

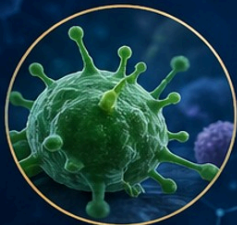
RESPON IMUN DASAR



Penulis:

ARIF RACHMAN

TIMBUL PARTOGI HAPOSAN SIMORANGKIR



RESPON IMUN DASAR

Arif Rachman

Timbul Partogi Haposan Simorangkir



GET PRESS INDONESIA

RESPON IMUN DASAR

Penulis :

Arif Rachman

Timbul Partogi Haposan Simorangkir

ISBN: 978-634-255-712-9

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Desain Sampul dan Tata Letak : Mila Sari, M. Si.

PENERBIT : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah

Kecamatan Koto Tengah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id

email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Agustus 2026

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

*Undang Undang Republik Indonesia Nomor 19 Tahun 2002
Tentang Hak Cipta*

Ketentuan Pidana:

Pasal 72

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat-Nya sehingga buku **"Imunologi: Dari Konsep Dasar hingga Aplikasi Klinis"** (*silakan sesuaikan judul*) ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini disusun secara komprehensif dalam 13 BAB yang mengupas tuntas sistem pertahanan tubuh manusia, mulai dari konsep dasar sistem imun non-spesifik (*innate*) dan spesifik (*adaptive*), jaringan sitokin, hingga interaksi kompleks neuro-imuno-endokrin. Selain menyajikan fondasi teori dan mekanisme molekuler terkini, buku ini juga mengulas spektrum gangguan imunopatologi seperti reaksi hipersensitivitas, defisiensi imun, autoimunitas, hingga pendekatan *precision immunology* modern.

Didesain khusus untuk mahasiswa kedokteran, ilmu kesehatan, biologi, serta praktisi medis, setiap bab dalam buku ini dilengkapi dengan *Review Questions* beserta kunci jawaban untuk mempermudah evaluasi pemahaman materi secara mandiri. Penulis menyampaikan terima kasih yang mendalam kepada semua pihak yang telah mendukung penerbitan buku ini. Penulis menyadari tiada karya yang sempurna, sehingga saran dan kritik konstruktif dari pembaca sangat diharapkan. Semoga kehadiran buku ini dapat menjadi rujukan yang bermanfaat dan memperluas wawasan keilmuan di bidang imunologi.

Padang, Agustus 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Sejarah Perkembangan Ilmu Immunologi.....	1
1.2 Pengantar Sistem Imun.....	3
1.3 Definisi Sistem Imun	4
REVIEW QUESTIONS.....	8
JAWABAN	9
DAFTAR PUSTAKA.....	10
BAB 2 SISTEM PERTAHANAN TUBUH MANUSIA.....	13
2.1 Sistem Imun dalam Definisi dan Fungsi	13
2.2 Sasaran dan Patogen dalam Sistem Imun.....	14
2.3 Sel-Sel Sistem Imun	15
2.4 Struktur Sistem Imun.....	16
2.5 Jaringan Limfoid.....	17
REVIEW QUESTIONS.....	20
JAWABAN	21
DAFTAR PUSTAKA.....	22
BAB 3 RESPON IMUN.....	24
3.1 Sistem Imun pada Tubuh Manusia	24
3.2 Perbedaan Sifat Respon Imun Spesifik dan Non-Spesifik.....	26
REVIEW QUESTIONS.....	29

JAWABAN.....	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31
BAB 4.	33
SISTEM KEKEBALAN NON-SPESTIFIK (<i>INNATE IMMUNITY</i>).....	33
4.1 Konsep Fundamental Sistem Imun Non-Spesifik.....	33
4.2 Pengenalan Patogen: PRRs, PAMPs, dan DAMPs	34
4.3 Sel-Sel Sistem Imun Non-Spesifik (Pendekatan Molekuler)	35
4.4 Sistem Komplemen dan Mekanisme Molekuler.....	36
4.5 Inflamasi: Jalur Molekuler dan Regulasi	37
4.6 Immunometabolism dalam Innate Immunity.....	37
4.7 Trained Immunity dan Epigenetik	38
4.8 Integrasi Sistem Imun Non-Spesifik dan Adaptif.....	38
4.9 Inflamasi Kronis: Mekanisme Molekuler dan Persistensi Respon	41
4.10 NETosis Lanjutan dan Immunopatologi.....	42
4.11 Trained Immunity (Innate Memory) dan Epigenetik.....	42
4.12 Cross-Talk Kompleks antara Sistem Imun Non-Spesifik dan Sistem Lain	43
4.13 Integrasi Molekuler: Dari Deteksi hingga Resolusi.....	43
4.14 Integrasi Sistem Imun Non-Spesifik dalam Homeostasis Tubuh	47

4.15 Translasi Klinis: Peran Innate Immunity dalam Penyakit.....	47
4.16 Innate Immunity dalam Infeksi Virus dan Bakteri	48
4.17 Innate Immunity dalam Kanker dan Imunoterapi.....	49
4.18 Perspektif Masa Depan: Innate Immunity sebagai Target Terapi.....	50
REVIEW QUESTIONS	53
JAWABAN	54
DAFTAR PUSTAKA.....	55
BAB 5 SEL-SEL SISTEM IMUN SPESIFIK.....	57
5.1 Konsep Dasar Sistem Imun Spesifik.....	57
5.2 Antigen.....	58
5.3 Reaksi Antigen–Antibodi.....	59
5.4 Fungsi Antibodi (Ab)	60
5.9 Sistem Kekebalan Seluler	64
5.10 Integrasi Sistem Imun Spesifik (Humoral dan Seluler)	66
5.11 Regulasi Sistem Imun Spesifik.....	67
5.12 Implikasi Klinis dan Aplikasi Terapi	68
REVIEW QUESTIONS	71
JAWABAN	72
DAFTAR PUSTAKA.....	73
BAB 6 SISTEM KERJA IMUN	75
6.1 Konsep Umum Mekanisme Kerja Sistem Imun	75

6.2 Tahap Pengenalan Patogen (Recognition Phase)	76
6.3 Tahap Aktivasi Respon Imun Awal	77
6.4 Tahap Presentasi Antigen	78
6.5 Aktivasi Sistem Imun Adaptif	81
6.6 Aktivasi dan Diferensiasi Limfosit T	82
6.7 Aktivasi dan Diferensiasi Limfosit B	83
6.8 Produksi Antibodi dan Respon Humoral	84
6.9 Amplifikasi Respon Imun	85
6.10 Eliminasi Patogen (<i>Effector Phase</i>)	88
6.11 Resolusi Respon Imun dan Penyembuhan Jaringan	90
6.12 Pembentukan Memori Immunologis	91
6.13 Homeostasis Sistem Imun	91
6.14 Ringkasan Mekanisme Sistem Kerja Imun	92
REVIEW QUESTIONS	96
JAWABAN	96
DAFTAR PUSTAKA	98
BAB 7 SITOKIN	99
7.1 Konsep Dasar Sitokin	99
7.2 Klasifikasi Sitokin	100
7.3 Struktur Molekuler dan Reseptor Sitokin	101
7.4 Jalur Signaling Sitokin (Cytokine Signaling Pathways)	102
7.5 Peran Sitokin dalam Sistem Imun Non-Spesifik	106
7.6 Peran Sitokin dalam Sistem Imun Spesifik	107

7.7 Jaringan Sitokin (Cytokine Network)	108
7.8 Cross-Talk antara Sistem Imun dan Sistem Lain	109
7.9 Disregulasi Sitokin dan Patologi.....	112
7.10 Cytokine Storm (Badai Sitokin).....	114
7.11 Terapi Berbasis Sitokin	115
7.12 Imunoterapi Modern Berbasis Sitokin	116
REVIEW QUESTIONS	121
JAWABAN	121
DAFTAR PUSTAKA.....	122
BAB 8 REAKSI HIPERSENSITIVITAS.....	123
8.1 Konsep Dasar Reaksi Hipersensitivitas.....	123
8.2 Hipersensitivitas Tipe I (Immediate Hypersensitivity)	124
8.3 Hipersensitivitas Tipe II (Antibody-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity)	130
8.4 Hipersensitivitas Tipe III (Immune Complex- Mediated Hypersensitivity)	132
8.5 Hipersensitivitas Tipe IV (Delayed-Type Hypersensitivity)	139
8.6 Integrasi Keempat Tipe Hipersensitivitas	142
REVIEW QUESTIONS	145
JAWABAN	146
DAFTAR PUSTAKA.....	147
BAB 9 DEFISIENSI IMUN	149
9.1 Konsep Dasar Defisiensi Imun	149
9.2 Klasifikasi Defisiensi Imun.....	150

9.3 Defisiensi Imun Primer (Primary Immunodeficiency)	150
9.4 Defisiensi Sel B (Humoral Immunodeficiency)	151
9.5 Defisiensi Sel T (Cellular Immunodeficiency)	152
9.6 Defisiensi Fagosit	152
9.7 Defisiensi Sistem Komplemen.....	153
9.13 Diagnosis Defisiensi Imun.....	156
9.14 Prinsip Umum Terapi Defisiensi Imun.....	158
9.15 Terapi Immunoglobulin dan Tata Laksana Suportif	160
9.16 Terapi Gen dan Gene Editing	161
9.17 Immunoterapi dan Pendekatan Presisi	162
9.18 Masa Depan Terapi Immunodefisiensi	163
REVIEW QUESTIONS.....	169
JAWABAN	169
DAFTAR PUSTAKA.....	171
BAB 10 AUTOIMUNITAS	173
10.1 Konsep Dasar Autoimunitas.....	173
10.2 Toleransi Imun sebagai Dasar Pencegahan Autoimunitas	174
10.3 Kegagalan Toleransi Imun	176
10.4 Faktor Genetik dalam Autoimunitas.....	177
10.5 Faktor Lingkungan dan Pencetus Autoimunitas	178
10.6 Peran Autoantibodi dalam Autoimunitas	179
10.7 Pengantar Klasifikasi Autoimunitas: Organ-Spesifik vs Sistemik.....	180

10.8 Autoimunitas Organ-Spesifik.....	184
10.9 Autoimunitas Sistemik.....	186
10.10 Autoantibodi, Biomarker, dan Stratifikasi Penyakit	188
10.11 Terapi Modern pada Penyakit Autoimun	189
10.12 Precision Immunology dan Antigen-Specific Therapy	190
10.13 Penutup Sementara: Arah Lanjut BAB Autoimunitas.....	191
10.14 Contoh Penyakit Autoimun Utama dan Signifikansi Klinisnya	196
10.15 Komplikasi Utama pada Penyakit Autoimun	197
10.16 Diagnosis Terintegrasi pada Autoimunitas	198
10.17 Arah Masa Depan Terapi Autoimunitas	199
REVIEW QUESTIONS	204
JAWABAN	205
DAFTAR PUSTAKA.....	207
BAB 11 RESPON IMUN TERHADAP INVASI BAKTERI DAN VIRUS	209
11.1 Konsep Dasar Respon Imun terhadap Patogen.....	209
11.2 Respon Imun terhadap Invasi Bakteri.....	210
11.3 Respon Imun terhadap Invasi Virus.....	214
11.4 Respon Imun Adaptif terhadap Bakteri	221
11.5 Peran CD4 pada Infeksi Bakteri	222
11.6 Peran CD8 pada Infeksi Bakteri	223
11.7 Respon Imun Adaptif terhadap Virus	224

11.8 Peran CD4 pada Infeksi Virus	225
11.9 Peran CD8 pada Infeksi Virus	226
11.10 Memori Imun terhadap Bakteri dan Virus.....	227
11.11 Perbedaan Patogenesis Bakteri dan Virus serta Implikasinya bagi Respon Imun	228
11.12 Resolusi Infeksi dan Pemulihan Jaringan.....	232
11.13 Immunopatologi pada Infeksi Bakteri dan Virus	233
11.14 Koinfeksi dan Superinfeksi	234
11.15 Vaksin sebagai Pemrogram Respon Imun terhadap Bakteri dan Virus.....	236
11.16 Implikasi Klinis Modern	237
REVIEW QUESTIONS.....	243
JAWABAN.....	244
DAFTAR PUSTAKA.....	246
BAB 12 INTERAKSI SISTEM IMUN-SARAF- ENDOKRIN.....	249
12.1 Konsep Dasar Interaksi Sistem Imun-Saraf- Endokrin	249
12.2 Organisasi Umum Jaringan Neuro-Imuno- Endokrin	251
12.3 Sumbu HPA sebagai Penghubung Utama Sistem Saraf, Endokrin, dan Imun	253
12.4 Sistem Saraf Otonom dan Regulasi Imun	254
12.5 Sitokin sebagai Penghubung Utama Ketiga Sistem.....	255
12.6 Implikasi Homeostasis dan Stres	256

12.7 Mekanisme Molekuler HPA Axis dalam Regulasi Imun	260
12.8 Jalur Simpatis dan Pengaruh Katekolamin terhadap Sistem Imun	262
12.9 Jalur Parasimpatis dan Vagal Anti- Inflammatory Reflex	263
12.10 Hormon Seks dan Seksualitas Biologis dalam Regulasi Imun	264
12.11 Leptin, Status Energi, dan Imunitas Neuroendokrin	265
12.12 Modulasi Imun Jaringan-Spesifik: Usus, Hematopoiesis, dan Perbaikan Jaringan	266
12.13 Stres Kronis dan Disregulasi Jaringan Imun- Saraf-Endokrin	270
12.14 Interaksi Neuro-Imuno-Endokrin dalam Autoimunitas	271
12.15 Depresi, Inflamasi, dan Sumbu Neuroimun	272
12.16 Penyakit Metabolik dan Homeostasis Neuro-Imuno-Endokrin	273
12.17 Neuromodulation Therapy sebagai Arah Terapi Modern	274
12.18 Integrasi Klinis dan Implikasi Praktis	275
REVIEW QUESTIONS	279
JAWABAN	280
DAFTAR PUSTAKA	283
BAB 13 PATOLOGIS SISTEM IMUN	287
13.1 Konsep Dasar Patologis Sistem Imun	287
13.2 Prinsip Umum Disfungsi Sistem Imun	288

13.3 Inflamasi Kronis sebagai Bentuk Sentral	
Imunopatologi.....	289
13.4 Inflammasom dan Jalur Molekuler Kerusakan	
Inflamasi	290
13.5 Fibrosis sebagai Konsekuensi Akhir Disfungsi	
Imun	291
13.6 Kanker sebagai Bentuk Patologis Hubungan	
Sistem Imun dan Jaringan.....	291
13.7 Infeksi, Imunopatologi, dan Kerusakan Tuan	
Rumah.....	292
13.9 Penolakan Transplantasi sebagai Model	
Klasik Disfungsi Imun.....	298
13.10 Immune-Mediated Inflammatory Diseases	
(IMIDs)	299
13.11 Biomarker dalam Patologis Sistem Imun.....	300
13.12 Terapi Modern dalam Patologis Sistem	
Imun	301
13.13 Integrasi Konsep Patologis Sistem Imun.....	307
13.14 Precision Immunology sebagai Paradigma	
Baru	308
13.15 Masa Depan Terapi Sistem Imun.....	309
13.16 Tantangan dalam Pengelolaan Patologis	
Sistem Imun.....	310
13.18 Disfungsi Regulasi Imun: Kegagalan	
Toleransi dan Kontrol Negatif	314
13.19 Microenvironment dan Peran Jaringan	
dalam Penyakit Imun.....	315
13.20 Metabolic Reprogramming dalam Patologis	
Sistem Imun.....	316

13.21 Peran Mikrobiota dalam Patologis Sistem Imun.....	317
13.22 Integrasi Multi-Omics dalam Memahami Penyakit Imun.....	317
13.23 Arah Masa Depan: Toward Systems Immunology	318
REVIEW QUESTIONS	322
JAWABAN	323
DAFTAR PUSTAKA.....	325

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1. Sejarah Perkembangan Immunologi	6
Gambar 1. 2. Komponen utama sistem imun meliputi sel imun, jaringan limfoid, dan mediator molekuler.....	7
Gambar 1. 3. Interaksi sistem imun bawaan dan adaptif dalam merespon patogen.	8
Gambar 2. 1. Struktur organ sistem imun meliputi sumsum tulang, timus, limpa, dan kelenjar getah bening.....	18
Gambar 2. 2. Berbagai jenis sel imun seperti neutrofil, makrofag, limfosit T dan B.....	19
Gambar 2. 3. Interaksi antara sistem imun bawaan dan adaptif dalam respon terhadap patogen.	20
Gambar 3. 1. Perbandingan sistem imun bawaan dan adaptif dalam respon terhadap patogen.....	27
Gambar 3. 2. Aktivasi limfosit T dan B dalam respon imun spesifik.	28
Gambar 3. 3. Diagram alur respon imun dari pengenalan antigen hingga eliminasi patogen.	29
Gambar 4. 1. Berbagai sel imun seperti neutrofil, makrofag, sel dendritik, dan NK.	39
Gambar 4. 2. Aktivasi inflammasom dan produksi IL-1 β	40
Gambar 4. 3. Pengenalan patogen → aktivasi PRR → inflamasi → eliminasi patogen → resolusi.	41
Gambar 4. 4. Proses NETosis di mana neutrofil melepaskan DNA untuk menjebak patogen.	44

Gambar 4. 5. Perubahan epigenetik pada sel imun bawaan yang meningkatkan respon terhadap infeksi berikutnya.....	45
Gambar 4. 6. Diagram hubungan antara inflamasi kronis, NETosis, trained immunity, dan interaksi sistemik dalam mempertahankan respon imun non-spesifik.	46
Gambar 4. 7. Peran innate immunity dalam berbagai penyakit seperti infeksi, autoimunitas, dan kanker. Sumber: Adaptasi dari literatur imunologi modern.....	51
Gambar 4. 8. Interaksi sistem imun non-spesifik dengan sistem saraf dan endokrin.....	52
Gambar 4. 9. Diagram integrasi antara deteksi patogen, inflamasi, resolusi, dan implikasi klinis dalam sistem imun non-spesifik.....	53
Gambar 5. 1. Struktur antigen dan antibodi serta interaksi epitop-paratop.....	62
Gambar 5. 2. Mekanisme reaksi antigen-antibodi dalam netralisasi patogen	63
Gambar 5. 3. Proses aktivasi limfosit melalui presentasi antigen.....	64
Gambar 5. 4. Aktivasi limfosit T melalui presentasi antigen oleh sel dendritik.....	69
Gambar 5. 5. Integrasi sistem kekebalan humoral dan seluler dalam respon imun.	70
Gambar 5. 6. Diagram integrasi antara limfosit T dan B dalam respon imun adaptif.....	71
Gambar 6. 1. Tahapan pengenalan patogen dan aktivasi respon imun awal.	79

Gambar 6. 2. Mekanisme presentasi antigen oleh sel dendritik kepada limfosit T.....	80
Gambar 6. 3. Diagram alur dari pengenalan patogen hingga aktivasi imun adaptif.....	81
Gambar 6. 4. Aktivasi dan diferensiasi limfosit T dan B dalam respon imun adaptif.....	86
Gambar 6. 5. Produksi antibodi oleh sel plasma dalam respon imun humoral	87
Gambar 6. 6. Alur aktivasi limfosit hingga produksi antibodi.....	88
Gambar 6. 7. Mekanisme eliminasi patogen oleh sel imun dan antibodi.....	93
Gambar 6. 8. Pembentukan sel memori setelah respon imun primer.	94
Gambar 6. 9. Alur lengkap dari pengenalan patogen hingga resolusi dan memori imun.....	95
Gambar 7. 1. Struktur sitokin dan interaksinya dengan reseptor sel target.....	104
Gambar 7. 2. Mekanisme jalur signaling JAK-STAT dalam respon sitokin.....	105
Gambar 7. 3. Diagram jalur signaling sitokin (JAK-STAT, NF- κ B, MAPK).....	106
Gambar 7. 4. Interaksi kompleks antar sitokin dalam cytokine network.....	110
Gambar 7. 5. Interaksi sitokin dengan sistem saraf dan endokrin	111
Gambar 7. 6. Diagram jaringan sitokin dan interaksi antar sistem tubuh.....	112
Gambar 7. 7. Mekanisme badai sitokin yang menyebabkan inflamasi sistemik.....	118
Gambar 7. 8. Penggunaan sitokin dalam terapi kanker dan imunoterapi modern.	119

Gambar 7. 9. Diagram keseimbangan sitokin dan dampak patologisnya.....	120
Gambar 8. 1. Mekanisme sensitisasi dan aktivasi sel mast pada hipersensitivitas tipe I.....	127
Gambar 8. 2. Pelepasan mediator inflamasi dari sel mast setelah aktivasi IgE.	128
Gambar 8. 3. Diagram fase sensitisasi dan reaksi alergi tipe I.....	129
Gambar 8. 4. Mekanisme antibodi dalam menghancurkan sel melalui komplemen dan ADCC.....	136
Gambar 8. 5. Pembentukan dan deposisi kompleks imun pada jaringan	137
Gambar 8. 6. Perbandingan mekanisme hipersensitivitas tipe II dan tipe III..	138
Gambar 8. 7. Aktivasi sel T dan makrofag pada hipersensitivitas tipe IV.	143
Gambar 8. 8. Struktur granuloma pada infeksi kronis seperti tuberkulosis.....	144
Gambar 8. 9. Diagram perbandingan mekanisme hipersensitivitas tipe I-IV	145
Gambar 9. 1. Klasifikasi defisiensi imun primer berdasarkan komponen sistem imun.....	154
Gambar 9. 2. Gangguan perkembangan limfosit pada severe combined immunodeficiency.	155
Gambar 9. 3. Jalur gangguan molekuler pada defisiensi imun primer.	156
Gambar 9. 4. Pendekatan diagnosis modern pada inborn errors of immunity yang mengintegrasikan evaluasi klinis, imunologis, dan genetik. Sumber: Adaptasi dari Frontiers in Pediatrics	

	tentang diagnostik genetik inborn errors of immunity.....	165
Gambar 9.	5. Skema terapi gen pada sel punca hematopoietik untuk memperbaiki defek molekuler pada imunodefisiensi primer. Sumber: Adaptasi dari <i>Gene Therapy</i> dan laporan perkembangan terapi gen imunodefisiensi.	166
Gambar 9.	6. Diagram alur dari kecurigaan klinis, evaluasi imunologis, diagnosis genetik, hingga pemilihan terapi suportif, transplantasi, atau terapi gen. Sumber: Adaptasi dari ulasan diagnostik dan tata laksana inborn errors of immunity.	168
Gambar 10.	1. Skema toleransi sentral dan perifer yang mencegah aktivasi limfosit autoreaktif. Sumber: Adaptasi dari ulasan <i>Nature Reviews Immunology</i> tentang immune tolerance dan autoimunitas.....	181
Gambar 10.	2. Mekanisme patogenik autoantibodi melalui aktivasi komplemen, pembentukan kompleks imun, dan modulasi reseptor. Sumber: Adaptasi dari ulasan tentang autoantibodi pada penyakit autoimun.....	182
Gambar 10.	3. Diagram alur dari predisposisi genetik, pencetus lingkungan, kegagalan toleransi, aktivasi limfosit autoreaktif, hingga kerusakan jaringan autoimun. Sumber: Adaptasi dari ulasan mekanisme autoimunitas dan toleransi imun.	183

Gambar 10. 4. Perbandingan karakteristik biologis dan klinis penyakit autoimun organ-spesifik dan sistemik. Sumber: Adaptasi dari tinjauan mekanisme autoimunitas dan klasifikasi penyakit autoimun modern.....	193
Gambar 10. 5. Skema stratifikasi pasien autoimun berdasarkan biomarker, endotype imunologis, dan pilihan terapi target. Sumber: Adaptasi dari tinjauan precision medicine dan terapi autoimun modern.....	194
Gambar 10. 6. Diagram hubungan antara kegagalan toleransi, autoantibodi, inflamasi jaringan, klasifikasi penyakit, dan pendekatan terapi modern. Sumber: Adaptasi dari ulasan autoimunitas, toleransi imun, dan terapi antigen-spesifik.	195
Gambar 10. 7. Skema patogenesis lupus eritematosus sistemik yang melibatkan autoantibodi, kompleks imun, aktivasi interferon, dan kerusakan multi-organ. Sumber: Adaptasi dari <i>The Lancet</i> dan ulasan mekanisme autoimunitas sistemik.....	201
Gambar 10. 8. Perbandingan pendekatan terapi autoimunitas modern, mulai dari biologik, small molecule inhibitors, hingga antigen-specific immunotherapy dan immunoengineering. Sumber: Adaptasi dari <i>Nature Reviews Rheumatology</i> dan <i>Signal Transduction and Targeted Therapy</i>	202

- Gambar 10. 9. Diagram integratif yang menghubungkan predisposisi genetik, pencetus lingkungan, kegagalan toleransi, biomarker, klasifikasi penyakit, dan pilihan terapi presisi pada autoimunitas. Sumber: Adaptasi dari ulasan autoimunitas modern dan precision immunology..... 203
- Gambar 11. 1. Respons awal terhadap bakteri melibatkan pengenalan oleh PRR, pelepasan sitokin dan kemokin, rekrutmen neutrofil, fagositosis, lalu transisi ke respons adaptif bila infeksi berlanjut. Sumber: Adaptasi dari skema respons terhadap infeksi bakteri. 218
- Gambar 11. 2. Perbandingan konseptual antara respons antibakteri yang menonjolkan fagositosis, komplemen, dan antibodi dengan respons antivirus yang menonjolkan interferon, sel NK, dan sel T sitotoksik. Sumber: Adaptasi dari materi skematik respons imun bakteri dan virus..... 219
- Gambar 11. 3. Jalur awal meliputi masuknya patogen, deteksi oleh barier dan PRR, aktivasi mediator innate, rekrutmen efektor awal, lalu penghubungan ke imunitas adaptif. Sumber: Disintesis dari tinjauan respons imun terhadap bakteri, influenza, dan imun mukosa. 220
- Gambar 11. 4. Perbandingan konseptual antara dominasi antibodi pada bakteri ekstraseluler dan dominasi Th1-

- makrofag serta kontribusi CD8 pada bakteri intraseluler. Sumber: Adaptasi dari tinjauan respons terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan prinsip imunitas adaptif. 229
- Gambar 11. 5. Peran antibodi netralisasi, CD4 helper, dan CD8 sitotoksik dalam kontrol replikasi virus dan pembentukan memori protektif. Sumber: Adaptasi dari ulasan CD8 antivirus dan memori adaptif.....230
- Gambar 11. 6. Diagram alur dari presentasi antigen ke aktivasi CD4, CD8, sel B, pembentukan antibodi, dan memori, dengan penekanan perbedaan antara patogenesis bakteri dan virus. Sumber: Disintesis dari ulasan prinsip imunitas adaptif, memori imun, dan imunitas terhadap Mtb serta virus. 231
- Gambar 11. 7. Ilustrasi konseptual bagaimana infeksi virus memodifikasi respons imun dan membuka jalan bagi superinfeksi bakteri, serta bagaimana efektor innate dan adaptif berinteraksi pada infeksi virus. Sumber: Ilustrasi daring yang relevan dengan respons imun bakteri dan antivirus; interpretasi teks utama didasarkan pada tinjauan ilmiah tentang superinfeksi pascainfluenza, influenza immunopathology, dan antiviral immunity.....239
- Gambar 11. 8. Skema konseptual pembentukan memori sel B, sel T, dan plasma cell

- jangka panjang sebagai dasar proteksi vaksin terhadap patogen bakteri dan virus. Sumber: Adaptasi konseptual dari ulasan tentang adaptive immune memory dan vaksin untuk penyakit infeksi..... 240
- Gambar 11. 9. Diagram integratif dari masuknya patogen, pengenalan innate, aktivasi efektor awal, transisi ke imunitas adaptif, eliminasi patogen, resolusi infeksi, pembentukan memori, dan kemungkinan imunopatologi atau koinfeksi. Sumber: Disintesis dari tinjauan modern mengenai respons imun terhadap infeksi, influenza immunopathology, Mtb immunity, dan adaptive immune memory..... 242
- Gambar 12. 1. Skema umum komunikasi dua arah antara sistem saraf, sistem imun, dan kelenjar endokrin. Sumber: Adaptasi dari ilustrasi jaringan neuro-endocrine-immune..... 257
- Gambar 12. 2. Jalur HPA axis yang menghubungkan stres, pelepasan CRH-ACTH, produksi kortisol, dan modulasi respon imun. Sumber: Adaptasi dari diagram HPA axis dan hubungan dengan respon imun..... 258
- Gambar 12. 3. Diagram alur dari sinyal bahaya atau stres menuju aktivasi saraf pusat, saraf otonom, HPA axis, perubahan sitokin, dan umpan balik ke jaringan imun. Sumber: Disintesis dari tinjauan tentang neuroimmune connectome, peripheral

- neuroimmune crosstalk, dan efek glukokortikoid pada sistem imun. 259
- Gambar 12. 4. Skema refleks antiinflamasi vagal yang menghubungkan sinyal inflamasi perifer, batang otak, saraf splenikus, dan penekanan sitokin proinflamasi. Sumber: Adaptasi dari ilustrasi mengenai vagus nerve inflammatory reflex. 267
- Gambar 12. 5. Ringkasan pengaruh estrogen, androgen, dan leptin terhadap fungsi imun bawaan dan adaptif. Sumber: Disarikan dari ulasan tentang sex hormone signaling dan leptin-immune regulation. 268
- Gambar 12. 6. Diagram integratif yang menunjukkan bagaimana stres, inflamasi, status energi, dan hormon reproduktif memodulasi fungsi sistem imun melalui sumbu neuroendokrin dan saraf otonom. Sumber: Disintesis dari ulasan neuroimmune crosstalk, glucocorticoid signaling, sex hormone-immune regulation, dan leptin physiology. 269
- Gambar 12. 7. Skema integrasi HPA axis, SAM axis, dan inflammatory reflex sebagai tiga jalur utama komunikasi antara sistem saraf pusat dan sistem imun perifer. Sumber: Ilustrasi yang menampilkan regulation and control of neuroimmune axes. 276
- Gambar 12. 8. Ilustrasi refleks antiinflamasi vagal yang menghubungkan aferen vagus,

- batang otak, saraf splenikus, dan modulasi makrofag di limpa. Sumber: Ilustrasi mekanisme vagus nerve and the inflammatory reflex. 277
- Gambar 12. 9. Diagram integratif yang menunjukkan bagaimana stres kronis, inflamasi, autoimunitas, depresi, dan penyakit metabolik saling terhubung melalui HPA axis, sistem saraf otonom, sitokin, hormon seks, dan adipokine. Sumber: Disintesis dari ulasan tentang neuroimmune connectome, stress immunology, vagus nerve stimulation, dan regulasi metabolik-imun. 278
- Gambar 13. 1. Ilustrasi transisi dari inflamasi kronis menuju fibrosis melalui komunikasi patologis antara sel imun, fibroblas, dan jaringan target. Sumber: Adaptasi dari ilustrasi fibrosis-immunity. 295
- Gambar 13. 2. Skema tiga fase cancer immunoediting: elimination, equilibrium, dan escape. Sumber: Adaptasi dari ilustrasi immunoediting tumor. 296
- Gambar 13. 3. Diagram hubungan antara inflamasi kronis, aktivasi inflammasom, fibrosis, imunopatologi infeksi, dan immune evasion pada kanker sebagai spektrum patologis sistem imun. Sumber: Disintesis dari ulasan tentang inflamasi kronis, inflammasom, fibrosis, dan cancer immunoediting. 297
- Gambar 13. 4. Ilustrasi mekanisme penolakan transplantasi yang melibatkan sel T,

	antibodi, dan inflamasi jaringan donor. Sumber: Adaptasi dari literatur transplant immunology modern.	303
Gambar 13. 5.	Jalur inflamasi utama pada IMIDs seperti rheumatoid arthritis, psoriasis, dan IBD. Sumber: Adaptasi dari literatur sitokin dan inflamasi kronis.....	305
Gambar 13. 6.	Diagram hubungan antara autoimunitas, inflamasi kronis, transplant rejection, dan kanker dalam spektrum patologis sistem imun. Sumber: Disintesis dari berbagai ulasan Nature Reviews Immunology dan Frontiers Immunology.....	306
Gambar 13. 7.	Konsep precision immunology yang mengintegrasikan genomik, biomarker, dan terapi individual. Sumber: Adaptasi dari literatur precision medicine modern.....	312
Gambar 13. 8.	Spektrum penyakit imun dari imunodefisiensi hingga autoimunitas dan kanker. Sumber: Adaptasi dari literatur imunologi modern.....	313
Gambar 13. 9.	Diagram integratif hubungan antara inflamasi kronis, autoimunitas, kanker, dan terapi modern dalam kerangka precision immunology. Sumber: Disintesis dari berbagai ulasan Nature Reviews Immunology dan Nature Medicine.	314
Gambar 13. 10.	Perubahan metabolisme pada sel imun yang memengaruhi fungsi inflamasi dan resolusi. Sumber:	

	Adaptasi dari literatur immunometabolism modern.....	319
Gambar 13. 11.	Hubungan antara mikrobiota usus, metabolit, dan regulasi sistem imun. Sumber: Adaptasi dari literatur microbiome-immunity.....	320
Gambar 13. 12.	Integrasi antara genom, metabolisme, mikrobiota, dan sistem imun dalam menentukan kesehatan dan penyakit. Sumber: Disintesis dari berbagai ulasan Nature Reviews Immunology dan Nature Medicine.....	321

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Sejarah Perkembangan Ilmu Immunologi

Ilmu imunologi merupakan cabang ilmu biomedis yang mempelajari mekanisme pertahanan tubuh terhadap agen asing seperti mikroorganisme patogen dan zat asing lainnya. Sejarah perkembangan imunologi dimulai sejak manusia menyadari adanya kekebalan terhadap penyakit tertentu setelah mengalami infeksi sebelumnya. Catatan sejarah menunjukkan bahwa praktik variolasi telah digunakan di Cina dan Timur Tengah sebelum berkembang di Eropa sebagai upaya pencegahan penyakit cacar (Carpenter & O'Neill, 2024). Praktik ini menjadi dasar bagi pengembangan konsep imunisasi modern yang kemudian disempurnakan oleh Edward Jenner melalui penggunaan virus cacar sapi untuk melindungi manusia dari cacar. Penemuan ini menjadi tonggak penting dalam sejarah imunologi karena menunjukkan bahwa paparan terhadap patogen yang dilemahkan dapat memberikan perlindungan terhadap infeksi di masa depan.

