 dan CDR2) yang dihasilkan dari DNA garis

kuman untuk $V\alpha$ dan $V\beta$. Bagian dari heliks alfa pada protein HLA itu sendiri berinteraksi dengan CDR1 dan CDR2. Namun, wilayah CDR3 TCR- α dan TCR- β , yang dihasilkan melalui pengaturan ulang gen secara acak, memiliki banyak interaksi dengan peptida asing (Mossad, 2015).

Setelah diaktifkan, sel T akan berkembang biak dan mengeluarkan sitokin yang dapat membentuk respons imun untuk mengenali dan memusnahkan sel yang memiliki antigen asing atau kompleks HLA yang sama jika terdeteksi kembali. Ada perbedaan dalam cara kerja antigen HLA Kelas I dan HLA Kelas II dalam proses ini. Molekul HLA Kelas I hadir dalam setiap sel berinti dan mempresentasikan antigen dalam bentuk peptida yang diproduksi oleh virus yang menyerang. Pemberian ini khusus ditujukan kepada sel T CD8, yang nantinya akan bekerja secara langsung untuk menyapu bersih sel yang terinfeksi oleh virus. Molekul HLA kelas II memiliki sistem pendampingan intraseluler yang menghalangi peptida endogen masuk ke dalam celah pengikat antigen. Mereka justru mengikat antigen (peptida) yang berasal dari luar sel dan telah ditelan. Peptida semacam ini berasal dari infeksi bakteri. Molekul HLA Kelas II menyuguhkan peptida 'eksogen' ini kepada sel T CD4 yang lalu menghasilkan respons imun secara luas. Hal ini menunjukkan bahwa produk HLA memiliki peran penting dalam menjaga kesehatan sistem kekebalan tubuh. Oleh karena itu, tidak mengherankan jika ada banyak implikasi klinis dan genetik yang terkait dengan penggunaan produk ini (Mossad, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Carey, B. S., Poulton, K. V., & Poles, A. (2019). Factors affecting HLA expression: A review. *International journal of immunogenetics*, 46(5), 307-320.
- Deshpande, A. (2017). The human leukocyte antigen system. simplified. *Global Journal of Transfusion Medicine*, 2(2), 77-88.
- Mosaad, Y. M. (2015). Clinical role of human leukocyte antigen in health and disease. *Scandinavian journal of immunology*, 82(4), 283-306.
- Nordquist, H., & Jamil, R. T. (2019). Biochemistry, HLA Antigens.

BAB 9

TOLERANSI IMUNOLOGI

Oleh Ifmaily

9.1 Pendahuluan

Sekitar tahun 1900, Paul Ehlich menyadari bahwa sistem imun dapat menyerang antigen sel tubuh sendiri. Kondisi ini disebut *horror autotoxicus* yang dapat menimbulkan sejumlah penyakit akut dan kronis antara lain artritis reumotoid, sklerosis multipel, LES dan beberapa jenis DM. Secara sederhana penyakit-penyakit tersebut ditimbulkan kegagalan imunitas humoral dan atau selular yang tidak dapat membedakan antigen sendiri dari antigen asing. Hal tersebut menyerang sel/organ sendiri melalui autoantibodi atau sel T yang self-reaktif. Pada tahun 1959, Jame, Telmage, dan Burnet (1950), melakukan eksperimen, yang akhirnya mengganti istilah *horror autotoxicus* ke bentuk teori *clonal selection* yang merupakan landasan teori toleransi.

Mekanisme pertahanan yang kuat diperlukan untuk mencegah penyakit autoimun, untuk melindungi terhadap penyakit autoimun, untuk melindungi individu terhadap limfosit yang dapat bereaksi sendiri terhadap antigen seluler tubuh, yang disebut toleransi. Mekanisme ini bisa bersifat primer, terjadi di kelenjar getah bening primer seperti sumsum tulang dan timus, yang disebut toleransi sentral, dan di perifer, disebut toleransi perifer. Melalui inaktivasi atau penghancuran limfosit yang reaktif terhadap diri sendiri, toleransi terhadap antigen diri berkembang selama masa janin. Proses ini disebut aborsi klonal, penghapusan klonal, atau seleksi negatif.

9.2 Pengertian Toleransi Imunologi

Toleransi, atau kegagalan membentuk antibodi atau menghasilkan respons imun seluler setelah terpapar imunogen atau antigen, hanya terjadi pada antigen tertentu dan tidak melibatkan gangguan pada respons antigen lainnya. Di sisi lain, pemberian immunosupresan kuat seperti azathioprine, cyclosporine atau iradiasi mengakibatkan sistem kekebalan tubuh yang umumnya tidak merespon semua imunogen.

Tubuh memiliki mekanisme yang kuat untuk mencegah autoimunitas sel T, terutama sel CD4+, yang berperan penting dalam mengatur hampir semua respons imun. Oleh karena itu, toleransi sel T lebih penting daripada toleransi sel B. Hampir semua sel B yang reaktif terhadap diri sendiri tidak menghasilkan autoantibodi kecuali mereka menerima bantuan yang memadai dari sel T.

9.3 Jenis Toleransi Imunologi

Ilmu imunologi membagi toleransi itu dalam 2 jenis berdasarkan penyebab dari sel limfosit yang dihasilkan di dalam tubuh yaitu:

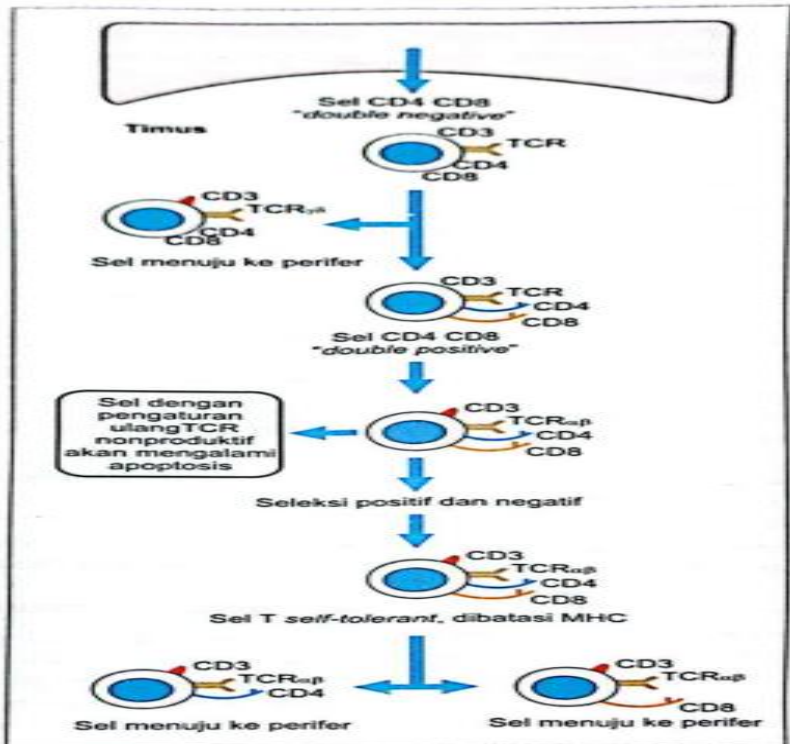
1. Toleransi Sel T
2. Toleransi Sel B

9.3.1. Toleransi Sel T

Sel T yang diproduksi di sumsum tulang memasuki timus, berkembang di timus dalam berbagai tahap: toleransi ganda negatif, ganda positif, serta seleksi positif dan negatif (Gambar 9.1).

➤ Toleransi sentral

Timus berperan penting dalam menghilangkan sel T yang mengenali asal peptida dari protein itu sendiri. Sel T diproduksi di sumsum tulang tetapi matang dan berkembang di kelenjar timus. Prekursor sel T yang berasal dari sumsum tulang berjalan melalui darah ke korteks timus.

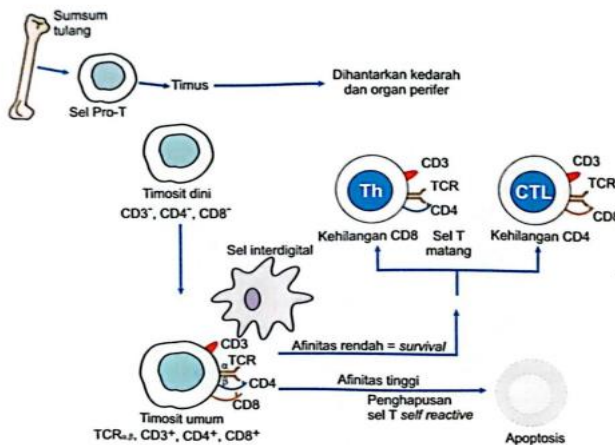


Gambar 9.1 Proses Sel T Berkembang di Kelenjar Timus
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Sel T ini merupakan sel T prekursor dengan gen TCR yang tidak teratur dan tidak mengekspresikan CD4 dan CD8. Timosit awalnya terletak di bagian luar korteks. Gen TCR mulai terakumulasi, CD3, CD4, CD8 dan TCR diekspresikan. Selama pematangan, sel berpindah dari korteks ke medula. CD4⁻, CD8⁻ (negatif ganda) berkembang menjadi CD4⁺, CD8⁻ atau CD4⁺CD8⁺ (positif tunggal) diikuti dengan

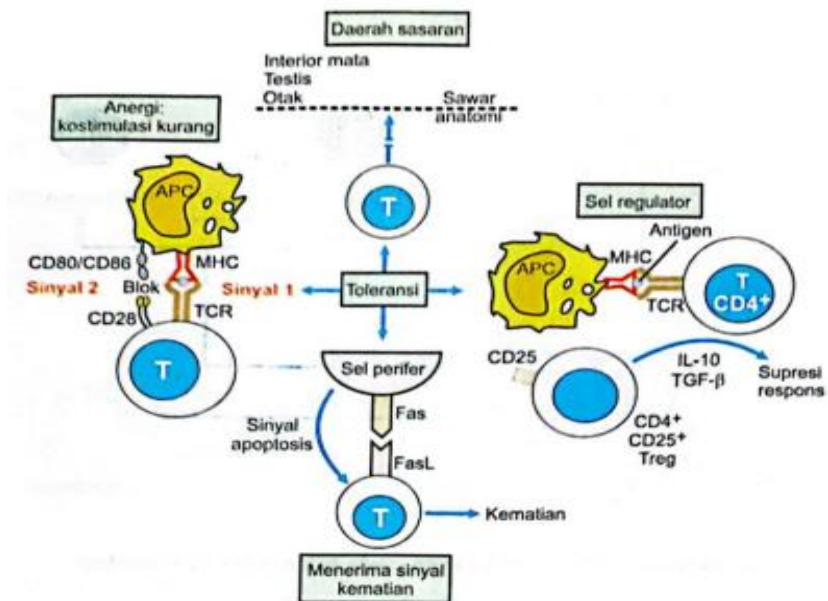
perkembangan TCR. TCR β muncul terlebih dahulu, kemudian TCR α (Gambar 9.2). Toleransi sentral adalah induksi toleransi ketika limfosit terbentuk di timus. Proses seleksi dilakukan untuk menghilangkan timosit yang reaktif sendiri. Melalui proses yang disebut seleksi positif, sel bertahan hidup dengan mengikat kompleks MHC. Sel T yang memiliki TCR dan gagal berikatan dengan MHC sendiri di timus akan mati melalui apoptosis (Gambar 9.3).

Sel T yang berikatan dengan reseptornya dengan afinitas rendah tetap dapat bertahan dan berpotensi mengikat kompleks peptida-MHC dan memulai respons imun protektif selanjutnya. Namun sel T yang mengikat kompleks peptida-MHC dengan afinitas tinggi di timus dapat mengenali antigen diri yang menyebabkan autoimunitas. Oleh karena itu, sel-sel ini dihilangkan dan prosesnya disebut seleksi negatif atau pertumbuhan batang. Diperkirakan 90% timosit mengalami proses seleksi negatif, hancur dan menjadi tidak berfungsi (Gambar 9.4). Proses melatih timus hanya berhasil sebagian. Artinya, sel T yang reaktif terhadap diri sendiri masih terdapat pada orang sehat.



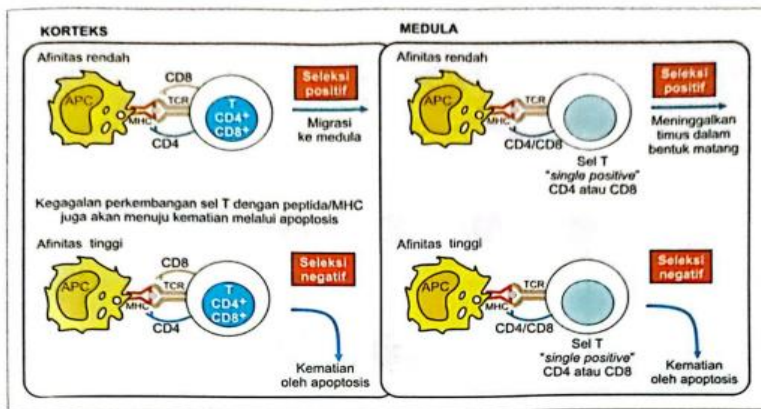
Gambar 9.2 Tahapan Saat Proses Toleransi Sel T Sentral
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Sel yang tiba di timus menjadi sel T negatif untuk CD4, CD8, CD3, dan TCR. Penataan ulang gen yang mengkode TCR menimbulkan 3 jenis sel lain: CD4 $\alpha\beta$ TCR, CD8 $\alpha\beta$ TCR kedua, dan CD4 CD8 $\gamma\delta$ TCR. Pertama, gen rantai β dan γ disusun ulang. Setelah fungsi rantai β terbentuk, CD4 dan CD8 diregulasi dan gen rantai α disusun ulang. Sel T diseleksi secara positif ketika TCR berfungsi dan diseleksi secara negatif ketika mereka bereaksi berlebihan. Kebanyakan timosit mengalami apoptosis melalui seleksi positif atau negatif.



Gambar 9.3 Proses Terjadinya Toleransi
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Toleransi terjadi karena mekanisme apoptosis sel reaktif. Respons anergi terhadap antigen melalui hilangnya sinyal sekunder; peningkatan regulasi respons yang diinduksi antigen, dan penekanan aktif sel Tr.



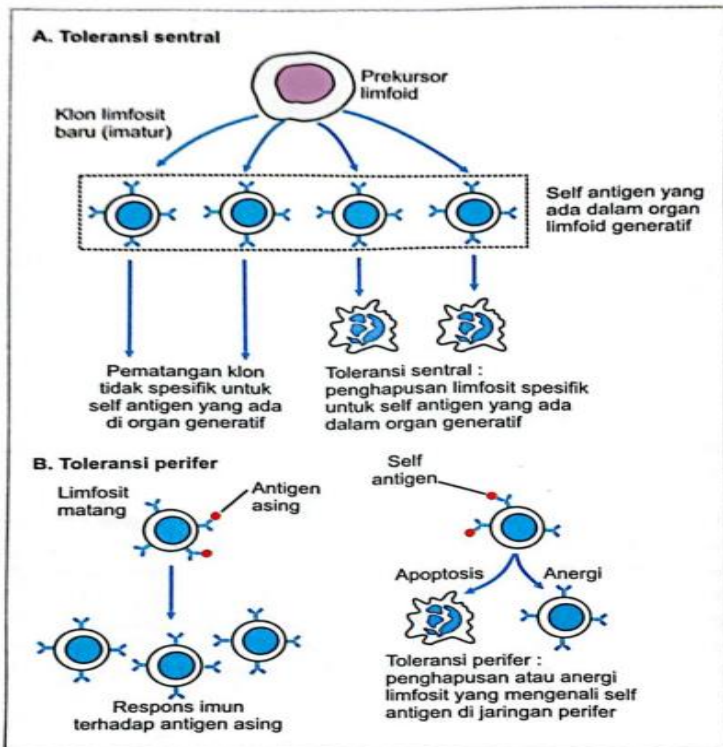
Gambar 9.4 Pemilihan Sel T Di Kelenjar Timus
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Seleksi timus termasuk sel stroma timus (sel epitel yang menyajikan antigen sendiri, SD, dan makrofag), yang menghasilkan sel T matang, keduanya terkait pada MHC. Kegagalan dalam kultur timus ini disebabkan oleh fakta bahwa banyak peptida diri tidak diekspresikan dalam jumlah yang cukup di timus untuk menginduksi seleksi negatif. Kebanyakan peptida terikat MHC yang ditemukan di timus berasal dari bahan intraseluler atau protein yang terikat membran atau cairan ekstraseluler yang ditemukan di seluruh tubuh. Tidak semua antigen diri ditemukan di timus. Beberapa antigen spesifik jaringan, seperti insulin, masih diekspresikan di timus. Dengan demikian, toleransi terhadap rasa takut hanya diinduksi pada protein jaringan tertentu (tidak semua). Tidak mengherankan, respon sel T terhadap protein jaringan tertentu (misalnya tulang rawan, kolagen, atau antigen SSP) dapat ditemukan pada individu normal. Dalam beberapa kasus, sel T reaktif (seperti sel B di sumsum tulang) dapat lolos dari seleksi negatif di timus dan muncul di perifer. Toleransi perifer menonaktifkan sel-sel ini, yang dapat diartikan sebagai penonaktifan sel T- (dan B) autoreaktif yang tersisa di perifer (Gambar 9.5).

➤ Toleransi perifer

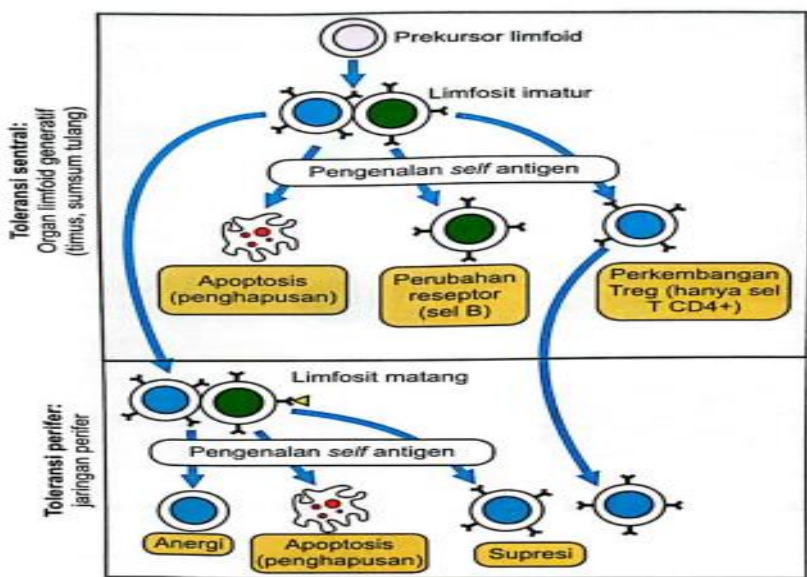
Regulasi fungsi sel T tetap diperlukan, juga disaat setelah sel T meninggalkan timus. Proses ini berguna untuk menghambat kerusakan toleransi ketika sel T terpapar antigen sendiri yang tidak ada pada timus.

Toleransi perifer adalah mekanisme yang dibutuhkan untuk mempertahankan toleransi terhadap antigen yang tidak ditemukan di kelenjar getah bening primer atau yang terjadi ketika ada klon sel dengan reseptor afinitas rendah yang lolos dari seleksi primer. Tubuh mempunyai sistem kontrol lain untuk sel-sel yang berpotensi autoreaktif yang disebut toleransi perifer. Terdapat mekanisme yang dapat mencegah toleransi perifer, seperti ketidaktahuan, anergi dan kostimulasi, serta mekanisme regulasi sel Treg (Gambar 9.6 dan 9.7).



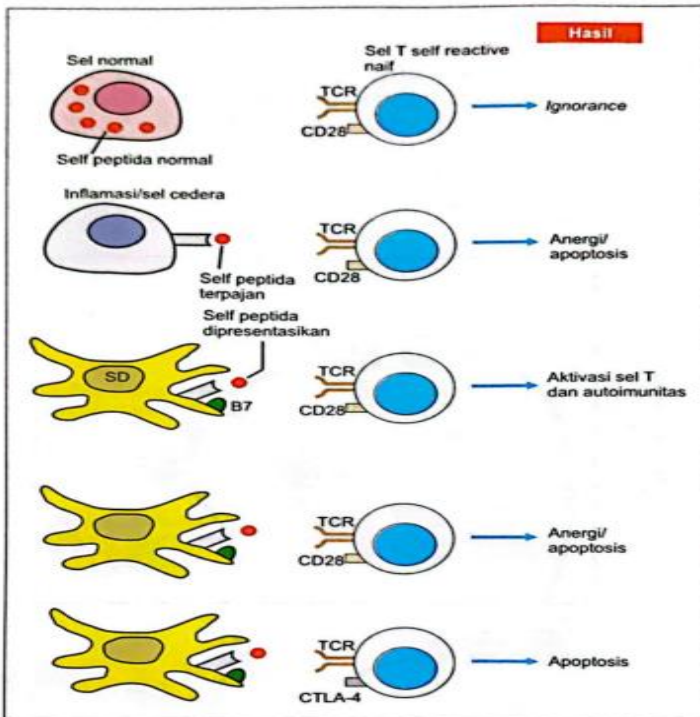
Gambar 9.5 Proses Terjadinya Toleransi Sentral dan Perifer
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

- A. Toleransi sentral terjadi melalui eliminasi limfosit dengan reseptor antigen: terdapat pada organ limfoid primer/timus (sel T) dan sumsum tulang (sel B).
- B. Toleransi perifer akibat eliminasi limfosit dengan reseptor antigen diri: terjadi pada kelenjar getah bening sekunder.