Perkembangan selanjutnya terjadi pada abad ke-19 dengan kontribusi Louis Pasteur yang mengembangkan vaksin berbasis mikroorganisme yang dilemahkan atau diinaktivasi. Pasteur membuktikan bahwa imunisasi dapat diterapkan pada berbagai penyakit infeksi seperti rabies dan antraks (Boehm, 2025). Pada periode ini, konsep bahwa sistem imun dapat “belajar” dan beradaptasi terhadap patogen mulai diterima secara luas. Selain itu, penelitian tentang mikroorganisme sebagai penyebab penyakit

memberikan dasar ilmiah yang kuat bagi perkembangan imunologi. Dengan demikian, abad ke-19 menjadi periode penting dalam pembentukan dasar ilmiah imunologi modern.

Pada awal abad ke-20, penelitian imunologi berkembang pesat dengan ditemukannya berbagai komponen sistem imun. Paul Ehrlich mengemukakan teori side-chain yang menjelaskan bagaimana antibodi dapat mengenali antigen secara spesifik (Pradeu *et al.*, 2024). Sementara itu, Elie Metchnikoff menemukan peran fagosit dalam menghancurkan patogen melalui proses fagositosis. Kedua konsep ini melahirkan dua cabang utama dalam imunologi, yaitu imunologi humoral dan imunologi seluler. Penemuan ini menunjukkan bahwa sistem imun terdiri dari berbagai mekanisme yang saling melengkapi dalam melindungi tubuh.

Perkembangan imunologi molekuler pada pertengahan abad ke-20 membawa pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme kerja sistem imun. Penemuan struktur antibodi dan reseptor antigen memberikan wawasan tentang bagaimana sistem imun mengenali patogen secara spesifik (Wang *et al.*, 2024). Selain itu, penemuan major histocompatibility complex (MHC) menjelaskan mekanisme presentasi antigen kepada sel T. Teknologi seperti kultur sel dan teknik biokimia memungkinkan penelitian yang lebih rinci tentang interaksi antara komponen sistem imun. Oleh karena itu, imunologi mulai berkembang sebagai disiplin ilmu yang berbasis molekuler.

Pada era modern, imunologi mengalami perkembangan yang sangat pesat dengan adanya teknologi genomik dan proteomik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa sistem imun memiliki tingkat kompleksitas yang jauh lebih tinggi daripada yang diperkirakan sebelumnya. Konsep “trained immunity” menunjukkan bahwa sistem imun bawaan juga memiliki kemampuan adaptasi terhadap paparan patogen

(Netea & Joosten, 2024). Selain itu, imunologi kini menjadi dasar bagi pengembangan terapi modern seperti imunoterapi kanker dan vaksin berbasis mRNA. Dengan demikian, imunologi terus berkembang sebagai ilmu yang dinamis dan relevan dalam bidang kesehatan.

1.2 Pengantar Sistem Imun

Sistem imun merupakan sistem biologis yang kompleks dan terorganisasi yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman eksternal maupun internal. Sistem ini terdiri dari berbagai komponen seperti sel imun, jaringan limfoid, dan molekul mediator yang bekerja secara terkoordinasi untuk mempertahankan integritas tubuh (Zhang *et al.*, 2024). Fungsi utama sistem imun adalah mengenali dan mengeliminasi patogen serta menjaga keseimbangan internal tubuh. Selain itu, sistem imun juga berperan dalam mengeliminasi sel abnormal seperti sel kanker. Dengan demikian, sistem imun memiliki peran penting dalam menjaga kesehatan.

Sistem imun bekerja melalui dua mekanisme utama yaitu sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Sistem imun bawaan merupakan garis pertahanan pertama yang memberikan respon cepat terhadap patogen tanpa memerlukan pengenalan spesifik (Liu *et al.*, 2024). Komponen sistem ini meliputi penghalang fisik, sel fagosit, dan molekul seperti sitokin. Sebaliknya, sistem imun adaptif memberikan respon yang lebih lambat tetapi memiliki tingkat spesifisitas yang tinggi terhadap antigen tertentu. Sistem ini melibatkan limfosit T dan B yang memiliki kemampuan memori imunologis. Interaksi antara kedua sistem ini sangat penting dalam menentukan efektivitas respon imun.

Sistem imun juga memiliki kemampuan untuk membedakan antara self dan non-self, yang merupakan dasar dari fungsi pertahanan tubuh. Kemampuan ini memungkinkan sistem imun untuk menyerang patogen tanpa merusak jaringan tubuh sendiri (Pradeu *et al.*, 2024). Namun, dalam kondisi tertentu, sistem imun dapat gagal membedakan antara self dan non-self sehingga menyebabkan penyakit autoimun. Selain itu, sistem imun juga dapat memberikan respon yang berlebihan terhadap antigen yang tidak berbahaya, yang dikenal sebagai hipersensitivitas. Oleh karena itu, keseimbangan dalam sistem imun sangat penting untuk mencegah gangguan kesehatan.

Selain fungsi pertahanan, sistem imun juga berperan dalam proses penyembuhan dan regenerasi jaringan. Sel imun seperti makrofag tidak hanya berfungsi dalam menghancurkan patogen tetapi juga dalam memperbaiki jaringan yang rusak (Wang *et al.*, 2024). Sitokin yang dihasilkan oleh sel imun juga berperan dalam mengatur proses inflamasi dan penyembuhan. Interaksi antara sistem imun dan sistem lainnya seperti sistem saraf dan endokrin menunjukkan bahwa sistem imun memiliki peran yang luas dalam menjaga homeostasis tubuh. Dengan demikian, sistem imun merupakan sistem yang multifungsi.

1.3 Definisi Sistem Imun

Sistem imun dapat didefinisikan sebagai sistem biologis yang terdiri dari berbagai komponen yang bekerja secara terkoordinasi untuk melindungi tubuh dari agen asing dan menjaga keseimbangan internal tubuh. Sistem ini melibatkan sel imun, jaringan limfoid, dan molekul seperti antibodi dan sitokin yang bekerja bersama untuk mengenali dan mengeliminasi patogen (Boehm, 2025). Selain itu, sistem

imun juga berperan dalam mengatur respon terhadap kerusakan jaringan dan menjaga keseimbangan antara respon imun dan toleransi imun. Definisi ini mencerminkan kompleksitas sistem imun sebagai sistem pertahanan yang terintegrasi.

Menurut konsep modern, sistem imun tidak hanya berfungsi untuk membedakan antara self dan non-self, tetapi juga untuk mengenali perubahan dalam tubuh seperti sel yang mengalami transformasi menjadi kanker (Pradeu *et al.*, 2024). Sistem imun juga memiliki kemampuan untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan melalui mekanisme memori imunologis. Hal ini menunjukkan bahwa sistem imun memiliki sifat dinamis yang memungkinkan tubuh untuk merespon berbagai kondisi dengan efektif. Selain itu, sistem imun juga memiliki mekanisme regulasi yang mencegah respon yang berlebihan.

Sistem imun juga dapat dipandang sebagai sistem komunikasi yang melibatkan berbagai sinyal molekuler seperti sitokin dan kemokin. Molekul-molekul ini memungkinkan sel imun untuk berkomunikasi dan mengkoordinasikan respon terhadap patogen (Liu *et al.*, 2024). Selain itu, sistem imun juga berinteraksi dengan sistem lain dalam tubuh seperti sistem saraf dan endokrin. Interaksi ini menunjukkan bahwa sistem imun tidak bekerja secara terpisah tetapi merupakan bagian dari jaringan sistem biologis yang lebih luas. Oleh karena itu, definisi sistem imun mencakup berbagai aspek fungsi biologis yang kompleks.

Kemampuan sistem imun untuk membentuk memori imunologis merupakan salah satu karakteristik utama yang membedakan sistem ini dari sistem biologis lainnya. Memori imunologis memungkinkan tubuh untuk memberikan respon yang lebih cepat dan lebih kuat terhadap infeksi ulang (Netea *et al.*, 2020). Selain itu, sistem imun juga memiliki kemampuan

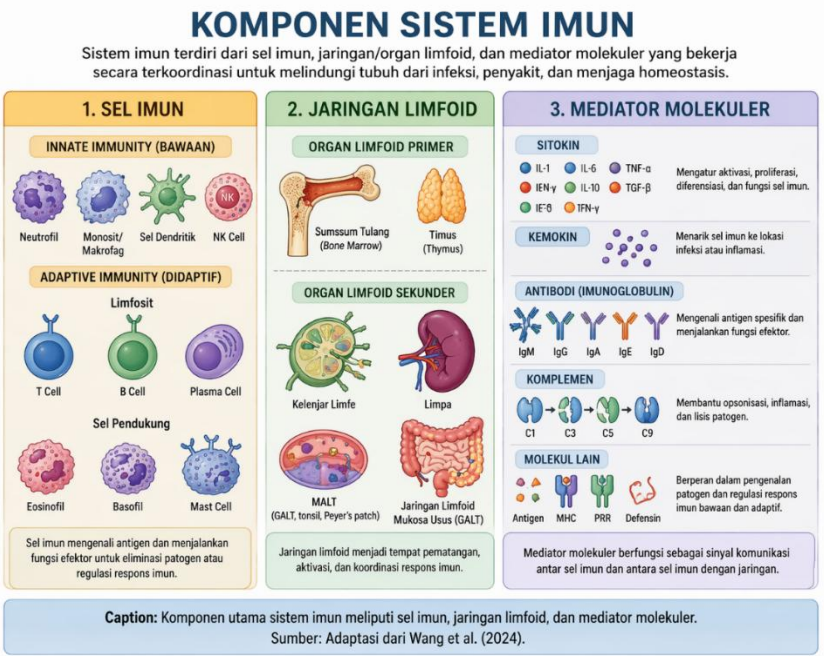
untuk mengatur responnya melalui mekanisme umpan balik negatif. Hal ini penting untuk mencegah kerusakan jaringan akibat respon imun yang berlebihan. Dengan demikian, sistem imun merupakan sistem yang kompleks dan adaptif.

Dalam konteks klinis, sistem imun memiliki peran penting dalam berbagai penyakit dan terapi medis. Gangguan pada sistem imun dapat menyebabkan berbagai kondisi seperti infeksi, autoimunitas, dan kanker (Carpenter & O'Neill, 2024). Oleh karena itu, pemahaman tentang sistem imun sangat penting dalam pengembangan terapi medis. Dengan kemajuan teknologi, penelitian imunologi terus berkembang dan memberikan wawasan baru tentang mekanisme pertahanan tubuh. Dengan demikian, sistem imun merupakan salah satu sistem biologis yang paling penting dalam tubuh manusia.



Gambar 1. 1. Sejarah Perkembangan Imunologi Timeline perkembangan imunologi dari vaksinasi hingga imunologi molekuler modern.

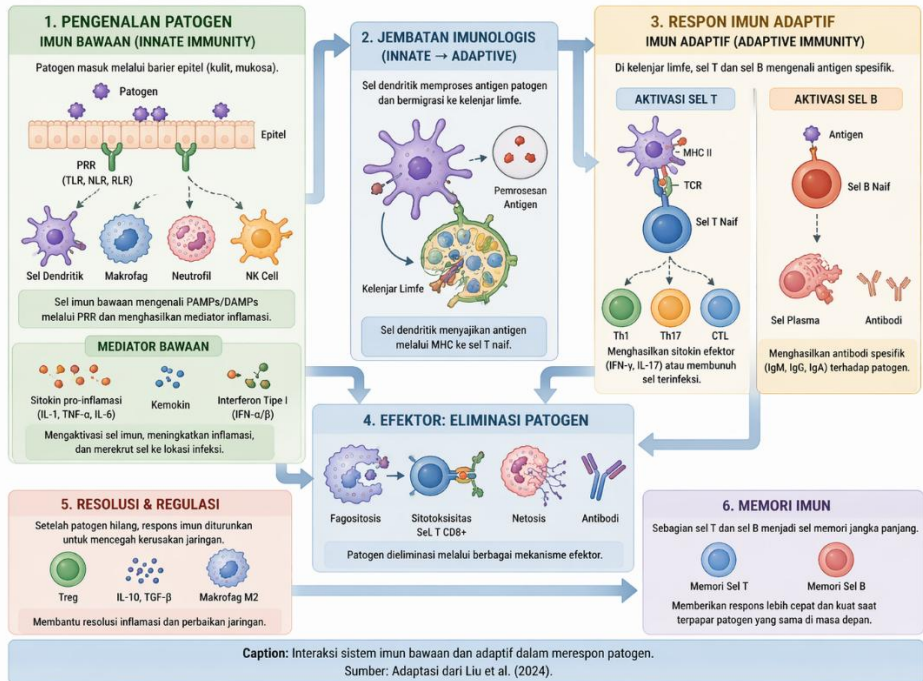
Sumber: Adaptasi dari Carpenter & O'Neill (2024).



Gambar 1. 2. Komponen utama sistem imun meliputi sel imun, jaringan limfoid, dan mediator molekuler.
Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).

INTEGRASI SISTEM IMUN

Interaksi sistem imun bawaan dan adaptif dalam merespon patogen.



Gambar 1. 3. Interaksi sistem imun bawaan dan adaptif dalam merespon patogen.

Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).

REVIEW QUESTIONS

1. Jelaskan sejarah perkembangan imunologi!
2. Apa fungsi utama sistem imun?
3. Jelaskan perbedaan imun bawaan dan adaptif!
4. Apa yang dimaksud memori imunologis?
5. Mengapa sistem imun penting dalam kesehatan?

JAWABAN

1. Dimulai dari vaksin Jenner hingga imunologi modern.
2. Melindungi tubuh dan menjaga homeostasis.
3. Bawaan cepat non-spesifik, adaptif spesifik dan memiliki memori.
4. Kemampuan mengingat patogen.
5. Karena mencegah penyakit dan menjaga keseimbangan tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Boehm, T. (2025). Understanding vertebrate immunity through comparative immunology. *Nature Reviews Immunology*, 25(2), 141–152. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01083-9>
- Carpenter, S., & O'Neill, L. A. J. (2024). From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell*, 187(9), 2030–2051. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.036>
- Liu, R., Wang, C., & Lan, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(5), 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., Joosten, L. A. B., van der Meer, J. W. M., Mhlanga, M. M., Mulder, W. J. M., Riksen, N. P., & Schlitzer, A. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
- Pradeu, T., Thomma, B. P. H. J., Girardin, S. E., & Lemaitre, B. (2024). The conceptual foundations of innate immunity: Taking stock 30 years later. *Immunity*, 57(4), 613–631. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.007>

- Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., Heegaard, S., Lee, P., Yang, L., Forsman, H., Li, X., Zhai, Z., & Liu, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Zhang, Y., Li, S., Chen, H., & Wang, X. (2024). mRNA vaccines contribute to innate and adaptive immunity to enhance immune response in vivo. *Biomaterials*, 310, 122628. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122628>

BAB 2

SISTEM PERTAHANAN TUBUH MANUSIA

2.1 Sistem Imun dalam Definisi dan Fungsi

Sistem pertahanan tubuh manusia merupakan sistem biologis kompleks yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman eksternal seperti mikroorganisme patogen, toksin, serta agen asing lainnya. Sistem ini terdiri dari berbagai komponen yang saling berinteraksi, termasuk sel imun, jaringan limfoid, dan molekul mediator seperti sitokin dan antibodi. Secara umum, sistem imun bekerja dengan cara mengenali dan merespon antigen yang masuk ke dalam tubuh melalui mekanisme yang sangat terorganisasi (Liu *et al.*, 2024). Fungsi utama sistem imun tidak hanya terbatas pada perlindungan terhadap patogen, tetapi juga mencakup eliminasi sel yang rusak atau abnormal serta menjaga keseimbangan fisiologis tubuh.

Dalam menjalankan fungsinya, sistem imun memiliki kemampuan untuk membedakan antara molekul “self” dan “non-self”. Kemampuan ini sangat penting agar sistem imun tidak menyerang jaringan tubuh sendiri, yang dapat menyebabkan penyakit autoimun. Selain itu, sistem imun juga memiliki sifat spesifisitas dan memori imunologis, terutama pada sistem imun adaptif (Netea *et al.*, 2020). Hal ini memungkinkan tubuh untuk memberikan respon yang lebih cepat dan efektif terhadap infeksi yang sama di masa depan.

Dengan demikian, sistem imun merupakan sistem yang dinamis dan adaptif.

Sistem imun juga berperan dalam menjaga homeostasis tubuh melalui regulasi respon inflamasi. Proses inflamasi merupakan respon alami tubuh terhadap cedera atau infeksi, tetapi harus dikendalikan agar tidak menyebabkan kerusakan jaringan. Menurut Carpenter dan O'Neill (2024), keseimbangan antara respon proinflamasi dan antiinflamasi sangat penting dalam menjaga kesehatan. Ketidakseimbangan dalam sistem ini dapat menyebabkan berbagai penyakit kronis. Oleh karena itu, fungsi sistem imun sangat luas dan tidak hanya terbatas pada pertahanan tubuh.

2.2 Sasaran dan Patogen dalam Sistem Imun

Sasaran utama sistem imun adalah berbagai patogen yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia. Patogen ini meliputi bakteri, virus, jamur, dan parasit yang memiliki karakteristik biologis yang berbeda-beda. Sistem imun memiliki mekanisme yang berbeda untuk mengenali dan merespon setiap jenis patogen tersebut (Zhang *et al.*, 2024). Misalnya, bakteri umumnya dikenali melalui komponen dinding sel seperti lipopolisakarida, sedangkan virus dikenali melalui asam nukleatnya. Pengenalan ini dilakukan oleh reseptor khusus yang dikenal sebagai pattern recognition receptors (PRRs).

Selain patogen, sistem imun juga menargetkan sel-sel abnormal seperti sel kanker. Sel kanker seringkali memiliki perubahan molekuler yang membuatnya dikenali sebagai “non-self” oleh sistem imun. Mekanisme ini dikenal sebagai immunosurveillance, di mana sistem imun secara aktif memantau dan menghancurkan sel abnormal (Wang *et al.*,

2024). Namun, beberapa sel kanker dapat menghindari deteksi oleh sistem imun melalui berbagai mekanisme. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi antara sistem imun dan patogen sangat kompleks.

Sasaran lain dari sistem imun adalah molekul asing seperti alergen yang dapat memicu respon imun berlebihan. Respon terhadap alergen ini dapat menyebabkan kondisi seperti alergi dan hipersensitivitas. Selain itu, sistem imun juga dapat bereaksi terhadap antigen dari jaringan tubuh sendiri dalam kondisi autoimunitas (Pradeu *et al.*, 2024). Dengan demikian, sasaran sistem imun tidak hanya terbatas pada patogen, tetapi juga mencakup berbagai molekul yang dianggap asing oleh tubuh.

2.3 Sel-Sel Sistem Imun

Sel-sel sistem imun merupakan komponen utama dalam sistem pertahanan tubuh yang berperan dalam mengenali dan mengeliminasi patogen. Sel-sel ini berasal dari sel punca hematopoietik di sumsum tulang yang berdiferensiasi menjadi berbagai jenis sel imun. Secara umum, sel imun dibagi menjadi dua kelompok utama yaitu sel imun bawaan dan sel imun adaptif (Liu *et al.*, 2024). Sel imun bawaan meliputi neutrofil, makrofag, dan sel natural killer, sedangkan sel imun adaptif meliputi limfosit T dan B.

Neutrofil merupakan sel imun yang paling banyak ditemukan dalam sirkulasi darah dan berperan dalam respon awal terhadap infeksi. Sel ini memiliki kemampuan fagositosis yang tinggi dan dapat menghancurkan patogen melalui produksi enzim dan radikal bebas. Makrofag juga berperan dalam fagositosis serta dalam presentasi antigen kepada sel T (Wang *et al.*, 2024). Selain itu, makrofag juga berperan dalam proses

penyembuhan jaringan. Sel natural killer berfungsi untuk menghancurkan sel yang terinfeksi virus atau sel kanker tanpa memerlukan pengenalan antigen spesifik.

Limfosit T dan B merupakan komponen utama dari sistem imun adaptif. Limfosit T berperan dalam respon imun seluler, sedangkan limfosit B berperan dalam produksi antibodi (Netea *et al.*, 2020). Limfosit T dapat dibagi menjadi beberapa subtipe seperti T helper, T sitotoksik, dan T regulator yang memiliki fungsi berbeda. Limfosit B dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Dengan demikian, sel-sel sistem imun memiliki peran yang sangat spesifik dan terkoordinasi dalam respon imun.

2.4 Struktur Sistem Imun

Struktur sistem imun terdiri dari berbagai organ dan jaringan yang bekerja secara terintegrasi untuk mendukung fungsi imun. Organ sistem imun dapat dibagi menjadi organ limfoid primer dan sekunder. Organ limfoid primer meliputi sumsum tulang dan timus, yang berperan dalam pembentukan dan pematangan sel imun (Boehm, 2025). Sumsum tulang merupakan tempat produksi semua sel darah, termasuk sel imun. Timus berperan dalam pematangan limfosit T.

Organ limfoid sekunder meliputi kelenjar getah bening, limpa, dan jaringan limfoid mukosa. Organ-organ ini berfungsi sebagai tempat interaksi antara sel imun dan antigen. Kelenjar getah bening berperan dalam menyaring cairan limfa dan menjadi tempat aktivasi limfosit (Liu *et al.*, 2024). Limpa berfungsi untuk menyaring darah dan mengeliminasi patogen yang berada dalam sirkulasi. Jaringan limfoid mukosa berperan dalam melindungi permukaan mukosa dari infeksi.

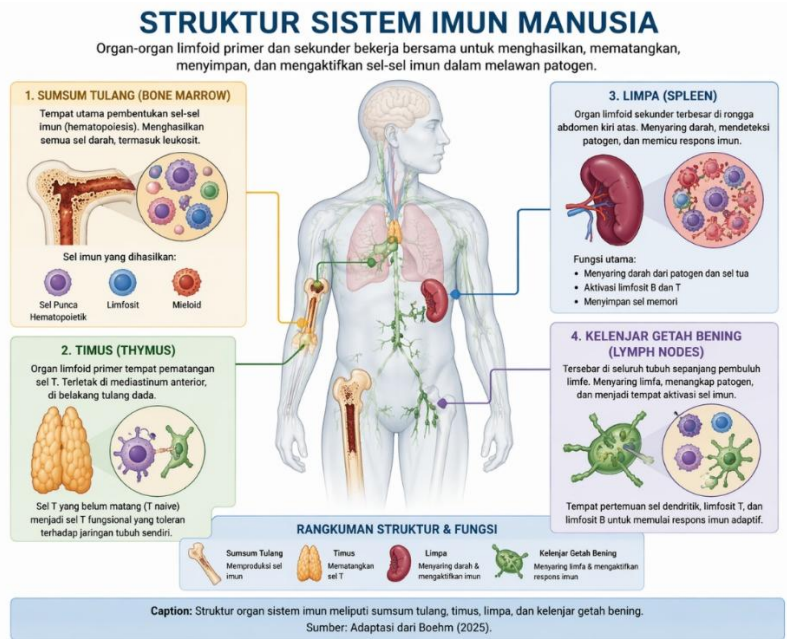
Struktur sistem imun juga mencakup jaringan dan molekul yang berperan dalam komunikasi antar sel imun. Sitokin dan kemokin merupakan molekul penting yang mengatur interaksi antara sel imun (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, struktur sistem imun tidak hanya terdiri dari organ tetapi juga mencakup jaringan dan molekul yang saling berinteraksi.

2.5 Jaringan Limfoid

Jaringan limfoid merupakan komponen penting dalam sistem imun yang berfungsi sebagai tempat produksi, pematangan, dan aktivasi sel imun. Jaringan ini tersebar di berbagai bagian tubuh dan membentuk jaringan yang terintegrasi. Jaringan limfoid primer seperti sumsum tulang dan timus berperan dalam perkembangan sel imun (Boehm, 2025). Sementara itu, jaringan limfoid sekunder seperti kelenjar getah bening dan limpa berperan dalam respon imun terhadap antigen.

Jaringan limfoid mukosa merupakan bagian penting dari sistem imun yang melindungi permukaan tubuh yang berhubungan langsung dengan lingkungan eksternal. Jaringan ini mencakup tonsil, plak Peyer, dan jaringan limfoid lainnya yang terdapat di saluran pencernaan dan pernapasan (Wang *et al.*, 2024). Jaringan ini berperan dalam mengenali dan merespon patogen yang masuk melalui mukosa. Selain itu, jaringan ini juga berperan dalam produksi antibodi IgA.

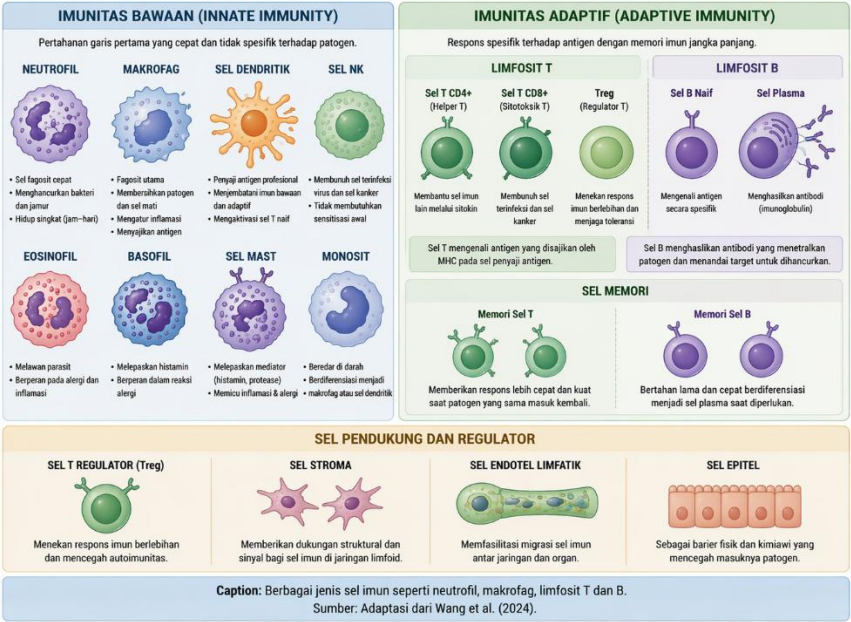
Jaringan limfoid juga berfungsi sebagai tempat interaksi antara sel imun dan antigen. Interaksi ini penting dalam aktivasi respon imun adaptif. Sel dendritik berperan dalam membawa antigen ke jaringan limfoid untuk dipresentasikan kepada limfosit T (Liu *et al.*, 2024). Dengan demikian, jaringan limfoid merupakan pusat aktivitas sistem imun.



Gambar 2. 1. Struktur organ sistem imun meliputi sumsum tulang, timus, limpa, dan kelenjar getah bening.
Sumber: Adaptasi dari Boehm (2025).

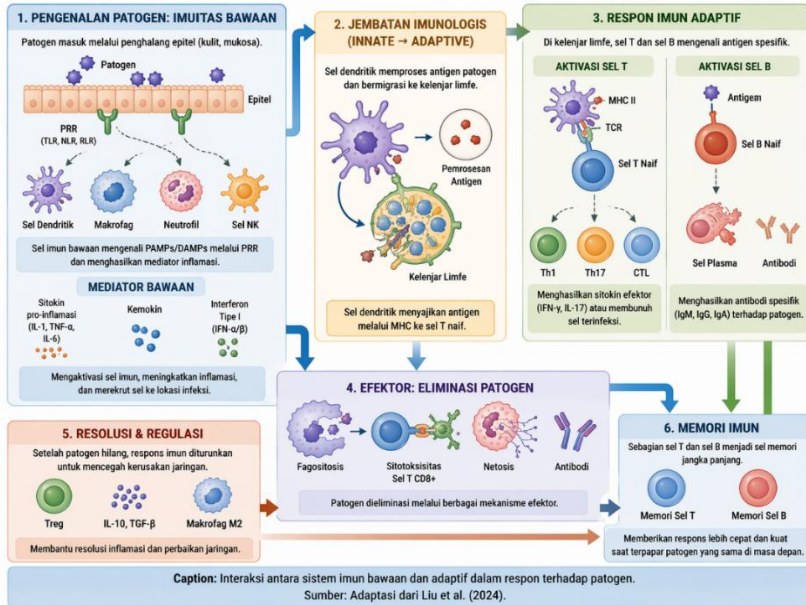
SEL-SEL SISTEM IMUN

Berbagai sel imun bekerja sama untuk mengenali, melawan, dan mengeliminasi patogen serta menjaga homeostasis tubuh.



INTEGRASI SISTEM IMUN

Interaksi antara sistem imun bawaan dan adaptif dalam respon terhadap patogen.



Gambar 2. 3. Interaksi antara sistem imun bawaan dan adaptif dalam respon terhadap patogen.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).

REVIEW QUESTIONS

1. Apa fungsi utama sistem imun?
2. Sebutkan jenis patogen yang dikenali sistem imun!
3. Apa perbedaan sel imun bawaan dan adaptif?
4. Sebutkan organ limfoid primer dan sekunder!
5. Apa fungsi jaringan limfoid mukosa?

JAWABAN

1. Melindungi tubuh dari patogen.
2. Bakteri, virus, jamur, dan parasit.
3. Bawaan non-spesifik, adaptif spesifik.
4. Primer: sumsum tulang, timus; sekunder: limpa, kelenjar getah bening.
5. Melindungi permukaan mukosa.

DAFTAR PUSTAKA

- Boehm, T. (2025). Understanding vertebrate immunity through comparative immunology. *Nature Reviews Immunology*, 25(2), 141–152. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01083-9>
- Carpenter, S., & O'Neill, L. A. J. (2024). From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell*, 187(9), 2030–2051. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.036>
- Liu, R., Wang, C., & Lan, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(5), 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., Joosten, L. A. B., van der Meer, J. W. M., Mhlanga, M. M., Mulder, W. J. M., Riksen, N. P., & Schlitzer, A. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
- Pradeu, T., Thomma, B. P. H. J., Girardin, S. E., & Lemaitre, B. (2024). The conceptual foundations of innate immunity: Taking stock 30 years later. *Immunity*, 57(4), 613–631. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.007>

- Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., Heegaard, S., Lee, P., Yang, L., Forsman, H., Li, X., Zhai, Z., & Liu, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Zhang, Y., Li, S., Chen, H., & Wang, X. (2024). mRNA vaccines contribute to innate and adaptive immunity to enhance immune response in vivo. *Biomaterials*, 310, 122628. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122628>

BAB 3

RESPON IMUN

3.1 Sistem Imun pada Tubuh Manusia

Sistem imun pada tubuh manusia merupakan sistem pertahanan biologis yang kompleks dan terintegrasi, yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman eksternal seperti mikroorganisme patogen dan ancaman internal seperti sel abnormal. Sistem ini terdiri dari berbagai komponen yang bekerja secara terkoordinasi, termasuk sel imun, jaringan limfoid, dan mediator molekuler seperti sitokin dan antibodi. Fungsi utama sistem imun adalah mengenali antigen, meresponnya secara tepat, dan mengeliminasi agen penyebab penyakit (Liu *et al.*, 2024). Selain itu, sistem imun juga berperan dalam menjaga keseimbangan fisiologis tubuh melalui regulasi inflamasi dan perbaikan jaringan.

Sistem imun memiliki kemampuan penting untuk membedakan antara molekul “self” dan “non-self”. Kemampuan ini memungkinkan sistem imun untuk menyerang patogen tanpa merusak jaringan tubuh sendiri (Pradeu *et al.*, 2024). Namun, kegagalan dalam mekanisme ini dapat menyebabkan gangguan seperti autoimunitas. Oleh karena itu, sistem imun memiliki mekanisme toleransi imun yang berfungsi untuk mencegah respon terhadap antigen diri. Toleransi ini sangat penting untuk menjaga keseimbangan sistem imun.

Sistem imun terdiri dari dua komponen utama yaitu sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif yang bekerja secara sinergis. Sistem imun bawaan memberikan respon cepat terhadap patogen melalui mekanisme non-spesifik, sedangkan sistem imun adaptif memberikan respon yang lebih spesifik dan memiliki memori imunologis (Netea *et al.*, 2020). Interaksi antara kedua sistem ini memungkinkan respon imun yang efektif terhadap berbagai jenis patogen. Sel dendritik berperan sebagai penghubung antara kedua sistem ini melalui proses presentasi antigen.

Pada sistem imun bawaan, pengenalan patogen dilakukan melalui pattern recognition receptors (PRRs) yang mengenali pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Aktivasi reseptor ini memicu respon inflamasi yang bertujuan untuk merekrut sel imun ke lokasi infeksi (Zhang *et al.*, 2024). Respon ini merupakan tahap awal yang sangat penting dalam melawan infeksi. Selanjutnya, antigen akan dipresentasikan kepada limfosit T untuk mengaktifkan sistem imun adaptif.

Sistem imun adaptif melibatkan limfosit T dan B yang memiliki reseptor antigen spesifik. Limfosit T berperan dalam respon imun seluler, sedangkan limfosit B berperan dalam produksi antibodi (Wang *et al.*, 2024). Limfosit T sitotoksik menghancurkan sel yang terinfeksi, sedangkan limfosit T helper mengatur respon imun melalui sitokin. Limfosit B berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Selain itu, terbentuk sel memori yang memungkinkan respon lebih cepat pada infeksi ulang.

Sistem imun juga memiliki mekanisme regulasi untuk mencegah respon berlebihan. Sel T regulator dan sitokin antiinflamasi berperan dalam mengendalikan respon imun (Carpenter & O'Neill, 2024). Ketidakseimbangan dalam regulasi ini dapat menyebabkan penyakit seperti inflamasi kronis. Oleh karena itu, sistem imun tidak hanya berfungsi

sebagai sistem pertahanan tetapi juga sebagai sistem pengatur keseimbangan biologis.

3.2 Perbedaan Sifat Respon Imun Spesifik dan Non-Spesifik

Respon imun dibedakan menjadi respon imun non-spesifik (innate) dan spesifik (adaptif). Respon imun non-spesifik merupakan garis pertahanan pertama yang bekerja cepat dan tidak bergantung pada pengenalan antigen spesifik (Liu *et al.*, 2024). Sistem ini melibatkan penghalang fisik, fagosit, dan sistem komplemen. Sebaliknya, respon imun spesifik melibatkan limfosit T dan B yang mengenali antigen secara spesifik.

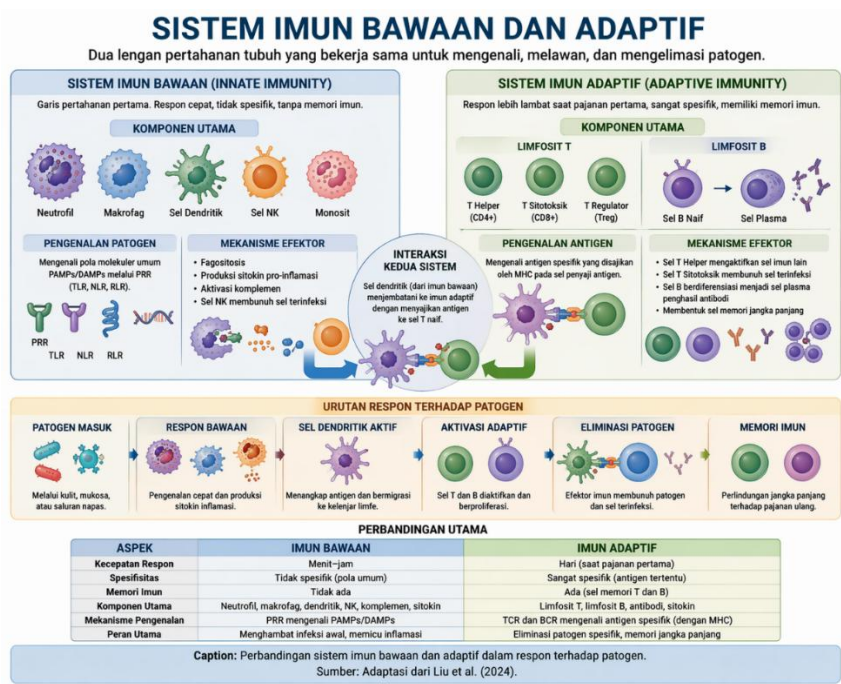
Perbedaan utama antara kedua sistem ini terletak pada kecepatan respon. Sistem imun bawaan merespon dalam hitungan menit hingga jam, sedangkan sistem imun adaptif membutuhkan waktu beberapa hari untuk berkembang (Zhang *et al.*, 2024). Namun, sistem imun adaptif memiliki memori imunologis yang memungkinkan respon lebih cepat pada infeksi ulang.

Perbedaan lain adalah tingkat spesifisitas. Sistem imun bawaan mengenali pola umum patogen, sedangkan sistem imun adaptif mengenali antigen secara spesifik melalui reseptor antigen (Pradeu *et al.*, 2024). Hal ini memungkinkan sistem imun adaptif untuk memberikan respon yang lebih tepat terhadap patogen tertentu.

Sistem imun adaptif juga memiliki memori imunologis yang tidak dimiliki oleh sistem imun bawaan. Memori ini memungkinkan tubuh untuk memberikan respon yang lebih cepat terhadap infeksi ulang (Netea *et al.*, 2020). Namun,

konsep trained immunity menunjukkan bahwa sistem imun bawaan juga memiliki kemampuan adaptasi tertentu (Netea & Joosten, 2024).

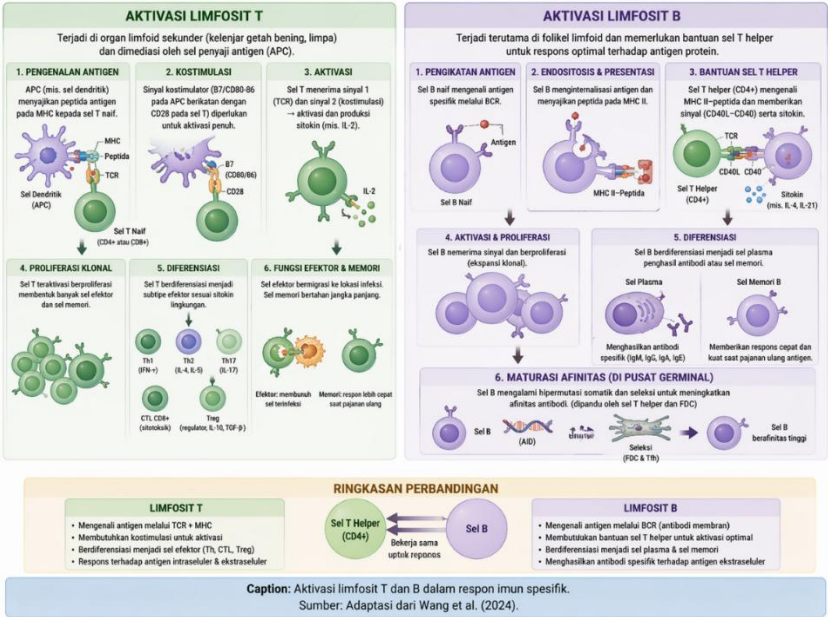
Selain itu, perbedaan juga terdapat pada komponen seluler. Sistem imun bawaan melibatkan neutrofil, makrofag, dan sel NK, sedangkan sistem imun adaptif melibatkan limfosit T dan B (Wang *et al.*, 2024). Kedua sistem ini bekerja secara sinergis untuk memberikan perlindungan optimal.



Gambar 3. 1. Perbandingan sistem imun bawaan dan adaptif dalam respon terhadap patogen.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).

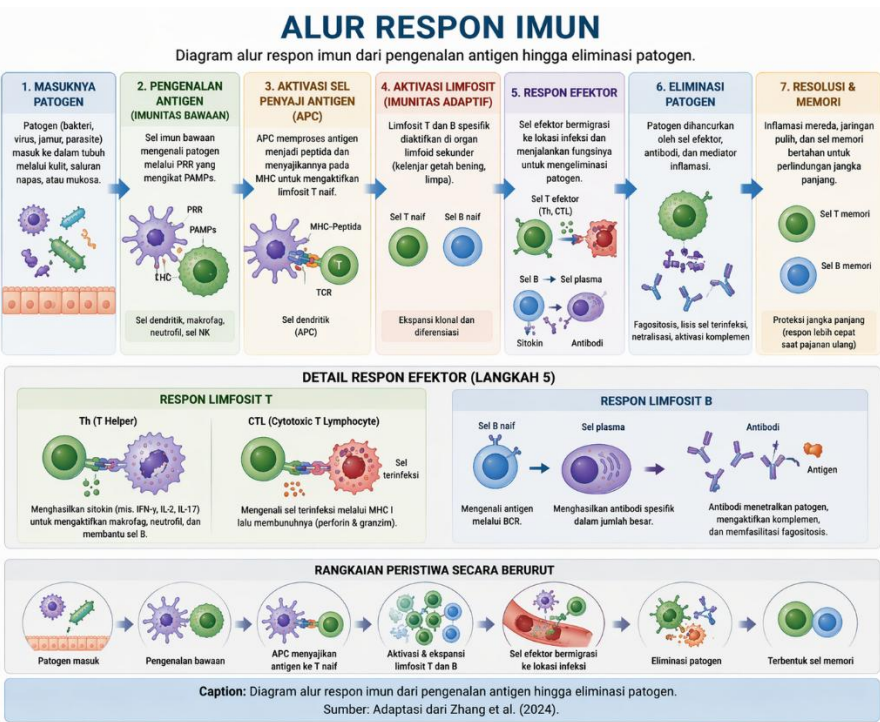
AKTIVASI LIMFOSIT

Aktivasi limfosit T dan B dalam respon imun spesifik.



Gambar 3. 2. Aktivasi limfosit T dan B dalam respon imun spesifik.

Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 3. 3. Diagram alur respon imun dari pengenalan antigen hingga eliminasi patogen.

Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).

REVIEW QUESTIONS

- 1. Apa fungsi utama sistem imun?
- 2. Apa perbedaan imun spesifik dan non-spesifik?
- 3. Apa yang dimaksud memori imunologis?
- 4. Apa peran limfosit T?
- 5. Apa fungsi sel dendritik?

JAWABAN

1. Melindungi tubuh dari patogen.
2. Non-spesifik cepat, spesifik lambat tapi memiliki memori.
3. Kemampuan mengingat antigen.
4. Menghancurkan sel terinfeksi.
5. Menyajikan antigen ke sel T.

DAFTAR PUSTAKA

- Carpenter, S., & O'Neill, L. A. J. (2024). From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell*, 187(9), 2030–2051. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.036>
- Liu, R., Wang, C., & Lan, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(5), 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L. B., Chavakis, T., Divangahi, M., Fuchs, E., Joosten, L. A. B., van der Meer, J. W. M., Mhlanga, M. M., Mulder, W. J. M., Riksen, N. P., & Schlitzer, A. (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
- Pradeu, T., Thomma, B. P. H. J., Girardin, S. E., & Lemaitre, B. (2024). The conceptual foundations of innate immunity: Taking stock 30 years later. *Immunity*, 57(4), 613–631. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.007>
- Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., Heegaard, S., Lee, P., Yang, L., Forsman, H., Li, X., Zhai, Z., & Liu, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>

Zhang, Y., Li, S., Chen, H., & Wang, X. (2024). mRNA vaccines contribute to innate and adaptive immunity to enhance immune response in vivo. *Biomaterials*, 310, 122628.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122628>

BAB 4

SISTEM KEKEBALAN NON-SPESTIFIK (*INNATE IMMUNITY*)

4.1 Konsep Fundamental Sistem Imun Non-Spesifik

Sistem kekebalan non-spesifik atau innate immunity merupakan sistem pertahanan biologis yang paling awal berkembang secara evolusioner dan menjadi garis pertahanan pertama terhadap invasi patogen. Sistem ini berfungsi untuk mendeteksi ancaman secara cepat melalui pengenalan pola molekuler yang konservatif, tanpa memerlukan paparan sebelumnya atau pembentukan memori imunologis spesifik. Dalam perkembangan terbaru, innate immunity tidak lagi dipandang sebagai sistem pasif, tetapi sebagai sistem aktif yang berperan dalam regulasi respon imun secara keseluruhan (Wang *et al.*, 2024).

Penelitian modern menunjukkan bahwa innate immunity memiliki kapasitas adaptasi melalui mekanisme yang disebut **trained immunity**, di mana sel imun bawaan mengalami perubahan epigenetik dan metabolik setelah paparan awal. Hal ini memungkinkan respon yang lebih kuat terhadap paparan berikutnya meskipun tidak spesifik terhadap antigen tertentu (Netea & Joosten, 2024). Dengan demikian, innate immunity memiliki sifat semi-adaptif yang memperluas fungsinya dalam perlindungan tubuh.

Selain fungsi protektif, sistem imun non-spesifik juga berperan dalam menjaga homeostasis jaringan melalui eliminasi sel mati dan perbaikan jaringan. Gangguan pada sistem ini dapat menyebabkan berbagai penyakit, termasuk inflamasi kronis dan autoimunitas, yang menunjukkan pentingnya regulasi sistem imun bawaan dalam kesehatan (Maddipati, 2024).

4.2 Pengenalan Patogen: PRRs, PAMPs, dan DAMPs

Pengenalan patogen oleh innate immunity dimediasi oleh pattern recognition receptors (PRRs), yang mengenali PAMPs dan DAMPs secara langsung. PRRs seperti Toll-like receptors (TLRs), NOD-like receptors (NLRs), dan RIG-I-like receptors (RLRs) merupakan komponen penting dalam sistem ini (Wang *et al.*, 2024).

Aktivasi PRRs memicu jalur pensinyalan seperti NF- κ B dan interferon regulatory factors (IRFs), yang menghasilkan produksi sitokin proinflamasi dan interferon tipe I. Jalur ini sangat penting dalam respon terhadap infeksi virus dan bakteri (Wang *et al.*, 2024).

NLRs berperan dalam pembentukan inflammasom, yang mengaktifkan caspase-1 dan menghasilkan IL-1 β serta IL-18. Inflammasom juga memicu pyroptosis, yang merupakan mekanisme penting dalam eliminasi patogen tetapi juga berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan bila tidak terkontrol (Coll & Schroder, 2025).

4.2.1 Toll-Like Receptors (TLRs)

TLRs merupakan reseptor transmembran yang terdapat pada permukaan sel atau endosom. Setiap TLR memiliki spesifisitas terhadap jenis PAMP tertentu, seperti TLR4 terhadap lipopolisakarida dan TLR3 terhadap RNA virus. Aktivasi TLR

memicu jalur pensinyalan melalui adaptor MyD88 atau TRIF, yang mengaktifkan faktor transkripsi seperti NF- κ B dan IRF, sehingga menghasilkan sitokin proinflamasi dan interferon tipe I (Zhang *et al.*, 2024).

4.2.2 NOD-Like Receptors dan Inflammasom

NLRs berfungsi sebagai sensor sitoplasmik yang mendeteksi patogen intraseluler. Aktivasi NLR tertentu seperti NLRP3 akan membentuk inflammasom, yaitu kompleks protein yang mengaktifkan caspase-1 dan menghasilkan IL-1 β serta IL-18. Inflammasom juga memicu pyroptosis, yaitu bentuk kematian sel inflamasi yang berperan dalam eliminasi patogen (Coll & Schroder, 2024).

4.2.3 RIG-I-Like Receptors (RLRs)

RLRs berperan dalam mendeteksi RNA virus di sitoplasma. Aktivasi RLR memicu produksi interferon tipe I yang sangat penting dalam respon antivirus. Dengan demikian, RLR menjadi komponen kunci dalam pertahanan terhadap infeksi virus (Wang *et al.*, 2024).

4.3 Sel-Sel Sistem Imun Non-Spesifik (Pendekatan Molekuler)

4.3.1 Neutrofil dan NETosis

Neutrofil merupakan sel pertama yang direkrut ke lokasi infeksi dan memiliki kemampuan fagositosis yang tinggi. Selain itu, neutrofil dapat membentuk neutrophil extracellular traps (NETs), yaitu jaringan DNA yang mengandung enzim antimikroba untuk menjebak patogen. Proses ini disebut

NETosis dan merupakan mekanisme penting dalam pertahanan terhadap bakteri dan jamur (Liu *et al.*, 2024).

4.3.2 Makrofag dan Polarisasi M1/M2

Makrofag memiliki kemampuan fagositosis serta produksi sitokin. Makrofag dapat mengalami polarisasi menjadi M1 (proinflamasi) atau M2 (antiinflamasi dan reparatif). Ketidakseimbangan antara kedua tipe ini dapat menyebabkan inflamasi kronis atau fibrosis (Zhang *et al.*, 2024).

4.3.3 Sel Dendritik dan Presentasi Antigen

Sel dendritik merupakan antigen-presenting cells yang menghubungkan sistem imun non-spesifik dan adaptif. Sel ini memproses antigen dan menyajikannya melalui MHC kepada sel T, sehingga memulai respon imun spesifik (Wang *et al.*, 2024).

4.3.4 Sel Natural Killer (NK)

Sel NK berperan dalam membunuh sel yang terinfeksi virus atau sel tumor melalui mekanisme sitotoksik. Aktivitas sel NK diatur oleh keseimbangan antara reseptor aktivasi dan inhibisi (Liu *et al.*, 2024).

4.4 Sistem Komplemen dan Mekanisme Molekuler

Sistem komplemen terdiri dari lebih dari 30 protein plasma yang bekerja secara kaskade. Aktivasi dapat terjadi melalui jalur klasik, alternatif, dan lektin, yang semuanya berujung pada pembentukan membrane attack complex (MAC) (Zhang *et al.*, 2024).

Fungsi utama sistem komplemen meliputi:

- Opsonisasi (C3b)
- Kemotaksis (C5a)
- Lisis sel (MAC)

Sistem ini juga berperan dalam menghubungkan innate dan adaptive immunity melalui peningkatan presentasi antigen (Wang *et al.*, 2024).

4.5 Inflamasi: Jalur Molekuler dan Regulasi

Inflamasi merupakan respon utama terhadap infeksi atau cedera. Pada tingkat molekuler, inflamasi diatur oleh jalur NF- κ B, inflammasom, dan MAPK. Sitokin utama yang terlibat meliputi TNF- α , IL-1, dan IL-6 (Liu *et al.*, 2024).

Inflamasi memiliki dua fase:

1. **Fase proinflamasi** → eliminasi patogen
2. **Fase resolusi** → perbaikan jaringan

Kegagalan resolusi inflamasi dapat menyebabkan inflamasi kronis dan penyakit (Zhang *et al.*, 2024).

4.6 Immunometabolism dalam Innate Immunity

Metabolisme sel imun memainkan peran penting dalam menentukan fungsi mereka. Sel imun proinflamasi cenderung menggunakan glikolisis, sedangkan sel antiinflamasi menggunakan oksidasi asam lemak. Perubahan metabolisme

ini disebut **immunometabolism** dan sangat penting dalam regulasi inflamasi (Nature Communications, 2024).

4.7 Trained Immunity dan Epigenetik

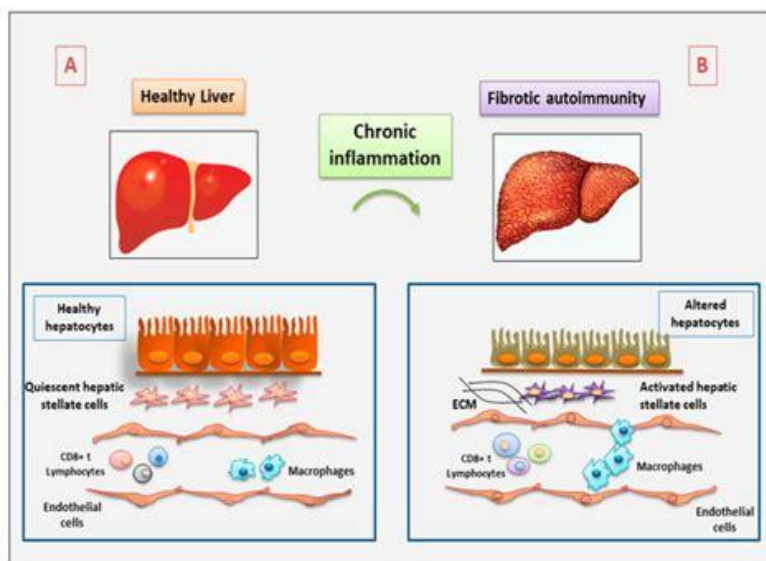
Trained immunity merupakan konsep di mana sel imun bawaan mengalami perubahan epigenetik setelah paparan patogen, sehingga memberikan respon yang lebih kuat di masa depan. Mekanisme ini melibatkan perubahan histon dan metabolisme sel (Netea & Joosten, 2024).

4.8 Integrasi Sistem Imun Non-Spesifik dan Adaptif

Sistem imun non-spesifik berperan dalam mengaktifkan sistem imun adaptif melalui:

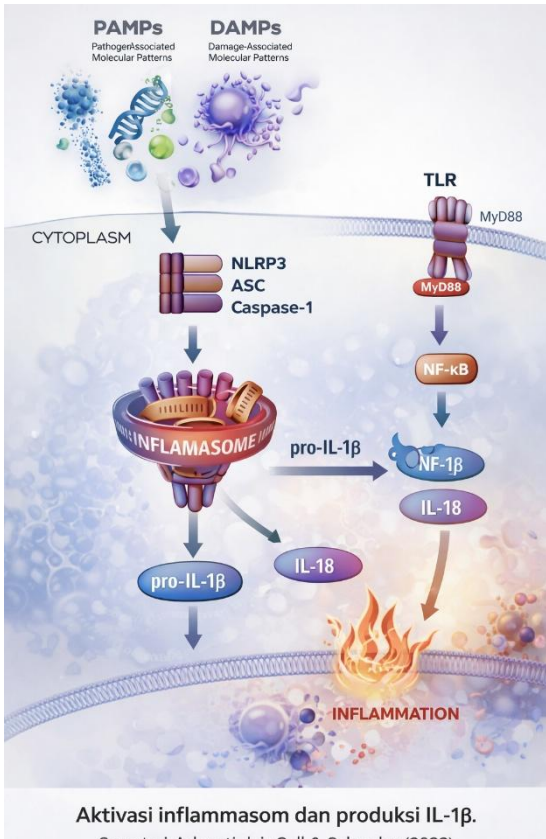
- Presentasi antigen
- Produksi sitokin
- Aktivasi sel T dan B

Interaksi ini memastikan respon imun yang efektif dan terkoordinasi (Wang *et al.*, 2024).



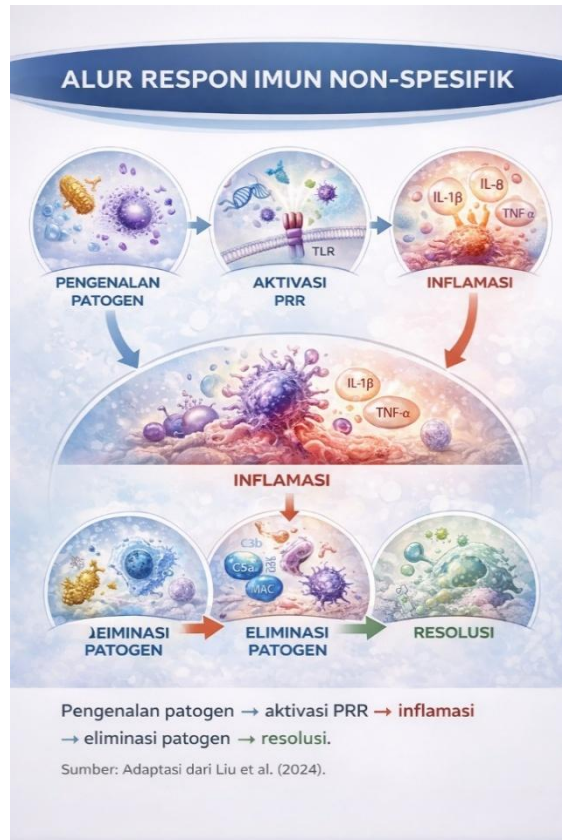
Gambar 4. 1. Berbagai sel imun seperti neutrofil, makrofag, sel dendritik, dan NK.

Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 4. 2. Aktivasi inflammasom dan produksi IL-1 β .

Sumber: Adaptasi dari Coll & Schroder (2024).



Gambar 4. 3. Pengenalan patogen → aktivasi PRR → inflamasi → eliminasi patogen → resolusi.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).

4.9 Inflamasi Kronis: Mekanisme Molekuler dan Persistensi Respon

Inflamasi kronis merupakan keadaan patologis yang terjadi akibat kegagalan resolusi inflamasi akut, sehingga respon imun terus berlangsung dalam jangka waktu lama. Kondisi ini ditandai oleh produksi sitokin proinflamasi yang persisten serta perubahan struktur jaringan (Maddipati, 2024).

Pada tingkat molekuler, inflamasi kronis melibatkan aktivasi berulang jalur NF- κ B dan inflammasom, yang mempertahankan produksi mediator inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β . Lingkaran umpan balik ini menyebabkan inflamasi menjadi self-sustaining (Maddipati, 2024).

Selain itu, inflamasi kronis berhubungan erat dengan penyakit metabolik, autoimunitas, dan kanker, sehingga menjadi pusat dari banyak penyakit modern (Maddipati, 2024).

4.10 NETosis Lanjutan dan Immunopatologi

NETosis merupakan mekanisme unik neutrofil dalam melawan patogen melalui pelepasan DNA ekstraseluler yang membentuk jaringan untuk menjebak mikroorganisme. Proses ini melibatkan aktivasi ROS dan enzim seperti PAD4 (Wang *et al.*, 2024).

Meskipun protektif, NETosis yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan berkontribusi terhadap penyakit autoimun. Hal ini menunjukkan bahwa regulasi NETosis sangat penting dalam menjaga keseimbangan imun (Wang *et al.*, 2024).

4.11 Trained Immunity (Innate Memory) dan Epigenetik

Trained immunity merupakan bentuk memori fungsional pada sistem imun non-spesifik yang dimediasi oleh perubahan epigenetik dan metabolik. Sel imun seperti monosit dan makrofag menunjukkan peningkatan respon terhadap stimulus sekunder setelah paparan awal (Netea & Joosten, 2024).

Mekanisme ini melibatkan modifikasi histon dan perubahan metabolisme sel, yang meningkatkan ekspresi gen inflamasi. Trained immunity memiliki implikasi penting dalam vaksinasi dan penyakit inflamasi (Netea & Joosten, 2024).

4.12 Cross-Talk Kompleks antara Sistem Imun Non-Spesifik dan Sistem Lain

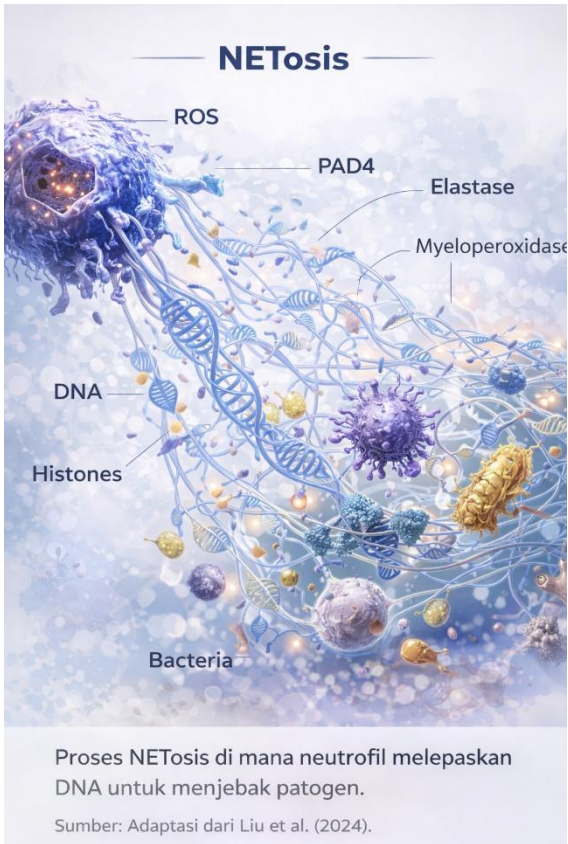
Sistem imun non-spesifik berinteraksi dengan sistem saraf dan endokrin dalam mengatur respon imun. Neurotransmitter dan hormon seperti kortisol dapat memodulasi aktivitas sel imun dan produksi sitokin (Wang *et al.*, 2024).

Interaksi ini menunjukkan bahwa respon imun merupakan bagian dari jaringan biologis yang lebih luas dan tidak bekerja secara terpisah (Wang *et al.*, 2024).

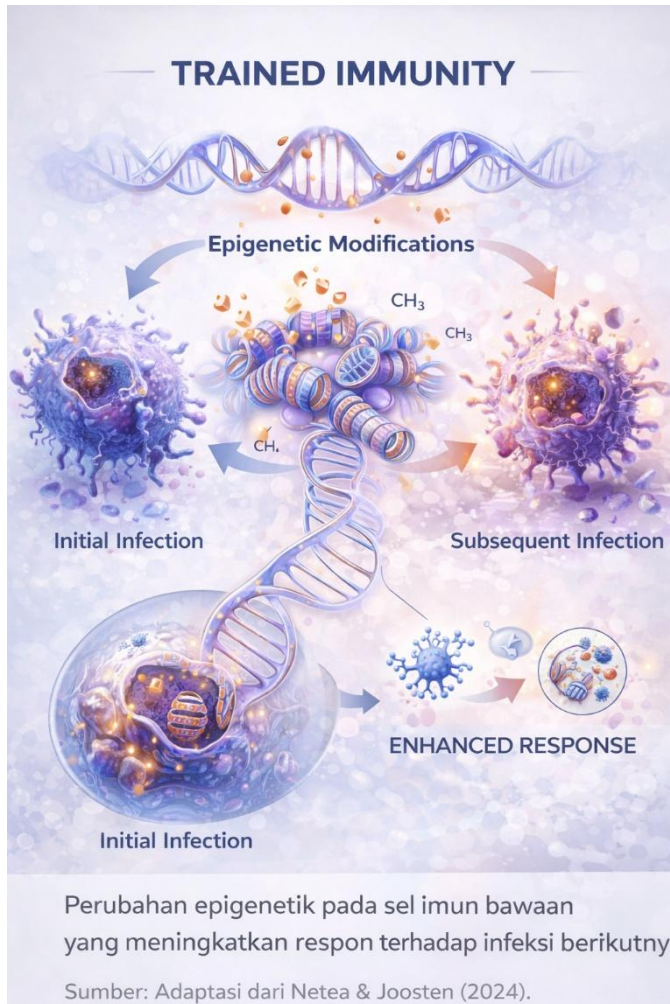
4.13 Integrasi Molekuler: Dari Deteksi hingga Resolusi

Resolusi inflamasi merupakan tahap penting dalam respon imun yang mencegah kerusakan jaringan akibat inflamasi berkepanjangan. Mediator seperti resolvin dan lipoxin berperan dalam proses ini (Maddipati, 2024).

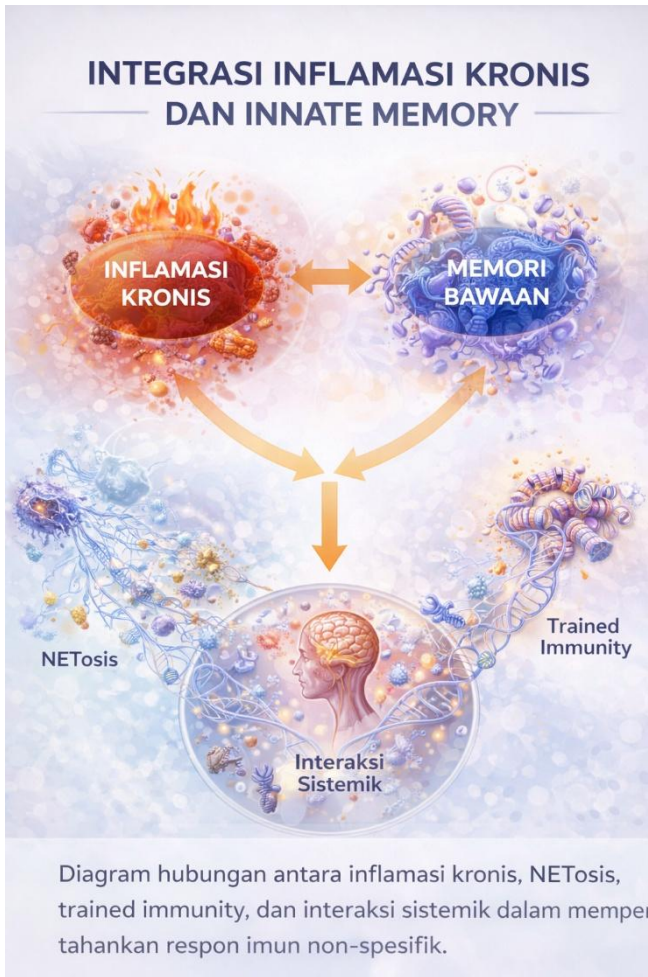
Kegagalan resolusi dapat menyebabkan inflamasi kronis dan berbagai penyakit, sehingga menjadi fokus penting dalam penelitian imunologi modern (Maddipati, 2024).



Gambar 4. 4. Proses NETosis di mana neutrofil melepaskan DNA untuk menjebak patogen. Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 4. 5. Perubahan epigenetik pada sel imun bawaan yang meningkatkan respon terhadap infeksi berikutnya. Sumber: Adaptasi dari Netea & Joosten (2024).



Gambar 4. 6. Diagram hubungan antara inflamasi kronis, NETosis, trained immunity, dan interaksi sistemik dalam mempertahankan respon imun non-spesifik.

Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).

4.14 Integrasi Sistem Imun Non-Spesifik dalam Homeostasis Tubuh

Sistem imun non-spesifik tidak hanya berfungsi sebagai mekanisme pertahanan terhadap patogen, tetapi juga sebagai sistem pengatur homeostasis jaringan yang sangat kompleks. Dalam kondisi fisiologis, sistem ini terlibat dalam eliminasi sel mati, perbaikan jaringan, dan pemeliharaan keseimbangan mikrobiota. Makrofag jaringan, misalnya, memiliki fungsi penting dalam membersihkan debris seluler melalui proses fagositosis tanpa memicu inflamasi yang berlebihan. Proses ini disebut efferocytosis dan merupakan bagian penting dari resolusi inflamasi (Zhang *et al.*, 2024).

Selain itu, sistem imun non-spesifik berinteraksi dengan sistem vaskular dan limfatik untuk mengatur distribusi sel imun dan mediator inflamasi. Sel endotel memainkan peran aktif dalam mengatur transmigrasi leukosit melalui ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1 dan VCAM-1. Interaksi ini memastikan bahwa respon imun terjadi secara terlokalisasi dan efisien. Dengan demikian, sistem imun non-spesifik merupakan bagian integral dari sistem fisiologis yang menjaga keseimbangan internal tubuh (Liu *et al.*, 2024).

4.15 Translasi Klinis: Peran Innate Immunity dalam Penyakit

Disfungsi sistem imun non-spesifik berperan dalam berbagai penyakit, mulai dari infeksi akut hingga penyakit kronis dan degeneratif. Pada infeksi akut, respon imun non-spesifik yang efektif dapat mengeliminasi patogen sebelum sistem imun adaptif diaktifkan. Namun, respon yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan, seperti pada sepsis, di

mana produksi sitokin yang tidak terkontrol menyebabkan kegagalan organ (Hatzioannou & Hajishengallis, 2024).