Gambar 9.6 Proses Toleransi Sel T Perifer Disimpan
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Sel Pro-T berpindah dari sumsum tulang ke timus untuk memulai ekspresi dan produksi protein TCR, CD3, dan CD4 dan CD8. Seleksi positif terjadi untuk menghilangkan sel T yang reaktif sendiri melalui apoptosis. Timosit dewasa kehilangan molekul permukaan CD4 dan CD8 dan diangkut ke jaringan perifer sebagai sel CD4+ atau D8+/CTL Th.



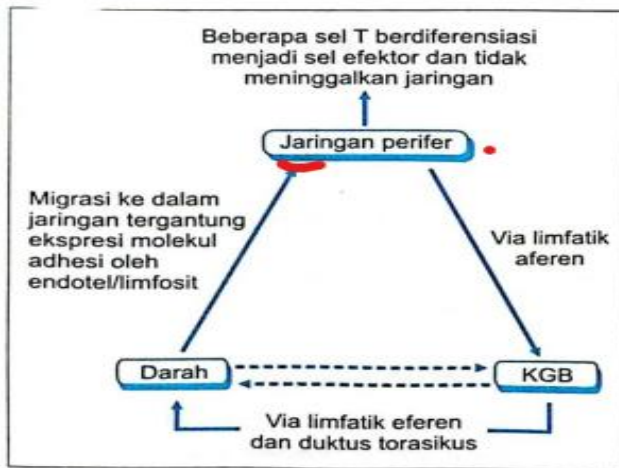
Gambar 9.7 Cara Toleransi Perifer Disimpan
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

➤ **Ignorance**

Ignorance imunologis adalah suatu kondisi dimana sistem kekebalan tubuh mengabaikan/tidak melihat/tidak mengenali suatu antigen. Ignorance terjadi melalui berbagai mekanisme, seperti kurangnya pemisahan atau pemotongan anatomi yang memadai, seperti sawar darah-otak, lensa mata, testis, antigen pada organ pembuluh darah seperti humor vitreus di mata, meskipun sejumlah antigen tertentu; tidak ditemukan pada limfosit reaktif dalam kondisi normal. Antigen tidak pernah bersentuhan dengan sel imun, sehingga tidak terjadi reaksi imun. Namun, karena infeksi atau cedera, antigen yang tidak pernah dikenali oleh limfosit selama perkembangannya akan terpapar pada sel sistem kekebalan yang meresponsnya.

➤ Sel T autoreaksi yang dipisahkan

Antigen diri sendiri dan limfosit juga disekresi melalui jalur sirkulasi limfosit yang terbatas, sehingga membatasi limfosit yang naif terhadap jaringan limfoid sekunder dan darah karena geraknya yang terbatas (Gambar 9.8).



Gambar 9.8 Jalur Resirkulasi yang Terpisah
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Arah jalan sel T naif (garis putus-putus) dan arah jalan sel T yang terkena antigen (garis padat). Penyebaran molekul MHC-II terbatas pada APC seperti SD, artinya molekul spesifik organ tidak tersedia dalam jumlah yang cukup untuk merangsang aktivasi sel T. Untuk mencegah APC dengan banyak penanda pengenalan (Tabel 9.1) terkena paparan antigen diri dalam jumlah besar, puing-puing degradasi jaringan harus dihilangkan dan dihancurkan. Hal ini terjadi melalui proses apoptosis (seperti disebutkan di atas), yang dapat mencegah penyebaran isi sel, namun juga melalui beberapa mekanisme perangkap. Yang terakhir ini mencakup sistem komplemen, ACP (seperti serum amiloid P DAN CRP), dan beberapa reseptor fagosit. Cacat komplemen dan fagositosis mungkin berhubungan dengan autoimunitas.

➤ **Anergi dan kostimulasi**

Anergi dan kostimulasi merupakan mekanisme toleransi perifer yang lebih aktif. Sel yang reaktif diri sendiri disingkirkan melalui apoptosis atau induksi anergi/keadaan non responsif. Untuk mengawali respons imun, sel CD4 naif memerlukan dua sinyal untuk diaktifkan: sinyal kostimulator nonspesifik, biasanya sinyal dari CD8 yang mengikat famili B7 (CD80 atau 86). Stimulasi sel T tanpa molekul konstimulator juga menimbulkan kematian sel.

Anergi dan kostimulasi merupakan mekanisme toleransi perifer yang sangat aktif. Sel-sel yang reaktif terhadap diri sendiri dihilangkan dengan induksi apoptosis atau keadaan anergi/reaktif. Untuk memulai respon imun, sel CD4 naif memerlukan aktivasi dua sinyal: sinyal kostimulasi non-spesifik, biasanya sinyal dari keluarga pengikat CD8 B7 (CD80 atau 86). Stimulasi sel T tanpa molekul antistimulasi juga menyebabkan kematian sel.

Tabel 9.1 Petanda pada APC

	SD imatur	SD matang
Fungsi	Menangkap antigen	Presentasi antigen ke sel T
Ekspresi molekul konstimulator (misalnya CD80, CD86)	Tidak ada atau rendah	++
Molekul adhesi (misalnya ICAM-1)	Tidak ada atau rendah	++
Reseptor sitokin (misalnya IL-12R)	Tidak ada atau rendah	++
MHC-II	++	
Turnover	Sangat cepat	Menetap > 100 jm
Densitas	Menurun sekitar 1×10^6	Sangat tinggi (sekitar 7×10^6)

(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

9.3.2 Toleransi Sel B

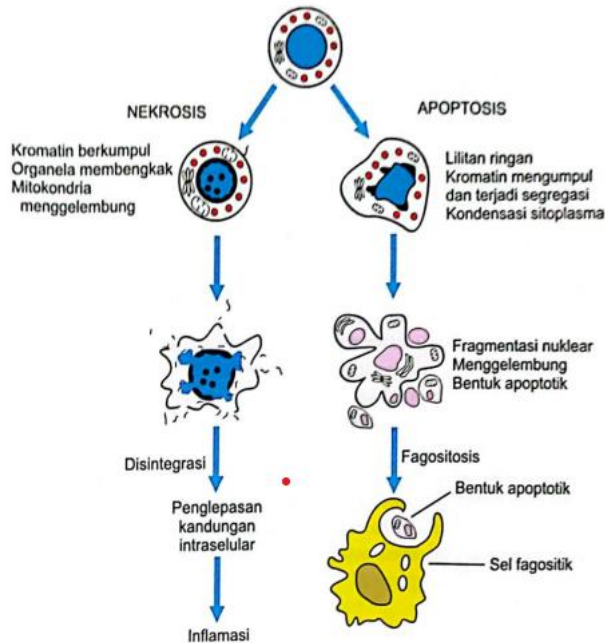
➤ Toleransi sentral

Sel B yang belum matang, yang merupakan sel paling awal dalam perkembangan sel, mengekspresikan BCR. Seleksi sel B autoreaktif dimulai pada tahap ini dan terjadi di sumsum tulang. Fungsi BCR adalah untuk mengikat molekul ekstraseluler dan memulai sinyal sitoplasma spesifik antigen. Jika BCR tidak berikatan dengan antigen, sinyal BCR tetap berada pada ambang basal dan sel memasuki fase transisi untuk dilepaskan ke sirkulasi perifer. Sel B yang belum matang yang terpapar antigen ekstraseluler (melalui reaksi silang dengan BCR) memperkuat sinyal melalui BCR untuk menghentikan perkembangan. Sel B ini memulai proses modifikasi reseptor/produksi BCR untuk secara spesifik mengikat antigen baru. Jika BCR tidak dapat dimodifikasi secara efektif, sel B yang belum matang akan dihilangkan melalui apoptosis (Gambar 9.9) untuk mencegah pembentukan sel B autoreaktif.

Prinsip seleksi dan eliminasi sel yang reaktif terhadap diri sendiri (seleksi negatif) pada toleransi sel T juga berlaku pada sel B. Sel B yang reaktif terhadap diri sendiri dihancurkan di sumsum tulang. Toleransi sel B sentral terjadi ketika sel B yang belum matang terpapar antigen diri polivalen di sumsum tulang. Hal ini menyebabkan apoptosis atau kekhususan baru yang disebut modifikasi reseptor.

➤ Toleransi perifer

Seperti sel T, sel B melanjutkan fungsi pengawasan perifer untuk menjaga toleransi. Meskipun sebagian besar sel B yang berasal dari sumsum tulang toleran terhadap antigen diri, beberapa sel lolos dari proses seleksi negatif. Proses lain untuk mencegah autoimunitas adalah dengan mencegah toleransi perifer



Gambar 9.9 Perbandingan Bentuk Morfologi yang Berubah pada Proses Apoptosis dan Nekrosis
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Apoptosis menyebabkan kematian sel hematopoietik terprogram dan tidak menyebabkan respon inflamasi lokal. Di sisi lain, nekrosis adalah proses yang menyebabkan kematian sel akibat cedera, yang menyebabkan pelepasan isi sel, yang dapat memicu respons inflamasi lokal.

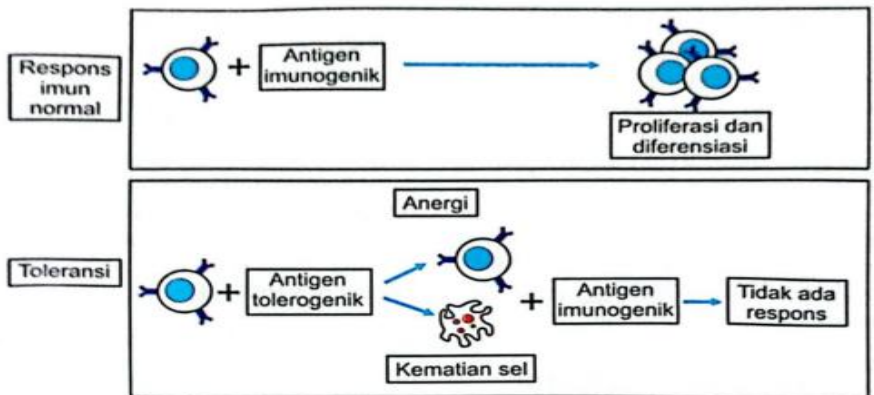
Setelah meninggalkan sumsum tulang, sel B, yang relatif belum matang, bermigrasi ke zona sel T bagian luar limpa. Sel B negatif menempati kelenjar getah bening, diproses untuk menginduksi energi, mencegah migrasi vesikel sel B yang bermigrasi sendiri, dan meningkatkan apoptosis. Siklus hidup sel B yang reaktif terhadap diri sendiri di limpa, itu 1-3 hari.

Namun, beberapa sel B anergik yang reaktif sendiri dapat mengikat antigen dengan aviditas tinggi dan berperan dalam respons terhadap antigen asing. Proses hipermutasi somatik gen imunoglobulin pada sel B matang di pusat germinal kelenjar getah bening juga dapat menghasilkan autoantibodi. Produksi antibodi autoreaktif terbatas. Sel B yang mengenali antigen tetapi tidak menerima bantuan dari sel T menjadi anergik atau apoptosis dan tidak dapat berfungsi. Ketika sel T dan sel B mengenali antigen asal patogen pada waktu dan tempat yang sama, sel T membantu sel B dan merangsang mereka untuk memproduksi dan melepaskan antibodi. Seperti halnya sel T, stimulasi kronis pada tingkat antigen yang rendah lebih mungkin mengakibatkan alergi, sekaligus merangsang pertumbuhan yang cepat. Cenderung menginduksi aktivasi, adalah 1-3 hari. Namun beberapa sel B anergik self-reaktif masih dapat mengikat antigen dengan aviditas tinggi, berperan dalam respons terhadap antigen asing.

Proses hipermutasi somatik gen imunoglobulin pada sel B matang di sentrum germinativum kelenjar limfoid juga mempunyai potensi untuk membentuk autoantibodi. Produksi antibody self-reaktif adalah terbatas. Sel B yang mengenal antigen, tetapi tidak menerima bantuan dari sel T akan menjadi anergik atau apoptosis dan tidak dapat berfungsi. Bila sel T dan sel B keduanya mengenal antigen asal patogen pada waktu dan lokasi yang sama, sel T akan memberikan bantuan untuk sel B dan memacunya untuk memproduksi dan melepas antibodi. Seperti halnya dengan sel T, stimulasi kronis kadar rendah antigen lebih cenderung menimbulkan anergi, sedang stimulasi yang meningkatkan dengan cepat. Cenderung menimbulkan aktivasi.

9.4 Inersia dan Anergi

Inersia adalah imunosupresi yang ada korelasinya dengan antigen histokompatibel, yang terjadi, misalnya selama kehamilan sebagai penurunan reaktivitas imun ibu terhadap antigen histokompatibel janin. Anergi adalah berkurangnya atau hilangnya fungsi sel B dan sel T (seperti pada reaksi tes kulit DTH dengan PPD, histoplasmin, dan kandidin). Anergi disebabkan oleh pengenalan antigen tanpa adanya counterstimulan yang cukup dan dapat disebabkan oleh mutasi antigen peptida (Gambar 9.10).



Gambar 9.10 Respons Limfosit pada Kondisi Normal dan Anergi

(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

9.5 Regulasi oleh Antigen dan Antibodi

➤ Regulasi oleh antigen

Antigen diperlukan untuk memulai respon imun, yang tingkatnya dipengaruhi oleh faktor genetik (gen MHC). Tidak semua suntikan antigen menyebabkan reaksi kekebalan. Respon imun dipengaruhi oleh jenis antigen, larut atau partikulat, dosis, waktu pemberian, sifat dan komposisi antigen (protein atau karbohidrat). Jika antigen memiliki imunogenisitas genetik yang rendah, menggabungkan antigen dengan bahan pembantu dapat meningkatkan respon imun. Butir marjoram merupakan reservoir yang meningkatkan fagositosis dan pelepasan antigen berkelanjutan, sedangkan suspensi antigen dalam bahan pembantu Freund memungkinkan presentasi antigen lambat dalam emulsi minyak dan menstimulasi sel T (seperti pada mikobakteri mati).

Antigen imunogenik tidak menyebabkan respon imun kecuali mereka mencapai jaringan limfatik. Protein lensa imunogenik mata terletak di area tertentu yang tidak bersentuhan dengan limfosit. Ketika kapsul lensa rusak dan protein dilepaskan, terjadi respons imun yang dapat merusak mata lainnya. Antigen pada sel tumor tertentu biasanya tidak menimbulkan respon imun karena sel tumor mungkin dilapisi dengan asam sialat, yang mencegah interaksi yang diperlukan untuk respon imun.

➤ Regulasi oleh antibodi

Pembentukan antibodi diakhiri dengan pencegahan reaksi. Antibodi dapat meningkatkan atau menekan produksi imunoglobulin (IgG, umpan balik negatif). Munculnya antibodi IgM berakhir dengan terhentinya produksinya dan dimulainya sintesis IgG. Hal ini diduga karena antigen dan reseptor pada permukaan sel B bersaing untuk mendapatkan IgG, dan ketika tingkat antibodi meningkat, tingkat antigen turun.

9.6 Terminasi Toleransi

9.6.1 Berbagai cara manipulasi

Beberapa jenis toleransi dapat diakhiri dengan manipulasi melalui beberapa cara sebagai berikut :

- Suntikan dengan sel T normal dapat mengakhiri toleransi terhadap γ globulin heterolog. Hal ini merupakan transfer adoptif eksperimental dengan sel hewan. Toleransi terjadi 81 hari setelah diberikan suplemen dengan sel timus normal. Toleransi sel B menghilang dan hanya sel T yang masih toleran.
- Suntikan sel alogeneik dapat mengakhiri atau mencegah toleransi. Mekanismenya tidak spesifik dan melibatkan efektor alogenetik yang mengaktifkan populasi awal sel T yang tidak responsif.
- Suntikan LPS, suatu aktivator sel B poliklonal, dapat merusak toleransi sel B yang kompeten dan tidak melibatkan sel T. Beberapa protein heterolog dapat diberikan untuk mematahkan toleransi terhadap bentuk protein yang larut.

9.6.2 Kompleks Antigen-Antibodi

Kompleks antigen-antibodi terkadang dapat menginduksi toleransi melalui blokade reseptor. Namun, kompleks imun juga bisa sangat imunogenik, bergantung pada sifat dan rasio antigen dan antibodi.

9.6.3 Molekul Pembawa Non-Imunogenik

Molekul pembawa non-imunogenik seperti molekul mandiri atau molekul yang sulit dihancurkan (asam amino D) dapat mengubah tolerogenisitas hapten yang biasanya antigenik.

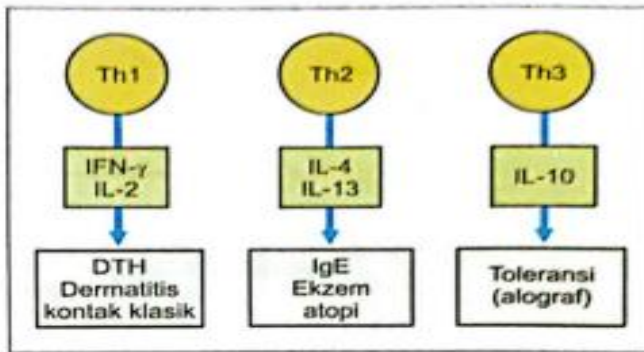
9.6.4 Peran Sel Aksesori dalam Toleransi

APC dan makrofag adalah sel pertama yang berfungsi dalam respon imun. Umumnya, ketika makrofag mengenali suatu antigen, terjadi kekebalan. Jika makrofag dilewati, beberapa bentuk toleransi dapat berkembang. Kerusakan makrofag akibat berbagai agen yang terjadi sebelum penghantaran antigen dapat menimbulkan toleransi. Toleransi dapat dengan mudah diinduksi pada neonatus dengan sedikit atau tanpa makrofag. APC menghadirkan antigen ke sel T naif, dan perkembangan sel T naif selanjutnya menjadi subset sel Th yang berbeda bergantung pada sitokin. Parasit intraseluler terutama merangsang produksi IL-12 dan Th1, sedangkan parasit ekstraseluler menginduksi produksi IL-4 atau IL-13. Sel Th 1 menghasilkan IFN- γ , yang mengaktifkan makrofag pada fase efektor. Toleransi bersifat spesifik terhadap epitop, tidak ada respon terhadap semua atau hanya beberapa epitop dari antigen tertentu. Disfungsi imun (toleransi terbagi) hanya mempengaruhi respons humoral atau seluler, namun tidak keduanya.

9.7 Pengamanan dan Pencegahan

9.7.1 Peran Sel Tr pada Toleransi Perifer

Mekanisme pengaturannya melalui sel Ts/T supresif atau sel Tr/Treg/T pengatur (CD4+ CD 25+). Sel Tr berfungsi di jaringan limfatik dan di area yang meradang. Sel Tr adalah subset khusus dari sel T CD4+ yang mengekspresikan reseptor IL-2R (CD25) tingkat tinggi. Sel T regulator, atau Th3, menghasilkan sitokin imunosupresif IL-10, yang berperan dalam toleransi, menghambat fungsi APC dan aktivasi makrofag, dan TGF, yang menghambat proliferasi sel T dan makrofag. Sel Tr terbentuk dari timosit selama seleksi negatif di timus (Gambar 9.11).

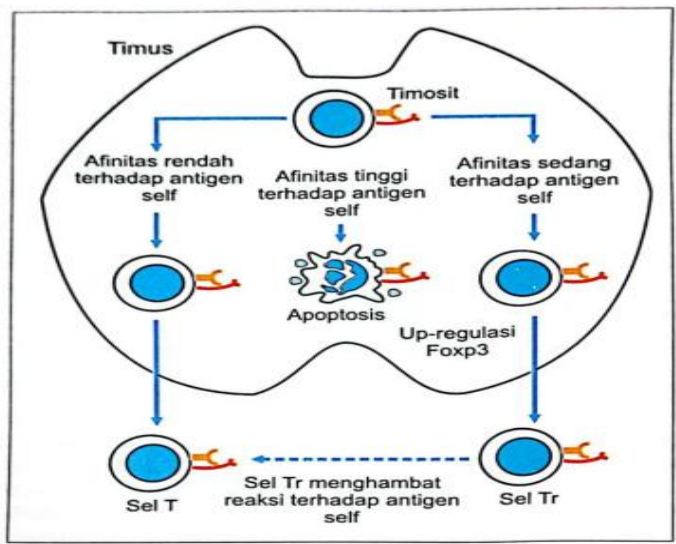


Gambar 9.11 Subpopulasi Sel Th dan Patofisiologinya (Th3=Tr)
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Sel Tr berasal dari subset sel T yang mengekspresikan reseptor afinitas sedang untuk antigen diri di timus (Gambar 9.12). Sel Tr yang dihasilkan oleh pengenalan antigen sendiri di timus (kadang-kadang disebut sel pengatur bawaan) sampai tingkat tertentu dapat muncul dari pengenalan antigen di jaringan limfoid perifer (sel Tr adaptif). Perkembangan dan kelangsungan hidup sel Tr memerlukan faktor transkripsi IL-2 dan Fox3 di jaringan perifer. Sel Tr menghambat aktivasi dan fungsi efektor lainnya (reaktif sendiri) dan merupakan limfosit patogen yang penting (Gambar 9.13).