Dalam penyakit kronis, aktivasi persisten sistem imun non-spesifik berkontribusi terhadap inflamasi kronis yang menjadi dasar berbagai penyakit seperti aterosklerosis, diabetes tipe 2, dan penyakit neurodegeneratif. Pada aterosklerosis, makrofag yang terakumulasi dalam plak vaskular menghasilkan sitokin proinflamasi yang mempercepat progresi penyakit. Pada diabetes, inflamasi jaringan adiposa berperan dalam resistensi insulin. Dengan demikian, innate immunity memiliki peran penting dalam patogenesis penyakit non-infeksius (Nature Communications, 2024).

Selain itu, sistem imun non-spesifik juga berperan dalam penyakit autoimun melalui mekanisme seperti NETosis dan aktivasi inflammasom. Pelepasan autoantigen dan aktivasi sel imun dapat memicu respon terhadap self-antigen, yang memperkuat penyakit autoimun. Oleh karena itu, sistem imun non-spesifik tidak hanya berfungsi sebagai pelindung, tetapi juga dapat menjadi sumber patologis bila tidak terkontrol (Wang *et al.*, 2024).

4.16 Innate Immunity dalam Infeksi Virus dan Bakteri

Dalam infeksi virus, sistem imun non-spesifik memainkan peran penting melalui produksi interferon tipe I yang menghambat replikasi virus. PRRs seperti RLR dan TLR mendeteksi RNA virus dan mengaktifkan jalur interferon, yang meningkatkan ekspresi gen antivirus. Sel NK juga berperan dalam membunuh sel yang terinfeksi virus sebelum virus menyebar (Liu *et al.*, 2024).

Dalam infeksi bakteri, fagositosis oleh neutrofil dan makrofag merupakan mekanisme utama. Sistem komplemen juga berperan dalam opsonisasi dan lisis bakteri. Selain itu, inflamasi membantu merekrut sel imun ke lokasi infeksi. Namun, beberapa bakteri memiliki mekanisme untuk menghindari respon imun, seperti inhibisi fagositosis atau degradasi komplemen. Hal ini menunjukkan adanya dinamika antara patogen dan sistem imun (Zhang *et al.*, 2024).

4.17 Innate Immunity dalam Kanker dan Imunoterapi

Sistem imun non-spesifik juga berperan dalam pengawasan terhadap sel tumor melalui mekanisme immune surveillance. Sel NK dan makrofag dapat mengenali dan mengeliminasi sel yang mengalami transformasi. Namun, tumor dapat mengembangkan mekanisme untuk menghindari respon imun, seperti menurunkan ekspresi antigen atau menghasilkan sitokin imunosupresif (Giraud *et al.*, 2024).

Dalam konteks terapi, pemahaman tentang innate immunity telah digunakan dalam pengembangan imunoterapi kanker. Aktivasi sistem imun non-spesifik dapat meningkatkan respon terhadap tumor, tetapi juga harus dikontrol untuk mencegah efek samping. Oleh karena itu, sistem imun non-spesifik menjadi target penting dalam terapi modern (Nature Reviews Immunology, 2024).

4.18 Perspektif Masa Depan: Innate Immunity sebagai Target Terapi

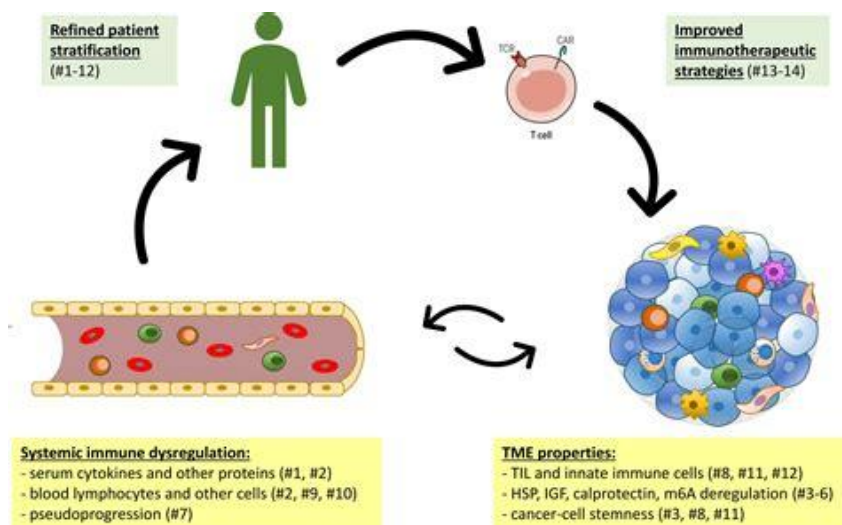
Perkembangan terbaru dalam imunologi menunjukkan bahwa sistem imun non-spesifik dapat menjadi target terapi yang efektif. Terapi yang menargetkan inflammasom, sitokin, dan jalur metabolik sel imun sedang dikembangkan untuk mengatasi penyakit inflamasi dan autoimun. Selain itu, modulasi trained immunity dapat digunakan untuk meningkatkan respon imun terhadap infeksi (Netea & Joosten, 2024).

Pendekatan berbasis mikrobiota juga menjadi area penelitian yang menjanjikan. Manipulasi mikrobiota dapat memodulasi sistem imun non-spesifik dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan. Selain itu, integrasi teknologi seperti genomik dan kecerdasan buatan memungkinkan pengembangan terapi yang lebih personal dan presisi. Dengan demikian, masa depan innate immunity tidak hanya dalam konteks pertahanan, tetapi juga sebagai alat terapeutik (Nature Medicine, 2024).

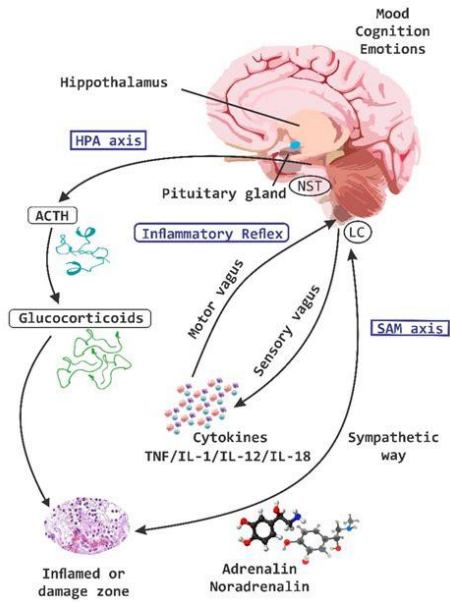
Secara keseluruhan, sistem kekebalan non-spesifik merupakan sistem yang kompleks, dinamis, dan terintegrasi yang berperan penting dalam pertahanan tubuh dan regulasi homeostasis. Sistem ini bekerja melalui pengenalan patogen, aktivasi respon inflamasi, eliminasi ancaman, dan resolusi inflamasi. Selain itu, sistem ini juga berinteraksi dengan sistem lain seperti saraf, endokrin, dan metabolik, sehingga membentuk jaringan biologis yang luas.

Disfungsi sistem imun non-spesifik dapat menyebabkan berbagai penyakit, mulai dari infeksi hingga inflamasi kronis dan kanker. Oleh karena itu, pemahaman mendalam tentang mekanisme molekuler dan sistemik dari innate immunity sangat penting dalam pengembangan terapi modern. Dengan

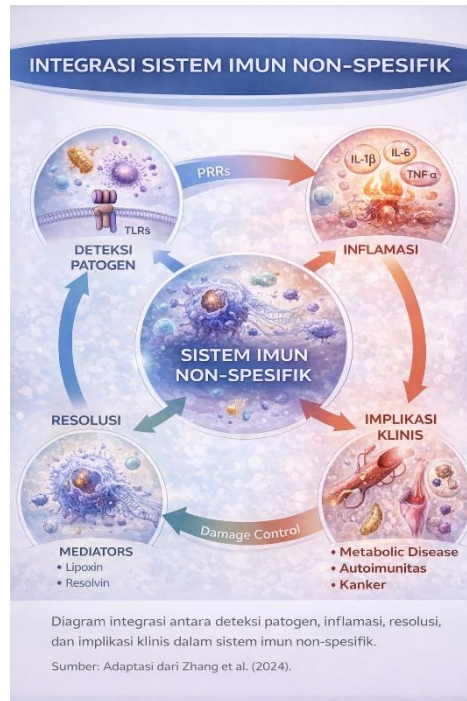
kemajuan teknologi, sistem imun non-spesifik kini tidak hanya dipahami sebagai pertahanan awal, tetapi sebagai target utama dalam precision medicine dan imunoterapi.



Gambar 4. 7. Peran innate immunity dalam berbagai penyakit seperti infeksi, autoimunitas, dan kanker. Sumber: Adaptasi dari literatur imunologi modern.



Gambar 4. 8. Interaksi sistem imun non-spesifik dengan sistem saraf dan endokrin.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).



Gambar 4. 9. Diagram integrasi antara deteksi patogen, inflamasi, resolusi, dan implikasi klinis dalam sistem imun non-spesifik.

Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).

REVIEW QUESTIONS

1. Apa peran PRRs dalam sistem imun?
2. Jelaskan konsep trained immunity!
3. Apa fungsi inflammasom?
4. Bagaimana sistem komplemen bekerja?
5. Apa peran immunometabolism?
6. Apa perbedaan inflamasi akut dan kronis?
7. Jelaskan mekanisme NETosis!
8. Apa yang dimaksud trained immunity?

9. Bagaimana cross-talk sistem imun dengan sistem saraf?
10. Mengapa resolusi inflamasi penting?
11. Apa peran innate immunity dalam homeostasis?
12. Bagaimana sistem imun non-spesifik berkontribusi pada penyakit kronis?
13. Apa fungsi interferon dalam infeksi virus?
14. Bagaimana innate immunity berperan dalam kanker?
15. Apa arah masa depan terapi berbasis innate immunity?

JAWABAN

1. Mengenali PAMPs dan DAMPs.
2. Memori fungsional pada innate immunity.
3. Menghasilkan IL-1 β dan inflamasi.
4. Melalui opsonisasi, lisis, dan kemotaksis.
5. Mengatur fungsi sel imun melalui metabolisme.
6. Akut bersifat sementara, kronis berlangsung lama dan merusak jaringan.
7. Pelepasan DNA neutrofil untuk menjebak patogen.
8. Memori fungsional pada innate immunity melalui epigenetik.
9. Melalui neurotransmitter yang memodulasi sitokin.
10. Untuk mencegah inflamasi kronis.
11. Menjaga keseimbangan jaringan dan eliminasi sel mati.
12. Melalui inflamasi kronis.
13. Menghambat replikasi virus.
14. Melalui immune surveillance.
15. Target terapi dan precision medicine.

DAFTAR PUSTAKA

- Coll, R. C., & Schroder, K. (2024). Inflammasome as therapeutic targets. *Nature Reviews Immunology*.
- Coll, R. C., & Schroder, K. (2025). Inflammasome components as new therapeutic targets in inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 25(1), 22–41. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01075-9>
- Dantzer, R., Capuron, L., & Miller, A. H. (2024). Neuroimmune connectome. *Nature*.
- Dantzer, R., Capuron, L., & Miller, A. H. (2024). The neuroimmune connectome in health and disease. *Nature*.
- Giraud, V., Sautès-Fridman, C., & Fridman, W. H. (2024). Cancer immune evasion. *Nature Reviews Immunology*.
- Hatzioannou, A., & Hajishengallis, G. (2024). Chronic inflammation mechanisms. *Frontiers in Immunology*.
- Liu, R., Wang, C., & Lan, C. (2024). Innate immunity and inflammation. *MedComm*.
- Maddipati, K. R. (2024). Distinct etiology of chronic inflammation: Implications on degenerative diseases and cancer therapy. *Frontiers in Immunology*, 15, 1460302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1460302>
- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(5), 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>
- Wang, R., *et al.* (2024). Cellular innate immunity. *Journal of Immunology Research*.
- Wang, R., *et al.* (2024). Innate immune cells. *Journal of Immunology Research*.
- Wang, R., Lan, C., Benlagha, K., Camara, N. O. S., Miller, H., Kubo, M., Heegaard, S., Lee, P., Yang, L., Forsman, H., Li, X., Zhai, Z., & Liu, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Zhang, Y., *et al.* (2024). Molecular innate immune pathways. *Nature Communications*.
- Zhang, Y., *et al.* (2024). Molecular pathways of innate immunity. *Nature Communications*.

BAB 5

SEL-SEL SISTEM IMUN SPESIFIK

5.1 Konsep Dasar Sistem Imun Spesifik

Sistem imun spesifik atau adaptive immunity merupakan komponen sistem imun yang memiliki kemampuan untuk mengenali antigen secara spesifik dan memberikan respon yang terarah terhadap patogen tertentu. Sistem ini berkembang sebagai mekanisme pertahanan lanjutan setelah sistem imun non-spesifik memberikan respon awal terhadap invasi patogen. Keunggulan utama sistem imun spesifik adalah kemampuannya dalam membentuk memori imunologis, yang memungkinkan respon yang lebih cepat dan lebih kuat terhadap infeksi ulang (Netea *et al.*, 2020). Oleh karena itu, sistem ini memiliki peran penting dalam perlindungan jangka panjang terhadap penyakit.

Sistem imun spesifik melibatkan dua komponen utama yaitu sistem kekebalan humoral dan sistem kekebalan seluler. Sistem kekebalan humoral dimediasi oleh limfosit B yang menghasilkan antibodi, sedangkan sistem kekebalan seluler dimediasi oleh limfosit T yang berperan dalam menghancurkan sel yang terinfeksi (Wang *et al.*, 2024). Kedua sistem ini bekerja secara sinergis untuk memberikan perlindungan optimal terhadap patogen. Aktivasi sistem imun spesifik dimulai dengan pengenalan antigen oleh reseptor antigen pada limfosit.

Pengenalan antigen merupakan proses penting dalam sistem imun spesifik. Antigen yang masuk ke dalam tubuh akan

diproses oleh sel antigen-presenting cells (APCs) seperti sel dendritik dan makrofag, kemudian dipresentasikan kepada limfosit T melalui molekul major histocompatibility complex (MHC) (Pradeu *et al.*, 2024). Proses ini merupakan langkah awal dalam aktivasi respon imun adaptif. Setelah diaktivasi, limfosit akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel efektor dan sel memori.

Selain itu, sistem imun spesifik memiliki tingkat spesifisitas yang sangat tinggi terhadap antigen. Hal ini disebabkan oleh adanya variasi reseptor antigen yang dihasilkan melalui proses rekombinasi genetik pada limfosit (Liu *et al.*, 2024). Variasi ini memungkinkan sistem imun untuk mengenali berbagai macam antigen yang berbeda. Dengan demikian, sistem imun spesifik merupakan sistem pertahanan yang sangat fleksibel dan adaptif.

5.2 Antigen

Antigen merupakan molekul yang dapat dikenali oleh sistem imun dan mampu memicu respon imun spesifik. Antigen umumnya berupa protein atau polisakarida yang berasal dari patogen seperti bakteri, virus, dan parasit. Selain itu, antigen juga dapat berasal dari zat asing seperti toksin atau bahkan dari jaringan tubuh sendiri dalam kondisi autoimunitas (Pradeu *et al.*, 2024). Kemampuan antigen untuk memicu respon imun tergantung pada sifat imunogeniknya.

Antigen memiliki bagian tertentu yang disebut epitop, yaitu bagian spesifik dari antigen yang dikenali oleh reseptor antigen pada limfosit. Epitop ini berinteraksi secara spesifik dengan antibodi atau reseptor sel T (Wang *et al.*, 2024). Interaksi ini merupakan dasar dari respon imun spesifik.

Setiap antigen dapat memiliki beberapa epitop yang dapat dikenali oleh berbagai jenis limfosit.

Berdasarkan asalnya, antigen dapat dibedakan menjadi antigen eksogen dan endogen. Antigen eksogen berasal dari luar tubuh dan diproses oleh sel APC sebelum dipresentasikan kepada sel T. Sebaliknya, antigen endogen berasal dari dalam sel, seperti protein virus yang diproduksi dalam sel yang terinfeksi (Liu *et al.*, 2024). Antigen endogen dipresentasikan melalui MHC kelas I kepada sel T sitotoksik.

Selain itu, antigen juga dapat diklasifikasikan berdasarkan kemampuannya dalam memicu respon imun. Imunogen adalah antigen yang mampu memicu respon imun, sedangkan haptan adalah molekul kecil yang tidak dapat memicu respon imun kecuali jika terikat pada molekul pembawa (Zhang *et al.*, 2024). Pemahaman tentang antigen sangat penting dalam pengembangan vaksin dan terapi imun.

5.3 Reaksi Antigen–Antibodi

Reaksi antigen–antibodi merupakan interaksi spesifik antara antigen dan antibodi yang merupakan dasar dari respon imun humoral. Interaksi ini bersifat sangat spesifik dan bergantung pada kecocokan antara epitop antigen dan paratop antibodi (Wang *et al.*, 2024). Reaksi ini melibatkan ikatan non-kovalen seperti ikatan hidrogen, gaya van der Waals, dan interaksi hidrofobik.

Reaksi antigen–antibodi memiliki beberapa karakteristik penting seperti spesifisitas, afinitas, dan aviditas. Spesifisitas mengacu pada kemampuan antibodi untuk mengenali antigen tertentu, sedangkan afinitas mengacu pada kekuatan ikatan antara satu epitop dan satu situs pengikatan antibodi (Liu *et*

al., 2024). Aviditas merupakan kekuatan total dari semua interaksi antara antigen dan antibodi.

Interaksi antigen–antibodi dapat menghasilkan berbagai efek biologis seperti netralisasi patogen, aglutinasi, dan presipitasi. Netralisasi terjadi ketika antibodi mengikat antigen dan mencegah patogen berinteraksi dengan sel target (Zhang *et al.*, 2024). Aglutinasi merupakan penggumpalan partikel antigen oleh antibodi, sedangkan presipitasi terjadi ketika antigen larut membentuk kompleks dengan antibodi.

Selain itu, kompleks antigen–antibodi juga dapat mengaktifkan sistem komplemen yang meningkatkan eliminasi patogen. Proses ini dikenal sebagai opsonisasi, di mana antibodi menandai patogen agar lebih mudah dikenali oleh sel fagosit (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, reaksi antigen–antibodi merupakan mekanisme penting dalam respon imun adaptif.

5.4 Fungsi Antibodi (Ab)

Antibodi merupakan protein yang dihasilkan oleh limfosit B sebagai respon terhadap antigen. Antibodi memiliki berbagai fungsi penting dalam sistem imun, terutama dalam netralisasi patogen dan aktivasi mekanisme pertahanan lainnya. Salah satu fungsi utama antibodi adalah netralisasi, yaitu kemampuan untuk mengikat patogen dan mencegahnya menginfeksi sel (Zhang *et al.*, 2024).

Selain netralisasi, antibodi juga berperan dalam opsonisasi, yaitu proses penandaan patogen agar lebih mudah difagositosis oleh sel imun seperti makrofag dan neutrofil (Wang *et al.*, 2024). Antibodi yang terikat pada patogen akan

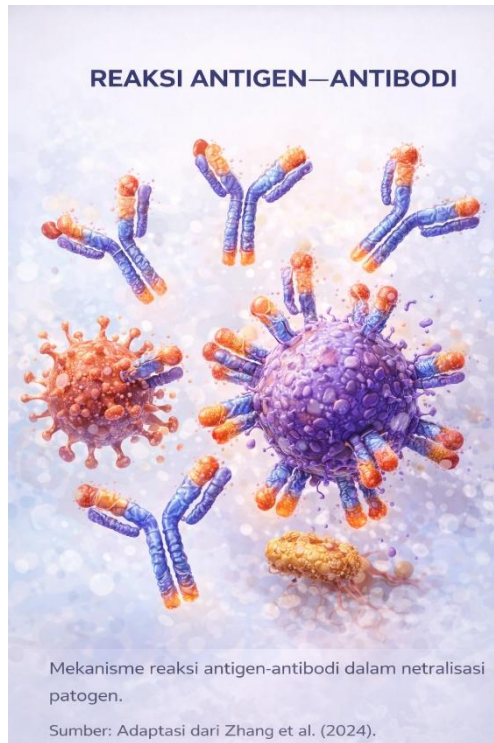
dikenali oleh reseptor Fc pada sel fagosit, sehingga meningkatkan efisiensi fagositosis.

Antibodi juga berperan dalam aktivasi sistem komplemen melalui jalur klasik. Aktivasi komplemen menghasilkan pembentukan membran attack complex (MAC) yang dapat menghancurkan patogen (Liu *et al.*, 2024). Selain itu, antibodi juga berperan dalam reaksi hipersensitivitas dan alergi, terutama imunoglobulin E (IgE).

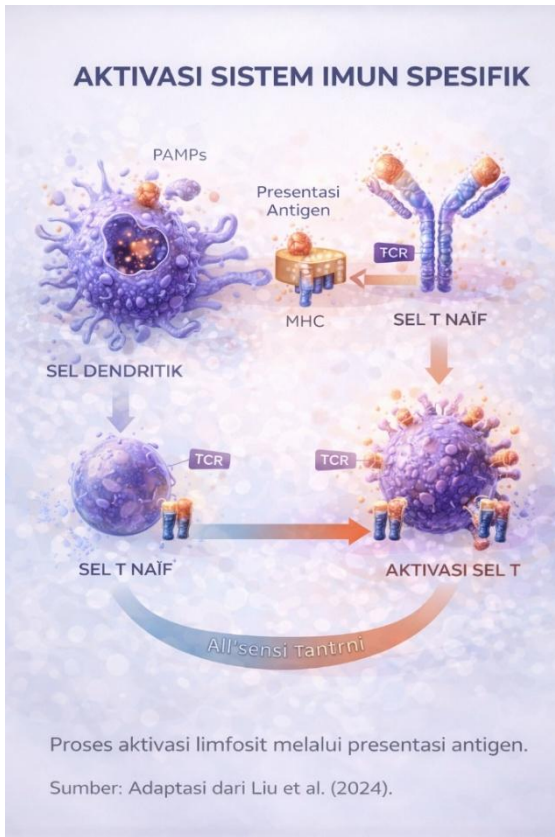
Selain itu, antibodi juga berperan dalam imunisasi pasif, di mana antibodi dari individu lain dapat memberikan perlindungan sementara terhadap infeksi. Hal ini sering digunakan dalam terapi imun seperti pemberian imunoglobulin intravena (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, antibodi memiliki peran yang sangat penting dalam sistem imun.



Gambar 5. 1. Struktur antigen dan antibodi serta interaksi epitop-paratop.
Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 5. 2. Mekanisme reaksi antigen-antibodi dalam netralisasi patogen.
Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).



Gambar 5. 3. Proses aktivasi limfosit melalui presentasi antigen.

Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).

5.9 Sistem Kekebalan Seluler

Sistem kekebalan seluler merupakan komponen utama dari sistem imun adaptif yang dimediasi oleh limfosit T dan berperan dalam melawan patogen intraseluler seperti virus, bakteri intraseluler, dan sel kanker. Berbeda dengan sistem kekebalan humoral yang bergantung pada antibodi, sistem ini bekerja melalui interaksi langsung antara sel imun dan sel

target (Wang *et al.*, 2024). Aktivasi sistem kekebalan seluler dimulai dengan presentasi antigen oleh antigen-presenting cells (APCs) melalui molekul major histocompatibility complex (MHC).

Limfosit T dapat dibedakan menjadi beberapa sub tipe utama berdasarkan fungsi dan ekspresi molekul permukaan. Limfosit T helper (CD4+) berperan dalam mengatur respon imun dengan menghasilkan sitokin yang mengaktifasi sel imun lainnya (Liu *et al.*, 2024). Limfosit T sitotoksik (CD8+) berfungsi untuk menghancurkan sel yang terinfeksi virus atau sel kanker melalui mekanisme sitotoksik. Selain itu, terdapat juga sel T regulator yang berperan dalam mengendalikan respon imun agar tidak berlebihan.

Proses aktivasi limfosit T memerlukan dua sinyal utama, yaitu pengenalan antigen melalui reseptor sel T (T-cell receptor, TCR) dan sinyal kostimulator yang diberikan oleh APCs. Setelah aktivasi, limfosit T akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel efektor dan sel memori (Pradeu *et al.*, 2024). Sel efektor berperan dalam eliminasi patogen, sedangkan sel memori memberikan perlindungan jangka panjang.

Limfosit T sitotoksik menghancurkan sel target melalui pelepasan molekul sitotoksik seperti perforin dan granzim. Perforin membentuk pori pada membran sel target, sedangkan granzim menginduksi apoptosis (Zhang *et al.*, 2024). Mekanisme ini memungkinkan eliminasi sel yang terinfeksi tanpa merusak jaringan sekitarnya secara luas. Selain itu, limfosit T juga dapat menginduksi apoptosis melalui interaksi Fas-Fas ligand.

Limfosit T helper memainkan peran penting dalam mengatur respon imun melalui produksi sitokin. Sub tipe sel T helper seperti Th1, Th2, dan Th17 memiliki fungsi yang berbeda

dalam respon imun (Liu *et al.*, 2024). Th1 berperan dalam respon terhadap patogen intraseluler, Th2 berperan dalam respon terhadap parasit, dan Th17 berperan dalam inflamasi. Dengan demikian, sistem kekebalan seluler merupakan komponen penting dalam pertahanan tubuh.

5.10 Integrasi Sistem Imun Spesifik (Humoral dan Seluler)

Sistem imun spesifik tidak bekerja secara terpisah antara humoral dan seluler, melainkan saling berinteraksi dan terintegrasi untuk menghasilkan respon imun yang efektif. Limfosit T helper memainkan peran sentral dalam menghubungkan kedua sistem ini melalui produksi sitokin yang mengaktifasi limfosit B dan sel imun lainnya (Wang *et al.*, 2024). Dengan demikian, respon imun yang dihasilkan menjadi lebih terkoordinasi.

Interaksi antara sistem humoral dan seluler sangat penting dalam melawan berbagai jenis patogen. Patogen ekstraseluler umumnya ditangani oleh antibodi dalam sistem humoral, sedangkan patogen intraseluler ditangani oleh limfosit T dalam sistem seluler (Liu *et al.*, 2024). Namun, dalam banyak kasus, kedua sistem ini bekerja bersama untuk mengeliminasi patogen secara efektif.

Selain itu, kompleks antigen–antibodi juga dapat meningkatkan efektivitas respon seluler melalui opsonisasi. Antibodi yang menempel pada patogen akan memudahkan sel fagosit untuk mengenali dan menghancurkan patogen (Zhang *et al.*, 2024). Selain itu, antibodi juga dapat memicu ADCC yang melibatkan sel NK dalam penghancuran sel target.

Integrasi sistem imun juga melibatkan pembentukan memori imunologis. Sel memori yang terbentuk dari limfosit T dan B memungkinkan respon yang lebih cepat dan lebih kuat pada infeksi ulang (Netea *et al.*, 2020). Hal ini merupakan dasar dari keberhasilan vaksin dalam mencegah penyakit infeksi. Dengan demikian, integrasi sistem imun spesifik merupakan kunci dalam efektivitas respon imun.

5.11 Regulasi Sistem Imun Spesifik

Regulasi sistem imun spesifik sangat penting untuk mencegah respon imun yang berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Sistem imun memiliki mekanisme kontrol yang melibatkan sel T regulator dan sitokin antiinflamasi (Liu *et al.*, 2024). Sel T regulator berfungsi untuk menekan aktivitas sel imun lainnya dan menjaga toleransi imun terhadap antigen diri.

Sitokin seperti IL-10 dan TGF- β berperan dalam menghambat respon inflamasi dan mengembalikan keseimbangan sistem imun. Mekanisme ini sangat penting untuk mencegah terjadinya penyakit autoimun dan inflamasi kronis (Carpenter & O'Neill, 2024). Selain itu, terdapat juga mekanisme apoptosis yang menghilangkan sel imun yang tidak lagi diperlukan.

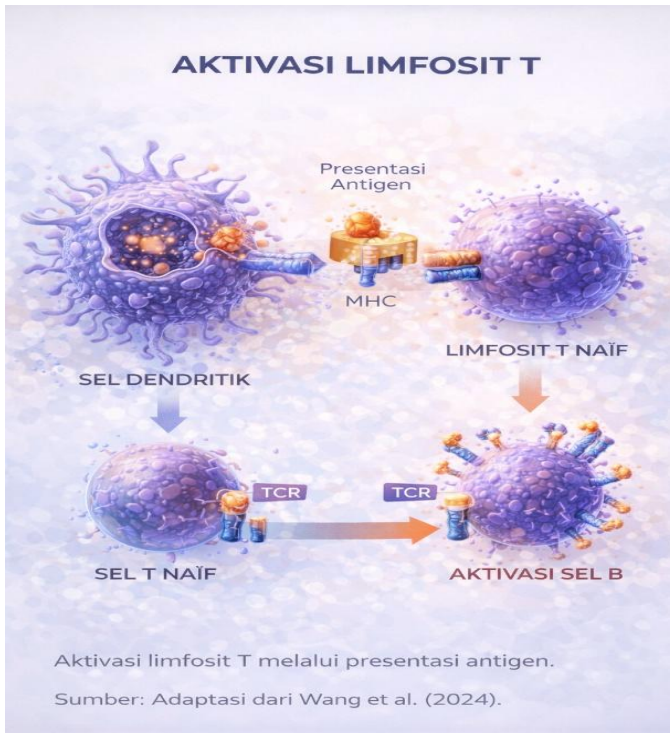
Gangguan dalam regulasi sistem imun dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti alergi, autoimunitas, dan imunodefisiensi. Oleh karena itu, keseimbangan antara aktivasi dan regulasi sistem imun sangat penting dalam menjaga kesehatan tubuh (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, regulasi sistem imun merupakan aspek penting dalam sistem imun adaptif.

5.12 Implikasi Klinis dan Aplikasi Terapi

Pemahaman tentang sistem imun spesifik memiliki implikasi penting dalam bidang medis, terutama dalam pengembangan vaksin dan imunoterapi. Vaksin bekerja dengan cara merangsang sistem imun adaptif untuk membentuk memori imunologis terhadap antigen tertentu (Netea *et al.*, 2020). Hal ini memungkinkan tubuh untuk memberikan respon yang cepat dan efektif terhadap infeksi di masa depan.

Imunoterapi merupakan pendekatan terapeutik yang memanfaatkan sistem imun untuk melawan penyakit seperti kanker. Terapi ini dapat meningkatkan aktivitas limfosit T atau memblokir mekanisme yang digunakan oleh sel kanker untuk menghindari sistem imun (Wang *et al.*, 2024). Selain itu, terapi antibodi monoklonal juga digunakan dalam pengobatan berbagai penyakit.

Selain itu, pemahaman tentang sistem imun juga penting dalam pengobatan penyakit autoimun dan alergi. Terapi yang menargetkan sitokin atau sel imun tertentu dapat digunakan untuk mengendalikan respon imun yang berlebihan (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, sistem imun spesifik memiliki peran penting dalam pengembangan terapi medis modern.

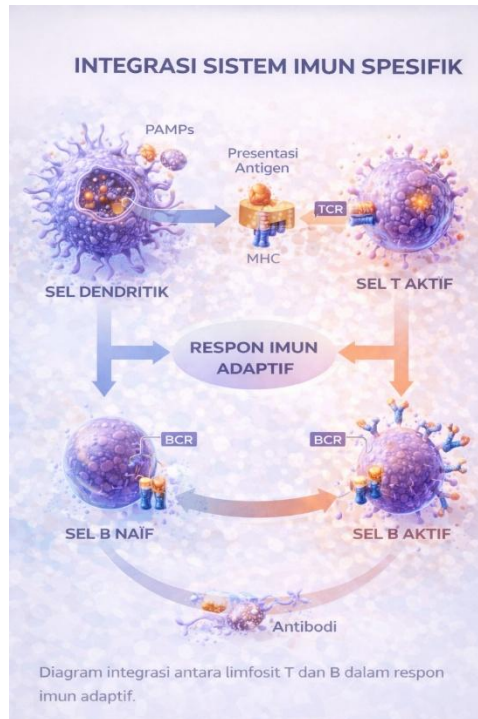


Gambar 5. 4. Aktivasi limfosit T melalui presentasi antigen oleh sel dendritik.

Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 5. 5. Integrasi sistem kekebalan humoral dan seluler dalam respon imun.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).



Gambar 5. 6. Diagram integrasi antara limfosit T dan B dalam respon imun adaptif.

Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).

REVIEW QUESTIONS

1. Apa fungsi limfosit T sitotoksik?
2. Jelaskan peran sel T helper!
3. Apa perbedaan imun humoral dan seluler?
4. Apa fungsi sel T regulator?
5. Mengapa memori imun penting?
6. Apa yang dimaksud antigen?
7. Jelaskan reaksi antigen–antibodi!
8. Apa fungsi utama antibodi?
9. Apa itu epitop?
10. Apa perbedaan imunogen dan hapten?

JAWABAN

1. Menghancurkan sel terinfeksi dan sel kanker.
2. Mengatur respon imun melalui sitokin.
3. Humoral: antibodi, seluler: sel T.
4. Menekan respon imun berlebih.
5. Untuk respon lebih cepat saat infeksi ulang.
6. Molekul yang memicu respon imun.
7. Interaksi spesifik antara antigen dan antibodi.
8. Netralisasi dan opsonisasi.
9. Bagian antigen yang dikenali imun.
10. Imunogen memicu respon, haptan tidak tanpa pembawa.

DAFTAR PUSTAKA

- Carpenter, S., & O'Neill, L. A. J. (2024). From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell*, 187(9), 2030–2051. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.036>
- Liu, R., Wang, C., & Lan, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., *et al.* (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
- Pradeu, T., Thomma, B. P. H. J., *et al.* (2024). The conceptual foundations of innate immunity. *Immunity*, 57(4), 613–631. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.007>
- Wang, R., Lan, C., *et al.* (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Zhang, Y., Li, S., Chen, H., & Wang, X. (2024). mRNA vaccines contribute to innate and adaptive immunity. *Biomaterials*, 310, 122628. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122628>

BAB 6

SISTEM KERJA IMUN

6.1 Konsep Umum Mekanisme Kerja Sistem Imun

Sistem kerja imun merupakan rangkaian proses biologis yang terkoordinasi dan berurutan, dimulai dari deteksi patogen hingga eliminasi dan pemulihan jaringan. Mekanisme ini melibatkan interaksi kompleks antara sistem imun bawaan dan adaptif, serta berbagai mediator molekuler yang mengatur komunikasi antar sel (Liu *et al.*, 2024). Sistem imun bekerja tidak hanya sebagai sistem pertahanan, tetapi juga sebagai sistem regulasi yang menjaga keseimbangan tubuh. Oleh karena itu, pemahaman tentang alur kerja sistem imun sangat penting dalam memahami respon terhadap infeksi.

Proses kerja sistem imun dimulai dengan pengenalan patogen oleh sel imun bawaan melalui reseptor seperti pattern recognition receptors (PRRs). Reseptor ini mengenali pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) yang merupakan struktur khas mikroorganisme (Zhang *et al.*, 2024). Aktivasi PRRs memicu jalur sinyal intraseluler yang menghasilkan produksi sitokin dan kemokin. Molekul-molekul ini berfungsi sebagai sinyal untuk merekrut sel imun ke lokasi infeksi.

Setelah tahap pengenalan, sistem imun akan memasuki fase aktivasi respon awal yang melibatkan inflamasi dan fagositosis. Sel imun seperti neutrofil dan makrofag akan bermigrasi ke lokasi infeksi dan menghancurkan patogen melalui fagositosis (Wang *et al.*, 2024). Selain itu, sistem

komplemen juga diaktifkan untuk membantu eliminasi patogen. Tahap ini merupakan bagian penting dalam mengendalikan infeksi sebelum sistem imun adaptif diaktifkan.

Selain itu, sistem imun juga memiliki mekanisme komunikasi yang sangat kompleks melalui sitokin dan kemokin. Molekul ini memungkinkan sel imun untuk berkoordinasi dalam merespon infeksi (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, sistem kerja imun merupakan proses yang sangat terorganisasi dan terintegrasi.

6.2 Tahap Pengenalan Patogen (Recognition Phase)

Tahap pertama dalam sistem kerja imun adalah pengenalan patogen, yang dilakukan oleh sistem imun bawaan. Sel imun seperti makrofag, sel dendritik, dan neutrofil menggunakan PRRs untuk mengenali PAMPs pada patogen (Liu *et al.*, 2024). Contoh PRRs meliputi Toll-like receptors (TLRs) yang berperan penting dalam mendeteksi berbagai jenis mikroorganisme.

Pengenalan patogen oleh PRRs memicu aktivasi jalur sinyal yang menghasilkan produksi sitokin proinflamasi seperti interleukin dan tumor necrosis factor (TNF). Sitokin ini berperan dalam meningkatkan respon imun dan merekrut sel imun ke lokasi infeksi (Zhang *et al.*, 2024). Selain itu, kemokin juga berperan dalam mengarahkan migrasi sel imun ke lokasi infeksi.

Sel dendritik memiliki peran khusus dalam tahap ini karena tidak hanya mengenali patogen tetapi juga memproses antigen untuk dipresentasikan kepada sistem imun adaptif

(Pradeu *et al.*, 2024). Sel ini akan menangkap antigen dan bermigrasi ke kelenjar getah bening untuk memulai aktivasi limfosit T.

Selain pengenalan patogen, sistem imun juga mampu mengenali kerusakan jaringan melalui damage-associated molecular patterns (DAMPs). DAMPs merupakan molekul yang dilepaskan oleh sel yang rusak dan berfungsi sebagai sinyal bahaya bagi sistem imun (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, sistem imun dapat merespon baik terhadap infeksi maupun cedera jaringan.

6.3 Tahap Aktivasi Respon Imun Awal

Setelah patogen dikenali, sistem imun akan memasuki tahap aktivasi respon awal yang melibatkan inflamasi dan fagositosis. Inflamasi merupakan respon fisiologis yang ditandai dengan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan infiltrasi sel imun ke lokasi infeksi (Wang *et al.*, 2024). Proses ini bertujuan untuk membatasi penyebaran patogen dan memfasilitasi eliminasi patogen.

Neutrofil merupakan sel pertama yang tiba di lokasi infeksi dan berperan dalam fagositosis patogen. Sel ini memiliki kemampuan untuk menghasilkan reactive oxygen species (ROS) yang bersifat toksik bagi mikroorganisme (Zhang *et al.*, 2024). Makrofag juga berperan dalam fagositosis serta dalam produksi sitokin yang mengatur respon imun.

Selain fagositosis, sistem komplemen juga diaktifkan pada tahap ini. Aktivasi komplemen menghasilkan pembentukan membrane attack complex (MAC) yang dapat menghancurkan patogen (Liu *et al.*, 2024). Selain itu, komplemen juga

berperan dalam opsonisasi yang meningkatkan efisiensi fagositosis.

Sel natural killer (NK) juga berperan dalam tahap ini dengan menghancurkan sel yang terinfeksi virus. Sel NK mengenali sel target melalui perubahan ekspresi molekul MHC kelas I (Pradeu *et al.*, 2024). Dengan demikian, tahap aktivasi respon awal merupakan bagian penting dalam sistem kerja imun.

6.4 Tahap Presentasi Antigen

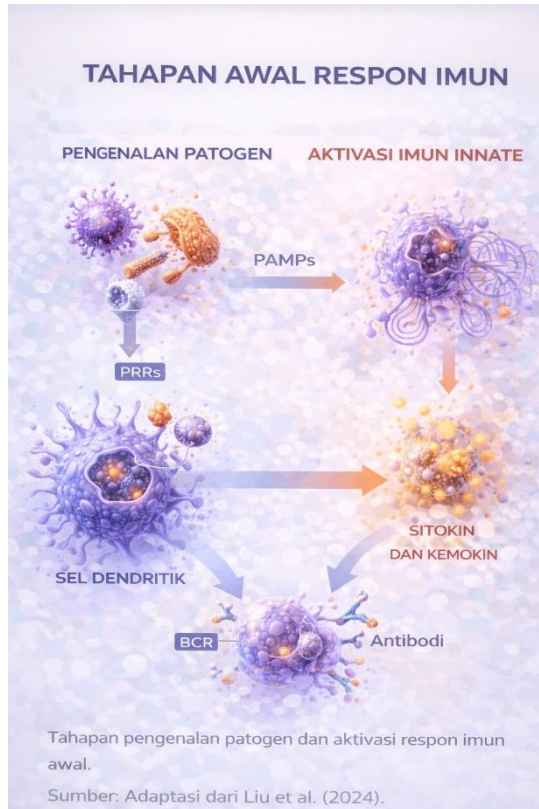
Tahap berikutnya dalam sistem kerja imun adalah presentasi antigen, yang merupakan jembatan antara sistem imun bawaan dan adaptif. Sel dendritik dan makrofag berperan sebagai antigen-presenting cells (APCs) yang memproses antigen dan menyajikannya kepada limfosit T (Wang *et al.*, 2024). Proses ini melibatkan molekul major histocompatibility complex (MHC).

Antigen eksogen dipresentasikan melalui MHC kelas II kepada limfosit T helper (CD4+), sedangkan antigen endogen dipresentasikan melalui MHC kelas I kepada limfosit T sitotoksik (Liu *et al.*, 2024). Proses ini memastikan bahwa respon imun yang dihasilkan sesuai dengan jenis patogen yang menyerang.

Setelah presentasi antigen, limfosit T akan diaktivasi melalui interaksi dengan APCs dan sinyal kostimulator. Aktivasi ini memicu proliferasi dan diferensiasi limfosit T menjadi sel efektor (Zhang *et al.*, 2024). Selain itu, limfosit B juga dapat diaktivasi untuk menghasilkan antibodi.

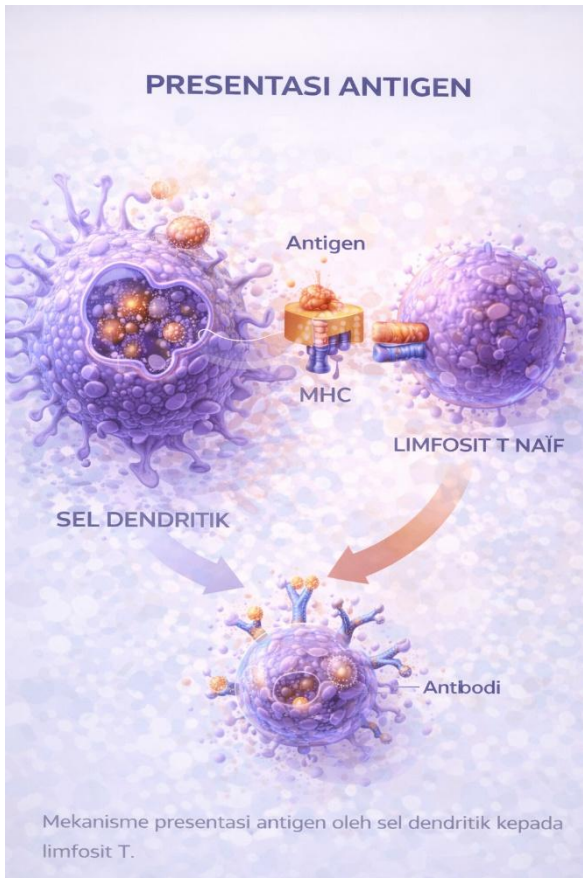
Tahap ini merupakan kunci dalam aktivasi sistem imun adaptif dan menentukan arah respon imun. Oleh karena itu,

presentasi antigen merupakan proses yang sangat penting dalam sistem kerja imun.

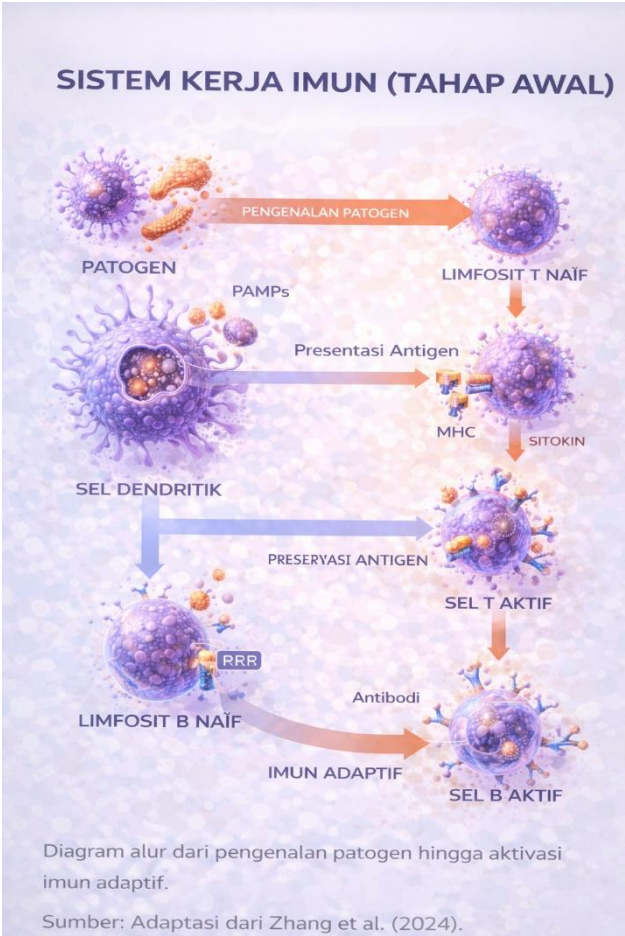


Gambar 6. 1. Tahapan pengenalan patogen dan aktivasi respon imun awal.

Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).



Gambar 6. 2. Mekanisme presentasi antigen oleh sel dendritik kepada limfosit T.
Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 6. 3. Diagram alur dari pengenalan patogen hingga aktivasi imun adaptif.
Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).

6.5 Aktivasi Sistem Imun Adaptif

Setelah tahap presentasi antigen selesai, sistem imun memasuki fase aktivasi sistem imun adaptif yang merupakan tahap penting dalam menghasilkan respon imun spesifik. Aktivasi ini melibatkan limfosit T dan B yang memiliki

reseptor antigen spesifik terhadap patogen tertentu. Proses ini dimulai ketika antigen yang telah diproses oleh antigen-presenting cells (APCs) dipresentasikan melalui molekul major histocompatibility complex (MHC) kepada limfosit T (Liu *et al.*, 2024). Aktivasi ini memerlukan interaksi kompleks antara sel imun dan mediator molekuler.

Aktivasi limfosit T memerlukan dua sinyal utama, yaitu pengenalan antigen oleh T-cell receptor (TCR) dan sinyal kostimulator yang diberikan oleh molekul pada permukaan APC. Tanpa adanya sinyal kostimulator, limfosit T tidak akan teraktivasi secara optimal (Pradeu *et al.*, 2024). Setelah aktivasi, limfosit T akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi berbagai sub tipe sel efektor.

Selain itu, sitokin yang dihasilkan oleh APC dan sel imun lainnya berperan dalam menentukan diferensiasi limfosit T. Sitokin ini berfungsi sebagai sinyal yang mengarahkan respon imun sesuai dengan jenis patogen yang menyerang (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, aktivasi sistem imun adaptif merupakan proses yang sangat terkoordinasi dan terarah.

6.6 Aktivasi dan Diferensiasi Limfosit T

Limfosit T merupakan komponen utama dalam sistem imun adaptif yang berperan dalam respon imun seluler. Setelah diaktivasi, limfosit T akan berdiferensiasi menjadi beberapa sub tipe berdasarkan fungsi dan jenis sitokin yang dihasilkan. Limfosit T helper (CD4+) merupakan sub tipe utama yang berperan dalam mengatur respon imun melalui produksi sitokin (Wang *et al.*, 2024). Sel ini dapat berdiferensiasi menjadi berbagai sub tipe seperti Th1, Th2, dan Th17.

Sel Th1 berperan dalam melawan patogen intraseluler seperti virus dan bakteri intraseluler dengan mengaktifkan makrofag. Sel Th2 berperan dalam respon terhadap parasit dan alergi dengan mengaktifkan limfosit B untuk menghasilkan antibodi (Liu *et al.*, 2024). Sel Th17 berperan dalam inflamasi dan melawan infeksi jamur serta bakteri ekstraseluler.

Limfosit T sitotoksik (CD8+) berfungsi untuk menghancurkan sel yang terinfeksi virus atau sel kanker. Sel ini mengenali antigen yang dipresentasikan melalui MHC kelas I dan kemudian melepaskan molekul sitotoksik seperti perforin dan granzim (Zhang *et al.*, 2024). Mekanisme ini memungkinkan eliminasi sel target secara spesifik.

Selain itu, terdapat sel T regulator (Treg) yang berfungsi untuk mengendalikan respon imun dan mencegah kerusakan jaringan. Sel ini menghasilkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, limfosit T memiliki peran yang sangat kompleks dalam sistem imun.

6.7 Aktivasi dan Diferensiasi Limfosit B

Limfosit B merupakan komponen utama dalam sistem kekebalan humoral yang berperan dalam produksi antibodi. Aktivasi limfosit B dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu T-dependent dan T-independent activation. Aktivasi T-dependent melibatkan bantuan sel T helper, sedangkan aktivasi T-independent terjadi tanpa bantuan sel T (Wang *et al.*, 2024).

Dalam aktivasi T-dependent, limfosit B akan mengenali antigen melalui B-cell receptor (BCR) dan kemudian mempresentasikan antigen tersebut kepada sel T helper. Sel T

helper kemudian memberikan sinyal melalui sitokin dan interaksi molekuler yang mengaktivasi limfosit B (Liu *et al.*, 2024). Proses ini menghasilkan respon imun yang lebih kuat dan pembentukan memori imunologis.

Setelah aktivasi, limfosit B akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi sel plasma dan sel memori. Sel plasma bertanggung jawab dalam produksi antibodi dalam jumlah besar, sedangkan sel memori berfungsi dalam respon imun sekunder (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, limfosit B memiliki peran penting dalam perlindungan jangka panjang.

Selain itu, limfosit B juga mengalami proses class switching dan affinity maturation yang meningkatkan efektivitas antibodi yang dihasilkan. Proses ini terjadi di pusat germinal dalam kelenjar getah bening (Pradeu *et al.*, 2024). Dengan demikian, sistem imun adaptif dapat menghasilkan antibodi yang lebih efektif dalam melawan patogen.

6.8 Produksi Antibodi dan Respon Humoral

Produksi antibodi merupakan hasil akhir dari aktivasi limfosit B dalam sistem kekebalan humoral. Antibodi yang dihasilkan akan beredar dalam cairan tubuh dan mengikat antigen secara spesifik (Wang *et al.*, 2024). Interaksi ini menghasilkan berbagai efek seperti netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen.

Respon humoral dapat dibedakan menjadi respon primer dan sekunder. Respon primer terjadi saat pertama kali tubuh terpapar antigen dan ditandai dengan produksi antibodi IgM (Liu *et al.*, 2024). Respon sekunder terjadi pada paparan ulang dan ditandai dengan produksi antibodi IgG yang lebih cepat dan lebih kuat.

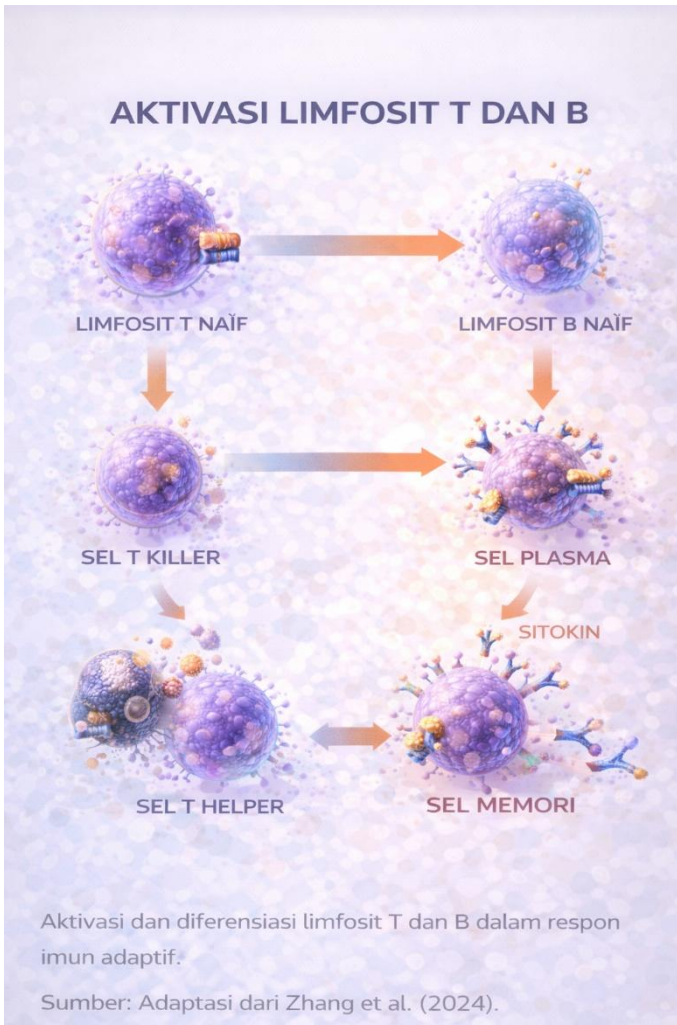
Selain itu, antibodi juga berperan dalam mekanisme antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), di mana antibodi membantu sel NK untuk menghancurkan sel target (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, antibodi memiliki peran penting dalam sistem imun adaptif.

6.9 Amplifikasi Respon Imun

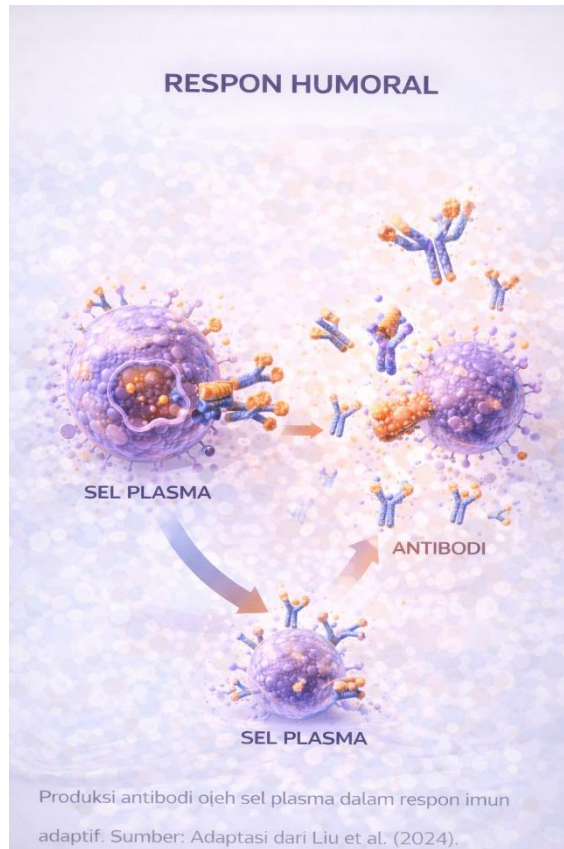
Amplifikasi respon imun merupakan proses peningkatan respon imun melalui interaksi antara berbagai komponen sistem imun. Sitokin memainkan peran utama dalam proses ini dengan meningkatkan aktivitas sel imun dan memperkuat respon terhadap patogen (Carpenter & O'Neill, 2024). Sitokin seperti IL-2 berperan dalam proliferasi limfosit T, sedangkan IL-4 dan IL-5 berperan dalam aktivasi limfosit B.

Selain sitokin, sistem komplemen juga berperan dalam amplifikasi respon imun dengan meningkatkan fagositosis dan lisis patogen (Liu *et al.*, 2024). Interaksi antara antibodi dan komplemen meningkatkan efektivitas eliminasi patogen.

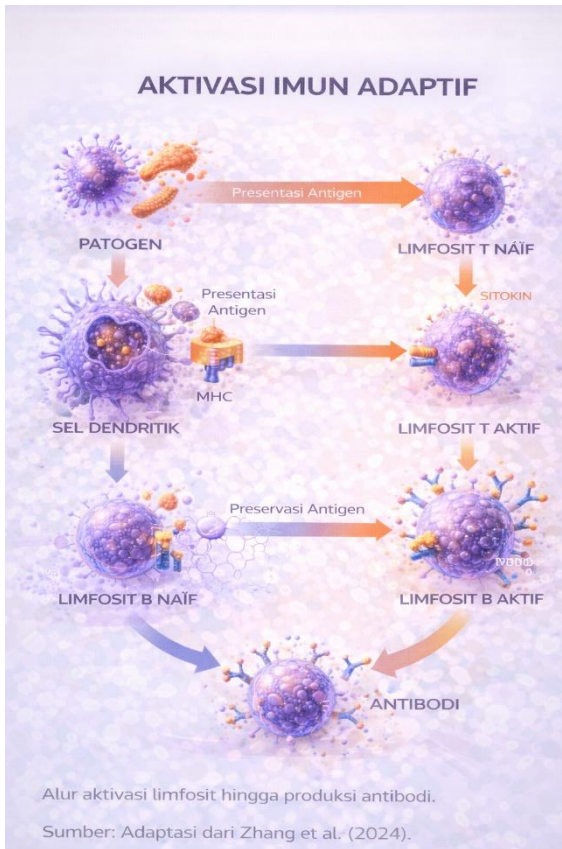
Amplifikasi respon imun juga melibatkan pembentukan sel memori yang memungkinkan respon yang lebih cepat pada infeksi ulang. Sel memori ini merupakan hasil dari aktivasi limfosit T dan B (Netea *et al.*, 2020). Dengan demikian, amplifikasi respon imun merupakan komponen penting dalam sistem kerja imun.



Gambar 6. 4. Aktivasi dan diferensiasi limfosit T dan B dalam respon imun adaptif.
Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 6. 5. Produksi antibodi oleh sel plasma dalam respon imun humoral.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).



Gambar 6. 6. Alur aktivasi limfosit hingga produksi antibodi.
Sumber: Adaptasi dari Zhang et al. (2024).

6.10 Eliminasi Patogen (*Effector Phase*)

Tahap eliminasi patogen merupakan fase efektor dari sistem kerja imun di mana patogen yang telah dikenali dan direspons oleh sistem imun akan dihancurkan secara efektif. Proses ini melibatkan kerja sama antara sistem imun bawaan dan adaptif yang telah diaktivasi pada tahap sebelumnya. Limfosit T sitotoksik, antibodi, sistem komplemen, serta sel fagosit memainkan peran utama dalam fase ini (Wang et al., 2024).

Mekanisme eliminasi patogen sangat tergantung pada jenis patogen yang menginfeksi.

Pada infeksi virus, limfosit T sitotoksik (CD8+) berperan dalam menghancurkan sel yang terinfeksi melalui pelepasan perforin dan granzim yang menginduksi apoptosis. Selain itu, interferon yang diproduksi oleh sel yang terinfeksi juga membantu menghambat replikasi virus pada sel lain (Liu *et al.*, 2024). Mekanisme ini memungkinkan eliminasi virus secara spesifik tanpa merusak jaringan secara luas.

Pada infeksi bakteri ekstraseluler, antibodi memainkan peran utama melalui mekanisme netralisasi dan opsonisasi. Antibodi yang menempel pada bakteri akan memudahkan sel fagosit seperti makrofag dan neutrofil untuk mengenali dan menghancurkan patogen (Zhang *et al.*, 2024). Selain itu, aktivasi sistem komplemen menghasilkan pembentukan membrane attack complex (MAC) yang dapat menyebabkan lisis bakteri.

Sel fagosit juga berperan penting dalam eliminasi patogen melalui fagositosis. Makrofag dan neutrofil menelan patogen dan menghancurkannya dalam fagolisosom menggunakan enzim proteolitik dan reactive oxygen species (ROS) (Carpenter & O'Neill, 2024). Proses ini merupakan mekanisme utama dalam eliminasi patogen pada tahap akhir infeksi.

Dengan demikian, fase eliminasi patogen merupakan tahap penting dalam sistem kerja imun yang memastikan patogen dapat dihancurkan secara efektif dan tubuh dapat kembali ke kondisi normal.

6.11 Resolusi Respon Imun dan Penyembuhan Jaringan

Setelah patogen berhasil dieliminasi, sistem imun akan memasuki tahap resolusi yang bertujuan untuk menghentikan respon inflamasi dan memulai proses penyembuhan jaringan. Proses ini sangat penting untuk mencegah kerusakan jaringan yang disebabkan oleh respon imun yang berlebihan (Liu *et al.*, 2024). Resolusi inflamasi melibatkan berbagai mediator antiinflamasi seperti sitokin IL-10 dan TGF- β .

Makrofag memainkan peran penting dalam fase ini dengan beralih dari fenotipe proinflamasi (M1) ke fenotipe antiinflamasi (M2) yang berperan dalam perbaikan jaringan (Wang *et al.*, 2024). Makrofag M2 menghasilkan faktor pertumbuhan yang merangsang regenerasi jaringan dan pembentukan jaringan baru. Selain itu, sel imun yang tidak lagi diperlukan akan mengalami apoptosis untuk menghindari kerusakan jaringan.

Proses resolusi juga melibatkan pembersihan debris seluler dan sisa-sisa patogen oleh sel fagosit. Hal ini penting untuk memastikan bahwa jaringan dapat kembali ke kondisi normal (Zhang *et al.*, 2024). Selain itu, pembentukan jaringan baru juga melibatkan interaksi antara sel imun dan sel stromal.

Jika proses resolusi tidak berjalan dengan baik, inflamasi dapat menjadi kronis dan menyebabkan kerusakan jaringan. Oleh karena itu, regulasi respon imun sangat penting dalam menjaga keseimbangan tubuh (Carpenter & O'Neill, 2024).

6.12 Pembentukan Memori Immunologis

Salah satu karakteristik utama sistem imun adaptif adalah kemampuannya untuk membentuk memori imunologis. Setelah infeksi pertama, sebagian limfosit T dan B akan berdiferensiasi menjadi sel memori yang dapat bertahan dalam jangka waktu lama (Netea *et al.*, 2020). Sel memori ini memungkinkan respon yang lebih cepat dan lebih kuat pada infeksi ulang.

Sel memori memiliki sensitivitas yang lebih tinggi terhadap antigen dan dapat diaktivasi dengan lebih cepat dibandingkan sel naif. Hal ini memungkinkan tubuh untuk memberikan perlindungan yang lebih efektif terhadap patogen yang sama (Liu *et al.*, 2024). Selain itu, sel memori juga dapat menghasilkan antibodi dengan afinitas yang lebih tinggi.

Memori imunologis merupakan dasar dari efektivitas vaksinasi. Vaksin bekerja dengan cara merangsang pembentukan sel memori tanpa menyebabkan penyakit (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, tubuh dapat merespon infeksi dengan cepat ketika terpapar patogen yang sama di masa depan.

Selain memori imun adaptif, konsep trained immunity juga menunjukkan bahwa sistem imun bawaan dapat memiliki bentuk memori melalui perubahan epigenetik (Netea & Joosten, 2024). Hal ini menunjukkan bahwa sistem imun memiliki kemampuan adaptasi yang lebih kompleks.

6.13 Homeostasis Sistem Imun

Homeostasis sistem imun merupakan kondisi di mana sistem imun berada dalam keseimbangan antara aktivasi dan

regulasi. Kondisi ini penting untuk memastikan bahwa sistem imun dapat merespon patogen secara efektif tanpa menyebabkan kerusakan jaringan (Liu *et al.*, 2024). Homeostasis dicapai melalui berbagai mekanisme regulasi yang melibatkan sel T regulator dan sitokin antiinflamasi.

Sel T regulator berperan dalam menekan aktivitas sel imun lainnya dan menjaga toleransi terhadap antigen diri (Wang *et al.*, 2024). Selain itu, mekanisme apoptosis juga berperan dalam menghilangkan sel imun yang tidak lagi diperlukan. Hal ini penting untuk mencegah respon imun yang berlebihan.

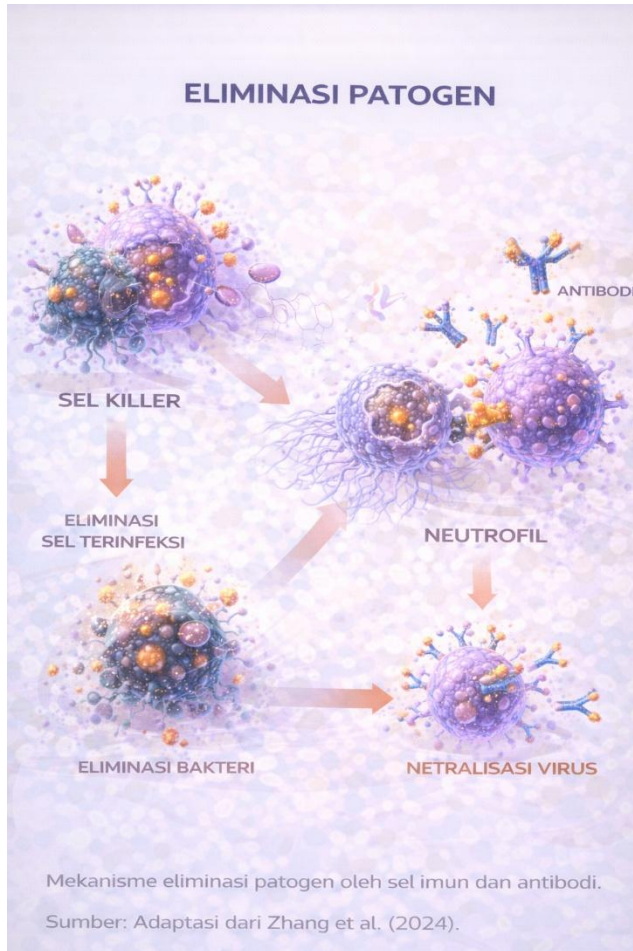
Gangguan dalam homeostasis sistem imun dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti autoimunitas, alergi, dan inflamasi kronis (Carpenter & O'Neill, 2024). Oleh karena itu, keseimbangan sistem imun sangat penting dalam menjaga kesehatan tubuh.

6.14 Ringkasan Mekanisme Sistem Kerja Imun

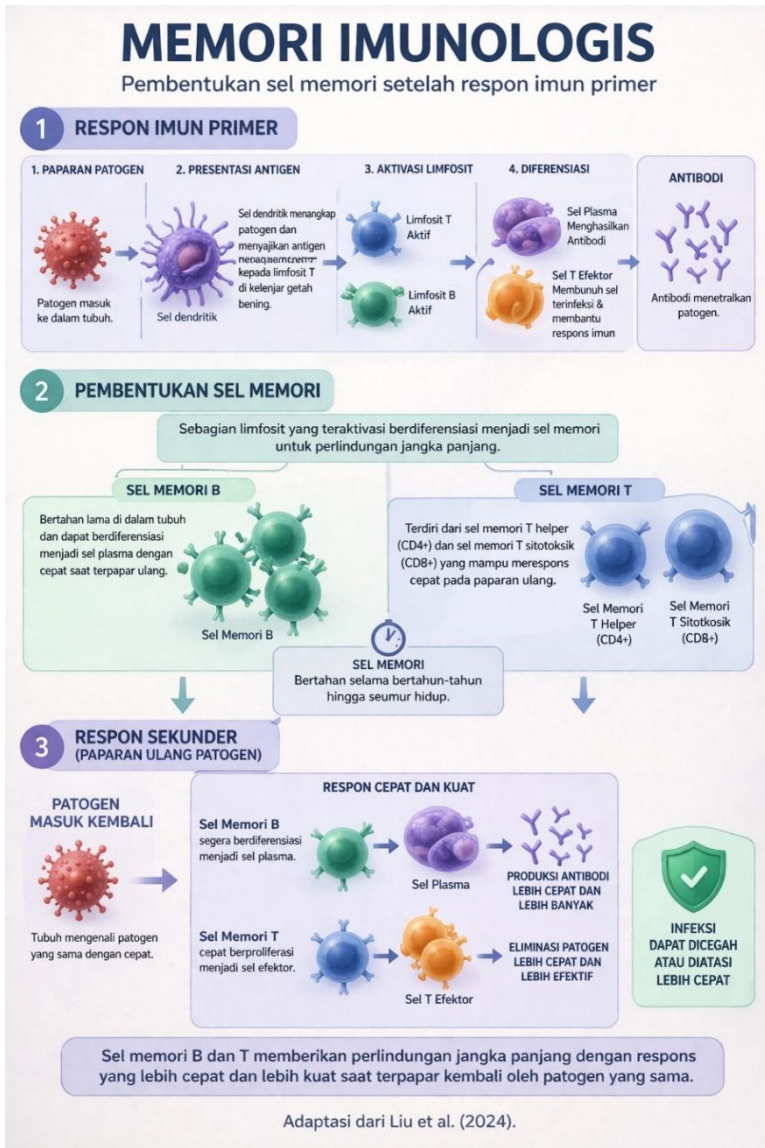
Secara keseluruhan, sistem kerja imun merupakan rangkaian proses yang terdiri dari beberapa tahap utama yaitu pengenalan patogen, aktivasi respon imun, eliminasi patogen, resolusi inflamasi, dan pembentukan memori imunologis. Setiap tahap melibatkan interaksi kompleks antara berbagai komponen sistem imun (Zhang *et al.*, 2024). Proses ini memastikan bahwa tubuh dapat melawan infeksi secara efektif.