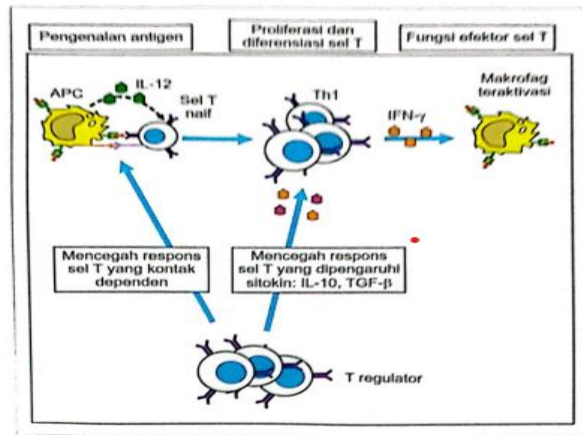
Sel Ts/Tr menghambat aktivasi sel Th. Mekanisme penekanan sel Tr adalah melalui sitokin yang dihasilkan oleh rangsangan antigen yaitu IL-10 dan TGF- β yang merupakan penekan kuat aktivasi sel T. Pemeliharaan toleransi memerlukan kehadiran antigen spesifik secara terus menerus. Antigen dosis rendah bisa efektif dalam menginduksi toleransi sel B yang belum matang, yang menyebabkan aborsi klonal. Ketika sel Ts/Tr/Th3 ditransfer ke penerima normal, kekebalan terhadap antigen spesifik tertentu masih ditekan. Fenomena ini disebut toleransi menular.

Dalam respon normal, sel T mengenali antigen, berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor. Beberapa sel T berdiferensiasi menjadi sel pengatur di jaringan perifer atau timus mencegah perkembangan fungsi sel-sel efektor (Gambar 9.14 dan Gambar 9.15)



Gambar 9.12 Sel Tr Dibentuk dari Timosit Selama Seleksi Negatif di Timus
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Timosit dengan afinitas menengah terhadap antigen di timus meningkatkan regulasi faktor transkripsi Foxp 3 dan menjadi Tr, yang mengarahkan respons sel T yang reaktif sendiri.



Gambar 9.13 Supresi oleh Sel Tr
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

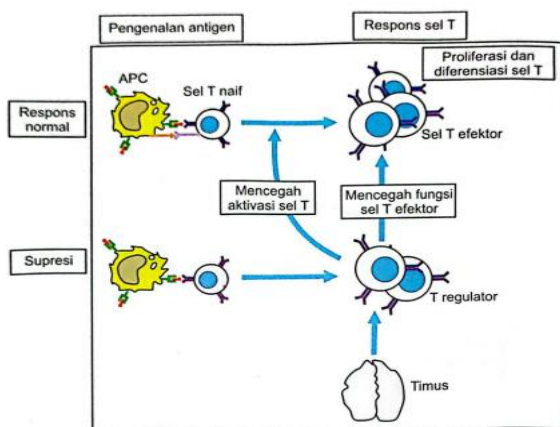
Limfosit imatur yang spesifik antigennya dapat bertemu dengan antigen di kelenjar getah bening reproduksi dan dieliminasi, mengubah spesifisitasnya (hanya pada sel B) atau (pada sel CD4) berkembang menjadi sel Treg (toleransi sentral). Beberapa limfosit autoreaktif dapat menjadi matang, masuk ke jaringan perifer, dan menjadi tidak aktif atau tereliminasi ketika terkena antigen sendiri di jaringan tersebut atau ditekan oleh sel Treg (toleransi perifer). (Perhatikan bahwa sel T mengenali antigen yang disajikan oleh APC yang tidak ditunjukkan pada gambar).

9.7.2 Presentasi Antigen

Secara teori, APC dapat menolak untuk mempresentasikan antigennya ke sel T, namun kenyataannya, molekul MHC terkadang berikatan dengan jaringan perifer atau timus dan menyajikan peptidanya, sehingga menghambat perkembangan fungsi sel efektor (Gambar 9.14 dan 9.15).

9.7.3 Eliminasi Klon

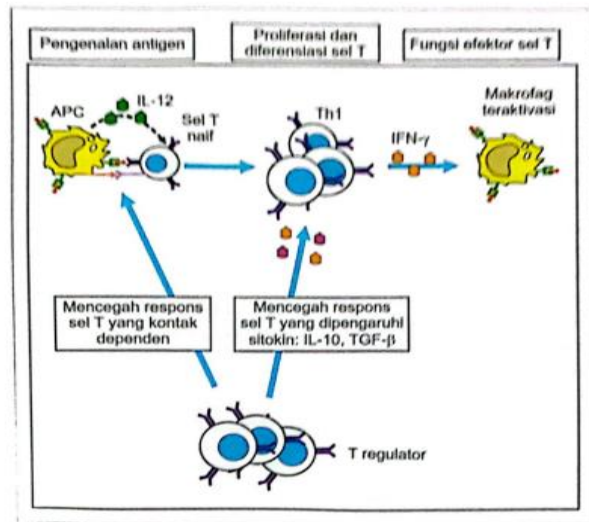
Menurut teori Burnet dan Medawar (seleksi klon), interaksi klon limfosit imatur yang mengekspresikan antigen dan reseptor menyebabkan terjadinya toleransi. Hal ini dapat terjadi pada sel T di kelenjar timus dan sel B di sumsum tulang. Namun, hal ini tidak mutlak, karena ternyata sel B dan T yang reaktif terhadap diri sendiri terdapat pada hewan normal. Afinitas terhadap antigen merupakan faktor tertentu.



Gambar 9.14 Peran Sel Tr pada Respons Imun
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

9.7.4 Reseptor Sel B

Reseptor sel B (Ig) dapat diisi banyak dengan antigen yang tidak menyebabkan aktivasi sel. Sel B janin dapat melepaskan Ig tetapi gagal mengikat antigen. Ini mirip dengan menghapus klon. Namun, sel B mampu mengikat beberapa antigen diri (misalnya tiroglobulin) dan terdapat pada hewan normal. Kehadiran mutasi somatik pada gen V mengubah spesifisitas sel B, sehingga memerlukan toleransi perifer dan sentral.



Gambar 9.15 Mekanisme Sel Tr Menghambat Sel Efektor
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

9.7.5 Reseptor Sel T

Reseptor sel T diproduksi hanya ketika diaktifkan oleh antigen terlarut tertentu. Jika sel T dikultur tanpa serumnya sendiri, terjadi bunuh diri, yang menunjukkan penghambatan faktor serum. Beberapa superantigen, seperti enterotoksin stafilokokus, dapat membunuh atau menghilangkan semua klon sel T.

9.7.6 Jaring Anti-Idiotif

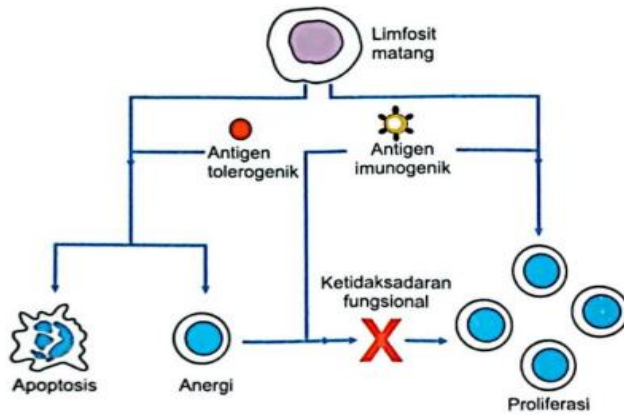
Seperti halnya sel Ts/Tr, AAI ditemukan pada hewan dengan autoimun yang tampaknya mengatur respon yang terjadi. Belum diketahui apakah hal ini juga terjadi dalam kondisi normal. AAI adalah antibodi terhadap daerah pengikatan epitop dari antibodi asli. AAI ini dapat menekan respons imun dan memblokir epitop yang merupakan pemicu kuat proliferasi limfosit. AAI telah diuji dalam pengobatan penyakit autoimun dan transplantasi organ. Sayangnya, penindasan terhadap satu idiotipe memungkinkan antibodi lain (melawan antigen yang sama)

menggantikannya, sehingga kegunaannya masih diperdebatkan.

9.8. Induksi Toleransi

Tolerogen adalah antigen yang dapat menyebabkan toleransi imunologis. Timbulnya toleransi atau imunitas dalam menanggapi suatu antigen bergantung pada beberapa variabel, seperti keadaan fisik antigen, cara pemberian, ambang batas pematangan sistem imun penerima, atau imunokompeten. Toleransi lebih mudah diinduksi pada sel janin atau neonatal dibandingkan pada hewan dewasa, sehingga menghasilkan imunitas dibandingkan toleransi. Beberapa mikroba dapat menimbulkan respons imun dengan memproduksi antigen dalam bentuk tolerogenik (Gambar 9.16). Faktor-faktor yang meningkatkan respon imun dan toleransi diberikan pada Tabel 9.2.)

Limfosit yang belum matang bereaksi lebih lambat dibandingkan limfosit yang matang. Pengenalan antigen oleh limfosit imatur menyebabkan kematian sel, sedangkan pengenalan antigen oleh limfosit matur merangsang proliferasi dan diferensiasi. Paparan antigen limfosit imatur pada organ limfoid sentral diperkirakan menimbulkan sinyal yang berbeda dibandingkan respon limfosit matur pada jaringan limfoid perifer.



Gambar 9.16 Antigen dapat Bersifat Imunogenik atau Tolerogenik
(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Hal ini tergantung dari faktor seperti dosis dan jalur pajanan. Tolerogenik yang terjadi akibat dilenyapkannya limfosit reaktif, biasanya terjadi melalui apoptosis atau induksi anergi. Paparan imunogenik menghasilkan aktivasi dan proliferasi limfosit reaktif. Sel T dan sel B yang lolos dari proses seleksi negatif (aborsi klonal, penghapusan klonal) dapat menjadi autoreaktif. Secara umum, toleransi lebih mudah diinduksi pada sel yang belum matang dibandingkan pada sel dewasa, dan toleransi dapat diinduksi pada dosis rendah. Dosis dan cara pemberian antigen sangat penting. Sel B juga bisa menjadi alergi terhadap antigen jika mereka tidak menerima sinyal yang cukup dari sel T untuk melakukan aktivasi dengan baik. Sel-sel ini menghambat produksi IgM permukaan dengan mempertahankan IgD.

Toleransi sel T lebih mudah diinduksi dan toleransi bertahan lebih lama dibandingkan sel B. Sel T dewasa dapat menjadi anergik tergantung pada cara presentasi antigen. Kurangnya sinyal kostimulasi APC dapat menyebabkan toleransi. Toleransi sel T dapat diinduksi lebih cepat dan lebih lama dibandingkan sel B. Toleransi sel T dapat diinduksi dalam satu hari, sedangkan sel B memerlukan waktu 10 hari. Selain itu, diperlukan tolerogen 100 kali lebih banyak untuk menginduksi sel B dibandingkan sel T.

Toleransi terjadi lebih lama pada sel T dibandingkan sel B yaitu 50-60 hari dibandingkan 150 hari. Bahan antigenik yang diinokulasi ke janin atau bayi baru lahir masih dapat ditoleransi, artinya penerima dapat menekan respon imun.

9.8.1 Antigen Larut

Antigen terlarut umumnya kurang imunogenik dan lebih tolerogenik karena tidak dapat dipresentasikan oleh APC. Mungkin juga disebabkan oleh penghambatan reseptor limfosit dan stimulasi sel T.

9.8.2 Rute Fetal (atau neonatal)

Toleransi dapat diinduksi dengan menginokulasi bayi baru lahir dengan sel alogenk.

Tabel 9.2 Faktor- faktor yang Menentukan Imunogenisitas dan Tolerogenitas

Faktor	Faktor yang memacu respons imun	Faktor yang memacu toleransi
Dosis	Dosis optimal bervariasi untuk berbagai antigen	Dosis tinggi
Persistensi	Hidup pendek (eliminasi oleh respons imun)	Diperpanjang
Tempat masuk,lokasi	SK, ID: tidak ada organ generatif	IV, oral, ada organ generative
Adanya ajuvan	Antigen dengan ajuvan: merangsang sel T	Antigen tanpa anjuvan: ninimunogenik atau tolerogen
Sifat APC	Kadar tinggi kostimulator	Kadar rendah konstimulator dan sitokin

(Sumber : Baratawidjaja, 2012)

Terdapat janin di dalam rahim sebelum sistem kekebalan penerimanya matang. Antigen itu diterima sebagai miliknya. Toleransi imunologis dapat diinduksi terhadap beberapa antigen terlarut dengan menyuntikkannya dalam dosis kecil pada bayi baru lahir atau dalam dosis besar pada hewan lain. Ini disebut toleransi dosis rendah dan dosis tinggi.

9.8.3 Toleransi Oral Rute Oral

Melalui mulut Ketidakresponsifan oral adalah kemampuan selektif sistem imun mukosa untuk tidak meningkatkan respons imun terhadap antigen yang ditemukan dalam makanan dan mikroorganisme. Pemberian antigen protein secara oral dapat menekan sistem imun secara signifikan, baik humoral maupun seluler. Anergik klonal sel T terhadap beberapa antigen protein dapat diinduksi melalui pemberian oral. Antigen pada APC yang kekurangan molekul kostimulasi dapat menyebabkan toleransi. TGF- β yang dilepaskan saat induksi toleransi oral dapat menekan proliferasi limfosit dan merangsang peralihan sel B menjadi produksi IgA.

Lapisan epitel tidak hanya berfungsi sebagai penghalang mekanis terhadap patogen, tetapi juga tempat produksi IgA sekretorik di saluran cerna dan saluran pernapasan. IgA juga berperan dalam transfer imunitas pasif dari ibu ke anak melalui ASI dan kolostrum. Pada orang dewasa, Ig yang paling banyak diproduksi adalah IgA. Limfosit penghasil IgA memasuki lamina propria. IL-5 dan TGF- β memediasi pergantian IgA. IgA sekretorik dalam jumlah besar diproduksi oleh sel B yang melapisi lamina propria dan patch Peyer. Serum IgA diproduksi oleh sel B di tempat lain di tubuh. Toleransi oral diduga berkembang sehingga sistem imun gastrointestinal lebih mudah terpapar protein asing tanpa menimbulkan sensitisasi. Antigen yang memasuki saluran pencernaan terutama menginduksi sel Th2, yang melepaskan IL-4, IL-10, dan TGF- β . Sel limfosit ini meninggalkan saluran pencernaan dan berpindah ke organ

yang mengandung antigen yang mereka telan. Sel Th2 yang terstimulasi pada titik ini melepaskan sitokin anti-inflamasi. Antigen yang diserap melalui saluran cerna pertama kali dilihat oleh makrofag hati, yang kemudian menghilangkan agregat imunogenik, meninggalkan tolerogen yang larut. Selain itu, APC gastrointestinal juga mungkin dikhususkan untuk induksi toleransi.

9.8.4 APC, Anti-MHC

Hal-hal yang menghambat aktivitas APC, seperti bantuan antibodi terhadap molekul MHC, menurunkan imunogenisitas dan membantu mengembangkan toleransi. Toleransi yang terjadi melalui pemberian antibodi disebut *enhancement* karena kemampuannya meningkatkan pertumbuhan tumor, transplantasi, dan lain-lain. Intervensi presentasi antigen dapat merangsang sel T yang tidak memerlukan APC. Antibodi terhadap molekul MHC dapat menjelaskan efek transfusi darah dalam memperpanjang umur transplantasi ginjal.

9.8.5 Dosis Tinggi Antigen

Antigen dosis tinggi umumnya lebih tolerogenik, meskipun pemberian dosis rendah secara berulang juga dapat menginduksi toleransi sel T

9.8.6 Bunuh diri

Antigen dari obat-obatan beracun, radioisotop, dan lainnya dapat menemukan dan membunuh sel T atau B tanpa merugikan sel lain. Metode ini telah digunakan untuk menghilangkan sel tumor menggunakan racun yang melekat pada antibodi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas. AK, Litchman. AH. 2011. Basic Immunology. Updated 3rd. Philadelphia: W.B, Saunders Company., Rosen. FS.
- Anderson.WL. 2012. Immunology. Madison: Fence Creek Publishing.
- Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, Strom TB, 2001. Therapeutic Immunology. Ed.2. Oxford : Blackwell Science.
- Baratawidjaja. K, Rengganis. 2012. Imunologi Dasar.Ed.10. Jakarta: Penerbit FKUI.
- Blaese RM, Winkelstein JA.2007. Patient and Family Handbook for Primary Immunodeficiency Disease. Immune Deficiency Foundation
- Burmester GR, Pezzuto A. 2006. Color Atlas Immunology. Stuttgart: Thieme.
- Cruse JM, Lewis RE. 2006. Atlas of Immunology. London: CRC Press.
- Decker JM. 2000. Introduction to Immunology. Oxford: Blackwell Science.
- Edgar JDM, 2006. Master Medicine: Immunology, New York: Elsevier Churchill Livingstone.
- Kindt TJ.Goldsby RA, Osborne BA. 2007. Kuby Immunology. New York; WH Freeman and Company
- Pier GB, Lyczak JB, Wetzler LM, 2004. Immunology, Infection, and Immunity. Washington DC: ASM Press.

BAB 10

AUTOIMUN

Oleh Tita Nofianti

10.1 Pendahuluan

Penyakit autoimun adalah suatu kondisi yang beragam karena adanya gangguan imun yang menyebabkan reaktivitas sel B dan sel T yang menyimpang ke konstituen normal dari hostnya. Meskipun etiologi molekuler yang mendasarinya masih sulit dipahami oleh sebagian besar orang penyakit autoimun, autoimunitas diperkirakan bersifat multifaktorial, dihasilkan dari interaksi yang kompleks antara kerentanan genetik, pemicu lingkungan, dan regulasi kekebalan tubuh yang menyimpang. Penyakit autoimun dapat bersifat sistemik atau spesifik pada organ. Berbagai mekanisme efektor bertanggung jawab atas cedera jaringan pada penyakit autoimun yang berbeda. Tidak jarang seorang pasien mengalami lebih dari satu gejala penyakit autoimun (dikenal sebagai '*overlap*', atau *undifferentiated collagen vascular syndrome*). Sebaliknya, seorang pasien dengan satu penyakit autoimun mungkin saja mengidapnya penanda serologis tetapi tidak ada manifestasi klinis dari penanda lain. Beberapa faktor diduga berkontribusi terhadap munculnya penyakit autoimun pada inangnya, yaitu:

- a. kecenderungan genetik,
- b. pemicu lingkungan seperti bakteri (termasuk mikrobiota usus), infeksi virus, jamur dan parasit; agen fisik dan lingkungan; faktor hormonal, dan
- c. disregulasi sistem kekebalan tubuh host.

10.2 Penyebab Penyakit Autoimun

Beberapa penyebab penyakit autoimun yaitu :

1. Genetika: Kelainan autoimun tertentu bersifat familial. Banyak penyakit autoimun berhubungan dengan MHC-I atau II, termasuk ankylosing spondylitis (HLA-B27), SLE (HLA-DR2, DR3), RA (HLA-DR4), DM tipe 1 (HLA-DR3, DR4), dan MS (HLA-DR2). Mutasi gen juga dapat menyebabkan risiko gangguan autoimun.
2. Pelepasan klon auto-reaktif: Seleksi negatif di timus mungkin tidak terjadi berfungsi penuh untuk menghilangkan sel-sel yang reaktif sendiri. Tidak semua antigen diri mungkin demikian diwakili dalam timus atau antigen tertentu mungkin tidak diproses dengan benar dan disajikan.
3. Ekspresi antigen kelas II yang tidak normal: Antigen kelas II mulai diekspresikan pada sel yang biasanya tidak membawa antigen ini. Misalnya. Sel epitel tiroid dan kelenjar ludah.
4. Jenis Kelamin: Sebagian besar penyakit autoimun seperti lupus, terutama menyerang wanita; autoimunitas dipengaruhi oleh estrogen.
5. Apoptosis yang rusak dan aktivitas Treg yang terganggu: Misalnya, Autoimun sindrom poliendokrin tipe I (APS I) atau (APECED) karena cacat pada AIRE yang diinduksi apoptosis pada toleransi sentral dan disregulasi imun, poliendokrinopati, sindrom enteropati (X-linked) (IPEX) karena mutasi Foxp3 yang menyebabkan dan tidak adanya Treg.
6. Paparan antigen tersembunyi (terasing) atau epitop baru: Sel limfoid mungkin tidak terpapar pada beberapa antigen diri selama proses diferensiasi tersebut, karena mungkin merupakan antigen yang berkembang lambat (epitop baru) atau mungkin terbatas pada organ khusus (antigen asing).
7. Pelepasan antigen tersebut dari organ-organ ini, akibat dari cedera traumatis atau pembedahan yang tidak disengaja, dapat mengakibatkan rangsangan respons imun dan inisiasi penyakit autoimun. Contohnya adalah antigen intraseluler (misalnya DNA, mitokondria), pita-3" protein pada sel darah

merah tua, lensa mata, spermatozoa, faktor reumatoid (mis. Arthritis reumatoid).

8. Reaktivitas silang dengan mikroorganisme (Mimikri molekuler): Antigen pada patogen tertentu mungkin mempunyai determinan yang dapat bereaksi silang dengan antigen diri dan respons imun terhadap faktor-faktor penentu ini dapat menyebabkan sel efektor atau antibodi melawan antigen jaringan.

10.3 Tipe Penyebab Penyakit Autoimun

Mekanisme masalah kerusakan Mekanisme yang terlibat dalam kerusakan jaringan sangat kompleks. Pada sejumlah penyakit autoimun, lebih dari satu mekanisme terlibat.

1. Autoantibodi IgE (Tipe I): meskipun jarang terjadi. Contoh yang mungkin: "Alergi susu"; Respon autoantibodi IgE terhadap α -kasein.
2. Sitotoksik (Tipe II): Autoantibodi terhadap permukaan sel, mis. Sel darah merah (anemia hemolitik autoimun), Trombosit (trombositopenia autoimun).
3. Imunokompleks (Tipe III): Autoantibodi (Ab) + Antigen (Ag) [Ab-Ag] Kompleks imun, mis. SLE, RA
4. Kerusakan yang Dimediasi Sel T (Tipe IV): Sel T terutama terlibat dalam kerusakan jaringan, misalnya. tiroiditis autoimun, kolitis ulserativa, Diabetes awitan remaja yang bergantung pada insulin, autoimun radang otak.
5. Sel T terlibat dalam hampir semua penyakit autoimun, terutama pada organ kelainan autoimun tertentu (karena kurangnya sel pengatur T atau partisipasi sel Th17).
 - Makrofag, yang diaktifkan oleh sel T juga terlibat dalam kerusakan jaringan (pelepasan enzim beracun dan radikal bebas oksidatif; Tipe IV).
 - Kebanyakan penyakit autoimun ditandai dengan produksi antibodi diarahkan ke antigen diri, yang dikenal sebagai auto-antibodi.

6. Sifat fisik autoantibodi yang menentukan patogenisitasnya termasuk:
 - Afinitasnya terhadap antigen yang berperan dalam kompleks imun formasi, dan
 - Muatannya yang membantu antibodi menempel pada jaringan, mis. pada SLE, secara positif auto-antibodi bermuatan (anti-double stranded DNA) yang berasosiasi dengan membran basal bermuatan negatif di ginjal, di mana mereka dapat membentuk kompleks in situ dengan DNA dan mengarah ke lokal peradangan.
7. Sebagian besar auto-antibodi patogen adalah isotype IgG.

10.4 Penyakit Autoimun Reproduksi

1. Orkitis: autoantibodi antisperma. Autoantibodi terhadap antigen sperma akan mengaglutinasi sperma - Menurunnya Kesuburan.
2. Autoantibodi terhadap Hormon - Progesteron, Estrogen, LH, GnRH
3. Myasthenia Gravis adalah gangguan transmisi sinyal antara saraf dan otot, yang ditandai dengan kelemahan otot dan kelelahan berlebihan. MG terjadi karena pembentukan autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin. Antibodi yang berasal dari tipe IgG, memulai lisis sel otot yang dimediasi komplemen. Pada anjing, kucing dan manusia, kelainan ini bersifat kongenital. Penyakit ini dapat diklasifikasikan menjadi miastenia gravis fokal dan miastenia gravis generalisata. Pada MG fokal, seekor hewan menunjukkan mega esofagus dan berbagai derajat kelumpuhan wajah dengan kelemahan otot ekstremitas. Pada MG generalisata, kelemahan otot tungkai adalah berhubungan dengan kelumpuhan wajah dan mega esofagus.
4. Penyakit Ophthalmik Autoimun. Antara lain agen mikroba seperti *Leptospira* spp. Interfotoreseptor protein pengikat retinoid adalah autoantigen utama yang terlibat, blepharospasms, lakrimasi dan fotofobia pada kasus yang parah. Lesi pada mata adalah diinfiltrasi dengan sel Th-1 dan neutrofil dengan deposisi fibrin dan C3 yang luas.

5. Anemia Hemolitik Autoimun (AHIA): AHIA ditandai dengan produksi auto antibodi terhadap sel darah merah yang mengakibatkan kerusakan antigen. Hal ini dapat terjadi secara mandiri atau berhubungan dengan SLE atau trombositopenia. Autoantibodi diproduksi melawan glikoforin sel darah merah, sitoskeletal protein spektrin dan protein penukar anion membran (CD 233 atau pita 3).
6. Penghancuran sel darah merah dapat terjadi baik secara intravaskular hemolisis yang dimediasi oleh pujan atau penghilangan antibodi, sel darah merah yang dilapisi oleh makrofag limpa dan hati. Penyebab kerusakan sel darah merah adalah perubahan antigen permukaan sel darah merah (neo-antigen) yang disebabkan oleh obat-obatan dan virus. Onsetnya mungkin berhubungan dengan kelainan imunologi lain, dengan stres (vaksinasi), penyakit virus, atau ketidakseimbangan hormon (kehamilan atau piometra).
7. Diabetes Melitus Tipe I (T1DM): Diabetes melitus tipe 1 autoimun (T1DM) merupakan penyakit multi-tahap etiologinya belum dapat ditentukan ditandai dengan agresif dan selektif respon autoimun terhadap sel β pulau Langerhans pankreas. Faktor genetik mencakup gen MHC dan non-MHC. Faktor lingkungan yang paling umum adalah infeksi virus (seperti CMV dan Coxsackie) dan defisiensi vitamin D. Tiga auto-antigen utama telah diidentifikasi pada T1DM: insulin, GAD65 dan IA2. T1DM pada dasarnya adalah penyakit autoimun yang diperantarai sel Limfosit autoreaktif CD8+ adalah yang paling banyak dan paling aktif dalam penghancuran sel β .

10.5 Non-organ Spesifik atau Sistemik Penyakit Autoimun

1. Lupus Erythematosus Sistemik (SLE)

SLE adalah penyakit autoimun yang ditandai dengan peradangan multi-organ, dengan beragam manifestasi klinis dan produksi auto antibodi patogen yang ditujukan terhadap asam nukleat. Patoetiologi pasti SLE masih sulit dipahami. Sel-sel apoptosis yang rusak dan kompleks imun, merupakan kontributor penting dalam hal ini perkembangan SLE. Respon imun bawaan yang menyimpang juga berperan penting dalam hal ini patogenesis SLE. Gangguan imunologi sentral pada pasien SLE adalah produksi autoantibodi. Gambaran patologis dasar SLE adalah peradangan dan kelainan pembuluh darah, yang meliputi vaskulopati pita atau oklusif, vaskulitis, dan deposisi kompleks imun. Patologi organ yang paling banyak ditandai adalah pada ginjal.

2. Arthritis reumatoid (RA)

Penyakit autoimun umum yang menyerang sekitar 1% dari populasi dunia. Penyakit RA ditandai dengan poliarthritis kecil yang simetris sendi tangan dan kaki, namun hampir semua sendi dapat terkena. Mempengaruhi tidak hanya persendian tetapi juga bagian tubuh lainnya. Secara patologis, jaringan sinovial menjadi sangat hipertrofi mengalami vaskularisasi, dan diinfiltrasi dengan leukosit, terutama makrofag. Fibroblas yang berproliferasi dan makrofag yang menginfiltrasi berkembang menjadi massa inflamasi, disebut pannus. Synovia berproliferasi dan melepaskan enzim proteolitik yang merusak, yang menyebabkan erosi dan kerusakan tulang rawan dan tulang. Daerah subsinovial terdiri dari makrofag yang menginfiltrasi dan sel dendritik dan limfosit. Penyebab pasti RA tidak diketahui, namun faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan.

Faktor-faktor yang terlibat. Kemungkinan infeksi: Mycobacteria, Penyakit Lyme, Parvovirus, Mycoplasma, EBV. Kemungkinan autoantigen:

- Faktor rheumatoid: antibodi IgM terhadap glikosilasi abnormal IgG.
- Tipe II- Kolagen
Makrofag paling jelas terlibat dalam patogenesis dan merupakan penyebab utama penyakit ini produsen sinovial utama TNF- α . Sel lain termasuk
- neutrofil, hadir dalam cairan sinovial, mensintesis PG inflamasi, protease, dan MROS.
- Sel mast melepaskan sitokin, kemokin, protease, dan amina vasoaktif. Dihipotesiskan bahwa reaksi inflamasi bergantung pada sel T terhadap antigen yang tidak diketahui mendasari patologi (Th1 dan Th17).

10.6 Pengobatan Penyakit Autoimun

Pengobatan yang tersedia sejauh ini tidak spesifik:

1. Pada awal perjalanan penyakit (misalnya RA) Asprin, steroid atau anti steroid dan obat antiinflamasi (NSAID).
 - Kortikosteroid
 - Imuran (Azathioprin)
 - Auranofin
2. Antibodi Monoklonal- mis. Rituximab untuk MS, Belimumab untuk anti-fosfolipid Antibodi.
3. Pendekatan Eksperimental :
 - Transplantasi Sumsum Tulang
 - Terapi sel induk
 - Terapi imunoglobulin intravena
 - Fragmen Antibodi Pada sel T dan B
 - Antibodi anti-CD4, sel B ATAU Antibodi Reseptor Anti-IL-2
 - Pentraxin 3 – PRR yang larut dalam humoral
 - Imunoterapi berbasis antigen - membebani sistem kekebalan tubuh secara bertahap namun dosis yang terus meningkat dari molekul yang sama yang diserangnya menjadi reaktif Toleransi sel T (pergantian sel T)

DAFTAR PUSTAKA

- Pisetsky, D.S. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol* 19, 509–524 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>.
- Lazaridis, K. & Tzartos, S. J. Autoantibody specificities in myasthenia gravis; implications for improved diagnostics and therapeutics. *Front. Immunol.* 11, 212 (2020).
- Moore, E. et al. Promise and complexity of lupus mouse models. *Nat. Immunol.* 22, 683–686 (2021).
- de Moel, E. C. et al. In rheumatoid arthritis, changes in autoantibody levels reflect intensity of immunosuppression, not subsequent treatment response. *Arth. Res. Ther.* 21, 28 (2019).
- Goebel, A. et al. The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain. *Autoimmun. Rev.* 21, 103015 (2022).
- Sharda R. Autoimmunity and Autoimmune Diseases. Department of Veterinary Microbiology NDVSU College of Veterinary Science & A.H., MHOW
- Kurup S, Pozun A. Biochemistry, Autoimmunity. [Updated 2022 Dec 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576418/>

BAB 11

IMUNO INFEKSI DAN KANKER

Oleh Devi Cynthia Dewi

Sistem Imunologi adalah merupakan sel-sel dan banyak struktur biologis lainnya yang bertanggung jawab atas imunitas, yaitu pertahanan pada organisme untuk melindungi tubuh dari pengaruh biologis luar dengan mengenali dan membunuh patogen. Respons akan terjadi secara menyeluruh dan terkoordinasi pada sistem imun tubuh sehingga pengenalan zat asing disebut juga sebagai respons imun, sehingga sistem imun akan mengidentifikasi pengaruh dampak dari sistem biologis luar seperti dari infeksi, bakteri, virus sampai parasit, serta menghancurkan serta menghancurkan dan memusnahkan sel, jaringan organisme yang sehat agar tetap berfungsi secara optimal.

11.1 Respon Sistem Imun pada Infeksi Bakteri

Sistem kekebalan bawaan dapat mendeteksi patogen melalui pattern-recognition receptors (PRR) yang dapat mengaktifkan sistem pertahanan antimikroba serta merangsang respons imun adaptif, sehingga sistem imun bawaan dan adaptif dapat bersatu untuk melindungi host terhadap infeksi mikroba. Beberapa kelas PRR yang tidak sama secara fungsional, adalah Toll-like receptor (TLRs). Toll-like receptor merupakan reseptor trans membran yang dapat mengenali asam nukleat virus dan bakteri, termasuk lipopolisakarida dan asam lipoteichoic. Toll-like receptor dapat mengaktifkan makrofag untuk menghasilkan sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF, IL-1 β dan IL-6, yang mengkoordinasikan respon inflamasi lokal dan sistemik, dan mengaktifkan lapisan endotelium untuk melakukan vasodilatasi

serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, sehingga protein serum dan leukosit dapat ke tempat infeksi. Selain itu, terjadi peningkatan jumlah tissue factor pada endotel sehingga menyebabkan kaskade koagulasi lokal yang membantu mencegah penyebaran mikroba melalui darah. Sehingga, IL-1 β , bersama dengan IL-6, mengaktifkan hepatosit untuk menghasilkan protein fase akut..

TLR secara perlahan dapat menimbulkan respons antimikroba, sehingga sel dendrit berada di sebagian besar jaringan perifer berfungsi untuk memantau lingkungan jaringan sehingga keberadaan patogen dengan menggunakan berbagai PRR. Protein mengaktifkan komplemen dan memfagositosis patogen untuk difagositosis oleh makrofag dan neutrofil. Sel dendrit yang memfagosit patogen akan menyajikan peptida antigenik pada atas sel oleh molekul MHC kelas I dan/atau kelas II. Sehingga sel dendrit ini mencapai kelenjar getah bening, mereka menyajikan antigen yang diturunkan dari patogen, sementara itu sinyal yang diinduksi PRR (sitokin dan molekul terkait permukaan sel), ke sel T menyebabkan aktivasi sel T. Hal ini menyebabkan PRR juga mengaktifkan dan menginduksi sel dendritik untuk menghasilkan sitokin serta mempresentasikan sinyal ke permukaan sel dan untuk berpindah ke kelenjar getah bening dengan pembuluh limfatik yang mengalirkan tempat infeksi. keterlibatan PRR dapat bekerja secara langsung dengan mekanisme pertahanan host, atau secara tidak langsung, oleh sel T dan antibodi. Setelah respon imun adaptif dimulai, dari sistem imun bawaan yang sama dapat memberi perintah kepada respon imun adaptif sehingga spesifik antigen dapat diaktifkan.

Inflamasi merupakan respon protektif untuk menjaga kestabilan jika terhadap infeksi, stres jaringan, ataupun cedera. Respon inflamasi tersebut tergantung pada penyebab jenis infeksi inflamasi (bakteri, virus, jamur atau parasit); sensor yang digunakan untuk mengetahui adanya penginduksi inflamasi seperti TLR, NLR dan RLR; dan mediator inflamasi yang terinduksi oleh sensor, seperti sitokin, kemokin dan sistem komplemen. Eosinofil baik secara langsung dapat diaktifkan oleh PRR dan secara tidak langsung oleh sel Th2. Dengan menggunakan jalur klasik akan teraktivasi komplemen dan

dapat teraktivasi juga baik secara langsung oleh pentraxin atau secara tidak langsung oleh antibodi. pengaktifan spesifik antigen dari sistem pertahanan terhadap inang bawaan lebih efisien daripada pengaktivasiannya secara langsung dan sering digunakan sebagai pembersihan pathogen.

11.2 Respon Imunologi Terhadap Bakteri

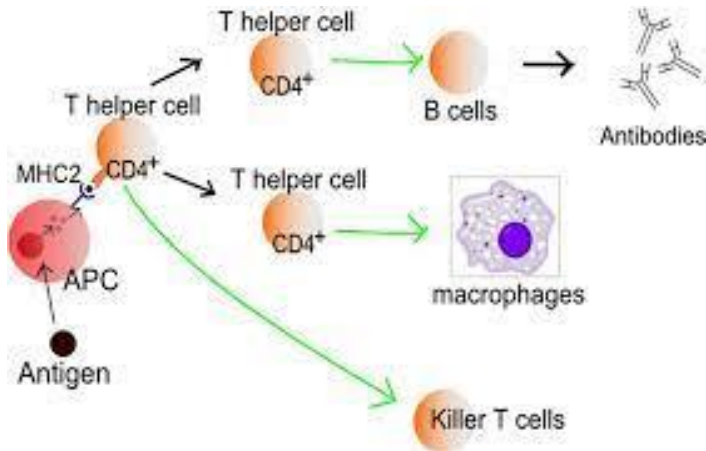
Pada Bakteri terdapat dua cara untuk bereplikasi yaitu bakteri ekstraseluler dan intraseluler. Antigen yang dihasilkan oleh setiap bakteri dapat mengaktifkan respon imunitas yang tidak sama. Secara garis besar mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dapat disebabkan oleh struktur dinding sel dan patogenesis bakteri. Penggolongan mikroba dapat digolongkan menjadi bakteri gram-positif, gram-negatif, mikobakteria dan spirokheta. Pada lapisan permukaan luar bakteri gram-negatif terdapat lipid yang berfungsi sangat penting karena berfungsi untuk melisis komplement dan sel-sel sitotoksik tertentu, sedangkan untuk memfagositosis yang lainnya umumnya diperlukan sel fagositosis.

Terdapat dua sifat patogenitas bakteri, diantaranya sifat toksik atau racun dengan cara tanpa mengenali invasif serta invasif tanpa toksisitas. Sehingga sebagian besar bakteri mempunyai sifat gabungan keduanya, yaitu sifat invasif disertai pengaktifan toksin secara lokal sehingga menghasilkan enzim yang dapat merusak jaringan yang dapat menyebabkan penyebaran bakteri. Sebagai contoh bakteri tidak dapat invasif tetapi tidak menghasilkan racun adalah *C. difteria* dan *V. cholerae*. Sehingga untuk melawan jenis bakteri ini diperlukan *neutralizing antibody*, untuk membunuh bakteri ini diperlukan mekanisme fagositosis pada sel. Bakteri gram negatif dapat dibunuh oleh sel NK melalui mekanisme lisis membran sel bakteri, sel T-sitotoksik akan menghancurkan membran sel yang telah terinfeksi bakteri intraseluler sehingga bakteri dapat dihancurkan.

11.3 Respon Imun Terhadap Infeksi Bakteri Ekstraseluler

Bakteri ekstraselular dapat menyebabkan penyakit dengan beberapa cara yaitu Menginduksi reaksi inflamasi sehingga menimbulkan lisis jaringan pada tempat infeksi. Contoh nya pada bakteri kokus piogenik yang dapat menimbulkan infeksi supuratif yang berat. Toksin yang dihasilkan dapat menimbulkan efek patologik. Toksin seperti endotoksin dan eksotoksin. Endotoksin yaitu komponen dinding bakteri yang merupakan suatu lipopolisakarida yang stimulator sehingga produksi sitokin yang kuat serta aktivator, poliklonal sel limfosit B. Sebagian besar eksotoksin dapat berefek sitotoksik tetapi efeknya belum jelas.

Sebagai contoh toksin difteri yang menghambat sintesis protein secara enzimatik dan menghambat faktor elongasi-2 yang dibutuhkan untuk sintesis pada peptida. Sebagai contoh toksin kolera merangsang sintesis AMP siklik (cAMP) oleh sel epitel usus yang diakibatkan oleh sekresi aktif klorida, seperti kehilangan cairan serta diare yang hebat. Toksin tetanus yaitu neurotoksin yang terikat motor endplate yang terdapat pada neuromuscular junction yang diakibatkan oleh kontraksi otot persisten yang sangat kompleks bila mengenai otot pernapasan. Toksin klostridium dapat mengakibatkan nekrosis jaringan sehingga menimbulkan gas gangren. Respons imun terhadap bakteri ekstraselular diekspresikan untuk memblokir bakteri serta menetralkan efek toksin.



Gambar 11.1 Kerjasama sel T CD4⁺ dalam Pertahanan Melawan Mikroba Ekstraseluler (Sumber:Abbas et al,2014)

11.4 Respon Imun Terhadap Bakteri Intraseluler

Respon imun bawaan pada bakteri intraseluler yaitu fagosit dan sel NK, interaksi keduanya dimediasi oleh sitokin (IL-12 dan IFN- γ). Sehingga apabila bakteri tersebut berada sitosol, bakteri seperti *Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*, dan *Burkholderia pseudomallei* dapat tidak terdeteksi melalui PRR pada permukaan sel dan fagosom/ endosom yang dapat berpindah dengan serta dapat menginfeksi sel yang ada disebelahnya, respon imun adaptif yang khusus pada mikroba ini yaitu imunitas yang diperkenalkan oleh sel, sehingga sel T mengaktivasi fagosit untuk melisiskan mikroba. Imunitas bawaan dapat mengetahui proses pertumbuhan bakteri, tetapi eliminasi bakteri memerlukan imunitas adaptif. Bakteri intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, dan *Legionella pneumophila* dapat hidup di sel inang dengan cara menghambat pematangan fagosom, dengan menghambat efektor mikrobisida fungsi sel inang atau sitosol.

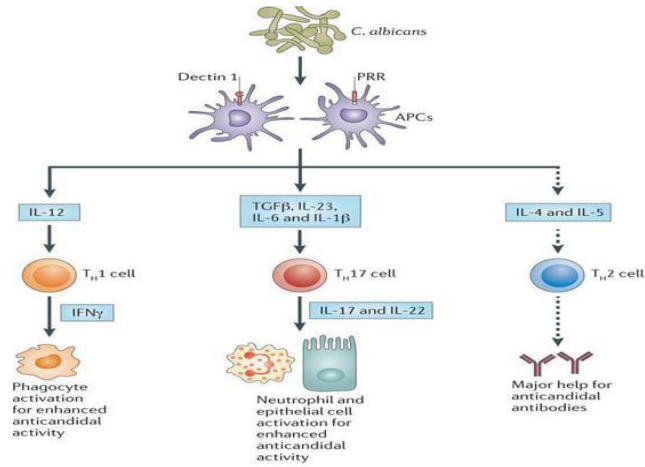
Mekanisme bakterisida teraktivasi oleh aktivasi PRR dapat menyebabkan induksi sehingga faktor virulensi oleh patogen intraseluler *Listeria*, *Shigella*, dan *Mycobacterium* sehingga dapat menyebabkan kenaikan patogenisitas bakteri. Bakteri intrasel menghambat dan melisiskan pengenalan sinyal melalui PRR atau, sehingga dapat menghambat induksi respons imun bawaan. bakteri seperti *Listeria monocytogenes* dan mikrobakteria dapat bereplikasi didalam sel. Hal ini menyebabkan bakteri ini bebas dari fagositosis. Sistem imunitas alami tidak berperan dalam mengeliminasi bakteri intraseluler. Berbeda dari bakteri ekstraseluler yang memicu imunitas humoral, bakteri intraseluler memicu timbulnya imunitas seluler.