Integrasi antara sistem imun bawaan dan adaptif merupakan kunci dalam efektivitas respon imun. Sistem imun bawaan memberikan respon awal yang cepat, sedangkan sistem imun adaptif memberikan respon yang lebih spesifik dan memiliki memori (Liu *et al.*, 2024). Interaksi antara kedua sistem ini

memungkinkan perlindungan yang optimal terhadap berbagai patogen.

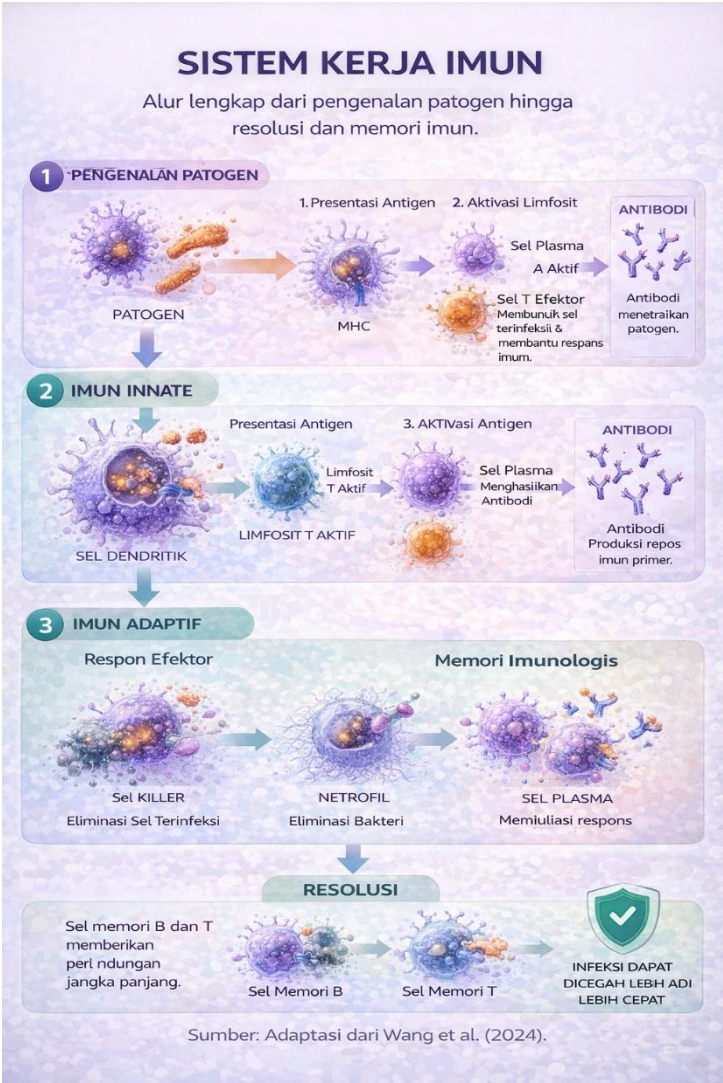


Gambar 6. 7. Mekanisme eliminasi patogen oleh sel imun dan antibodi.
Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).



Gambar 6. 8. Pembentukan sel memori setelah respon imun primer.

Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).



Gambar 6. 9.Alur lengkap dari pengenalan patogen hingga resolusi dan memori imun.
Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).

REVIEW QUESTIONS

1. Apa yang terjadi pada fase eliminasi patogen?
2. Apa peran makrofag dalam resolusi inflamasi?
3. Apa itu memori imunologis?
4. Mengapa homeostasis imun penting?
5. Jelaskan tahapan sistem kerja imun!
6. Apa fungsi PRRs dalam sistem imun?
7. Jelaskan tahap pengenalan patogen!
8. Apa peran inflamasi dalam respon imun?
9. Apa fungsi sel dendritik?
10. Apa perbedaan MHC kelas I dan II?
11. Apa syarat aktivasi limfosit T?
12. Jelaskan perbedaan Th1 dan Th2!
13. Apa fungsi sel plasma?
14. Apa itu respon primer dan sekunder?
15. Apa fungsi sitokin dalam amplifikasi?

JAWABAN

1. Patogen dihancurkan oleh sel imun dan antibodi.
2. Memperbaiki jaringan dan mengurangi inflamasi.
3. Kemampuan mengingat antigen.
4. Mencegah kerusakan jaringan.
5. Pengenalan → aktivasi → eliminasi → resolusi → memori.
6. Mengenali PAMPs pada patogen.
7. Deteksi patogen oleh sel imun bawaan.
8. Mengeliminasi patogen dan merekrut sel imun.
9. Menyajikan antigen ke sel T.
10. Kelas I untuk CD8, kelas II untuk CD4.
11. Antigen + sinyal kostimulator.
12. Th1 intraseluler, Th2 parasit.
13. Menghasilkan antibodi.

14. Primer lambat, sekunder cepat.
15. Memperkuat respon imun.

DAFTAR PUSTAKA

- Carpenter, S., & O'Neill, L. A. J. (2024). From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell*, 187(9), 2030–2051. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.036>
- Liu, R., Wang, C., & Lan, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(5), 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., *et al.* (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
- Pradeu, T., Thomma, B. P. H. J., *et al.* (2024). The conceptual foundations of innate immunity. *Immunity*, 57(4), 613–631. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.007>
- Wang, R., Lan, C., *et al.* (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Zhang, Y., Li, S., Chen, H., & Wang, X. (2024). mRNA vaccines contribute to innate and adaptive immunity. *Biomaterials*, 310, 122628. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122628>

BAB 7

SITOKIN

7.1 Konsep Dasar Sitokin

Sitokin merupakan kelompok protein kecil yang berfungsi sebagai mediator komunikasi antar sel dalam sistem imun dan berbagai sistem biologis lainnya. Molekul ini memainkan peran penting dalam regulasi respon imun, inflamasi, serta homeostasis jaringan. Sitokin diproduksi oleh berbagai jenis sel, termasuk sel imun seperti makrofag, limfosit T, dan sel dendritik, serta sel non-imun seperti sel epitel dan fibroblas (Zhang *et al.*, 2024). Fungsi utama sitokin adalah sebagai sinyal kimia yang mengatur interaksi antar sel dalam respon imun.

Sitokin bekerja melalui mekanisme autokrin, parakrin, dan endokrin. Pada mekanisme autokrin, sitokin mempengaruhi sel yang memproduksinya sendiri, sedangkan pada mekanisme parakrin sitokin mempengaruhi sel di sekitarnya. Pada kondisi tertentu, sitokin juga dapat bekerja secara endokrin dengan mempengaruhi organ yang jauh melalui sirkulasi darah (Liu *et al.*, 2024). Fleksibilitas ini memungkinkan sitokin untuk mengatur berbagai proses biologis secara efektif.

Karakteristik utama sitokin meliputi pleiotropi, redundansi, sinergisme, dan antagonisme. Pleiotropi berarti satu jenis sitokin dapat memiliki berbagai efek pada berbagai jenis sel. Redundansi menunjukkan bahwa beberapa sitokin dapat

memiliki fungsi yang sama. Sinergisme terjadi ketika dua atau lebih sitokin bekerja bersama untuk menghasilkan efek yang lebih kuat, sedangkan antagonisme terjadi ketika satu sitokin menghambat efek sitokin lainnya (Carpenter & O'Neill, 2024). Karakteristik ini menunjukkan kompleksitas regulasi sistem imun.

Sitokin memiliki peran penting dalam berbagai tahap respon imun, mulai dari pengenalan patogen hingga resolusi inflamasi. Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α berperan dalam memicu inflamasi, sedangkan sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β berperan dalam menghambat respon imun (Pradeu *et al.*, 2024). Dengan demikian, keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi sangat penting dalam menjaga homeostasis tubuh.

7.2 Klasifikasi Sitokin

Sitokin dapat diklasifikasikan berdasarkan fungsi, struktur, dan jenis sel yang memproduksinya. Berdasarkan fungsi, sitokin dibagi menjadi beberapa kelompok utama seperti interleukin, interferon, tumor necrosis factor (TNF), kemokin, dan faktor pertumbuhan (Liu *et al.*, 2024). Setiap kelompok memiliki peran spesifik dalam regulasi sistem imun.

Interleukin (IL) merupakan kelompok sitokin yang berperan dalam komunikasi antar leukosit. Contohnya adalah IL-2 yang berperan dalam proliferasi limfosit T, dan IL-4 yang berperan dalam diferensiasi sel T helper tipe 2 (Wang *et al.*, 2024). Interleukin memiliki peran yang sangat luas dalam regulasi respon imun.

Interferon (IFN) merupakan sitokin yang berperan dalam respon terhadap infeksi virus. IFN- α dan IFN- β diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus dan berfungsi untuk menghambat replikasi virus, sedangkan IFN- γ diproduksi oleh sel T dan sel NK untuk mengaktivasi makrofag (Zhang *et al.*, 2024). Interferon merupakan komponen penting dalam pertahanan antiviral.

Tumor necrosis factor (TNF) merupakan sitokin yang berperan dalam inflamasi dan apoptosis. TNF- α merupakan salah satu sitokin proinflamasi utama yang berperan dalam respon terhadap infeksi (Carpenter & O'Neill, 2024). Selain itu, TNF juga berperan dalam regulasi respon imun.

Kemokin merupakan kelompok sitokin yang berperan dalam kemotaksis, yaitu proses migrasi sel imun ke lokasi infeksi. Kemokin mengatur pergerakan sel imun melalui gradien konsentrasi (Liu *et al.*, 2024). Dengan demikian, kemokin berperan penting dalam rekrutmen sel imun.

Faktor pertumbuhan seperti granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel imun. Faktor ini penting dalam pembentukan sel imun di sumsum tulang (Wang *et al.*, 2024). Dengan demikian, klasifikasi sitokin mencerminkan berbagai fungsi biologisnya.

7.3 Struktur Molekuler dan Reseptor Sitokin

Sitokin merupakan protein kecil dengan berat molekul rendah yang memiliki struktur tiga dimensi spesifik yang memungkinkan interaksi dengan reseptornya. Struktur ini sangat penting dalam menentukan fungsi biologis sitokin

(Pradeu *et al.*, 2024). Sitokin umumnya berikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel target.

Reseptor sitokin merupakan protein membran yang terdiri dari beberapa subunit dan berfungsi dalam mentransduksi sinyal dari sitokin ke dalam sel. Interaksi antara sitokin dan reseptor memicu perubahan konformasi yang mengaktifkan jalur sinyal intraseluler (Liu *et al.*, 2024). Reseptor sitokin dapat diklasifikasikan menjadi beberapa keluarga seperti reseptor tipe I dan tipe II.

Reseptor tipe I, yang dikenal sebagai reseptor hematopoietin, memiliki motif struktural khas dan berperan dalam respon terhadap interleukin. Reseptor tipe II berperan dalam respon terhadap interferon (Wang *et al.*, 2024). Selain itu, terdapat juga reseptor TNF dan reseptor kemokin yang memiliki struktur dan fungsi berbeda.

Afinitas antara sitokin dan reseptornya sangat menentukan efektivitas sinyal yang dihasilkan. Interaksi ini dapat diatur oleh ekspresi reseptor pada permukaan sel serta konsentrasi sitokin (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, struktur molekuler sitokin dan reseptornya merupakan aspek penting dalam fungsi biologisnya.

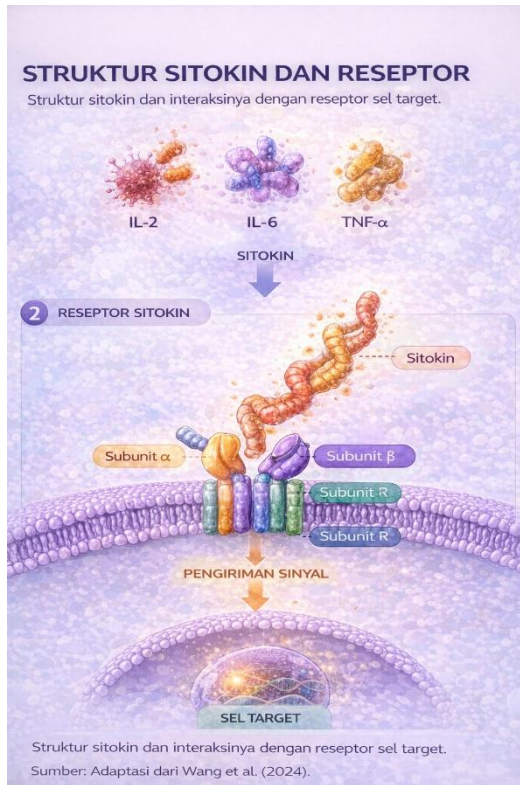
7.4 Jalur Signaling Sitokin (Cytokine Signaling Pathways)

Sinyal yang dihasilkan oleh interaksi sitokin dan reseptor akan diteruskan ke dalam sel melalui berbagai jalur signaling yang kompleks. Salah satu jalur utama adalah Janus kinase-signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) pathway (Liu *et al.*, 2024). Jalur ini merupakan mekanisme utama dalam transmisi sinyal sitokin.

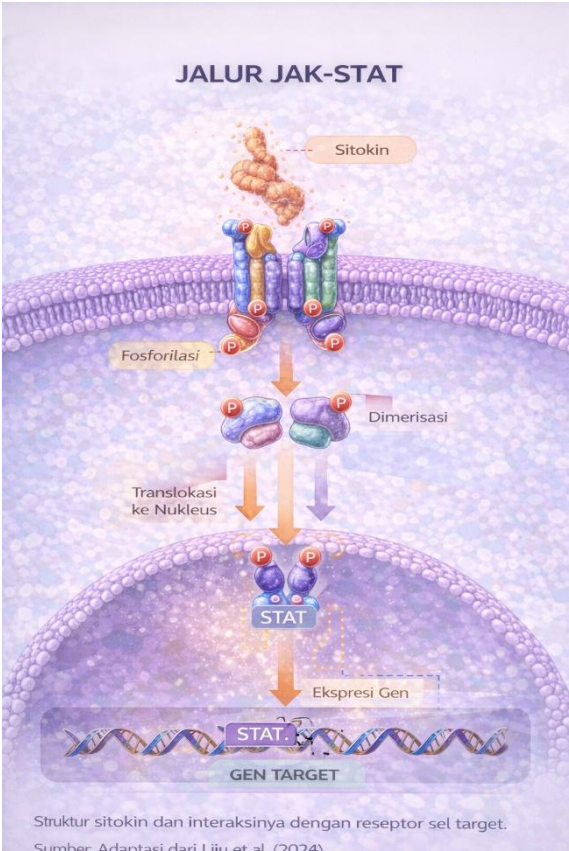
Pada jalur JAK-STAT, pengikatan sitokin pada reseptor akan mengaktivasi Janus kinase (JAK) yang kemudian memfosforilasi STAT. STAT yang terfosforilasi akan berpindah ke inti sel dan mengatur ekspresi gen (Zhang *et al.*, 2024). Jalur ini berperan dalam berbagai proses seperti proliferasi, diferensiasi, dan respon imun.

Selain JAK-STAT, terdapat juga jalur nuclear factor kappa B (NF- κ B) yang berperan dalam respon inflamasi. Aktivasi jalur ini menghasilkan ekspresi gen yang berperan dalam produksi sitokin proinflamasi (Carpenter & O'Neill, 2024). Jalur ini sangat penting dalam respon terhadap infeksi.

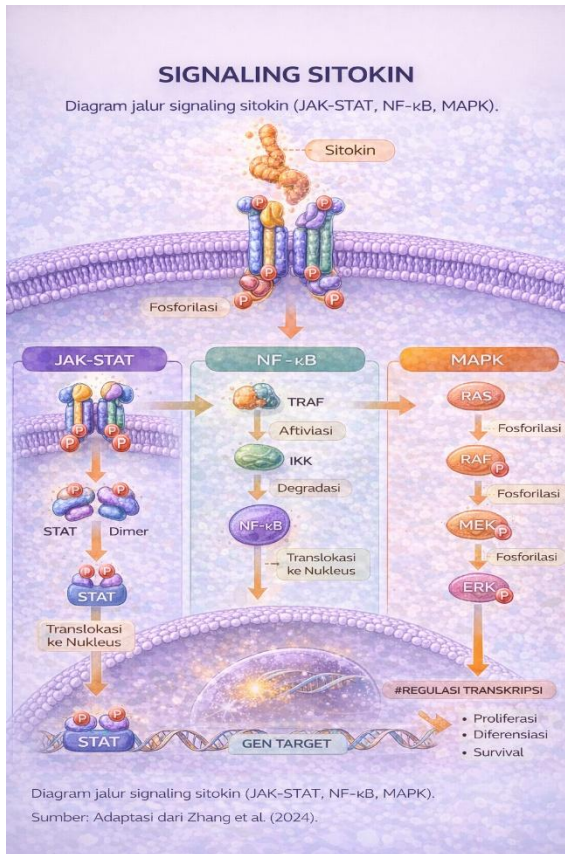
Jalur lain yang terlibat dalam signaling sitokin adalah mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway yang berperan dalam regulasi pertumbuhan dan diferensiasi sel (Wang *et al.*, 2024). Dengan demikian, jalur signaling sitokin sangat kompleks dan terintegrasi.



Gambar 7. 1. Struktur sitokin dan interaksinya dengan reseptor sel target.
Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 7.2. Mekanisme jalur signaling JAK-STAT dalam respon sitokin.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).



Gambar 7. 3. Diagram jalur signaling sitokin (JAK-STAT, NF- κ B, MAPK).

Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).

7.5 Peran Sitokin dalam Sistem Imun Non-Spesifik

Dalam sistem imun non-spesifik, sitokin memainkan peran sentral sebagai mediator utama dalam inisiasi dan regulasi respon imun terhadap patogen. Setelah pengenalan patogen oleh pattern recognition receptors (PRRs), sel imun bawaan seperti makrofag dan sel dendritik segera menghasilkan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-

6 (IL-6), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) (Liu *et al.*, 2024). Sitokin ini berfungsi untuk memicu inflamasi lokal yang ditandai dengan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah.

Sitokin proinflamasi juga berperan dalam merekrut sel imun ke lokasi infeksi melalui peningkatan ekspresi molekul adhesi pada endotel pembuluh darah. Kemokin seperti CXCL8 (IL-8) berfungsi sebagai sinyal kemotaksis yang menarik neutrofil ke lokasi infeksi (Zhang *et al.*, 2024). Proses ini sangat penting dalam membatasi penyebaran patogen pada tahap awal infeksi.

Selain itu, sitokin juga berperan dalam aktivasi sel imun bawaan. Interferon tipe I (IFN- α dan IFN- β) diproduksi oleh sel yang terinfeksi virus dan berfungsi untuk menghambat replikasi virus serta meningkatkan aktivitas sel natural killer (NK) (Wang *et al.*, 2024). IFN- γ yang diproduksi oleh sel NK dan sel T juga berperan dalam mengaktifasi makrofag untuk meningkatkan kemampuan fagositosis.

Sitokin juga berperan dalam menghubungkan respon imun bawaan dengan adaptif. Sel dendritik yang teraktivasi akan menghasilkan sitokin yang menentukan diferensiasi sel T pada tahap berikutnya (Pradeu *et al.*, 2024). Dengan demikian, sitokin merupakan komponen penting dalam sistem imun non-spesifik.

7.6 Peran Sitokin dalam Sistem Imun Spesifik

Dalam sistem imun spesifik, sitokin berperan sebagai regulator utama diferensiasi, proliferasi, dan fungsi limfosit T dan B. Sitokin yang dihasilkan oleh sel T helper menentukan arah respon imun adaptif. Misalnya, interleukin-12 (IL-12)

mendorong diferensiasi sel T menjadi Th1 yang berperan dalam respon terhadap patogen intraseluler (Liu *et al.*, 2024). Sebaliknya, interleukin-4 (IL-4) mendorong diferensiasi menjadi Th2 yang berperan dalam respon terhadap parasit dan alergi.

Sel T helper juga menghasilkan sitokin yang mengaktifasi limfosit B untuk menghasilkan antibodi. Interleukin-4 dan interleukin-5 berperan dalam class switching antibodi dan diferensiasi sel plasma (Wang *et al.*, 2024). Dengan demikian, sitokin memiliki peran penting dalam sistem kekebalan humoral.

Selain itu, sitokin juga mengatur aktivitas limfosit T sitotoksik. Interleukin-2 (IL-2) berperan dalam proliferasi dan aktivasi sel T sitotoksik yang menghancurkan sel terinfeksi (Zhang *et al.*, 2024). Sitokin juga berperan dalam pembentukan sel memori yang penting dalam perlindungan jangka panjang.

Sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β berperan dalam mengendalikan respon imun adaptif dan mencegah kerusakan jaringan akibat respon imun yang berlebihan (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, sitokin memainkan peran penting dalam keseimbangan sistem imun spesifik.

7.7 Jaringan Sitokin (Cytokine Network)

Sitokin tidak bekerja secara individual, melainkan membentuk jaringan kompleks yang dikenal sebagai cytokine network. Jaringan ini terdiri dari berbagai sitokin yang saling berinteraksi untuk mengatur respon imun secara terkoordinasi (Liu *et al.*, 2024). Interaksi ini melibatkan berbagai mekanisme seperti sinergisme, antagonisme, dan redundansi.

Dalam jaringan sitokin, satu sitokin dapat mempengaruhi produksi sitokin lainnya. Misalnya, TNF- α dan IL-1 dapat merangsang produksi IL-6 yang memperkuat respon inflamasi (Zhang *et al.*, 2024). Sebaliknya, sitokin antiinflamasi seperti IL-10 dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi.

Jaringan sitokin juga berperan dalam menentukan jenis respon imun yang dihasilkan. Kombinasi sitokin tertentu dapat mendorong diferensiasi sel T menjadi sub tipe tertentu seperti Th1, Th2, atau Th17 (Wang *et al.*, 2024). Dengan demikian, jaringan sitokin berfungsi sebagai sistem regulasi yang kompleks dalam respon imun.

Ketidakseimbangan dalam jaringan sitokin dapat menyebabkan berbagai penyakit. Produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan cytokine storm yang berbahaya, seperti yang terjadi pada infeksi virus tertentu (Carpenter & O'Neill, 2024). Oleh karena itu, regulasi jaringan sitokin sangat penting dalam menjaga kesehatan.

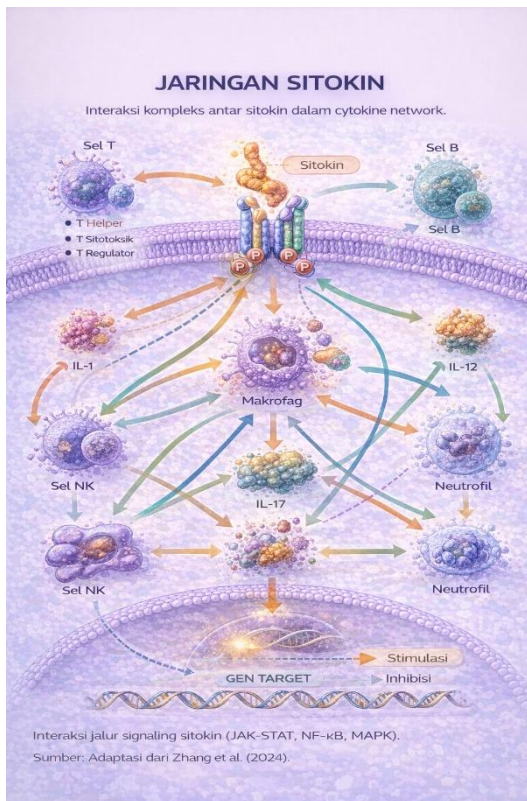
7.8 Cross-Talk antara Sistem Imun dan Sistem Lain

Sitokin juga berperan dalam komunikasi antara sistem imun dan sistem biologis lainnya seperti sistem saraf dan sistem endokrin. Interaksi ini dikenal sebagai cross-talk yang memungkinkan koordinasi respon tubuh terhadap infeksi dan stres (Liu *et al.*, 2024). Sitokin dapat mempengaruhi fungsi neuron dan menyebabkan gejala seperti demam dan kelelahan selama infeksi.

Sebaliknya, sistem saraf juga dapat mempengaruhi sistem imun melalui hormon dan neurotransmitter. Hormon seperti kortisol dapat menekan produksi sitokin proinflamasi dan

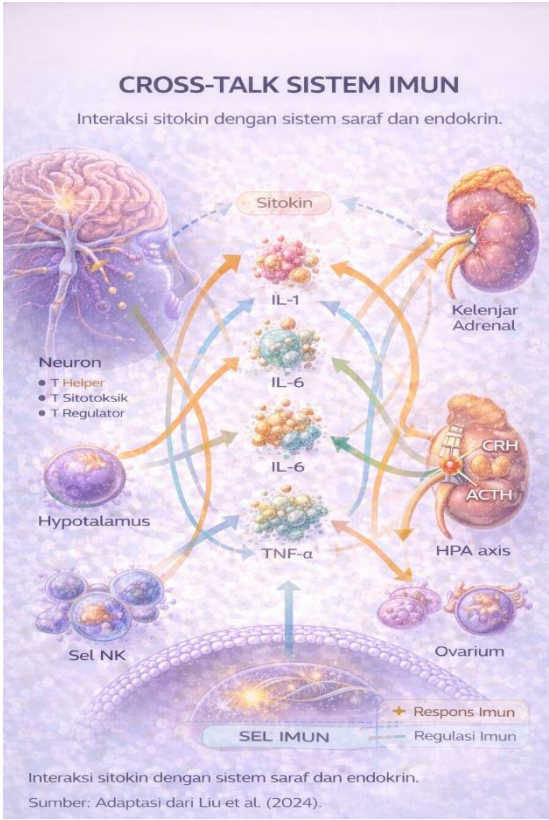
mengurangi respon imun (Zhang *et al.*, 2024). Hal ini menunjukkan adanya hubungan erat antara sistem imun dan sistem endokrin.

Selain itu, sitokin juga berperan dalam komunikasi dengan sistem metabolik. Inflamasi kronis yang dimediasi oleh sitokin dapat mempengaruhi metabolisme dan berkontribusi pada penyakit seperti diabetes dan obesitas (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, sitokin merupakan mediator penting dalam interaksi antar sistem tubuh.

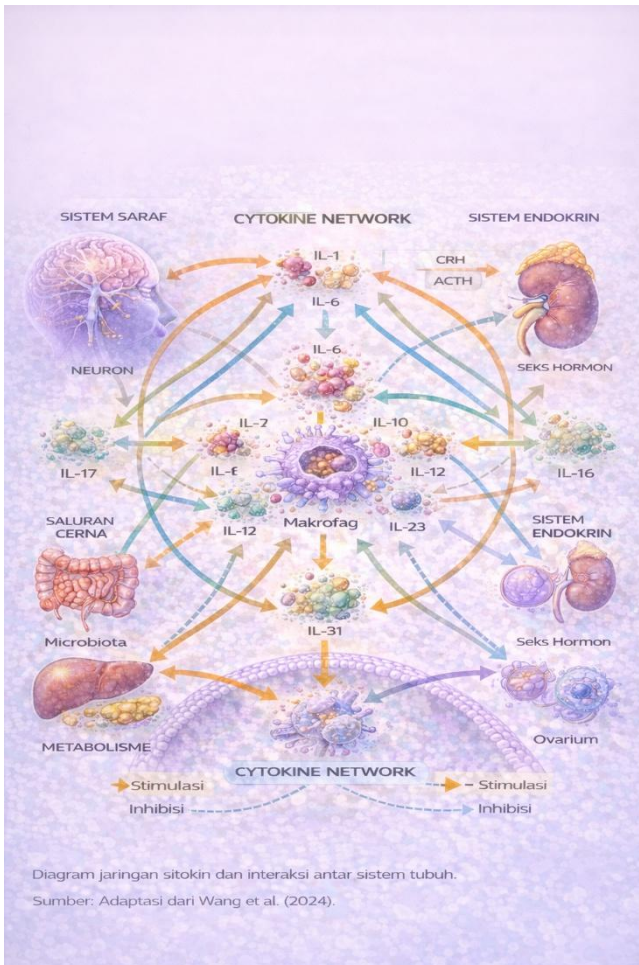


Gambar 7. 4. Interaksi kompleks antar sitokin dalam cytokine network.

Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).



Gambar 7. 5. Interaksi sitokin dengan sistem saraf dan endokrin.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).



Gambar 7. 6. Diagram jaringan sitokin dan interaksi antar sistem tubuh.

Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).

7.9 Disregulasi Sitokin dan Patologi

Disregulasi produksi dan aktivitas sitokin merupakan faktor kunci dalam berbagai penyakit inflamasi, autoimun, dan infeksi. Ketidakseimbangan antara sitokin proinflamasi dan

antiinflamasi dapat menyebabkan respon imun yang tidak terkontrol, yang berujung pada kerusakan jaringan (Carpenter & O'Neill, 2024). Dalam kondisi normal, produksi sitokin diatur secara ketat melalui mekanisme umpan balik negatif. Namun, gangguan regulasi ini dapat menyebabkan produksi sitokin yang berlebihan atau tidak mencukupi.

Pada penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan lupus eritematosus sistemik, produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-17 meningkat secara signifikan (Zhang *et al.*, 2024). Sitokin ini memicu inflamasi kronis yang menyebabkan kerusakan jaringan. Selain itu, gangguan pada sitokin antiinflamasi seperti IL-10 juga berkontribusi terhadap perkembangan penyakit autoimun.

Pada penyakit infeksi, disregulasi sitokin dapat menyebabkan kegagalan dalam mengendalikan patogen. Produksi sitokin yang tidak memadai dapat menyebabkan infeksi persisten, sedangkan produksi berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Liu *et al.*, 2024). Dengan demikian, keseimbangan sitokin sangat penting dalam menjaga respon imun yang efektif.

Selain itu, sitokin juga berperan dalam perkembangan kanker. Sitokin tertentu dapat mendukung pertumbuhan tumor dengan mempromosikan angiogenesis dan menghambat respon imun terhadap sel kanker (Wang *et al.*, 2024). Oleh karena itu, sitokin memiliki peran ganda dalam patologi, baik sebagai mediator protektif maupun sebagai faktor yang berkontribusi terhadap penyakit.

7.10 Cytokine Storm (Badai Sitokin)

Cytokine storm merupakan kondisi patologis yang ditandai dengan produksi sitokin proinflamasi secara berlebihan dan tidak terkontrol. Kondisi ini dapat terjadi pada infeksi virus berat seperti COVID-19, influenza, dan SARS, serta pada kondisi lain seperti sepsis dan terapi imun tertentu (Carpenter & O'Neill, 2024). Cytokine storm menyebabkan inflamasi sistemik yang dapat berujung pada kegagalan organ.

Mekanisme cytokine storm melibatkan aktivasi berlebihan dari sel imun seperti makrofag dan sel T yang menghasilkan sitokin dalam jumlah besar. Sitokin seperti IL-6, TNF- α , dan IFN- γ berperan dalam memperkuat respon inflamasi (Liu *et al.*, 2024). Produksi sitokin yang berlebihan menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah, edema, dan kerusakan jaringan.

Cytokine storm juga melibatkan aktivasi jalur signaling seperti NF- κ B dan JAK-STAT yang memperkuat produksi sitokin (Zhang *et al.*, 2024). Hal ini menciptakan lingkaran umpan balik positif yang memperburuk kondisi inflamasi. Selain itu, cytokine storm juga dapat menyebabkan koagulasi abnormal dan kerusakan organ.

Penanganan cytokine storm melibatkan penggunaan obat antiinflamasi dan inhibitor sitokin seperti anti-IL-6 dan inhibitor JAK. Terapi ini bertujuan untuk mengurangi produksi sitokin dan mengendalikan inflamasi (Wang *et al.*, 2024). Dengan demikian, cytokine storm merupakan kondisi yang serius dan memerlukan penanganan medis yang tepat.

7.11 Terapi Berbasis Sitokin

Pemahaman tentang peran sitokin dalam sistem imun telah membuka peluang untuk pengembangan terapi berbasis sitokin. Terapi ini melibatkan penggunaan sitokin atau inhibitor sitokin untuk mengatur respon imun dalam berbagai penyakit (Liu *et al.*, 2024). Salah satu contoh terapi berbasis sitokin adalah penggunaan interferon dalam pengobatan infeksi virus dan kanker.

Interferon digunakan sebagai terapi antiviral karena kemampuannya dalam menghambat replikasi virus dan meningkatkan aktivitas sel imun (Zhang *et al.*, 2024). Selain itu, interleukin-2 (IL-2) digunakan dalam terapi kanker untuk meningkatkan aktivitas limfosit T dan sel NK. Terapi ini menunjukkan potensi besar dalam meningkatkan respon imun terhadap tumor.

Selain terapi dengan sitokin, terdapat juga terapi yang menargetkan sitokin tertentu. Antibodi monoklonal yang menargetkan TNF- α digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis (Carpenter & O'Neill, 2024). Selain itu, inhibitor IL-6 juga digunakan dalam pengobatan cytokine storm dan penyakit inflamasi.

Namun, terapi berbasis sitokin juga memiliki tantangan seperti efek samping dan respon yang tidak spesifik. Oleh karena itu, penelitian terus dilakukan untuk meningkatkan efektivitas dan keamanan terapi ini (Wang *et al.*, 2024). Dengan demikian, terapi berbasis sitokin merupakan bidang yang berkembang pesat dalam imunologi.

7.12 Imunoterapi Modern Berbasis Sitokin

Imunoterapi modern merupakan pendekatan terapeutik yang memanfaatkan sistem imun untuk melawan penyakit, terutama kanker. Sitokin memainkan peran penting dalam imunoterapi dengan mengatur aktivitas sel imun (Liu *et al.*, 2024). Salah satu pendekatan utama adalah penggunaan checkpoint inhibitors yang memblokir molekul penghambat pada sel T sehingga meningkatkan respon imun terhadap tumor.

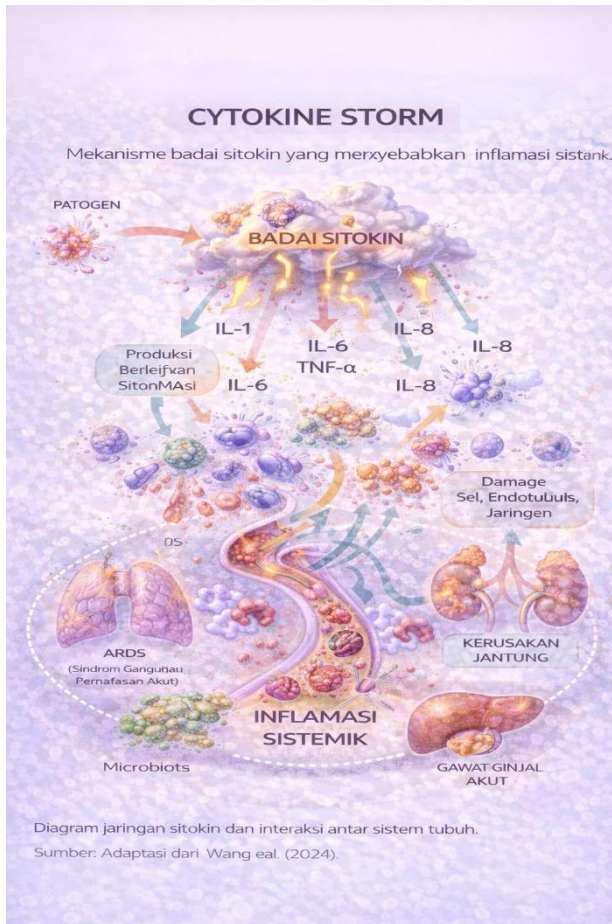
Selain itu, terapi berbasis CAR-T cell merupakan inovasi dalam imunoterapi yang melibatkan rekayasa genetik limfosit T untuk mengenali antigen spesifik pada sel kanker. Sitokin digunakan dalam proses ini untuk meningkatkan proliferasi dan aktivitas sel T (Zhang *et al.*, 2024). Terapi ini telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan kanker hematologi.

Sitokin juga digunakan dalam kombinasi dengan terapi lain untuk meningkatkan efektivitas pengobatan. Kombinasi terapi sitokin dengan kemoterapi atau radioterapi dapat meningkatkan respon imun terhadap tumor (Wang *et al.*, 2024). Selain itu, penggunaan sitokin dalam vaksin kanker juga merupakan area penelitian yang berkembang.

Namun, imunoterapi berbasis sitokin juga memiliki tantangan seperti risiko cytokine storm dan efek samping lainnya. Oleh karena itu, penelitian terus dilakukan untuk mengoptimalkan terapi ini (Carpenter & O'Neill, 2024). Dengan demikian, imunoterapi modern berbasis sitokin merupakan salah satu bidang yang paling menjanjikan dalam pengobatan penyakit.

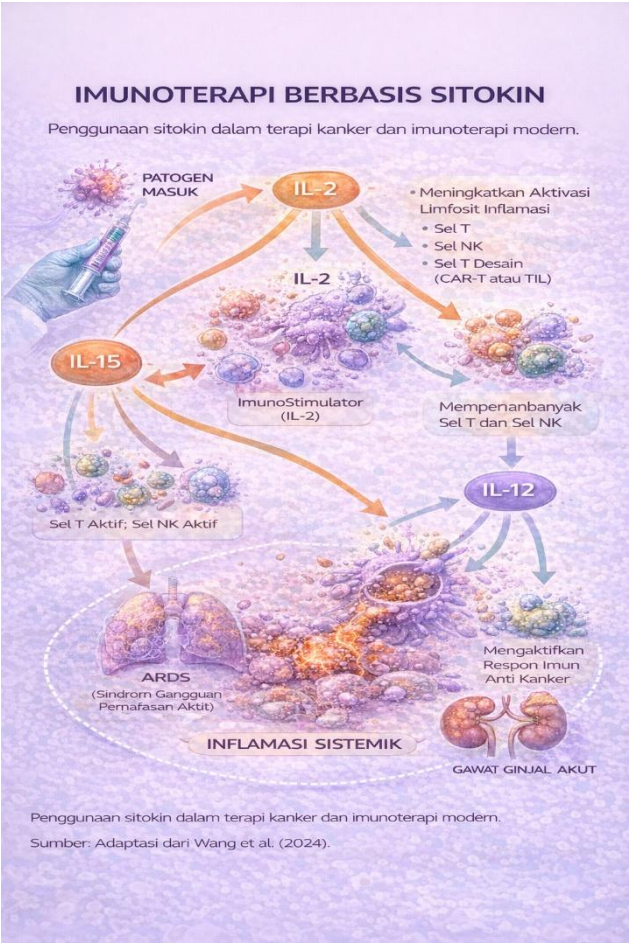
Secara keseluruhan, sitokin merupakan mediator utama dalam sistem imun yang berperan dalam regulasi respon imun, inflamasi, dan komunikasi antar sel. Sitokin bekerja melalui jaringan kompleks yang memungkinkan koordinasi respon imun secara efektif (Liu *et al.*, 2024). Keseimbangan antara sitokin proinflamasi dan antiinflamasi sangat penting dalam menjaga homeostasis tubuh.

Disregulasi sitokin dapat menyebabkan berbagai penyakit seperti autoimunitas, inflamasi kronis, dan cytokine storm. Oleh karena itu, pemahaman tentang sitokin sangat penting dalam pengembangan terapi medis (Zhang *et al.*, 2024). Terapi berbasis sitokin dan imunoterapi modern menunjukkan potensi besar dalam pengobatan berbagai penyakit.



Gambar 7. 7. Mekanisme badai sitokin yang menyebabkan inflamasi sistemik.

Sumber: Adaptasi dari Zhang *et al.* (2024).



Gambar 7. 8. Penggunaan sitokin dalam terapi kanker dan imunoterapi modern.
Sumber: Adaptasi dari Wang *et al.* (2024).



Gambar 7. 9. Diagram keseimbangan sitokin dan dampak patologisnya.
Sumber: Adaptasi dari Liu *et al.* (2024).

REVIEW QUESTIONS

1. Apa peran sitokin dalam imun non-spesifik?
2. Jelaskan fungsi IL-4 dan IL-12!
3. Apa itu cytokine network?
4. Apa yang dimaksud cytokine storm?
5. Jelaskan cross-talk sistem imun!
6. Apa fungsi utama sitokin?
7. Jelaskan klasifikasi sitokin!
8. Apa itu jalur JAK-STAT?
9. Apa peran kemokin?
10. Apa fungsi TNF?
11. Apa yang dimaksud cytokine storm?
12. Sebutkan contoh terapi berbasis sitokin!
13. Apa peran sitokin dalam kanker?
14. Apa fungsi interferon dalam terapi?
15. Mengapa regulasi sitokin penting?

JAWABAN

1. Memicu inflamasi dan rekrut sel imun.
2. IL-4 Th2, IL-12 Th1.
3. Jaringan interaksi sitokin.
4. Produksi sitokin berlebihan.
5. Interaksi imun dengan saraf dan endokrin.
6. Komunikasi antar sel imun.
7. IL, IFN, TNF, kemokin, faktor pertumbuhan.
8. Jalur signaling utama sitokin.
9. Mengarahkan migrasi sel imun.
10. Mengatur inflamasi.
11. Produksi sitokin berlebihan yang berbahaya.
12. Interferon, anti-TNF, inhibitor IL-6.
13. Bisa mendukung atau melawan tumor.
14. Menghambat virus dan meningkatkan imun.
15. Untuk mencegah kerusakan jaringan.

DAFTAR PUSTAKA

- Carpenter, S., & O'Neill, L. A. J. (2024). From periphery to center stage: 50 years of advancements in innate immunity. *Cell*, 187(9), 2030–2051. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.03.036>
- Liu, R., Wang, C., & Lan, C. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Netea, M. G., & Joosten, L. A. B. (2024). Trained innate immunity: Concept, nomenclature, and future perspectives. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(5), 1079–1084. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.09.005>
- Netea, M. G., Domínguez-Andrés, J., *et al.* (2020). Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(6), 375–388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
- Pradeu, T., Thomma, B. P. H. J., *et al.* (2024). The conceptual foundations of innate immunity. *Immunity*, 57(4), 613–631. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.007>
- Wang, R., Lan, C., *et al.* (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(5), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Zhang, Y., Li, S., Chen, H., & Wang, X. (2024). mRNA vaccines contribute to innate and adaptive immunity. *Biomaterials*, 310, 122628. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122628>

BAB 8

REAKSI HIPERSENSITIVITAS

8.1 Konsep Dasar Reaksi Hipersensitivitas

Reaksi hipersensitivitas merupakan respon imun yang berlebihan atau tidak tepat terhadap antigen yang sebenarnya tidak berbahaya atau terhadap antigen yang menyebabkan kerusakan jaringan. Berbeda dengan respon imun normal yang bertujuan melindungi tubuh, reaksi hipersensitivitas justru menyebabkan kerusakan pada jaringan dan organ tubuh (Abbas *et al.*, 2021). Reaksi ini melibatkan berbagai komponen sistem imun seperti antibodi, sel T, dan mediator inflamasi.

Klasifikasi reaksi hipersensitivitas pertama kali diperkenalkan oleh Gell dan Coombs yang membagi reaksi ini menjadi empat tipe utama, yaitu tipe I (immediate hypersensitivity), tipe II (antibody-mediated cytotoxic), tipe III (immune complex-mediated), dan tipe IV (delayed-type hypersensitivity) (Stone *et al.*, 2020). Setiap tipe memiliki mekanisme imunologis yang berbeda dan melibatkan komponen sistem imun yang spesifik.

Secara molekuler, reaksi hipersensitivitas melibatkan aktivasi jalur signaling imun yang menghasilkan produksi mediator inflamasi seperti histamin, sitokin, dan prostaglandin. Aktivasi ini dapat dipicu oleh interaksi antigen dengan antibodi atau reseptor sel imun (Galli *et al.*, 2020). Selain itu, faktor genetik dan lingkungan juga berperan dalam

menentukan kerentanan individu terhadap reaksi hipersensitivitas.

Reaksi hipersensitivitas memiliki implikasi klinis yang luas, mulai dari alergi ringan hingga kondisi yang mengancam jiwa seperti anafilaksis. Oleh karena itu, pemahaman tentang mekanisme hipersensitivitas sangat penting dalam diagnosis dan terapi penyakit imunologis (Akdis *et al.*, 2020).

8.2 Hipersensitivitas Tipe I (Immediate Hypersensitivity)

Hipersensitivitas tipe I merupakan reaksi alergi yang terjadi secara cepat setelah paparan antigen (alergen). Reaksi ini dimediasi oleh imunoglobulin E (IgE) dan melibatkan sel mast serta basofil (Galli *et al.*, 2020). Contoh klinis dari hipersensitivitas tipe I meliputi asma alergi, rhinitis alergi, urtikaria, dan anafilaksis.

8.2.1 Mekanisme Molekuler Hipersensitivitas Tipe I

Proses hipersensitivitas tipe I dimulai dengan fase sensitisasi, di mana individu pertama kali terpapar alergen. Alergen akan diproses oleh sel dendritik dan dipresentasikan kepada limfosit T helper tipe 2 (Th2) (Akdis *et al.*, 2020). Sel Th2 kemudian menghasilkan sitokin seperti IL-4 dan IL-13 yang merangsang limfosit B untuk menghasilkan IgE.

IgE yang dihasilkan akan berikatan dengan reseptor FcεRI pada permukaan sel mast dan basofil. Pada paparan ulang, alergen akan mengikat IgE yang telah terikat pada sel mast, menyebabkan cross-linking yang memicu aktivasi sel (Galli *et al.*, 2020). Aktivasi ini menyebabkan degranulasi sel mast dan pelepasan mediator inflamasi.

Mediator utama yang dilepaskan meliputi histamin, leukotrien, dan prostaglandin. Histamin menyebabkan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan kontraksi otot polos (Stone *et al.*, 2020). Selain itu, sitokin yang dilepaskan juga berperan dalam memperkuat respon inflamasi.

8.2.2 Fase Reaksi Hipersensitivitas Tipe I

Reaksi hipersensitivitas tipe I terdiri dari dua fase utama yaitu fase cepat dan fase lambat. Fase cepat terjadi dalam hitungan menit setelah paparan alergen dan ditandai dengan pelepasan mediator dari sel mast (Galli *et al.*, 2020). Gejala yang muncul meliputi gatal, kemerahan, dan pembengkakan.

Fase lambat terjadi beberapa jam setelah paparan dan melibatkan infiltrasi sel inflamasi seperti eosinofil dan neutrofil. Sitokin yang dihasilkan pada fase ini menyebabkan inflamasi yang lebih berkepanjangan (Akdis *et al.*, 2020). Fase ini berperan dalam perkembangan penyakit alergi kronis seperti asma.

8.2.3 Manifestasi Klinis

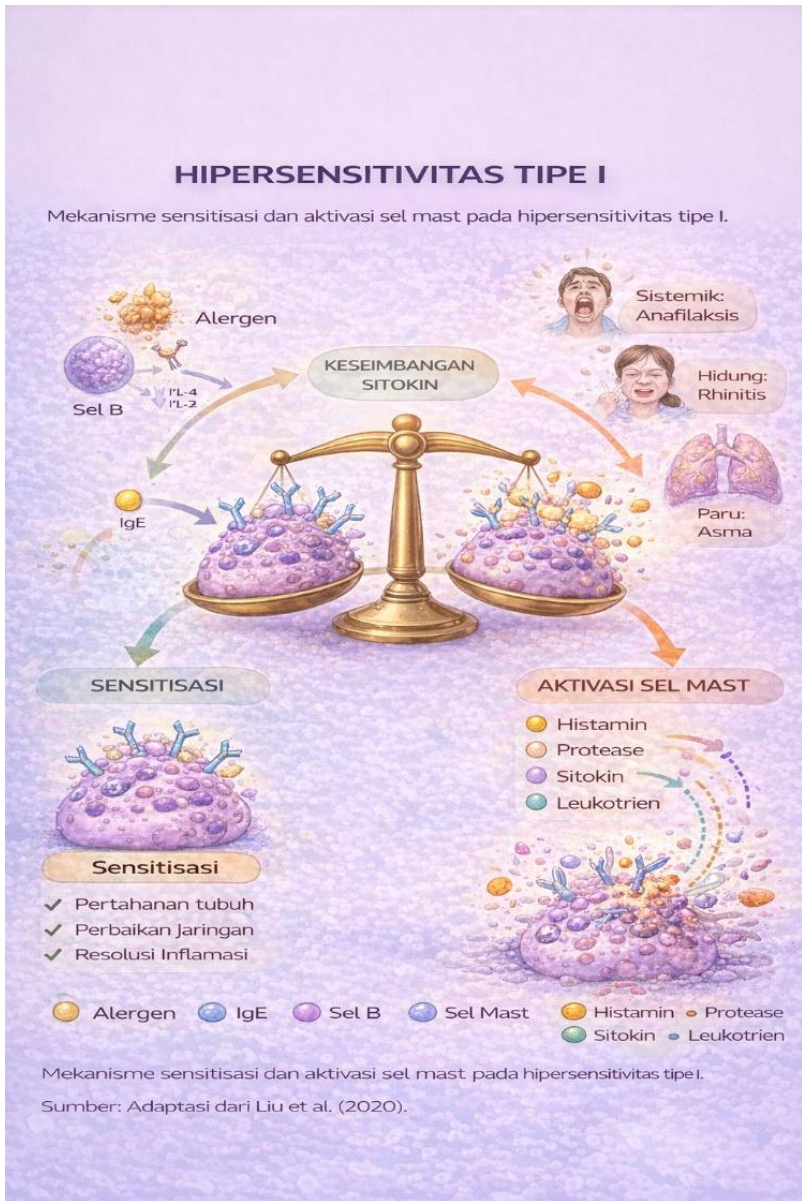
Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe I sangat bervariasi tergantung pada lokasi dan tingkat keparahan respon. Pada kulit, reaksi ini dapat menyebabkan urtikaria atau eksim. Pada saluran pernapasan, reaksi ini dapat menyebabkan rhinitis alergi dan asma (Stone *et al.*, 2020).

Anafilaksis merupakan bentuk paling berat dari hipersensitivitas tipe I yang dapat menyebabkan penurunan tekanan darah, bronkospasme, dan kematian jika tidak segera ditangani. Kondisi ini memerlukan penanganan darurat dengan epinefrin (Galli *et al.*, 2020).

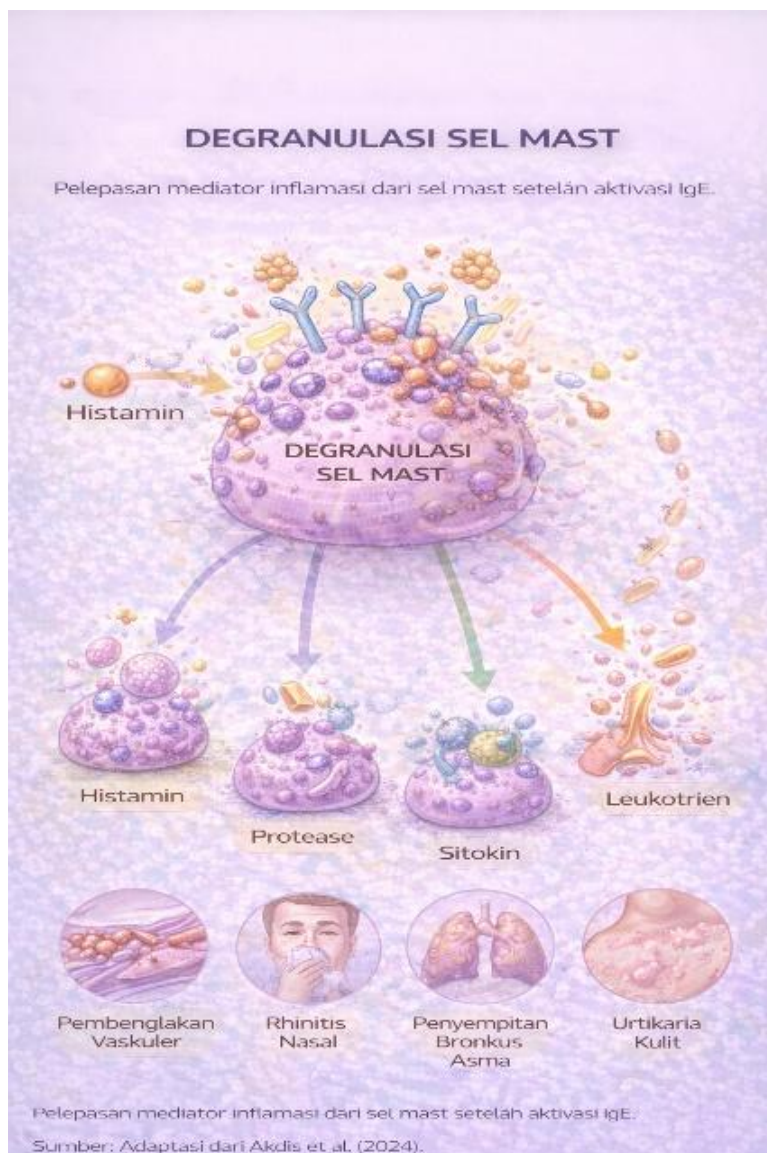
8.2.4 Regulasi dan Terapi

Regulasi hipersensitivitas tipe I melibatkan sitokin antiinflamasi dan sel T regulator yang berfungsi untuk menekan respon imun berlebihan (Akdis *et al.*, 2020). Terapi yang digunakan meliputi antihistamin, kortikosteroid, dan imunoterapi alergen.

Imunoterapi alergen merupakan pendekatan yang bertujuan untuk meningkatkan toleransi terhadap alergen dengan paparan bertahap. Pendekatan ini menunjukkan efektivitas dalam mengurangi gejala alergi (Stone *et al.*, 2020).

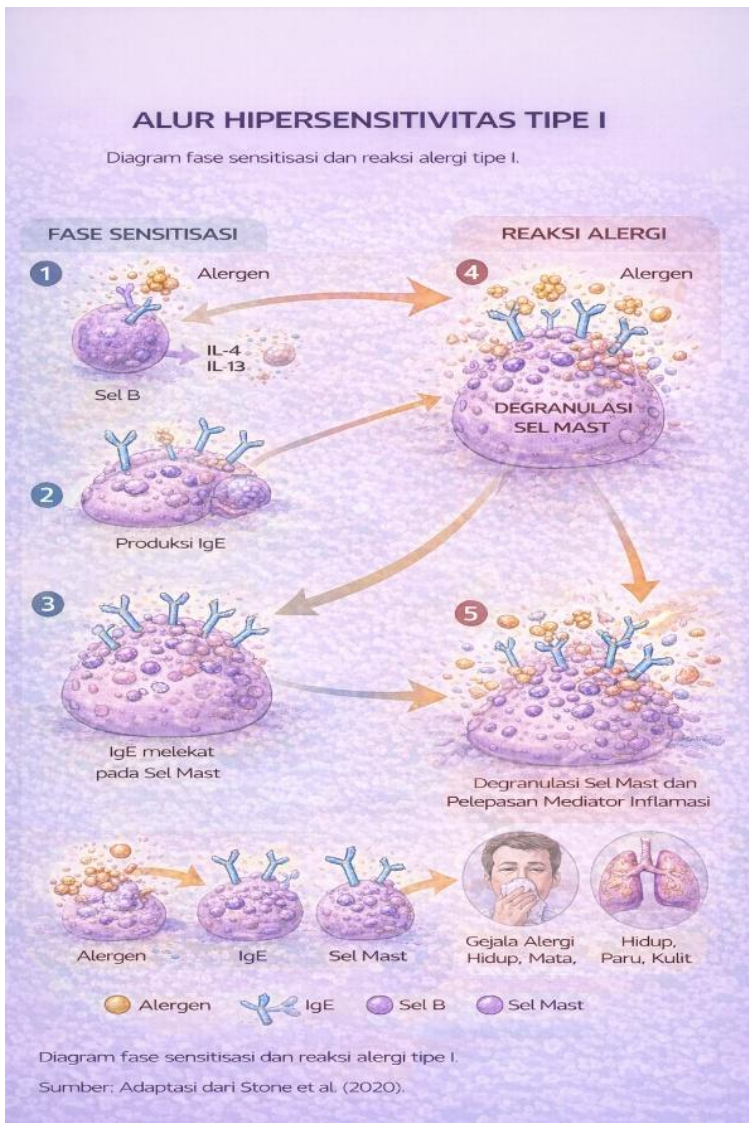


Gambar 8. 1. Mekanisme sensitisasi dan aktivasi sel mast pada hipersensitivitas tipe I.
Sumber: Adaptasi dari Galli et al. (2020).



Gambar 8. 2. Pelepasan mediator inflamasi dari sel mast setelah aktivasi IgE.

Sumber: Adaptasi dari Akdis *et al.* (2020).



Gambar 8. 3. Diagram fase sensitisasi dan reaksi alergi tipe I.
Sumber: Adaptasi dari Stone *et al.* (2020).

8.3 Hipersensitivitas Tipe II (Antibody-Mediated Cytotoxic Hypersensitivity)

Hipersensitivitas tipe II merupakan reaksi imun yang dimediasi oleh antibodi, terutama imunoglobulin G (IgG) dan imunoglobulin M (IgM), terhadap antigen yang terdapat pada permukaan sel atau matriks jaringan. Reaksi ini menyebabkan kerusakan sel melalui aktivasi sistem komplemen atau melalui interaksi dengan sel efektor imun (Abbas *et al.*, 2021). Berbeda dengan tipe I yang melibatkan IgE dan alergen bebas, tipe II secara langsung menargetkan sel tubuh.

Antigen yang terlibat dalam hipersensitivitas tipe II dapat berupa antigen intrinsik (self-antigen) atau antigen ekstrinsik yang menempel pada permukaan sel, seperti obat atau metabolitnya (Stone *et al.*, 2020). Ikatan antibodi dengan antigen ini memicu respon imun yang mengarah pada destruksi sel target. Oleh karena itu, tipe II sering dikaitkan dengan penyakit autoimun dan reaksi transfusi darah.

8.3.1 Mekanisme Molekuler Hipersensitivitas Tipe II

Mekanisme utama hipersensitivitas tipe II melibatkan interaksi antara antibodi dan antigen pada permukaan sel yang diikuti oleh aktivasi sistem komplemen. Aktivasi jalur klasik komplemen menghasilkan pembentukan membran attack complex (MAC) yang menyebabkan lisis sel (Galli *et al.*, 2020). Selain itu, produk komplemen seperti C3b berperan dalam opsonisasi yang meningkatkan fagositosis oleh makrofag.

Selain mekanisme komplemen, hipersensitivitas tipe II juga melibatkan antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Dalam mekanisme ini, antibodi yang terikat pada sel target dikenali oleh reseptor Fc pada sel efektor seperti sel natural killer (NK), yang kemudian menghancurkan sel target (Akdis *et al.*, 2020). Mekanisme ini penting dalam eliminasi sel yang terinfeksi atau abnormal.

Antibodi juga dapat mengganggu fungsi sel tanpa menyebabkan lisis. Misalnya, pada penyakit Graves, antibodi terhadap reseptor TSH menyebabkan aktivasi berlebihan kelenjar tiroid (Stone *et al.*, 2020). Sebaliknya, pada myasthenia gravis, antibodi menghambat reseptor asetilkolin sehingga menyebabkan kelemahan otot.

8.3.2 Manifestasi Klinis Hipersensitivitas Tipe II

Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe II sangat bervariasi tergantung pada target antigen. Pada reaksi transfusi darah, antibodi terhadap antigen golongan darah dapat menyebabkan hemolisis akut yang berbahaya (Abbas *et al.*, 2021). Selain itu, anemia hemolitik autoimun juga merupakan contoh kondisi di mana antibodi menyerang sel darah merah.

Penyakit lain yang termasuk dalam hipersensitivitas tipe II adalah penyakit Graves, myasthenia gravis, dan Goodpasture syndrome. Pada Goodpasture syndrome, antibodi menyerang membran basal paru dan ginjal, menyebabkan kerusakan jaringan (Stone *et al.*, 2020). Dengan demikian, tipe II memiliki implikasi klinis yang luas.

8.3.3 Terapi Hipersensitivitas Tipe II

Terapi hipersensitivitas tipe II berfokus pada pengurangan produksi antibodi dan pengendalian respon imun. Kortikosteroid dan imunosupresan sering digunakan untuk mengurangi inflamasi dan aktivitas sistem imun (Akdis *et al.*, 2020). Selain itu, terapi plasmapheresis digunakan untuk menghilangkan antibodi dari sirkulasi.

Penggunaan antibodi monoklonal juga menjadi pendekatan modern dalam terapi penyakit autoimun. Terapi ini menargetkan molekul tertentu dalam sistem imun untuk mengurangi respon patologis (Galli *et al.*, 2020). Dengan demikian, terapi hipersensitivitas tipe II terus berkembang.

8.4 Hipersensitivitas Tipe III (Immune Complex-Mediated Hypersensitivity)

Hipersensitivitas tipe III merupakan reaksi imun yang disebabkan oleh pembentukan kompleks antigen–antibodi yang beredar dalam sirkulasi dan mengendap di jaringan. Kompleks imun ini memicu respon inflamasi yang menyebabkan kerusakan jaringan (Abbas *et al.*, 2021). Reaksi ini melibatkan antibodi IgG dan antigen yang larut.

Kompleks imun yang terbentuk akan mengendap pada jaringan seperti pembuluh darah, ginjal, dan sendi. Endapan ini mengaktivasi sistem komplemen dan menarik sel inflamasi ke lokasi tersebut (Stone *et al.*, 2020). Proses ini menyebabkan kerusakan jaringan akibat inflamasi.

8.4.1 Mekanisme Molekuler Hipersensitivitas Tipe III

Mekanisme utama hipersensitivitas tipe III melibatkan pembentukan kompleks antigen–antibodi yang tidak dapat dieliminasi secara efektif oleh sistem imun. Kompleks ini kemudian mengendap pada jaringan dan mengaktivasi sistem komplemen (Galli *et al.*, 2020). Aktivasi komplemen menghasilkan mediator inflamasi seperti C3a dan C5a yang meningkatkan permeabilitas pembuluh darah.

Sel inflamasi seperti neutrofil akan direkrut ke lokasi endapan kompleks imun. Neutrofil melepaskan enzim proteolitik dan reactive oxygen species (ROS) yang menyebabkan kerusakan jaringan (Akdis *et al.*, 2020). Proses ini merupakan mekanisme utama kerusakan jaringan pada tipe III.

Selain itu, sitokin proinflamasi juga berperan dalam memperkuat respon inflamasi. Sitokin seperti IL-1 dan TNF- α meningkatkan aktivitas sel imun dan memperburuk inflamasi (Stone *et al.*, 2020). Dengan demikian, hipersensitivitas tipe III melibatkan interaksi kompleks antara antibodi, komplemen, dan sel imun.

8.4.2 Manifestasi Klinis Hipersensitivitas Tipe III

Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe III meliputi berbagai penyakit seperti lupus eritematosus sistemik (SLE), glomerulonefritis, dan rheumatoid arthritis. Pada SLE, kompleks imun mengendap di berbagai organ seperti ginjal dan kulit, menyebabkan inflamasi kronis (Abbas *et al.*, 2021). Kondisi ini dapat menyebabkan kerusakan organ yang serius.

Reaksi Arthus merupakan contoh lokal dari hipersensitivitas tipe III yang terjadi pada lokasi injeksi antigen. Reaksi ini

ditandai dengan pembengkakan, kemerahan, dan nekrosis jaringan (Stone *et al.*, 2020). Selain itu, serum sickness merupakan bentuk sistemik dari tipe III yang terjadi akibat paparan antigen dalam jumlah besar.

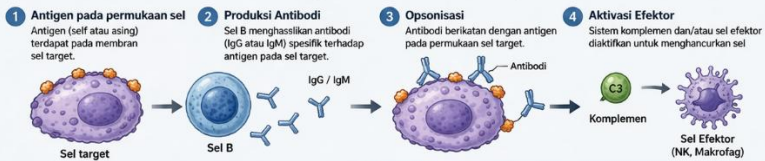
8.4.3 Terapi Hipersensitivitas Tipe III

Terapi hipersensitivitas tipe III berfokus pada pengendalian inflamasi dan pengurangan pembentukan kompleks imun. Kortikosteroid dan imunosupresan digunakan untuk mengurangi respon imun (Akdis *et al.*, 2020). Selain itu, terapi biologis yang menargetkan sitokin seperti TNF- α juga digunakan dalam pengobatan penyakit autoimun.

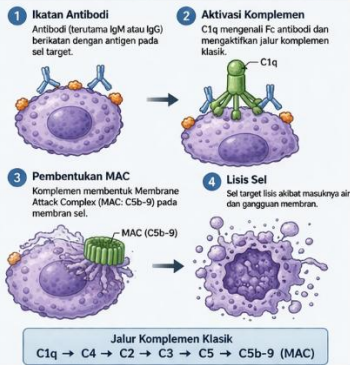
Penggunaan terapi berbasis sitokin dan antibodi monoklonal merupakan pendekatan modern dalam pengobatan tipe III. Terapi ini bertujuan untuk menghambat jalur inflamasi yang berperan dalam kerusakan jaringan (Galli *et al.*, 2020). Dengan demikian, terapi tipe III terus berkembang seiring dengan kemajuan imunologi.

HIPERSENSITIVITAS TIPE II

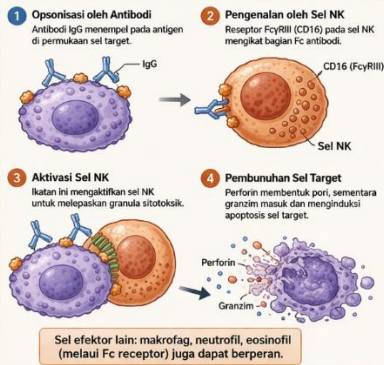
Mekanisme antibodi dalam menghancurkan sel melalui komplemen dan ADCC.