Bakteri yang diopsonisasi dengan dilekatkannya bakteri pada Fcy dan reseptor C3b untuk dimakan oleh fagosit, bakteri yang masuk tersebut dapat melawan makrofag dengan cara menghambat mekanisme awal pembunuhan. Bakteri seperti lepra, organisme *Listeria*, basil tuberkulosa, dan *Brucella*, menghindari dari sistem imun dengan mengembangkan kehidupan intraseluler di dalam salah satu kekuatan sistem imun yaitu makrofag. Sel T ini menghasilkan IFN- γ , yang dapat memicu makrofag untuk melisiskan mikroba dengan memfagosom. Sel T CD8⁺ merespons peptida menurut kelas I yang berasal dari antigen sitosol dan melisiskan sel yang terinfeksi. Kerjasama sel T CD4⁺ dan CD8⁺ dalam pertahanan melawan mikroba intraseluler. Sel T CD4⁺ merespons antigen peptida terkait MHC kelas II yang berasal dari bakteri intravesikular.

Imunitas seluler pada virus dilaksanakan oleh sel sitotoksida. Awalnya, sel sitotoksik melawan virus sehingga dilakukan dengan bantuan sel CD8. Namun diketahui bahwa sel CD4 dapat melisiskan virus tersebut. Hanya saja, sel CD4 akan mengenai virus melalui MHC klas II sedangkan sel CD8 melalui MHC klas I. Dengan kata lain, sel yang terinfeksi oleh virus dapat memfagositosis MHC klas II akan dilisis oleh sel CD4 yang mengeksresikan MHC klas I akan dilisis oleh sel CD8. Diduga, aktivasi sel CD8 banyak dibantu oleh limfokin yang dihasilkan oleh sel CD4. Namun pada kasus infeksi dengan virus choriomenigitis, kedua sel subset bekerja mandiri tanpa saling menghambat serta sel CD8 adalah point penting bagi lisisnya sel yang terinfeksi oleh virus tersebut.

11.6 Respon Imun Terhadap Infeksi Jamur

Sistem imunitas seluler sangat penting melisiskan dan membunuh fungi. Sebagai contoh yaitu, *Histoplasma capsulatum*. *Candida* yaitu fungi yang paling sering menyebabkan penyakit pada manusia. Sistem imunitas alami pada fungi yaitu berupa sel fagositosis seperti monosit, makrofag dan sel polimorfonuklear. Fagositosis dapat bekerja secara intraseluler maupun ekstraseluler. Kedua mekanisme ini memerlukan sel pagosit dan sel target. Opsonisasi penting dalam proses fagositosis. Sistem pertahanan hospes terhadap fungi adalah berupa sistem alami maupun spesifik.



Gambar 11.3 Respon Imun Terhadap Infeksi Jamur
(Sumber: Abbas et al, 2014)

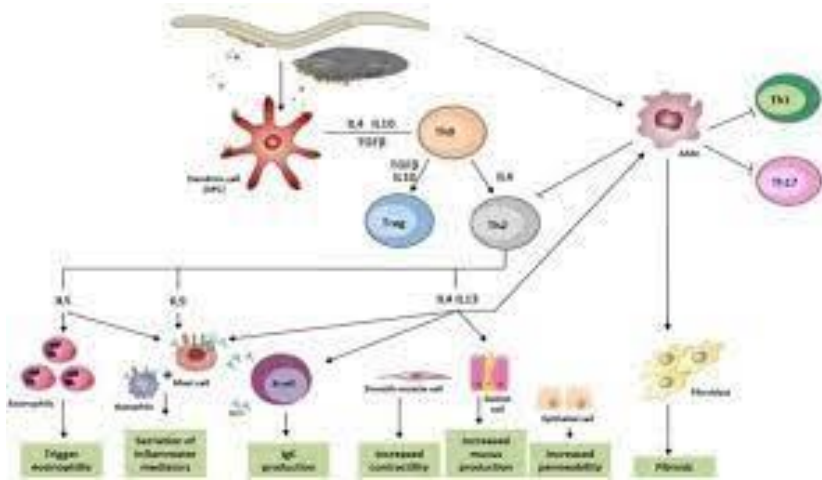
Sistem imunitas alami bukanlah sel fagosit seperti sel NK, sel sitotoksik alami dan sel T-non MHC restriksi. sehingga sel hanya mengenal antigen yang terdapat molekul MHC klas II sehingga fungi akan diproses oleh sel APC dan dipresentasikan oleh molekul MHC tersebut. Setelah teraktivasi sel CD4 maka sel ini akan melepaskan limfokin IL-2 untuk mengaktivasi sel T lainnya. Sel NK dapat secara langsung membunuh sel target (fungi) atau secara tidak langsung. Secara tidak langsung, interaksi sel NK dan fungi menyebabkan aktivasi sel NK dan melepaskan limfokin seperti TNF, IFN- γ , atau GM-CSF. Sel killer alami sehingga tidak langsung membunuh fungi tetapi dengan jalur limfokin seperti TNF- α . Sel T CD4 yang berfungsi penting dalam proses inisiasi respon DTH. IFN- γ akan mengaktivasi sel makrofag anti-Histoplasma sehingga dapat memicu peningkatan ekspresi MHC klas II sel ini.

11.7 Respon Imun Terhadap Infeksi Parasit

Sistem imunitas seluler dan humoral dapat berfungsi sangat baik tergantung jenis parasit. Parasit dapat berkembang meskipun respon imunitas sudah berusaha dengan normal. sehingga dapat memicu infeksi parasit yang kronis. Sistem imunitas hospes dan parasit merupakan suatu sistem yang kompleks dan terkait. Setiap jenis parasit mempunyai kemiripan yang sama. Limfokin berfungsi sebagai pengantar sinyal yang dapat membedakan tipe efektor untuk memberantas parasit, dan sistem imunitas tubuh bisa bekerja dengan maksimal.

11.8 Respon Imun Terhadap Helmint

Ciri terinfeksi cacing adalah salah satunya terjadi peningkatan produksi IgE, dengan memperlihatkan terdapat reaksi tipe hipersensitivitas yang sangat cepat. Cacing yaitu helminth adalah organisme multiseluler yang dapat menjadi faktor penyakit yang kompleks pada sistem imunitas. Macam cacing helminth seperti *Nippostrongylus brasiliensis*, *Schistosoma mansoni*, dan mikro filaria yang dari banyak cacing telah diketahui respon imunitasnya (meskipun masih dalam taraf seluler). Salah satu Infeksi *S. Mansoni* dan *N. Braciliensis* maupun infeksi filariasis dapat terjadi respon imunitas yang kompleks yang dipicu oleh sel Th2. Sel ini memproduksi IL-4 yang akan membantu sel B sehingga menghasilkan IgE. Infeksi karena *S. mansoni* yang akut, respon IL-4 dan IL-5 terjadi penurunan. sehingga, penurunan ini akibat oleh sel CD8. Pada waktu infeksi *S.mansoni*, sel Th2 akan menghasilkan IL-10 yang berfungsi menghentikan aktivasi dan proliferasi sel Th1. Sehingga IL-5 yang dihasilkan oleh sel Th2 akan matang serta terjadi proliferasi eosinofil.



Gambar 11.4 Respon Imun terhadap Parasit (Sumber: Abbas et al, 2014)

11.9 Respon Imun Terhadap Protozoa

Infeksi protozoa dapat memicu induksi sel Th1 yang berfungsi sebagai efektor respon imunitas. Sebaliknya, induksi sel Th2 justru mengakibatkan hospes sangat suseptibel pada infeksi protozoa ini. IFN-g dihasilkan sel th1 yaitu limfokin yang sangat kuat untuk mengaktifasi makrofag. TNF secara bersama-sama dengan IFN-g mengaktifasi makrofag. IL-4 sehingga sel Th2 yang menjadi mediasi utama bagi suseptibilitas hospes dengan protozoa dengan menggunakan cara menghentikan produksi IFN-g oleh sel Th1, sehingga aktivasi makrofag dan migrasi sel Th1 dapat terhenti.

Imunitas seluler pada stadium darah dan sporozoit yaitu merupakan respon utama terhadap protozoa. Sel CD4 dan CD8 berfungsi pada respon protozoa, sehingga sporozoit akan diproses oleh sel APC (seperti makrofag) dan fragmen antigennya (seperti CS) sehingga dipresentasikan pada molekul MHC klas I dan II. Sel CD4 akan mengetahui fragmen antigen pada MHC klas II sedangkan sel CD8 akan mengenali MHC klas I. sel CD4 akan teraktivasi dan mengeluarkan limfokin seperti IFN-g, TNF dan lain-lain. Imunitas humoral berfungsi terhadap *P. Falcifarum*. Sistem Imunitas dengan protozoa yang diiradiasi menghasilkan respon antibodi spesifik pada protein CS

(circumsporozoite), dan antibodi dapat menghambat masuknya sporozoit ke dalam hati. sehingga, Limfokin teraktivasi oleh sel CD8. Sel CD8 mempresentasikan fragmen antigen pada MHC kelas I pada permukaan sel hepatosit dan menghancurkan target melalui limfokin seperti TNF dan IFN.

11.10 Imunologi Kanker

Peranan system imun pada kanker oleh beberapa hasil percobaan sebagai berikut :

- a. Ditemukan insiden keganasan tertentu, 40 kali lebih tinggi dibanding dengan kejadian dalam klinik dengan pemeriksaan otopsi
- b. Dengan supresi system imun dibanding dengan orang normal kanker terjadi lebih sering. Kebanyakan kanker yaitu berupa keganasan limfoproliferatif.
- c. Beberapa kanker tertentu dapat sembuh spontan
- d. Orang yang mendapat radiasi adalah 100 kali lebih besar dibanding dengan orang normal dan orang dengan supresi sistem imun terjadi prevalensi pada kanker.
- e. Pada penderita dengan defisiensi imun atau yang mendapat pengobatan imunosupresi, ditemukan keganasan 200 kali.

11.11 Antigen Kanker

Sangat sulit untuk mengetahui Antigen spesifik kanker karena antigen tersebut tidak ditemukan pada sel asalnya, tetapi dibentuk sel yang lain. Berdasarkan penanda serologis, antigen kanker terdiri dari:

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

Berdasarkan penyebabnya:

- a. Antigen kanker yang disebabkan akibat bahan kimia atau fisik yang bersifat karsinogen.

Antigen kanker yang disebabkan oleh bahan kimia, mempunyai spesifisitas antigen tersendiri, kanker yang disebabkan akibat radiasi, karena antigen kanker yang diakibatkan bahan kimia dan fisik tidak tampak seperti reaksi silang, sehingga berdasarkan respon imun dalam diagnosis dan pengobatan kanker tersebut tidak dapat diaplikasikan atau tidak mungkin, sedangkan berbagai kanker yang disebabkan oleh bahan karsinogen yang sama, mempunyai antigen yang tidak sama satu dengan yang lain

- b. Antigen kanker yang disebabkan karena infeksi virus

Kanker yang disebabkan virus onkogenik DNA atau RNA menampilkan reaksi silang yang tidak terjangkau, sehingga Antigen biasanya *shut off* selama pematangan, tetapi ditampilkan kembali akibat pematangan kembali oleh gen penjamu atau pengaruh virus onkogenik. limfoma Burkitt, karsinoma nasofaring dan leukemia sel T yang menyebabkan virus yaitu ditemukannya tumor associated antigen (TAA) yang lain dari antigen virion.

- c. Antigen onkofetal

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

- d. Antigen kanker spontan

Kanker spontan yaitu kanker dengan penyebab tidak diketahui secara jelas. Antibodi dapat menunjukkan beberapa kanker antara lain melanoma, sampai dengan saat

ini antigen permukaan pada beberapa kanker spontan hanya dapat diidentifikasi dengan bantuan serum allogeneic atau xenogeneic.

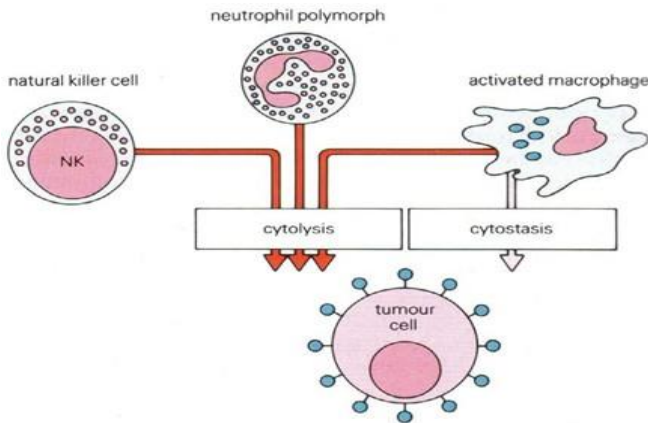


Fig.18.9 Natural immunity to tumours. Natural immunity

Gambar 11.5 Imunitas Alamiah Terhadap Sel Kanker (Sumber: Bellanti, 2012)

e. Peranan antibodi pada imunitas Kanker

Imunitas selular berfungsi terhadap imunitas humoral, tetapi tubuh juga membentuk antibodi pada antigen tumor. Antibodi tersebut ternyata dapat melisiskan sel tumor secara cepat dengan bantuan komplemen, atau melalui sel efektor ADCC yang memiliki reseptor Fc misalnya sel K dan makrofag (opsonisasi) dengan jalan menghambat adhesi sel kanker. Antibodi lebih berfungsi terhadap sel yang bebas (leukemia, metastase tumor) baik kanker, mungkin yaitu membuat kompleks imun dengan mencegah sitotoksitas terhadap sel T.

f. Peranan selular pada imunitas kanker

Berbagai macam neoplasma, infiltrat sel mononuklear adalah indikator untuk prognosis yang baik, tetapi pada umumnya tidak terdapat hubungan antara infiltrasi sel dengan prognosis. Pemeriksaan patologi-anatomik kanker,

seringkali ditemukan infiltrat sel-sel yang terdiri atas sel fagosit mononuklear, limfosit, sedikit sel plasma dan sel mastosit. Sistem imun pada nonspesifik bisa dengan cepat menghancurkan sel kanker tanpa sensitisasi sebelumnya. Efektor sistem imun tersebut yaitu sel Tc, fagosit mononuklear, polimorf, sel NK.

Sel Th berkontribusi pada induksi dan regulasi sel Tc, destruksi kanker terjadi atas efek sel Tc yang memiliki spesifitas pada antigen permukaan sel. Interleukin, interferon dan sel T diaktivasi pada sel NK. Destruksi sel kanker in vitro oleh sel T spesifik dapat dipicu baik pada kanker maupun yang tidak. Makrofag tidak melihat sitotoksitas yang jelas, apabila diaktifkan limfokin, endotoksin, RNA, dan IFN. Dipicu dengan adanya perubahan morfologik, biokimiawi dan fungsi sel. Makrofag yang diaktifkan biasanya menjadi sitotoksik nonspesifik pada sel kanker in vitro. Makrofag berfungsi sebagai efektor pada ADCC terhadap kanker.

Hal-hal yang tidak dapat terdeteksi adanya kanker terhadap sistem imun tubuh adalah sebagai berikut:

- Modulasi antigenik
 - Antibodi memodulasi permukaan sel tanpa melisiskan determinan permukaan
- Masking antigen
 - Sialomusin, merupakan molekul tertentu yang terikat pada permukaan sel kanker sehingga dapat tertutup oleh antigen serta mencegah ikatan dengan limfosit. Sialomucin yang dapat dilisisikan dengan neuraminidase *V. cholerae*.
- Kinetik kanker (*sneaking trough*)
 - Sel kanker dapat sneak trough yang tidak dikenali oleh tubuh dan baru diketahui apabila kanker sudah berubah diluar kemampuan sistem imun untuk sulit menghancurkannya.
- *Shedding antigen*/pelepasan antigen
 - Antigen kanker dapat diopsonikasi serta larut dalam sirkulasi darah, dapat menghambat fungsi sel T dan juga mendapatkan tempat pada reseptor antigen.

- Limfosit yang terperangkap
Limfosit spesifik pada kanker dapat terjebak di dalam kelenjar limfe. Antigen kanker yang berkumpul pada kelenjar limfe yang letaknya tidak berjauhan dengan lokasi kanker, dapat terjadi toleransi terhadap limfosit setempat, tetapi tidak pada limfosit kelenjar limfe yang letaknya jauh dari kanker.
- Faktor genetik
Kegagalan untuk mengaktifkan sel efektor T dapat disebabkan oleh karena faktor genetik.
- Faktor pertumbuhan
Gangguan pada makrofag untuk menghasilkan IL-1, kurangnya kerjasama diantara kelas sel T dan produksi IL-2 yang dapat ditekan akan mengurangi respon imun terhadap kanker.
- Produk kanker
Prostaglandin yang diproduksi oleh kanker sendiri dapat menghalangi fungsi sel NK dan sel K. Faktor humoral juga dapat menghambat respon inflamasi, kemotaksis, sehingga terjadi aktivasi komplemen secara nonspesifik dan menimbulkan kebutuhan darah yang diperlukan oleh kanker.

11.12 Respon Imun Alamiah pada Kanker

Imunitas alamiah terhadap sel kanker ditimbulkan dengan kemampuan sel untuk melisis sel secara langsung, tanpa melalui proses adaptasi sebelumnya. Pada respon imun alamiah terhadap sel tumor tidak terbentuk antibodi terhadap antigen kanker spesifik. Proses hancurnya sel terjadi terhadap sel sasaran. Proses yang terjadi yaitu dengan mengaktifkan makrofag, sel PMN dan sel NK yang akan menimbulkan sitostasis, sehingga sel menjadi lisis, dan memperlambat pertumbuhan sel.

11.13 Immunodiagnosis

Proliferasi dan differensiasi sel secara monoklonal dapat menciptakan sel-sel yang menimbulkan pola rearrangement gen yang sama serta menghasilkan imunoglobulin dengan struktur

dan sifat yang sama terutama dalam hal pola rantai-H dan rantai-L, spesifisitas, kecepatan migrasi dan sifat-sifat lain. Immunoglobulin ini dikenal dengan protein-M atau paraprotein serta tersusun atas satu kelas rantai-H baik rantai gama, alfa, mu, delta atau epsilon maupun subkelasnya, serta satu jenis rantai-L adalah kappa atau lambda, sebagai immunoglobulin yang homogen.

Sel kanker bisa juga ditemui dalam sitoplasma. Salah satu khas suatu kanker dapat ditentukan dari sitoplasma, permukaan sel dan produk yang dilepaskannya yang lain dalam sifat maupun dalam jumlah dari orang normal. Penentuan monoklonalitas sel T tidak dapat terjadi dengan imunophenotyping, tetapi juga dapat ditentukan pada pola rearrangement gen reseptor sel T (TcR) dengan teknik Southern blot serta teknik biologi molekuler yang lain. Immunodiagnosis dapat digunakan dengan dua tujuan adalah dengan didapatkannya antigen spesifik terhadap sel kanker serta mengukur respon imun hospes terhadap sel kanker.

11.4 Pemeriksaan Laboratorium

1. Menentukan monoklonalitas immunoglobulin

Elektroforesis berfungsi sebagai penyaring ada tidaknya protein-M pada penderita yang dicurigai, ada kalanya elektroforesis tidak memberikan hasil yang diharapkan, misalnya M-spike kecil yang mungkin tertutup oleh kadar komponen beta juga gamaglobulin yang meningkat. Rantai-L monoklonal seringkali tidak tampak pada elektroforesis. Serta imunoelektroforesis protein-M dengan melihat penebalan setempat, scooping, bulging, bifurkasi atau distorsi juga garis presipitasi salah satu kelas immunoglobulin serta salah satu rantai-L, kappa atau lambda. IgD dan IgE monoklonal tidak sering menyebabkan M-spike demikian pula protein-M pada heavy chain disease. Dengan hal ini perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan. Pemeriksaan ulang protein-M harus dilanjutkan untuk menentukan kelas immunoglobulin dan tipe rantai-L sesuai cara imunoelektroforesis dengan mengaplikasikan antiserum

monospesifik.

2. Penentuan monoklonalitas sel

Pemeriksaan dapat dilakukan dengan cara imunofluoresensi, dengan menentukan DNA pada pemeriksaan ini mempunyai keuntungan di atas pemeriksaan lain karena proliferasi monoklonal dikenali walaupun tidak ada penanda fenotip yang khas pada permukaan sel seperti rantai-L kappa atau rantai L-lambda monoklonal. Proliferasi monoklonal limfosit B juga dipastikan dengan adanya sIg dan cIg monoklonal, dan juga mungkin dijumpai imunoglobulin yang tidak komplisit yang hanya terdiri atas satu jenis rantai-H atau satu jenis rantai-, sehingga hal demikian diperlukan cara lain yang lebih sensitif; salah satu diantaranya adalah dengan menentukan DNA dengan rearrangement gen imunoglobulin monoklonal.

3. Imunofluoresensi dan flowcytometry

Imunoglobulin monoklonal yang terdapat di permukaan sel pada sumsum tulang sangat perlu ditentukan. Protein-M non- sekretorik bisa dijelaskan dengan teknik imunofluoresensi mikroskopik maupun flowcytometry. Tetapi teknik ini pasti untuk menentukan monoklonalitas populasi sel yang berproliferasi, dapat menjadikan rasio kappa/lambda. Teknik flow cytometry lebih akurat dan dapat mengukur rasio rantai-L lebih tepat karena jumlah sel yang dievaluasi dapat beberapa ribu bahkan juga puluh ribu sekaligus. Teknik flowcytometry dengan menggunakan pewarnaan imunofluoresensi untuk mengetahui sel-sel dengan Ig intrasitoplasmik monoklonal menyatakan bahwa metode pemeriksaan ini mampu mengetahui sel plasma yang jumlahnya hanya 1% dari populasi sel yang dihitung.

11.5 Pencegahan

Pada manusia telah pula banyak dilaporkan penelitian yang akurat tentang imunisasi dengan dosis subletal sel tumor yang replikasinya dapat mencegah sel kanker, sel kanker yang sudah

diubah menjadi enzim, ekstrak antigen dari permukaan sel kanker. Sehingga hasilnya membutuhkan evaluasi lebih lanjut. Imunisasi pada virus onkogenik diharapkan mampu mencegah kanker yang diinduksi virus tersebut.

11.6 Imunoterapi

Sampai dengan saat ini belum dapat dibuktikan hasil efektif, baik yang diberikan sendiri ataupun yang diberikan bersamaan dengan cara kemoterapi, radioterapi atau operasi, untuk mendapatkan imunitas terhadap kanker secara spesifik yaitu dengan berbagai preparat antigen kanker atau secara nonspesifik untuk menolong respon imun maupun makrofag dengan berbagai limfokin diantaranya interferon, IL-2, dan *tumor necrosis factor* (TNF) yang menunjukkan reaksi regresi kanker. Adapun dengan cara lain dengan memakai toksin seperti ricin maupun isotop radioaktif yang diikat dengan antibodi monoklonal tumor spesifik yang dapat memicu toksin atau bahan radioaktif ke sel tumor. Efek imunotoksin perlu dibuktikan lebih lanjut, dan juga telah digunakan *lymphokine activated killer cells* (LAK). Sel ini diproduksi in vitro dengan memproduksi sel limfosit dari penderita atau IL-2.

DAFTAR PUSTAKA

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

- Darwin E, Elfi EF, Decroli ED and Elvira D. The Relationship between Endothelial Nitric Oxide Synthase with Dyslipidemia in Coronary Heart Disease. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2020 Aug 12; 8(A):537-542.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR and Roitt M. Roitt's Essential Immunology. 13.th ed. Wiley Backell, Oxford. 2017
- Dorward D, McMahon G and McManus H. Anatomy of the Immune System Inflammation and immunology
- Duarte JH. Functional switching, Nature Immunology, 2016; 17: 12-18
- Elfi EF, Decroli ED, Nasrul E, Yanwirasti and Darwin E. The Risk Factors of Coronary Heart Disease and its Relationship with Endothelial Nitric Oxide Synthase. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2021; 9(B):451-456.
- Elvira D. The Role of T-Regulatory Expression in Autoimmune Thyroid Disease and its Association with Thyroid Antibody. Journal of Autoimmune Disorders, 2016; .2 (19): 1-4
- Elvira.D. Increased Serum Levels of Interleukin-17 and Transforming Growth Factor-B in Patients with Grave's' Disease. Conference International Conference on Tropical Medicine and Infectious Diseases (ICTROMI), 2017
- Elvira D, Rengganis I, Hidayat R and ShatriH. The Comparison of Interleukin-17 and Interleukin-10 with Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2020; 8(B):793-797
- Elvira D. Association of Urinary Interferon Gamma Protein-10 Levels and Low Levels of Cluster of Differentiation 4 Serum in Patients with Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus. Open Access Macedonian Journal of Medical. 2021 Sep 07; 9(A):707-710
- Fenggen Yan Xiumei Mo Junfeng Liu Siqi Ye Xing Zeng Dacan Chen. Molecular Medicine Reports., 2017 : 7175-7184

- Firestein GS and McInne IB. Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*, 2017; 46, (2)21 : 183-196
- Forthal DN. Functions of Antibodies. *Microbiol Spectrum*. 2014; 15; 2(4): 1–17.
- Gasteiger G, D'Ousualdo A, Schubert D.A, Weber A, Bruscia E.M, and Hartl D. Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. *J Innate Immun* 2017;9:111-125.
- Gaudino SJ and Kumar P. Cross-Talk Between Antigen Presenting Cells and T Cells Impacts Intestinal Homeostasis, Bacterial Infections, and Tumorigenesis. | *Front Immunol*. 2019; 10; 1-14
- Germain RN. T-cell development and the CD4–CD8 lineage decision. *Nature Reviews Immunology*, 2002; 2: 309–32
- Gethin G. Understanding the inflammatory process in wound healing. *British Journal of Community Nursing*, 2013;17 (sup3): 11-19
- Hampton HR and Chtanova T. Lymphatic Migration of Immune Cells. *Front. Immunol.*, 2019. 10: 1-10
- Holmgren J and Czerkinsky C. Mucosal immunity and vaccines. *Nature Medicine*, 2005; 11,45–53
- Humagain H. Phagocytosis, an example of endocytosis. *Immunology, Microbiology*. On line science note. 2018
- Janeway CA, Jr, Travers P, Walport M, and Shlomchik MJ. *The Immune System in Health and Disease*. Immunobiology, 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
- Jaumouillé V and Grinstein S. Molecular Mechanisms of Phagosome Formation. *American Society for microbiology Journal*, 2021
- Kabat AM, Pott J and Maloy KJ. The Mucosal Immune System and Its Regulation by Autophagy. *Front. Immunol.*, 2016 :1-11
- Owen J and Punt J. *Kuby Immunology* . 7.th ed., 2013
- Kumar BV, Connors Tand. Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*. 2018; 48(2): 202–213.

- Mayer G. Cytokines and immunoregulator. Microbiology and Immunology. 2016
- McGhee JR and Fujihashi K. Inside the Mucosal Immune System. Plos Biology, 2012
- Morgan C. Hunter¹, iAlvaro Teijeira² and eCornelia Halin^{1*}.T Cell Trafficking through Lymphatic Vessels. Front. Immunol., 21 December 2016
- Murphy K, Travers T, Walport M and Janeway C. Janeway'simmunobiology. New York : Garland Science, ©2012.
- Nigam Y and Knight J. The lymphatic system 2: structure and functionof the lymphoid organs. Nursing Times [online], 2020; 116.11: 44-48.
- Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M and Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. World Journal of Pediatrics , 2020.16: 19-30
- Peng J, Tang Y, and Huang Y. Gut health: The results of microbial and mucosal immune interactions in pigs. Animal Nutrition, 2021;7 (2): 282-294
- Pillai S. Birth pangs: the stressful origins of lymphocytes. J Clin Invest. Pulendran B and Artis D. New paradigms in type 2 immunity. Science, 2005;115(2):224-227.
- Shahaf G, Zisman-Rozen S,Benhamou D, Melamed D and Mehr R. B Cell Development in the Bone Marrow Is Regulated by Homeostatic Feedback Exerted by Mature B Cells. Front.Immunol., 2016.
- Schroeder, Jr, HW and Cavacini L. Structure and Function of Immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol.,2010; 125(202): 41- 52.
- Shi N, Li N, Duan X and Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. Military Medical Research , 2017; 4(17): 1-7
- Tucker W. LeBien, Thomas F. Tedder. B lymphocytes: how they developand function. Blood , 2008; 112 (5): 1570-1580.

- van Kempen M.J.P, Rijkers G.T, and van Cauwenberge P.B.. The Immune Response in Adenoids and Tonsils. International Archives of Allergy and Immunology. Int Arch Allergy Immunol 2000;122:8-19
- Warrington R, Watson W, Kim HL and Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy, Asthma & Clinical Immunology volume 7, Article number: S1 (2011): 1-8
- Wieczorek M, , Jana Sticht ET, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F and Freund C. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation Front. Immunol.2017;8: 1-11.
- Yunna C, Mengru H, Lei W, and Weidong C, Macrophage M1/M2 polarization. European Journal of Pharmacology. 2020; 877: 79-88

BAB 12

TRANSPLANTASI ORGAN

Oleh Dito Anurogo

12.1 Pendahuluan

12.1. Pengertian Transplantasi Organ

Transplantasi organ adalah prosedur medis yang melibatkan penggantian organ atau jaringan yang rusak atau gagal dengan organ atau jaringan yang sehat dari donor. Proses ini merupakan terobosan besar dalam ilmu kedokteran, memungkinkan penyelamatan dan perbaikan kualitas hidup bagi banyak pasien yang mengalami kegagalan organ. Transplantasi bisa meliputi berbagai organ, seperti hati, ginjal, jantung, paru-paru, pankreas, dan bahkan jaringan seperti kulit dan tulang.

12.1.2 Sejarah dan Perkembangan Transplantasi Organ

Sejarah transplantasi organ dapat dilacak kembali ke awal abad ke-20, namun kemajuan signifikan terjadi setelah Perang Dunia II, berkat perkembangan dalam imunologi dan teknik bedah. Tahun 1954 menandai pencapaian penting dengan transplantasi ginjal pertama yang berhasil antara kembar identik, memulai era baru dalam perawatan medis. Dari situ, kemajuan teknologi dan pemahaman yang lebih baik tentang respon imun terhadap organ transplantasi telah mengarah pada peningkatan signifikan dalam tingkat keberhasilan dan rentang transplantasi organ yang mungkin dilakukan.

12.1.3 Pentingnya Transplantasi Organ dalam Ilmu Kedokteran

Dalam konteks ilmu kedokteran, transplantasi organ tidak hanya merepresentasikan kemajuan teknis, tetapi juga membuka jalan bagi pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme imunologis dan biologi molekuler. Selain itu, transplantasi memberikan wawasan baru dalam etika medis, hukum, dan kebijakan kesehatan publik. Dengan bertambahnya populasi lanjut usia dan prevalensi penyakit kronis yang memerlukan transplantasi, pentingnya bidang ini terus meningkat.

Kemajuan di bidang bioteknologi, seperti pencetakan organ 3D dan terapi gen, menjanjikan revolusi baru dalam transplantasi organ, dengan potensi untuk mengatasi kekurangan donor dan meningkatkan kompatibilitas organ. Masa depan transplantasi organ mungkin juga melibatkan pengembangan organ sintetis dan aplikasi terapi sel induk, yang dapat memberikan solusi untuk tantangan etis dan ketersediaan donor yang saat ini dihadapi. Dengan demikian, transplantasi organ tidak hanya merupakan tonggak penting dalam sejarah kedokteran, tetapi juga bidang yang terus berkembang dan akan terus berdampak besar pada masa depan perawatan kesehatan global.

12.2 Dasar Imunologi dalam Transplantasi Organ

12.2.1 Sistem Imun dan Responnya terhadap Organ Transplantasi

Sistem imun memainkan peran krusial dalam menentukan keberhasilan transplantasi organ. Pada dasarnya, sistem imun didesain untuk mengenali dan menyerang substansi asing, termasuk organ transplantasi. Respon imun terhadap organ transplantasi melibatkan berbagai komponen sistem imun, termasuk sel T, sel B, antibodi, dan kompleks mayor histokompatibilitas (MHC). Proses penolakan ini dapat terjadi secara akut atau kronis,

tergantung pada bagaimana sistem imun penerima mengidentifikasi organ tersebut sebagai 'asing'. Mengelola respon imun ini, baik melalui pemilihan donor yang kompatibel atau melalui terapi imunosupresif, adalah kunci untuk mempertahankan fungsi organ transplantasi.

12.2.2 Antigen Spesifik Organ dan Pengaruhnya Terhadap Keberhasilan Transplantasi

Antigen spesifik organ, terutama yang terkait dengan MHC, memiliki peran penting dalam memediasi respon imun terhadap transplantasi. Kompatibilitas MHC antara donor dan penerima dapat menurunkan risiko penolakan organ. Selain MHC, ada berbagai antigen lain yang juga memengaruhi respon imun dan keberhasilan transplantasi. Penelitian terkini menunjukkan bahwa pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi antara antigen ini dan sistem imun dapat membuka jalan bagi strategi baru untuk meningkatkan toleransi imun dan mengurangi kebutuhan terapi imunosupresif.

12.2.3 Toleransi Imunologis dan Pengaruhnya dalam Transplantasi

Mencapai toleransi imunologis, kondisi di mana sistem imun penerima secara selektif menerima organ transplantasi tanpa merusaknya, adalah tujuan utama dalam bidang transplantasi. Strategi untuk mencapai toleransi imunologis meliputi manipulasi seluler dan molekuler yang bertujuan untuk 'melatih' sistem imun penerima agar tidak menyerang organ transplantasi. Kemajuan di bidang biologi molekuler dan genetika telah membuka peluang untuk terapi gen dan pengeditan seluler yang bertujuan untuk memodifikasi respons imun dan meningkatkan toleransi. Selain itu, penggunaan terapi sel induk dan agen biologis baru sedang dieksplorasi untuk mencapai toleransi imunologis jangka panjang.

Pada masa depan, kemajuan di bidang imunologi dan bioteknologi diharapkan dapat mengurangi risiko penolakan organ dan efek samping terapi imunosupresif, membuka jalan untuk transplantasi organ yang lebih aman dan lebih efektif. Integrasi antara pemahaman imunologi dasar dengan teknologi inovatif seperti bioinformatika, pengeditan gen, dan bioprinting organ 3D, berpotensi merevolusi pendekatan transplantasi organ, membawa kita ke era baru dalam kedokteran regeneratif dan terapi transplantasi.

12.3 Jenis-jenis Transplantasi Organ

12.3.1 Transplantasi Autograft

➤ Definisi dan Aplikasi

Transplantasi autograft merupakan teknik di mana jaringan atau organ dipindahkan dari satu lokasi ke lokasi lain dalam tubuh yang sama. Prosedur ini sering digunakan dalam berbagai konteks medis. Contohnya, transplantasi kulit untuk korban luka bakar, di mana kulit dari area tubuh yang tidak terluka dipindahkan ke area yang mengalami luka bakar. Demikian pula, transplantasi tulang sering dilakukan untuk memperbaiki defek tulang atau fraktur, sementara transplantasi pembuluh darah digunakan dalam prosedur bedah kardiovaskular untuk mengganti pembuluh darah yang rusak atau terhambat.

➤ Keuntungan dan Keterbatasan

Keuntungan utama dari autograft adalah eliminasi risiko penolakan imun. Karena jaringan atau organ berasal dari tubuh penerima itu sendiri, sistem imun tidak mengenalinya sebagai asing, sehingga menghindari respon imunologis yang biasa terjadi dalam transplantasi allograft atau xenograft. Ini mengurangi kebutuhan akan obat-obatan imunosupresif, yang sering kali memiliki efek samping signifikan.

Namun, keterbatasan dari autograft termasuk ketersediaan jaringan yang terbatas. Tidak semua area tubuh memiliki jaringan cadangan yang cukup untuk transplantasi, dan pengambilan jaringan donor dapat menyebabkan morbiditas di situs donor. Misalnya, pengambilan kulit dari satu area untuk transplantasi ke area lain bisa meninggalkan luka atau bekas luka di situs donor.

Dalam konteks futuristik, penelitian terkini sedang mengarah pada penggunaan teknologi seperti bioprinting 3D untuk mengatasi keterbatasan ini. Dengan bioprinting 3D, jaringan atau organ bisa dicetak menggunakan sel-sel dari penerima, memberikan kemungkinan untuk membuat autograft tanpa perlu mengambil jaringan dari tubuh penerima. Teknik ini masih dalam tahap pengembangan tetapi menjanjikan revolusi dalam cara transplantasi autograft dilakukan, memungkinkan penciptaan jaringan dan organ yang lebih kompleks dengan risiko minimal bagi penerima.

12.3.2 Transplantasi Allograft

➤ Definisi dan Aplikasi

Transplantasi allograft adalah prosedur di mana organ atau jaringan dipindahkan dari satu individu ke individu lain dalam spesies yang sama. Ini merupakan bentuk transplantasi yang paling umum dalam praktik medis modern. Aplikasinya meliputi transplantasi organ vital seperti ginjal, hati, jantung, dan paru-paru, serta transplantasi sumsum tulang, yang penting dalam pengobatan beberapa jenis kanker dan gangguan darah. Transplantasi allograft telah membuka pintu bagi penyelamatan nyawa dan peningkatan kualitas hidup bagi pasien dengan kegagalan organ akut atau kronis.

➤ Keuntungan dan Tantangan

Salah satu keuntungan utama dari transplantasi allograft adalah kemampuannya untuk menyediakan penggantian organ ketika organ tubuh penerima sendiri sudah tidak dapat berfungsi lagi. Ini memperluas kemungkinan pengobatan bagi banyak kondisi yang sebelumnya dianggap tak terobati, seperti gagal ginjal tahap akhir atau gagal jantung.

Namun, tantangan utama dari transplantasi allograft adalah risiko penolakan imunologis. Sistem imun penerima dapat mengenali organ transplantasi sebagai asing dan meluncurkan respon imun yang dapat merusak atau bahkan menghancurkan organ transplantasi. Untuk mengatasi hal ini, pasien transplantasi harus mengonsumsi obat immunosupresan untuk menekan sistem imun dan mencegah penolakan. Penggunaan jangka panjang dari obat-obatan ini membawa risiko efek samping, termasuk peningkatan kerentanan terhadap infeksi dan penyakit tertentu.

Dalam konteks futuristik, ada beberapa kemajuan yang sedang dikembangkan untuk mengatasi tantangan ini. Satu area penelitian adalah pengembangan obat immunosupresan yang lebih spesifik dan memiliki efek samping yang lebih sedikit. Area lainnya adalah penelitian dalam imunologi untuk mengembangkan metode yang bisa mempromosikan toleransi imun spesifik terhadap organ transplantasi. Selain itu, dengan kemajuan dalam genetika dan bioteknologi, ada potensi untuk modifikasi genetik organ donor atau penggunaan terapi gen pada penerima untuk meningkatkan kompatibilitas dan mengurangi risiko penolakan. Teknologi seperti CRISPR-Cas9 dalam pengeditan gen membuka kemungkinan untuk intervensi genetik yang bisa mengubah cara kita melakukan transplantasi di masa depan.

Pendekatan futuristik lainnya termasuk penggunaan sel induk dan teknik bioinjeneri untuk mengembangkan organ yang dapat disesuaikan secara genetik dengan penerima, yang berpotensi mengurangi atau bahkan menghilangkan kebutuhan akan obat immunosupresan. Ini merupakan langkah maju yang signifikan dalam bidang transplantasi

organ dan memiliki potensi untuk secara dramatis meningkatkan hasil transplantasi di masa depan.

12.3.3 Transplantasi Xenograft

➤ Definisi dan Aplikasi

Transplantasi xenograft merujuk pada pemindahan organ atau jaringan antara spesies yang berbeda, yang merupakan bidang yang sangat menantang dan inovatif dalam transplantasi organ. Saat ini, aplikasi xenograft yang paling umum adalah dalam konteks biomedis tertentu, seperti penggunaan katup jantung dari babi pada pasien manusia. Penggunaan xenograft ini telah menjadi alternatif penting ketika sumber manusia terbatas atau tidak tersedia, menyediakan solusi bagi pasien yang memerlukan intervensi bedah penting.

➤ Tantangan dan Potensi

Salah satu tantangan utama dalam transplantasi xenograft adalah risiko penolakan imun yang tinggi. Sistem imun manusia secara alami cenderung bereaksi secara kuat terhadap jaringan dari spesies lain, sering kali menyebabkan penolakan yang cepat dan agresif. Selain itu, ada masalah kompatibilitas lintas-spesies yang luas, termasuk perbedaan dalam fisiologi dan risiko penularan penyakit antar-spesies.

Namun, kemajuan teknologi dan penelitian ilmiah memberikan potensi yang signifikan dalam mengatasi tantangan ini. Penelitian terbaru fokus pada modifikasi genetik organ hewan, seperti babi, untuk mengurangi penolakan oleh sistem imun manusia. Teknik seperti CRISPR-Cas9 dalam pengeditan gen telah membuka jalan bagi modifikasi organ hewan agar lebih kompatibel dengan sistem imun manusia. Contohnya, modifikasi genetik pada babi untuk menghilangkan antigen tertentu yang memicu respons imun pada manusia.

Di samping itu, peningkatan dalam bioengineering organ juga menjanjikan kemajuan dalam transplantasi xenograft. Dengan menggunakan teknologi canggih, organ hewan dapat direkayasa untuk lebih mirip dengan organ manusia dalam hal struktur dan fungsi, sehingga mengurangi masalah kompatibilitas. Ini termasuk mengembangkan metode untuk 'menyamarkan' organ hewan agar tidak dikenali sebagai asing oleh sistem imun manusia.

Pada masa depan, xenograft mungkin menjadi lebih umum berkat kombinasi dari penelitian ilmiah yang terus berkembang dan penerimaan etis yang lebih besar dari masyarakat. Xenograft tidak hanya memiliki potensi untuk menangani kekurangan donor organ manusia tetapi juga untuk menyediakan platform untuk penelitian lebih lanjut dalam biologi transplantasi dan pengobatan regeneratif. Teknologi ini dapat membuka pintu bagi solusi baru dalam pengobatan berbagai penyakit dan gangguan yang sebelumnya sulit diatasi, merevolusi bidang transplantasi organ.

12.3.4 Pendekatan Terbaru dalam Transplantasi Organ

➤ Inovasi dan Penelitian

Pendekatan terbaru dalam transplantasi organ diwarnai oleh inovasi teknologi yang memungkinkan pengembangan teknik transplantasi baru. Kemajuan signifikan dalam bioprinting 3D, terapi gen, dan penggunaan sel induk telah membuka era baru dalam bidang transplantasi.

➤ Bioprinting 3D

Bioprinting 3D merupakan terobosan revolusioner yang menjanjikan pembuatan organ yang dapat disesuaikan dengan kebutuhan spesifik pasien. Teknologi ini menggunakan bio-tinta, yang terbuat dari sel hidup, untuk mencetak struktur organ lapis demi lapis. Ini memungkinkan penciptaan organ yang lebih kompleks dengan presisi tinggi, mengurangi risiko penolakan, dan meningkatkan fungsi organ pasca-transplantasi. Bioprinting 3D memiliki potensi untuk mengatasi kekurangan donor organ dengan

menciptakan organ yang dibutuhkan langsung dari sel-sel pasien itu sendiri.

➤ **Terapi Gen dan Sel Induk**

Terapi gen dan penggunaan sel induk menawarkan kemungkinan meningkatkan kompatibilitas organ transplantasi dan mengurangi kebutuhan terapi immunosupresi. Terapi gen bisa digunakan untuk memodifikasi ekspresi gen dalam sel organ donor atau penerima, sehingga meningkatkan toleransi imun terhadap organ transplantasi. Sementara itu, penggunaan sel induk menawarkan kemungkinan untuk regenerasi organ atau jaringan yang rusak, membuka jalan untuk transplantasi yang lebih personal dan efektif.

12.3.5 Masa Depan Transplantasi

Masa depan transplantasi organ kemungkinan akan melihat integrasi lebih lanjut antara teknologi biomedis, komputasi, dan nanoteknologi. Teknologi ini dapat menyediakan solusi untuk tantangan saat ini dalam transplantasi, seperti pencocokan donor-penerima dan penanganan penolakan imun.

Pengembangan Organ Sintetis dan Alternatif In Vitro

Pengembangan organ sintetis dan pemanfaatan organ yang dibudidayakan in vitro merupakan pendekatan futuristik lainnya. Organ sintetis, dibuat dari bahan biokompatibel atau dikembangkan melalui bioinjeneri, dapat memberikan alternatif untuk organ alami dengan risiko penolakan yang lebih rendah. Selain itu, budidaya organ in vitro, melalui teknik seperti kultur sel dan rekayasa jaringan, menawarkan potensi untuk menghasilkan organ transplantasi tanpa memerlukan donor manusia, mengurangi ketergantungan pada donor organ dan meminimalkan masalah etis yang terkait dengan donor manusia.

Keseluruhan pendekatan ini, dari bioprinting 3D hingga pengembangan organ sintetis, menandakan masa depan yang menjanjikan dalam transplantasi organ. Dengan terus

mengintegrasikan kemajuan ilmiah dengan kebutuhan klinis, kita dapat mengharapkan terobosan yang lebih besar dalam transplantasi organ, membawa peningkatan signifikan dalam kualitas hidup pasien dan membuka jalan bagi solusi yang lebih berkelanjutan dan efisien dalam pengobatan transplantasi.

Pengembangan ini tidak hanya menjanjikan peningkatan kualitas hidup bagi penerima transplantasi tetapi juga membuka peluang baru dalam bidang kedokteran regeneratif dan terapi personalisasi. Dengan melanjutkan penelitian dan inovasi, dunia medis berada di ambang penemuan-penemuan baru yang dapat mengubah lanskap transplantasi organ secara dramatis.

12.4 Persiapan dan Pemilihan Donor

➤ Kriteria Pemilihan Donor

Pemilihan donor untuk transplantasi organ adalah proses yang kompleks dan kritis, yang bergantung pada serangkaian kriteria yang ketat. Kriteria ini dirancang untuk memastikan kompatibilitas maksimal antara donor dan penerima serta untuk meminimalkan risiko penolakan dan komplikasi pasca-transplantasi. Faktor-faktor penting dalam pemilihan donor meliputi tipe darah, kompatibilitas jaringan (terutama HLA matching), ukuran organ, dan status kesehatan donor. Selain itu, penilaian risiko penyakit menular dan riwayat medis donor merupakan bagian penting dari proses pemilihan. Dalam konteks masa depan, kriteria ini mungkin juga melibatkan penilaian genetik yang lebih mendalam untuk meningkatkan kompatibilitas dan hasil transplantasi.

➤ **Penilaian dan Persiapan Donor**

Penilaian donor melibatkan pemeriksaan menyeluruh terhadap kondisi kesehatan donor, termasuk pemeriksaan fisik, tes laboratorium, dan evaluasi psikologis. Tujuan utamanya adalah untuk memastikan bahwa donor dalam kondisi yang baik untuk mendonorkan organ dan bahwa proses donasi tidak akan membahayakan kesehatan donor. Penilaian ini juga bertujuan untuk meminimalkan risiko komplikasi bagi penerima, seperti penularan infeksi atau penyakit lain. Persiapan donor juga melibatkan pengaturan logistik, seperti waktu pengambilan organ dan transportasi organ ke lokasi penerima. Dengan kemajuan teknologi, seperti penggunaan algoritma canggih dan big data, proses penilaian dan persiapan donor di masa depan mungkin akan menjadi lebih efisien, dengan kemampuan untuk membuat prediksi yang lebih akurat mengenai kompatibilitas dan hasil transplantasi.

➤ **Etika dan Hukum dalam Pemilihan Donor**

Etika dan hukum memainkan peran krusial dalam proses pemilihan donor. Isu etis meliputi aspek-aspek seperti konsentasi informasi, penggunaan organ dari donor hidup, dan alokasi organ yang adil dan tidak diskriminatif. Hukum yang mengatur transplantasi organ berbeda-beda di berbagai negara, tetapi umumnya termasuk peraturan tentang persetujuan, penentuan kematian, dan pencegahan perdagangan organ ilegal. Dalam konteks futuristik, pertimbangan etis dan hukum juga mungkin perlu berkembang untuk menyesuaikan dengan teknologi baru, seperti organ yang dibuat melalui bioprinting 3D atau rekayasa genetik. Selain itu, dengan meningkatnya penggunaan data dan AI dalam perawatan kesehatan, privasi dan keamanan data menjadi perhatian utama dalam konteks pemilihan donor.

Pemilihan donor adalah proses yang kompleks yang memerlukan pertimbangan medis, etis, dan hukum yang cermat. Kemajuan teknologi dan penelitian di bidang ini terus membuka kemungkinan baru dalam transplantasi organ, sekaligus menimbulkan pertanyaan baru dalam etika dan regulasi. Pengembangan pendekatan yang holistik dan berkelanjutan untuk pemilihan donor akan terus menjadi aspek penting dalam meningkatkan kesuksesan dan efisiensi transplantasi organ.

12.5 Proses Transplantasi

➤ **Persiapan Pasien Penerima**

Persiapan pasien penerima transplantasi organ adalah tahap kritis yang melibatkan serangkaian evaluasi dan persiapan medis yang komprehensif. Tujuan utamanya adalah untuk memastikan bahwa pasien berada dalam kondisi yang optimal untuk menerima organ baru dan untuk meminimalkan risiko komplikasi pasca-transplantasi. Evaluasi ini mencakup pemeriksaan fisik menyeluruh, tes laboratorium, dan penilaian fungsi organ yang ada. Selain itu, pasien juga menerima konseling mengenai prosedur, risiko yang terlibat, dan ekspektasi pasca-operasi. Persiapan juga melibatkan penyesuaian regimen obat-obatan, terutama jika pasien memerlukan pengobatan immunosupresan sebelumnya, dan persiapan psikologis untuk menghadapi operasi dan pemulihan. Di masa depan, persiapan ini mungkin semakin disempurnakan dengan menggunakan analitik prediktif dan model simulasi untuk menilai risiko operasi dan meningkatkan hasil transplantasi.

➤ **Teknik Operasi Transplantasi**

Teknik operasi transplantasi berkembang seiring dengan kemajuan teknologi medis. Prosedur ini melibatkan penempatan organ donor ke dalam tubuh penerima dan memastikan bahwa organ tersebut terkoneksi dengan baik ke sistem tubuh penerima, termasuk pembuluh darah dan, jika perlu, saluran pencernaan atau saluran lainnya. Kemajuan terkini dalam teknik bedah, seperti penggunaan

robotik dan prosedur minimal invasif, telah memungkinkan operasi yang lebih presisi dengan pemulihan yang lebih cepat dan risiko komplikasi yang lebih rendah. Di masa depan, kemajuan dalam teknologi bedah dan penggunaan alat bantu seperti augmented reality dan AI dalam pembedahan dapat lebih meningkatkan akurasi dan efisiensi prosedur transplantasi.

➤ **Manajemen Pasca-Operasi dan Pemantauan**

Tahap pasca-operasi dalam proses transplantasi sangat penting untuk memastikan keberhasilan jangka panjang transplantasi. Manajemen pasca-operasi meliputi pemantauan ketat terhadap tanda-tanda penolakan organ, pengelolaan obat-obatan imunosupresan, dan pengawasan terhadap infeksi atau komplikasi lainnya. Pasien mungkin perlu menjalani serangkaian tes rutin, seperti biopsi organ, pemeriksaan laboratorium, dan pemindaian untuk memantau fungsi organ yang ditransplantasikan. Selain itu, dukungan nutrisi, fisioterapi, dan konseling psikologis juga menjadi bagian penting dari proses pemulihan. Dengan kemajuan dalam teknologi pemantauan kesehatan, seperti perangkat wearable dan sistem pemantauan jarak jauh, pasien dapat dipantau secara lebih efektif dan nyaman di rumah, mengurangi kebutuhan kunjungan rutin ke rumah sakit dan memungkinkan intervensi cepat jika terjadi komplikasi.

Proses transplantasi organ merupakan rangkaian prosedur yang kompleks yang memerlukan koordinasi yang cermat antara berbagai tim medis dan pemanfaatan teknologi terdepan. Dengan kemajuan berkelanjutan dalam bidang medis, teknik operasi, dan manajemen pasca-operasi diharapkan menjadi lebih efisien, efektif, dan pasien-sentris, yang pada akhirnya akan meningkatkan hasil kesehatan dan kualitas hidup bagi penerima transplantasi.

12.6 Penolakan Organ dan Manajemen Imunosupresi

➤ Mekanisme Penolakan Organ

Penolakan organ adalah tantangan utama dalam transplantasi dan terjadi ketika sistem imun penerima mengenali organ transplantasi sebagai asing dan melancarkan respons imun terhadapnya. Penolakan ini dapat dibagi menjadi beberapa tipe, termasuk penolakan hiperakut, akut, dan kronis. Penolakan hiperakut terjadi hampir segera setelah transplantasi, biasanya disebabkan oleh antibodi pre-eksisting di penerima yang bereaksi terhadap antigen pada organ donor. Penolakan akut terjadi dalam beberapa hari atau minggu dan melibatkan aktivasi sel T dan B, serta produksi antibodi terhadap organ transplantasi. Penolakan kronis adalah proses jangka panjang yang dapat mengakibatkan kerusakan bertahap pada organ transplantasi. Pemahaman ini telah mendorong pengembangan strategi manajemen imunosupresi yang lebih efektif dan terpersonalisasi.

➤ Strategi Imunosupresi

Strategi imunosupresi bertujuan untuk menekan respon imun penerima sehingga mencegah atau meminimalkan penolakan organ. Pengelolaan ini biasanya melibatkan kombinasi dari agen-agen imunosupresan yang bekerja dengan cara yang berbeda untuk menekan aktivitas sistem imun. Ini termasuk obat-obatan seperti kortikosteroid, inhibitor kalsineurin, agen anti-proliferatif, dan antibodi monoklonal. Pendekatan baru dalam strategi imunosupresi termasuk penggunaan terapi seluler, seperti sel T regulator, dan terapi gen yang bertujuan untuk mencapai toleransi imun spesifik terhadap organ transplantasi. Dengan kemajuan dalam genetika dan biologi molekuler, terapi ini bisa lebih disesuaikan dengan kebutuhan individu pasien, mengurangi risiko efek samping dan meningkatkan hasil transplantasi.

- **Monitoring dan Pengelolaan Efek Samping Imunosupresan**
Sementara imunosupresan sangat penting dalam mencegah penolakan organ, penggunaannya juga dapat menyebabkan berbagai efek samping. Efek samping ini dapat termasuk peningkatan risiko infeksi, kerusakan ginjal, hipertensi, diabetes, dan kanker tertentu. Oleh karena itu, pemantauan yang cermat dan pengelolaan efek samping ini adalah komponen kunci dalam perawatan pasca-transplantasi. Ini melibatkan penyesuaian dosis obat secara berkala, pemantauan tanda-tanda infeksi atau komplikasi lain, dan penilaian laboratorium rutin untuk memantau fungsi organ dan efek samping obat. Di masa depan, dengan kemajuan dalam pemantauan berbasis teknologi, seperti biosensor dan perangkat wearable, serta analisis data yang lebih canggih, pengelolaan efek samping ini bisa menjadi lebih proaktif dan individualisasi, dengan penyesuaian dosis obat secara real-time dan intervensi dini pada tanda-tanda pertama komplikasi.

Manajemen penolakan organ dan imunosupresi adalah aspek penting dari keberhasilan transplantasi jangka panjang. Kemajuan dalam penelitian imunologi dan bioteknologi terus membuka jalan bagi strategi imunosupresi yang lebih efektif dan aman, menjanjikan hasil yang lebih baik dan kualitas hidup yang lebih tinggi untuk penerima transplantasi.

12.7 Hasil Jangka Panjang dan Kualitas Hidup Pasca-Transplantasi

- **Tingkat Keberhasilan Transplantasi Jangka Panjang**
Keberhasilan transplantasi organ jangka panjang adalah indikator penting dalam mengevaluasi efektivitas prosedur transplantasi. Tingkat keberhasilan ini tidak hanya diukur melalui kelangsungan hidup organ yang ditransplantasikan tetapi juga melalui kualitas hidup yang dinikmati oleh penerima setelah transplantasi. Faktor-faktor yang mempengaruhi hasil jangka panjang ini meliputi kecocokan donor-penerima, manajemen imunosupresi yang efektif,

deteksi dan penanganan dini komplikasi, serta pemeliharaan kesehatan umum pasien. Dengan kemajuan teknologi dan pengobatan, tingkat kelangsungan hidup organ dan pasien terus meningkat. Penelitian masa depan diharapkan bisa lebih meningkatkan hasil ini melalui penggunaan teknologi seperti kecerdasan buatan dalam pemilihan donor dan penyesuaian pengobatan imunosupresi, serta melalui pengembangan teknik transplantasi yang lebih canggih.

➤ Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kualitas Hidup Pasca-Transplantasi

Kualitas hidup pasca-transplantasi dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk manajemen efek samping obat, kemampuan untuk kembali ke aktivitas normal, dukungan psikososial, dan aspek finansial perawatan kesehatan. Efek samping jangka panjang dari pengobatan imunosupresan, seperti risiko infeksi dan penyakit kronis, dapat mempengaruhi kualitas hidup secara signifikan. Oleh karena itu, penyesuaian obat dan pemantauan kesehatan yang terus-menerus sangat penting. Selain itu, dukungan psikologis dan sosial membantu pasien menyesuaikan dengan perubahan gaya hidup dan mengatasi tantangan emosional yang mungkin timbul setelah transplantasi. Inovasi di masa depan mungkin mencakup terapi personalisasi yang lebih tepat untuk mengelola efek samping dan program dukungan yang disesuaikan dengan kebutuhan individu pasien.

➤ Program Rehabilitasi dan Dukungan Psikososial

Program rehabilitasi dan dukungan psikososial merupakan bagian penting dalam pemulihan pasca-transplantasi. Rehabilitasi fisik membantu pasien memulihkan kekuatan dan fungsi fisik, yang sangat penting untuk mengembalikan kemandirian dan kualitas hidup. Program ini mungkin termasuk terapi fisik, nutrisi yang sesuai, dan konseling gaya hidup. Dukungan psikososial, yang meliputi konseling, terapi kelompok, dan dukungan keluarga, membantu pasien mengatasi stres, kecemasan, dan masalah emosional lainnya yang mungkin muncul. Di masa depan, penggunaan teknologi digital seperti aplikasi kesehatan dan platform online dapat memperluas akses ke

sumber daya ini, memungkinkan pendekatan yang lebih terintegrasi dan responsif terhadap kebutuhan pasca-transplantasi.

Pemahaman yang mendalam tentang hasil jangka panjang transplantasi dan faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas hidup pasca-transplantasi sangat penting dalam mengoptimalkan perawatan pasien. Dengan pendekatan yang holistik dan berbasis bukti, pasien yang menjalani transplantasi organ dapat menikmati peningkatan signifikan dalam kualitas hidup dan kesejahteraan jangka panjang.

12.8 Tantangan dan Masa Depan Transplantasi Organ

➤ Tantangan Etis dan Sosial dalam Transplantasi

Transplantasi organ menyajikan serangkaian tantangan etis dan sosial yang kompleks. Isu etis mendasar termasuk keadilan dalam distribusi organ, keputusan tentang siapa yang mendapatkan akses ke transplantasi, dan bagaimana mengelola kekurangan donor organ. Pertanyaan etis tambahan muncul dalam konteks donor hidup, seperti risiko untuk donor dan proses pengambilan keputusan yang menghormati otonomi mereka. Sosialnya, ada kekhawatiran tentang ketidaksetaraan dalam akses terhadap perawatan transplantasi, baik dalam skala nasional maupun global, dengan pasien dari latar belakang yang kurang beruntung sering menghadapi hambatan yang lebih besar untuk mendapatkan transplantasi. Di masa depan, tantangan ini memerlukan dialog yang lebih luas antara masyarakat, para profesional kesehatan, dan pembuat kebijakan untuk mengembangkan kerangka kerja yang lebih adil dan inklusif.

➤ Inovasi Teknologi dan Penelitian di Bidang Transplantasi

Perkembangan teknologi dan penelitian berkelanjutan dalam transplantasi organ membuka jalan bagi inovasi yang dapat mengatasi beberapa tantangan medis saat ini. Kemajuan seperti bioprinting 3D, terapi sel induk, dan rekayasa genetik menjanjikan solusi untuk kekurangan donor, serta potensi untuk meningkatkan kompatibilitas dan

mengurangi risiko penolakan organ. Penelitian dalam imunologi transplantasi dan pengembangan obat imunosupresan baru juga sedang berlangsung untuk memperbaiki hasil pasca-transplantasi dan mengurangi efek samping. Selain itu, penerapan AI dan analitik data besar dalam pemilihan donor dan manajemen pasca-operasi dapat lebih meningkatkan efisiensi dan keberhasilan transplantasi.

➤ Transplantasi Organ dalam Perspektif Global

Transplantasi organ dalam konteks global menghadapi tantangan unik, termasuk perbedaan dalam ketersediaan dan akses terhadap perawatan, perbedaan dalam peraturan dan kebijakan etis, serta ketidaksetaraan dalam distribusi sumber daya kesehatan. Untuk mengatasi ini, diperlukan upaya kolaboratif internasional yang mempromosikan pertukaran pengetahuan, standarisasi praktik, dan dukungan terhadap negara-negara dengan sumber daya terbatas. Upaya ini dapat mencakup program pelatihan dan pendidikan, kerjasama penelitian, dan inisiatif global untuk meningkatkan kesadaran dan ketersediaan donor. Dalam jangka panjang, tujuannya adalah untuk membangun sistem transplantasi yang lebih berkelanjutan dan adil di seluruh dunia, memberikan akses yang lebih merata terhadap perawatan transplantasi yang berkualitas tinggi.

➤ Peran Stem Sel dalam Transplantasi Organ

Peran stem cells dalam revolusi kedokteran transplantasi tidak hanya menjanjikan tetapi juga merupakan langkah evolusioner dalam mengatasi kekurangan donor organ dan menolaknya.

a) Potensi Stem Cells dalam Transplantasi Organ

Stem cells, dengan kemampuan mereka untuk berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel dalam tubuh, membuka pintu menuju penciptaan organ buatan. Teknologi seperti bioprinting 3D telah menunjukkan potensi untuk mencetak organ yang menggunakan stem cells pasien sebagai bahan dasar, mengurangi risiko penolakan dan menghilangkan kebutuhan akan imunosupresan berat.

b) Tantangan Imunologi dan Stem Cells

Meski potensial, penggunaan stem cells dalam transplantasi menimbulkan tantangan imunologi. Bagaimana kita memastikan bahwa organ yang dikembangkan dari stem cells tidak menimbulkan respon imun yang merusak? Penelitian terbaru menunjukkan kemungkinan 'mengubah' sel induk untuk lebih kompatibel imunologis dengan penerima, tetapi masih banyak yang harus dipelajari tentang dinamika imunologi ini.

c) Integrasi Teknologi Genetik dan Stem Cells

Teknologi genetik seperti CRISPR-Cas9 berpotensi mengubah lanskap transplantasi organ. Melalui manipulasi genetik, stem cells dapat diubah untuk meningkatkan kompatibilitas atau bahkan mencegah penyakit tertentu. Pendekatan ini dapat merevolusi cara kita melihat transplantasi, dari sekadar penggantian organ yang rusak menjadi pencegahan penyakit bawaan.

d) Etika dan Stem Cells

Penggunaan stem cells juga membawa pertanyaan etis yang rumit, terutama dalam hal penggunaan sel induk embrionik. Perlu ada pedoman etika yang jelas dan ketat untuk memandu penelitian dan aplikasi stem cells dalam transplantasi, memastikan bahwa kemajuan ilmiah tidak mengorbankan prinsip moral.

e) Masa Depan dan Penelitian

Melihat ke depan, kombinasi antara penelitian stem cells dan nanoteknologi bisa memberikan kemajuan signifikan. Nanopartikel dapat digunakan untuk mengarahkan stem cells ke lokasi yang tepat atau untuk memberikan sinyal molekuler yang mempromosikan diferensiasi ke jenis sel tertentu.

f) Integrasi dengan Kecerdasan Buatan

Kecerdasan Buatan (AI) dan pembelajaran mesin dapat memainkan peran penting dalam memodelkan dan memahami bagaimana stem cells bereaksi dalam lingkungan baru. AI dapat membantu dalam desain

organ yang lebih efisien, prediksi hasil transplantasi, dan penyesuaian terapi imunosupresi.

Stem cells menawarkan jalan yang menjanjikan dan revolusioner dalam dunia transplantasi organ. Dengan penelitian yang berkelanjutan, kerjasama antardisiplin ilmu, dan kebijakan etis yang kuat, potensi penuh dari stem cells dalam transplantasi organ bisa terwujud, membuka era baru dalam kedokteran regeneratif dan transplantasi organ. Ini bukan hanya tentang mengganti yang rusak, tetapi tentang menciptakan solusi yang lebih berkelanjutan dan personal untuk pasien transplantasi di masa depan.

Secara keseluruhan, masa depan transplantasi organ akan ditandai oleh inovasi teknologi yang berkelanjutan, penanganan tantangan etis dan sosial, serta integrasi lebih lanjut dari perspektif global. Melalui pendekatan yang berfokus pada kerjasama, penelitian, dan keadilan, transplantasi organ dapat terus berkembang menjadi alat kesehatan yang lebih efektif dan inklusif di seluruh dunia.

12.9 Konklusi dan Rekomendasi

➤ Ringkasan

Telah dibahas secara mendalam berbagai aspek transplantasi organ, mulai dari jenis-jenis transplantasi, persiapan dan pemilihan donor, proses transplantasi, hingga tantangan dan prospek masa depan. Telah dijelaskan pula; bahwa transplantasi organ merupakan bidang dinamis dan kompleks dalam kedokteran, dengan kemajuan teknologi dan penelitian yang terus membuka peluang baru untuk meningkatkan hasil dan kualitas hidup pasca-transplantasi.

➤ Implikasi untuk Praktik Klinis

Penemuan-penemuan terbaru dalam transplantasi organ memiliki implikasi signifikan bagi praktik klinis. Peningkatan teknik transplantasi, pemahaman yang lebih baik tentang manajemen imunosupresi, dan strategi pemilihan donor yang lebih canggih membantu meningkatkan keberhasilan transplantasi jangka panjang.

Praktisi klinis harus terus memperbarui pengetahuan mereka tentang kemajuan ini untuk mengoptimalkan perawatan pasien.

➤ **Arahan untuk Riset Masa Depan dan Rekomendasi**

Ada beberapa bidang penting untuk riset masa depan dalam transplantasi organ. Pertama, pengembangan teknologi bioinjeneri dan bioprinting 3D, yang berpotensi mengatasi kekurangan donor organ. Kedua, penelitian lebih lanjut dalam imunologi transplantasi untuk mengurangi risiko penolakan organ dan mengoptimalkan penggunaan terapi immunosupresif. Ketiga, pentingnya pendekatan multidisiplin yang mengintegrasikan aspek-aspek etis, sosial, dan hukum dalam transplantasi. Rekomendasi untuk riset masa depan termasuk fokus pada pengembangan strategi untuk meningkatkan toleransi imun terhadap organ transplantasi dan eksplorasi teknologi canggih untuk pemantauan pasca-transplantasi.

➤ **Peran Teknologi -omics dan AI dalam Transplantasi Organ**

Teknologi -omics, seperti genomik, proteomik, dan metabolomik, serta kecerdasan buatan (AI), memainkan peran kunci dalam evolusi masa depan transplantasi organ. Teknologi -omics dapat memberikan wawasan baru tentang mekanisme molekuler penolakan organ dan membantu dalam pengembangan terapi yang lebih terpersonalisasi. AI, dengan kemampuannya dalam analisis data besar, memiliki potensi untuk merevolusi cara donor dan penerima dicocokkan, meningkatkan pemantauan pasca-transplantasi, dan bahkan memprediksi risiko penolakan organ. Integrasi teknologi ini dalam praktek klinis transplantasi dapat membawa peningkatan signifikan dalam akurasi diagnosis, personalisasi perawatan, dan hasil jangka panjang pasien transplantasi.

Secara keseluruhan, bab ini menggarisbawahi kemajuan signifikan dan potensi masa depan dalam bidang transplantasi organ, dengan penekanan pada pentingnya inovasi berkelanjutan dan penelitian multidisiplin untuk mengatasi tantangan yang ada dan meningkatkan hasil untuk keselamatan dan kesejahteraan pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Beyar, R. (2011). Challenges in organ transplantation. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 2(2).
- Bruzzone, P. (2008, May). Religious aspects of organ transplantation. In *Transplantation Proceedings* (Vol. 40, No. 4, pp. 1064-1067). Elsevier.
- Datta, P., Cabrera, L. Y., & Ozbolat, I. T. (2023). Ethical challenges with 3D bioprinted tissues and organs. *Trends in Biotechnology*, 41(1), 6-9.
- George, A. H., George, A. S., Baskar, T., & Shahul, A. (2023). 3D Printed Organs: A New Frontier in Medical Technology. *Partners Universal International Innovation Journal*, 1(3), 187-208.
- Hariharan, S., Israni, A. K., & Danovitch, G. (2021). Long-term survival after kidney transplantation. *New England Journal of Medicine*, 385(8), 729-743.
- Kharbikar, B. N., Mohindra, P., & Desai, T. A. (2022). Biomaterials to enhance stem cell transplantation. *Cell Stem Cell*.
- Lechler, R. I., Sykes, M., Thomson, A. W., & Turka, L. A. (2005). Organ transplantation—how much of the promise has been realized? *Nature Medicine*, 11(6), 605-613.
- Price, D. (2000). *Legal and ethical aspects of organ transplantation*. Cambridge University Press.
- Raja, M. A., Mendoza, M. A., Villavicencio, A., Anjan, S., Reynolds, J. M., Kittipibul, V., ... & Natori, Y. (2021). COVID-19 in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplantation Reviews*, 35(1), 100588.
- Reddy, V. S., Ramasubramanian, B., Telrandhe, V. M., & Ramakrishna, S. (2023). Contemporary standpoint and Future of 3D bioprinting in tissue/organs printing. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 100461.

- Sabri, A. M., Ramli, M. A., Abdul Rahman, N. N., & Hamdan, M. N. (2023). Three-Dimensional (3D) Printing of Organs according to the Perspective of Islamic Law. *Asian Bioethics Review*, 15(1), 69-80.
- Shanmugam, D. K., Anitha, S. C., Souresh, V., Madhavan, Y., Sampath, S., Catakapatri Venugopal, D., & Saravanan, M. (2023). Current advancements in the development of bionic organs using regenerative medicine and 3D tissue engineering. *Materials Technology*, 38(1), 2242732.
- Spiers, H. V., Stadler, L. K., Smith, H., & Kosmoliaptsis, V. (2023). Extracellular Vesicles as Drug Delivery Systems in Organ Transplantation: The Next Frontier. *Pharmaceutics*, 15(3), 891.
- Trubin, P. A., & Azar, M. M. (2023). Current Concepts in the Diagnosis and Management of Pneumocystis Pneumonia in Solid Organ Transplantation. *Infectious Disease Clinics*.
- Ullah, M., Wahab, A., Khan, S. U., Naeem, M., ur Rehman, K., Ali, H., ... & Alkhalidi, H. M. (2023). 3D Printing Technology: A New Approach for the Fabrication of Personalized and Customized Pharmaceuticals. *European Polymer Journal*, 112240.
- Van Rijn, A. L., Roos, R., Dekker, F. W., Rotmans, J. I., & Feltkamp, M. C. W. (2023). Torque teno virus load as marker of rejection and infection in solid organ transplantation—A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*, 33(1), e2393.
- Vanholder, R., Domínguez-Gil, B., Busic, M., Cortez-Pinto, H., Craig, J. C., Jager, K. J., ... & Oniscu, G. C. (2021). Organ donation and transplantation: A multi-stakeholder call to action. *Nature Reviews Nephrology*, 17(8), 554-568.
- Wahid, N. A., Rosenblatt, R., & Brown Jr, R. S. (2021). A review of the current state of liver transplantation disparities. *Liver Transplantation*, 27(3), 434-443.

Watson, C. J. E., & Dark, J. H. (2012). Organ transplantation: Historical perspective and current practice. *British Journal of Anaesthesia*, 108(suppl_1), i29-i42.

BIODATA PENULIS



dr. Marsino O. R. O. Rondo, Sp.A, M.M, M.A.R.S

Dosen FK Unsrat Manado

Staf Medis RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Penulis lahir di Manado tanggal 01 Juli 1988. Penulis adalah dokter tetap di RSUP Prof. dr. R. D. Kandou Manado dan dosen pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Kedokteran Umum di Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado, melanjutkan S2 Dual Degree pada Jurusan Magister Manajemen dan Magister Administrasi Rumah Sakit di Universitas Pelita Harapan Jakarta dan menempuh Pendidikan Profesi Dokter Spesialis Anak di Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi Manado.

BIODATA PENULIS



apt. Sitti Fatimah Putri Hasyul, M.Si.

Dosen Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker
Fakultas MIPA, Universitas Garut

Penulis lahir di Ujung Pandang pada tahun 1993. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker Universitas Garut. Penulis menyelesaikan keseluruhan pendidikan di Institut Teknologi Bandung, yaitu pendidikan S1 pada 2012-2016, lalu pendidikan S2 2016-2017, dan profesi apoteker 2017-2018. Penulis saat ini aktif membagikan ilmu melalui tulisan dan video yang diunggah melalui akun *youtube* PharmaLearn. Pada akun tersebut penulis berkolaborasi dengan dosen lain membahas bidang *Clinical Science* dan *Pharmaceutical Science* yang memiliki porsi besar pada *blueprint* ujian profesi apoteker.

BIODATA PENULIS



Aldiana Astuti, S.ST.,M.Biomed.

Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Poltekkes Kemenkes Kupang

Penulis lahir di Padang tanggal 03 Juni 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Kupang. Ketertarikan penulis dalam bidang Kesehatan dimulai sejak di bangku kuliah, penulis menyelesaikan D4 di universitas setiabudi Surakarta jurusan Analis Kesehatan kemudian melanjutkan kuliah S2 di universitas Gadjah mada dengan minat emergence of parasitic and infectious diseases prodi magister ilmu biomedik.

Penulis memiliki kepakaran dibidang parasite dan mikrobiologi serta biologi molekuler. Dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakarannya tersebut. Selain peneliti, penulis juga aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi bangsa dan negara yang sangat tercinta ini. Buku ini adalah buku ke 5 penulis, semoga ilmu yang di bagi bisa di serap dengan baik dan bermanfaat untuk orang banyak.

BIODATA PENULIS



Meri, SKM., M. Imun

Dosen Program Studi D3 Analisis Kesehatan/Teknologi
Laboratorium Medis

Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Bakti Tunas Husada

Meri, SKM., M. Imun, Lahir di Kota Tasikmalaya, 16 Maret 1981. Pendidikan formal: SDN 2 Cikalang Tasikmalaya, SMPN 1 Tasikmalaya, SMAN 2 Tasikmalaya, D3 Analisis Kesehatan Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, S1 Kesehatan Masyarakat Universitas Siliwangi Tasikmalaya, dan S2 Imunologi di Universitas Airlangga Surabaya. Penulis sebagai Dosen Tetap di Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, dengan jabatan saat ini adalah Lektor 300, bertugas di Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat (LPPM), Pengurus Jurnal JUPEMAS sebagai Editor, Reviewer Jurnal Kesehatan dengan SINTA 4 (Journal of Health/JoH) dan Reviewer di Jurnal Pengabdian Masyarakat (ABDIKAN). Penulis berpengalaman sebagai Ahli Teknologi Laboratorium Medis (ATLM) di beberapa laboratorium di Rumah Sakit Swasta dan Institusi Pendidikan) dari tahun 2003-2016. Penulis merupakan dosen pengampu utama mata kuliah Imunologi, Hematologi, dan Manajemen Laboratorium, Virologi, Imunohematologi, Sitohistoteknologi, Kimia Klinik, dan Instrumen Laboratorium. Hobi yang ditekuni adalah menulis

buku. Karya buku: sekitar 21 buku. Alamat email: merimeriani1@gmail.com atau meri@universitas-bth.ac.id, Whatsapp/telegram: 085217894100.

BIODATA PENULIS



apt. Sikni Retno Karminingtyas, S.Farm., M.Sc.

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo

Penulis lahir di Temanggung tanggal 6 Juni 1983. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Farmasi dan Profesi Apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada serta melanjutkan S2 pada Program Studi Ilmu Farmasi peminatan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Penulis menekuni bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik. Penulis merupakan Dosen tetap di Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo.

BIODATA PENULIS



apt. Citra Dewi Salasanti, M.Si.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi-Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Bandung tanggal 12 Agustus 1987. Penulis adalah dosen tetap pada Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Menyelesaikan pendidikan S1 Sains & Teknologi Farmasi, Profesi Apoteker dan melanjutkan S2 Farmasi dengan peminatan farmakologi dan toksikologi klinik.

BIODATA PENULIS

Rury Trisa Utami,S.Si.,M.Biomed

Dosen Program Studi Farmasi

Institut Kesehatan Mitra Bunda

Lahir di Padang, 10 Januari 1999 Sumatera Barat. Penulis merupakan anak ketiga dari empat bersaudara dari pasangan bapak Dance dan Ibu Nurleli. Pendidikan di SMA N 9 Padang, dan melanjutkan Pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Negeri Padang, Prodi Biologi, lulus 3,5 th dengan predikat *Cumlaude*. Menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Andalas, Program Studi Ilmu Biomedik Kedokteran, dengan focus bidang *Immunology* degan Predikat *Cumlaude* . Th 2020- 2022 menjadi analis laboratorium COVID-19 di Labor PDRPI (Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi) di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Desember 2022 Bergabung dalam Keanggotaan ADPI (asosiasi Dosen Pengabdian Indonesia). Total karya sementara semenjak menjadi DOSEN (Oktober 2022 -Oktober 2023) yang sudah penulis hasilkan adalah 5 HaKI, 5 Buku Ajar Dasar-Dasar Biomedik, Pengantar Biomedik, Anatomi Fisiologi Manusia, Biologi Sel, Mikrobiologi, Dan 1 Buku Monograf Dengan Judul Cengkeh Sebagai “Imunomodulator”, dan artikel pada Jurnal Nasional Terakreditasi (SINTA 1-6) dan artikel pada jurnal Nasional

BIODATA PENULIS



dr. Indah Fitriani, M.Biomed

Penulis Lahir di Balai salasa, 27 April 1990 SUMBAR. Penulis merupakan anak ketiga dari tiga bersaudara dari pasangan bapak Nasrul Kasaruddin (ALM) dan Ibu Erma Sasti. Penulis menamatkan pendidikan program Sarjana (S1) di Universitas Baiturrahmah prodi Kedokteran Umum dan menyelesaikan program Pasca Sarjana (S2) di Universitas Andalas Program Magister Ilmu Biomedis dengan peminatan Gizi.

BIODATA PENULIS

Dr. apt. Tita Nofianti, M.Si.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Bakti Tunas Husada

Penulis lahir di Tasikmalaya tanggal 29 November 1985. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di STIKes Bakti Tunas Husada, melanjutkan program profesi apoteker di Universitas Jenderal Achmad Yani, melanjutkan S2 pada bidang Farmakologi dan Toksikologi di Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung dan melanjutkan S3 bidang Farmakologi dan Farmasi Klinik di Universitas Padjadajaran .

BIODATA PENULIS



Devi Cynthia Dewi, S.Si., M.Imun

Ketertarikan Penulis terhadap Ilmu Kesehatan dimulai pada tahun 2008. Hal tersebut membuat penulis memilih untuk masuk ke Akademi Analis Kesehatan Harapan Bangsa pada Jurusan Analis Kesehatan, dan berhasil menyelesaikan Study D3 pada tahun 2011, Penulis kemudian melanjutkan pendidikan SI di Sekolah Tinggi Analis Bhakti Asih, pada Program Study Kimia Konsentrasi Analis Medis dan berhasil menyelesaikan studi S1 pada tahun 2013. Dua tahun kemudian, penulis menyelesaikan studi S2 di prodi Imunologi pada Program Pasca Sarjana Universitas Airlangga Surabaya. Penulis memiliki kepakaran dibidang Imunologi dan untuk mewujudkan karir sebagai dosen profesional, penulis pun aktif sebagai peneliti dibidang kepakarannya tersebut. Saat ini penulis tercatat sebagai dosen tetap di Program Study Kesehatan Masyarakat di STIKes Bhakti Husada Bengkulu, selain mengajar penulis aktif dalam kegiatan Tridarma lainnya yakni penelitian dan pengabdian. Beberapa penelitian yang telah dilakukan didanai oleh internal perguruan tinggi dan juga Kemenristek DIKTI. Penulis juga aktif menulis buku dengan harapan dapat memberikan kontribusi positif bagi Bangsa, Negara, dan Masyarakat serta Mahasiswa.

BIODATA PENULIS



Dokter Dito Anurogo, M.Sc., Ph.D. (Candidate)

Dosen tetap di Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Makassar Indonesia, dokter umum, pemerhati filsafat, penulis puluhan buku di penerbit ternama di Indonesia. *Magnum opus*-nya berjudul *The Art of Medicine* diterbitkan Penerbit Gramedia dan telah didistribusikan secara Internasional melalui Amazon.com. Karyanya berjudul "Ensiklopedia Penyakit dan Gangguan Kesehatan" diterbitkan oleh CV Pustaka Setia Bandung, setebal 448 halaman telah dikoleksi di berbagai perpustakaan dan sekolah di Indonesia. Mahakarya terbarunya, *The Art of Televasculobiomedicine 5.0* berbahasa Inggris, ditulis bersama Dr. dr. Niko Azhari Hidayat, Sp.BTKV(K), setebal hampir 300 halaman.

Seorang kolumnis (penulis) tetap di berbagai media cetak online dan offline (misalnya: Harian Fajar, Suara Merdeka, Antaraneews.com, detik.com), pelopor di bidang Nanoimmunobiotechnomedicine (NiBTM) dan hematopsikiatri, penggerak literasi digital, dan pemberdayaan masyarakat, pembelajar dan pemerhati psikologi dan ekonomi Islam. Beliau memiliki sertifikasi CME (*Continuing Medical Education*) dari berbagai universitas ternama dunia, seperti: Harvard, Oxford, dan John Hopkins University, dsb. Beliau juga memiliki berbagai sertifikasi di bidang: kegawatdaruratan, trauma, dan neurologi (ATLS, ACLS, ANLS, TCD), herbal dan tanaman obat, grafologi

dasar, jurnanisme, kepenulisan, dan training (pelatihan). Ia memiliki lebih dari 45 gelar non-akademik lintas-multidisiplin keilmuan. Dia juga seorang pembelajar seumur hidup. Saat ini ia sedang studi S3 di Taipei Medical University Taiwan. Di sela-sela kesibukannya, ia menjadi reviewer di puluhan jurnal nasional dan Internasional, termasuk reviewer tetap di *Journal of Translational Medicine* (terindeks Scopus Q1) penerbit Springer-Nature. Dokter Dito bersama tim ASPI (Asosiasi Sel Punca Indonesia) lainnya telah berkontribusi dalam merumuskan rancangan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 32 Tahun 2018 tentang Penyelenggaraan Pelayanan Sel Punca dan/ atau Sel.

Beliau memiliki pengalaman di lebih dari 20 organisasi nasional hingga Internasional (sebagai dewan penasihat/ pelindung/pembina, CEO, pendiri, penggagas, ketua, anggota). Saat ini masih aktif menjabat sebagai Wakil Ketua Komisi Kesehatan Ditlitka PPI Dunia dengan program kerja "Telehealth - Telemedicine" sebagai andalannya.

Alumnus Ilmu Kedokteran Dasar (IKD) Biomedis Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (FK UGM) Yogyakarta ini juga telah menerima berbagai penghargaan bergengsi tingkat internasional dan nasional, antara lain: Best paper Award kategori Best Idea 2023 dalam forum The 5th International Conference on Religious and Cultural Sciences, Duta Perdamaian dari World Wide Peace Organization (WWPO) di Indonesia 2022, International Scientist Awards 2022 di bidang Engineering, Science, and Medicine International Research Awards 2022 di bidang Science, Technology, and Management; The Best Position Paper of UN Women 2021 (kerja sama antara International Model United Nations, UNDP, UNESCO, dan Kedutaan Besar Australia), The Distinguished Proponent and Excellent Scientist 2022 at "First Generation of Cadre of Indonesian Islamic Thinkers" held by institute of Religious and Philosophical Studies in Collaboration with Universitas Paramadina, Indonesia. Gadjah Mada Awards 2015 (kategori Mahasiswa Paling Inspiratif dan Mahasiswa Penulis Terbaik); Seed Grant Award Blended Learning batch II, 2015 Pusat Kebijakan Manajemen Kesehatan, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada; The Best Winner, kategori

sains, lomba esai nasional, forum AGRINOVA, yang diselenggarakan oleh HIMMPAS IPB 2015; dan First Winner "2013 World Young Doctors' Organization (WYDO) Indonesia Essay Contest Award". Ia dapat dihubungi via email: dito.anurogo@med.unismuh.ac.id.