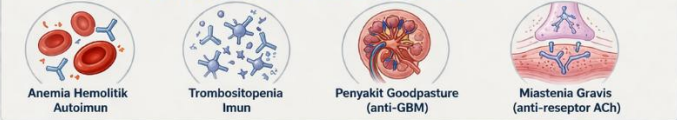
1. LISIS MEDIATED BY COMPLEMENT



2. ANTIBODY-DEPENDENT CELLULAR CYTOTOXICITY (ADCC)

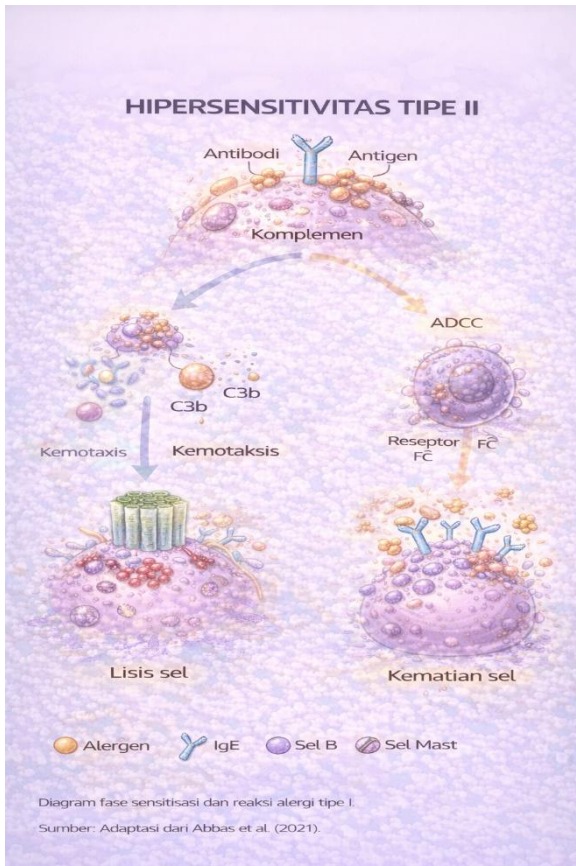


CONTOH PENYAKIT HIPERSENSITIVITAS TIPE II

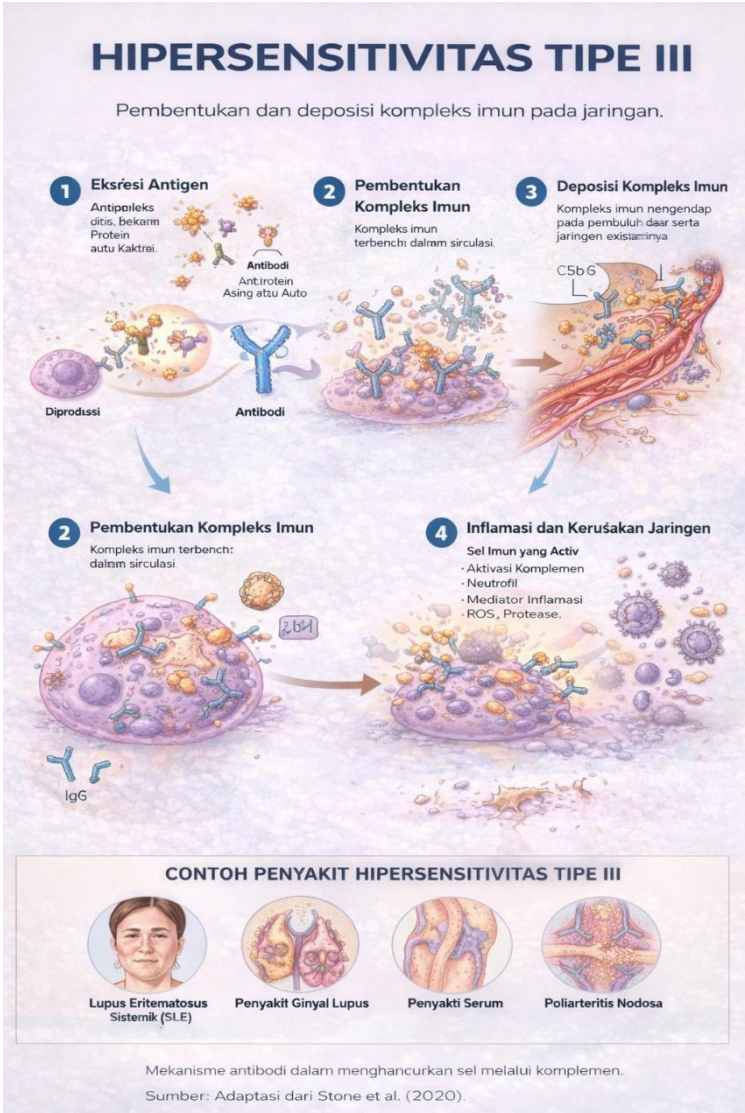


Mekanisme antibodi dalam menghancurkan sel melalui komplemen dan ADCC.

Sumber: Adaptasi dari Abbas et al. (2021).



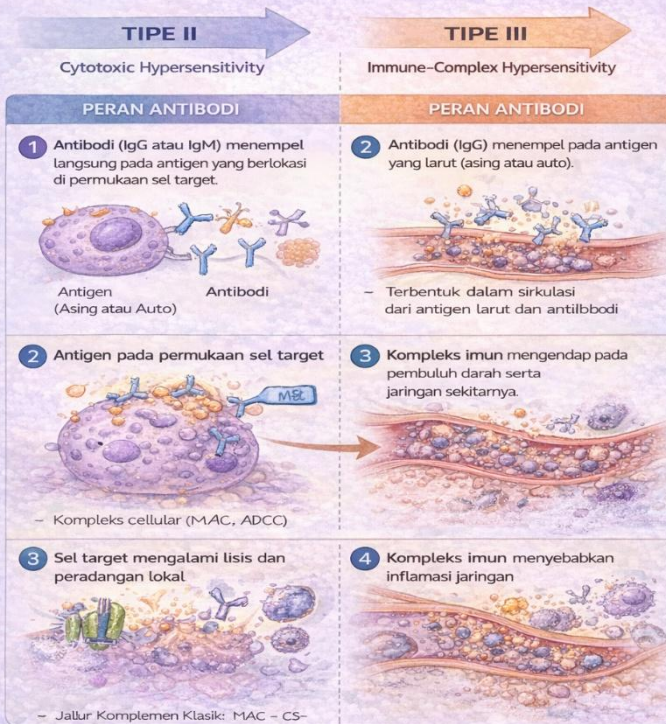
Gambar 8. 4. Mekanisme antibodi dalam menghancurkan sel melalui komplemen dan ADCC.
Sumber: Adaptasi dari Abbas *et al.* (2021).



Gambar 8. 5. Pembentukan dan deposisi kompleks imun pada jaringan.
Sumber: Adaptasi dari Stone *et al.* (2020).

MEKANISME TIPE II DAN III

Perbandingan mekanisme hipersensitivitas tipe II dan tipe III.



Perbandingan mekanisme hipersensitivitas tipe II dan tipe III.

Sumber: Adaptasi dari Akdis et al. (2020).

Gambar 8. 6. Perbandingan mekanisme hipersensitivitas tipe II dan tipe III.
Sumber: Adaptasi dari Akdis *et al.* (2020).

8.5 Hipersensitivitas Tipe IV (Delayed-Type Hypersensitivity)

Hipersensitivitas tipe IV merupakan reaksi imun yang dimediasi oleh sel T dan tidak melibatkan antibodi. Reaksi ini dikenal sebagai delayed-type hypersensitivity (DTH) karena muncul dalam waktu 24–72 jam setelah paparan antigen (Abbas *et al.*, 2021). Berbeda dengan tipe I–III yang dimediasi antibodi, tipe IV bergantung pada aktivasi limfosit T dan respon inflamasi seluler.

Reaksi ini melibatkan sel T helper (CD4+) dan sel T sitotoksik (CD8+) yang mengenali antigen melalui molekul major histocompatibility complex (MHC). Setelah aktivasi, sel T menghasilkan sitokin yang merekrut dan mengaktifasi makrofag serta sel imun lainnya (Akdis *et al.*, 2020). Dengan demikian, tipe IV merupakan respon imun seluler yang kompleks.

8.5.1 Mekanisme Molekuler Hipersensitivitas Tipe IV

Mekanisme hipersensitivitas tipe IV dimulai dengan fase sensitisasi, di mana antigen diproses oleh sel dendritik dan dipresentasikan kepada limfosit T di kelenjar getah bening. Limfosit T kemudian mengalami aktivasi dan diferensiasi menjadi sel efektor (Stone *et al.*, 2020). Pada paparan ulang, sel T memori akan mengenali antigen dan memicu respon inflamasi.

Sel T helper tipe 1 (Th1) menghasilkan sitokin seperti interferon-gamma (IFN- γ) yang mengaktifasi makrofag. Makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan enzim proteolitik dan reactive oxygen species (ROS) yang

menyebabkan kerusakan jaringan (Galli *et al.*, 2020). Selain itu, sel T sitotoksik (CD8+) dapat langsung menghancurkan sel target melalui mekanisme apoptosis.

Sitokin seperti TNF- α dan IL-2 juga berperan dalam memperkuat respon imun dengan meningkatkan proliferasi sel T dan rekrutmen sel imun (Zhang *et al.*, 2024). Jalur signaling seperti JAK-STAT dan NF- κ B berperan dalam mengatur ekspresi gen yang terlibat dalam inflamasi. Dengan demikian, mekanisme tipe IV melibatkan interaksi kompleks antara sel T, sitokin, dan makrofag.

8.5.2 Granuloma dalam Hipersensitivitas Tipe IV

Granuloma merupakan struktur khas yang terbentuk akibat respon imun kronis terhadap antigen yang sulit dieliminasi, seperti pada infeksi tuberkulosis. Granuloma terdiri dari kumpulan makrofag yang teraktivasi, sel epiteloid, dan sel raksasa multinukleat yang dikelilingi oleh limfosit T (Abbas *et al.*, 2021). Struktur ini berfungsi untuk membatasi penyebaran patogen.

Pembentukan granuloma dipicu oleh sitokin seperti IFN- γ yang mengaktivasi makrofag. Makrofag kemudian berdiferensiasi menjadi sel epiteloid dan membentuk struktur granuloma (Akdis *et al.*, 2020). Proses ini merupakan upaya tubuh untuk mengisolasi patogen yang tidak dapat dihancurkan.

Namun, granuloma juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan akibat inflamasi kronis. Pada tuberkulosis, granuloma dapat mengalami nekrosis yang menyebabkan kerusakan paru (Stone *et al.*, 2020). Dengan demikian, granuloma memiliki peran protektif sekaligus patologis.

8.5.3 Manifestasi Klinis Hipersensitivitas Tipe IV

Manifestasi klinis hipersensitivitas tipe IV meliputi berbagai kondisi seperti dermatitis kontak, tuberkulosis, dan reaksi terhadap transplantasi organ. Dermatitis kontak terjadi akibat paparan zat seperti logam atau bahan kimia yang memicu respon sel T (Galli *et al.*, 2020). Gejala meliputi kemerahan, gatal, dan pembengkakan.

Tes tuberkulin (Mantoux test) merupakan contoh klasik dari hipersensitivitas tipe IV yang digunakan untuk mendeteksi infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Reaksi positif ditandai dengan indurasi pada lokasi injeksi setelah 48–72 jam (Abbas *et al.*, 2021).

Selain itu, hipersensitivitas tipe IV juga berperan dalam penolakan transplantasi organ, di mana sel T mengenali jaringan donor sebagai antigen asing (Akdis *et al.*, 2020). Dengan demikian, tipe IV memiliki implikasi klinis yang luas.

8.5.4 Terapi Hipersensitivitas Tipe IV

Terapi hipersensitivitas tipe IV berfokus pada pengendalian respon sel T dan inflamasi. Kortikosteroid digunakan untuk mengurangi inflamasi dan aktivitas sel imun (Stone *et al.*, 2020). Selain itu, imunosupresan seperti cyclosporine digunakan untuk menghambat aktivasi sel T.

Terapi biologis yang menargetkan sitokin seperti TNF- α juga digunakan dalam pengobatan penyakit inflamasi kronis (Zhang *et al.*, 2024). Dengan demikian, terapi tipe IV terus berkembang dengan pendekatan molekuler.

8.6 Integrasi Keempat Tipe Hipersensitivitas

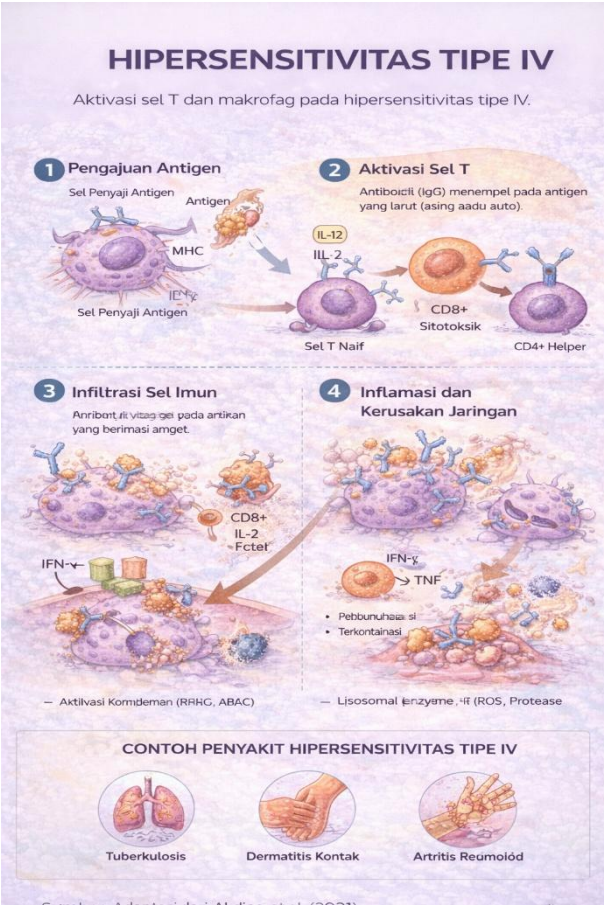
Keempat tipe hipersensitivitas memiliki mekanisme yang berbeda tetapi sering kali saling berhubungan dalam kondisi klinis. Tipe I melibatkan IgE dan alergi, tipe II melibatkan antibodi terhadap sel, tipe III melibatkan kompleks imun, dan tipe IV melibatkan sel T (Abbas *et al.*, 2021). Pemahaman tentang perbedaan ini penting dalam diagnosis dan terapi.

Dalam beberapa penyakit, lebih dari satu tipe hipersensitivitas dapat terjadi secara bersamaan. Misalnya, pada lupus eritematosus sistemik (SLE), terdapat komponen tipe II dan tipe III (Stone *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan kompleksitas respon imun dalam penyakit.

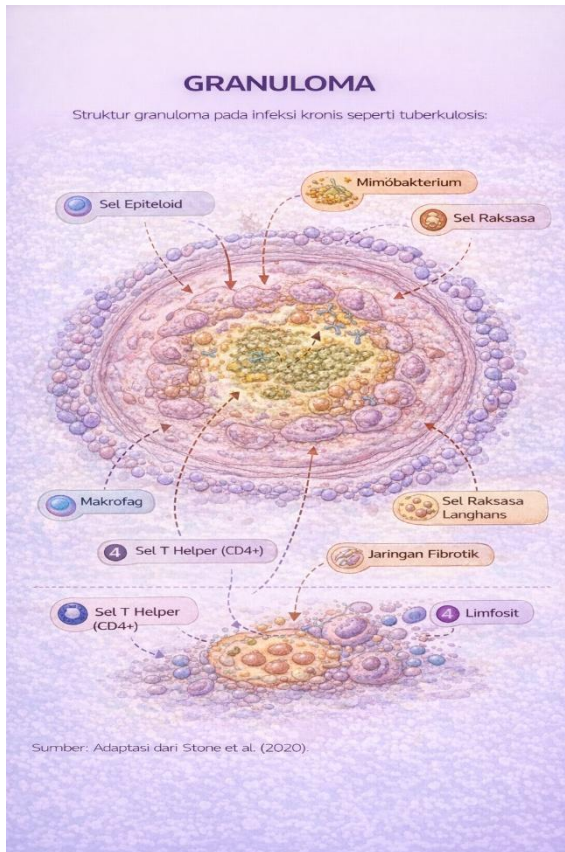
Interaksi antara sitokin dan sel imun memainkan peran penting dalam semua tipe hipersensitivitas. Sitokin mengatur aktivasi dan regulasi respon imun, sehingga menjadi target utama dalam terapi (Akdis *et al.*, 2020). Dengan demikian, integrasi semua tipe hipersensitivitas memberikan gambaran menyeluruh tentang respon imun patologis.

Reaksi hipersensitivitas merupakan respon imun yang berlebihan yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan. Keempat tipe hipersensitivitas memiliki mekanisme yang berbeda, mulai dari respon IgE hingga respon sel T (Abbas *et al.*, 2021). Pemahaman tentang mekanisme ini sangat penting dalam diagnosis dan terapi penyakit imunologis.

Perkembangan ilmu imunologi telah memungkinkan pengembangan terapi yang lebih spesifik, seperti terapi berbasis antibodi dan imunoterapi. Dengan demikian, pemahaman tentang hipersensitivitas memiliki implikasi penting dalam bidang klinis (Zhang *et al.*, 2024).

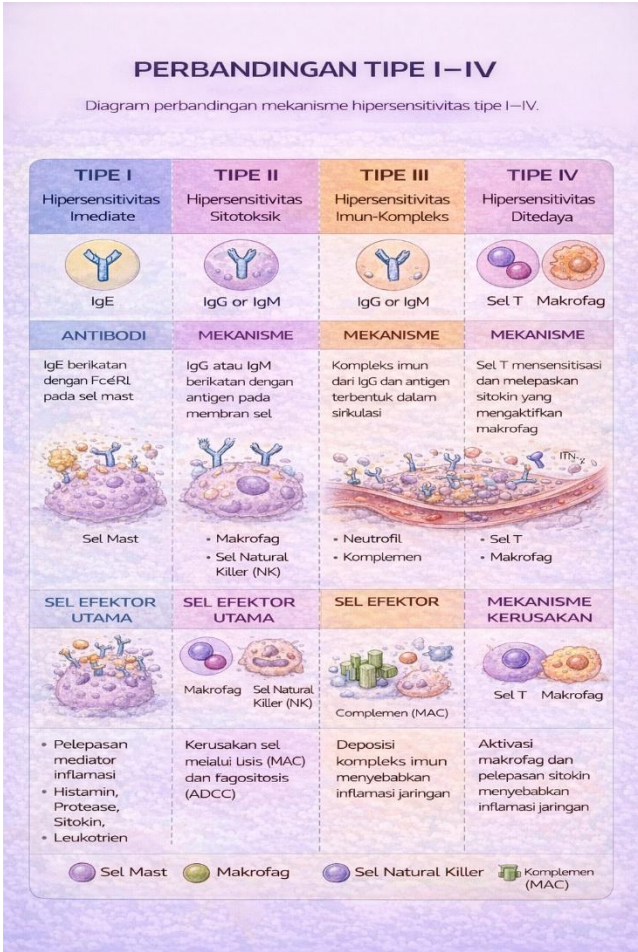


Gambar 8. 7. Aktivasi sel T dan makrofag pada hipersensitivitas tipe IV.
Sumber: Adaptasi dari Abbas *et al.* (2021).



Gambar 8. 8. Struktur granuloma pada infeksi kronis seperti tuberkulosis.

Sumber: Adaptasi dari Stone *et al.* (2020).



Gambar 8. 9. Diagram perbandingan mekanisme hipersensitivitas tipe I–IV.
Sumber: Adaptasi dari Akdis *et al.* (2020).

REVIEW QUESTIONS

- 1. Apa perbedaan utama tipe II dan tipe III?
- 2. Jelaskan mekanisme ADCC!
- 3. Apa itu kompleks imun?

4. Sebutkan contoh penyakit tipe III!
5. Bagaimana terapi tipe II?
6. Apa yang dimaksud hipersensitivitas tipe I?
7. Jelaskan peran IgE dalam alergi!
8. Apa perbedaan fase cepat dan lambat?
9. Apa itu anafilaksis?
10. Bagaimana terapi alergi?
11. Apa perbedaan tipe IV dengan tipe lainnya?
12. Apa fungsi IFN- γ dalam tipe IV?
13. Apa itu granuloma?
14. Sebutkan contoh penyakit tipe IV!
15. Mengapa tipe IV disebut delayed?

JAWABAN

1. Tipe II menyerang sel, tipe III kompleks imun.
2. Antibodi membantu sel NK menghancurkan target.
3. Ikatan antigen-antibodi dalam sirkulasi.
4. SLE, rheumatoid arthritis.
5. Imunosupresan dan plasmapheresis.
6. Reaksi alergi cepat dimediasi IgE.
7. Mengikat alergen dan aktivasi sel mast.
8. Cepat: histamin, lambat: inflamasi.
9. Reaksi alergi berat sistemik.
10. Antihistamin dan imunoterapi.
11. Dimediasi sel T, bukan antibodi.
12. Mengaktivasi makrofag.
13. Struktur inflamasi kronis.
14. TB, dermatitis kontak.
15. Karena muncul 24–72 jam.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2021). *Cellular and molecular immunology* (10th ed.). Elsevier.
- Akdis, C. A., *et al.* (2020). Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 20(11), 693–706. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0315-4>
- Galli, S. J., Gaudenzio, N., & Tsai, M. (2020). Mast cells in inflammation and disease. *Nature Reviews Immunology*, 20(9), 541–554. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
- Stone, S. F., Phillips, E. J., & Wiese, M. D. (2020). Immediate and delayed hypersensitivity reactions. *The Lancet*, 395(10240), 209–222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32952-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32952-7)
- Zhang, Y., Li, S., Chen, H., & Wang, X. (2024). mRNA vaccines contribute to innate and adaptive immunity. *Biomaterials*, 310, 122628. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122628>

BAB 9

DEFISIENSI IMUN

9.1 Konsep Dasar Defisiensi Imun

Defisiensi imun merupakan kondisi di mana sistem imun tidak mampu berfungsi secara optimal dalam melindungi tubuh terhadap infeksi dan penyakit lainnya. Kondisi ini dapat disebabkan oleh gangguan pada komponen sistem imun, baik bawaan maupun adaptif, yang mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi (Notarangelo *et al.*, 2020). Defisiensi imun dapat bersifat primer (genetik) atau sekunder (didapat), dan memiliki implikasi klinis yang luas.

Secara molekuler, defisiensi imun melibatkan gangguan pada berbagai jalur signaling, produksi sitokin, fungsi sel imun, serta interaksi antar komponen sistem imun. Gangguan ini dapat terjadi pada tahap perkembangan sel imun di sumsum tulang atau pada tahap aktivasi dan fungsi efektor (Tangye *et al.*, 2020). Oleh karena itu, defisiensi imun merupakan kondisi yang kompleks dan heterogen.

Pasien dengan defisiensi imun biasanya mengalami infeksi berulang, infeksi berat, atau infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme oportunistik. Selain itu, defisiensi imun juga dapat menyebabkan gangguan autoimun dan peningkatan risiko kanker (Bousfiha *et al.*, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa sistem imun tidak hanya berperan dalam melawan infeksi tetapi juga dalam menjaga keseimbangan tubuh.

9.2 Klasifikasi Defisiensi Imun

Defisiensi imun diklasifikasikan menjadi dua kategori utama yaitu defisiensi imun primer dan defisiensi imun sekunder. Defisiensi imun primer disebabkan oleh mutasi genetik yang mempengaruhi perkembangan atau fungsi sistem imun (Notarangelo *et al.*, 2020). Kondisi ini biasanya muncul pada usia dini dan bersifat kronis.

Defisiensi imun sekunder disebabkan oleh faktor eksternal seperti infeksi, malnutrisi, atau terapi medis. Contoh paling umum adalah infeksi HIV yang menyebabkan penurunan jumlah limfosit T CD4+ (Tangye *et al.*, 2020). Selain itu, penggunaan obat immunosupresan juga dapat menyebabkan defisiensi imun.

Selain pembagian tersebut, defisiensi imun juga dapat diklasifikasikan berdasarkan komponen sistem imun yang terlibat, seperti defisiensi sel B, sel T, fagosit, dan sistem komplemen (Bousfiha *et al.*, 2020). Klasifikasi ini penting dalam menentukan diagnosis dan terapi yang tepat.

9.3 Defisiensi Imun Primer (Primary Immunodeficiency)

Defisiensi imun primer merupakan kelompok penyakit genetik yang disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengatur sistem imun. Penyakit ini mencakup lebih dari 400 jenis gangguan yang mempengaruhi berbagai komponen sistem imun (Tangye *et al.*, 2020). Defisiensi imun primer sering kali diturunkan secara hereditas dan memiliki manifestasi klinis yang bervariasi.

Gangguan ini dapat mempengaruhi perkembangan sel imun, produksi antibodi, atau fungsi sel imun. Sebagai contoh, mutasi pada gen yang mengkode reseptor sitokin dapat mengganggu signaling yang diperlukan untuk perkembangan limfosit (Notarangelo *et al.*, 2020). Selain itu, mutasi pada gen yang terlibat dalam rekombinasi gen antigen dapat menyebabkan gangguan dalam pembentukan reseptor antigen.

9.4 Defisiensi Sel B (Humoral Immunodeficiency)

Defisiensi sel B merupakan jenis defisiensi imun primer yang ditandai dengan gangguan dalam produksi antibodi. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri ekstraseluler (Bousfiha *et al.*, 2020). Salah satu contoh utama adalah X-linked agammaglobulinemia (XLA) yang disebabkan oleh mutasi pada gen Bruton's tyrosine kinase (BTK).

Mutasi pada gen BTK mengganggu perkembangan limfosit B sehingga menyebabkan penurunan atau ketiadaan antibodi dalam sirkulasi. Pasien dengan kondisi ini rentan terhadap infeksi bakteri seperti *Streptococcus* dan *Haemophilus* (Tangye *et al.*, 2020). Selain itu, pasien juga dapat mengalami infeksi kronis.

Common variable immunodeficiency (CVID) merupakan bentuk lain dari defisiensi sel B yang ditandai dengan penurunan kadar imunoglobulin dan gangguan diferensiasi sel B (Notarangelo *et al.*, 2020). Kondisi ini memiliki manifestasi klinis yang bervariasi dan dapat disertai dengan gangguan autoimun.

9.5 Defisiensi Sel T (Cellular Immunodeficiency)

Defisiensi sel T merupakan gangguan pada sistem imun seluler yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi virus, jamur, dan bakteri intraseluler. Salah satu contoh utama adalah severe combined immunodeficiency (SCID) yang ditandai dengan gangguan pada limfosit T dan B (Tangye *et al.*, 2020). SCID merupakan kondisi yang sangat serius dan memerlukan penanganan segera.

Mutasi pada gen yang mengkode reseptor sitokin seperti IL-2 receptor gamma chain dapat menyebabkan gangguan perkembangan limfosit T (Notarangelo *et al.*, 2020). Selain itu, gangguan pada enzim adenosine deaminase (ADA) juga dapat menyebabkan SCID melalui akumulasi metabolit toksik.

Pasien dengan defisiensi sel T sering mengalami infeksi oportunistik seperti *Pneumocystis jirovecii* dan *Candida* (Bousfiha *et al.*, 2020). Selain itu, pasien juga dapat mengalami gangguan pertumbuhan dan perkembangan.

9.6 Defisiensi Fagosit

Defisiensi fagosit merupakan gangguan pada sel imun bawaan seperti neutrofil dan makrofag yang berperan dalam fagositosis. Salah satu contoh utama adalah chronic granulomatous disease (CGD) yang disebabkan oleh mutasi pada gen NADPH oxidase (Tangye *et al.*, 2020). Mutasi ini menyebabkan gangguan dalam produksi reactive oxygen species (ROS) yang diperlukan untuk membunuh patogen.

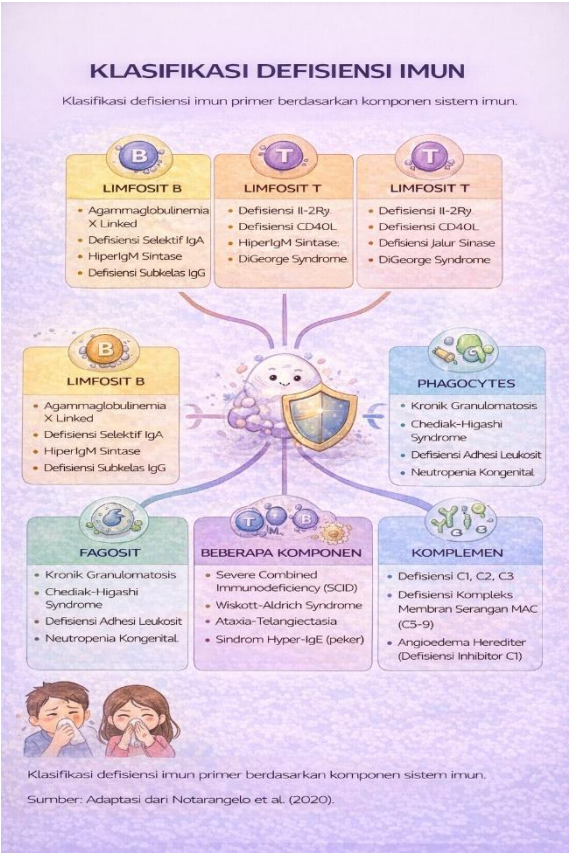
Pasien dengan CGD rentan terhadap infeksi bakteri dan jamur tertentu serta pembentukan granuloma (Notarangelo *et al.*,

2020). Selain itu, gangguan pada fungsi neutrofil juga dapat menyebabkan infeksi berulang.

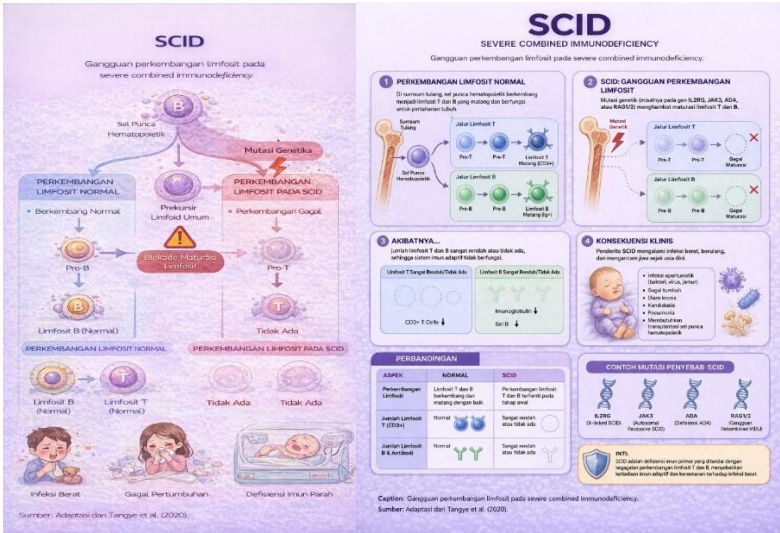
9.7 Defisiensi Sistem Komplemen

Defisiensi sistem komplemen merupakan gangguan pada protein komplemen yang berperan dalam pertahanan humoral. Defisiensi ini dapat menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri dan penyakit autoimun (Bousfiha *et al.*, 2020). Defisiensi komponen awal komplemen seperti C1q dikaitkan dengan lupus eritematosus sistemik.

Selain itu, defisiensi komponen terminal komplemen seperti C5–C9 menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi *Neisseria* (Tangye *et al.*, 2020). Dengan demikian, sistem komplemen memiliki peran penting dalam sistem imun.



Gambar 9. 1. Klasifikasi defisiensi imun primer berdasarkan komponen sistem imun.
Sumber: Adaptasi dari Notarangelo *et al.* (2020).



Gambar 9. 2. Gangguan perkembangan limfosit pada severe combined immunodeficiency.
Sumber: Adaptasi dari Tangye *et al.* (2020).

Sumber: Adaptasi dari Bousfiha *et al.* (2020).

156

dengan infeksi berulang, infeksi berat atau tidak lazim, kegagalan tumbuh, autoimunitas, inflamasi kronis, atau riwayat keluarga serupa. Pada inborn errors of immunity, standar perawatan saat ini menempatkan pengujian genetik sebagai komponen sentral dalam menegakkan diagnosis molekuler, terutama bila disertai fenotipe klinis dan imunologis yang kuat. Pemilihan metode uji, mulai dari panel gen terarah hingga whole exome atau whole genome sequencing, dipengaruhi oleh karakteristik klinis pasien serta dugaan kategori kelainan imun yang mendasarinya. Semakin tepat pemilihan metode diagnostik, semakin besar peluang memperoleh diagnosis molekuler yang dapat langsung memandu tata laksana pasien.

Pemeriksaan laboratorium awal biasanya mencakup hitung darah lengkap, diferensial leukosit, kadar imunoglobulin serum, serta evaluasi respons antibodi terhadap vaksin. Pemeriksaan ini dapat membantu mengidentifikasi defisiensi humoral, gangguan sel T, kelainan fagosit, atau defek komplemen secara awal. Pada kasus yang lebih kompleks, analisis fenotipe limfosit dengan flow cytometry, uji proliferasi limfosit, evaluasi fungsi neutrofil, dan pemeriksaan kadar sitokin dapat dibutuhkan untuk memperjelas defek fungsional. Pendekatan bertahap ini penting karena banyak immunodeficiency tidak memiliki manifestasi yang sepenuhnya khas, sehingga korelasi antara data klinis dan laboratorium menjadi kunci. Dalam praktik modern, diagnosis imunodefisiensi semakin bergerak ke arah integrasi antara fenotipe klinis, biomarker imunologis, dan data genomik.

Pada severe combined immunodeficiency (SCID), diagnosis dini memiliki implikasi prognostik yang sangat besar. Newborn screening berbasis T-cell receptor excision circles (TRECs) telah menjadi alat penting untuk mendeteksi bayi dengan limfopenia sel T sebelum muncul infeksi berat. Evaluasi lanjutan pada bayi dengan skrining abnormal

meliputi hitung limfosit, fenotipe sel T, B, dan NK, serta pemeriksaan molekuler untuk menentukan gen penyebab. Diagnosis SCID yang cepat memungkinkan intervensi definitif seperti transplantasi sel punca hematopoietik atau terapi gen dilakukan sebelum kerusakan akibat infeksi oportunistik menjadi berat. Karena itu, diagnosis dini bukan hanya alat klasifikasi penyakit, tetapi juga faktor yang sangat menentukan keberhasilan terapi dan kelangsungan hidup.

Kemajuan dalam genomik telah mengubah lanskap diagnosis inborn errors of immunity secara mendasar. Panel next-generation sequencing kini banyak digunakan untuk kasus dengan dugaan klinis yang cukup terarah, sedangkan exome atau genome sequencing lebih berguna pada kasus kompleks atau fenotipe yang tidak biasa. Pendekatan transcriptome sequencing juga mulai digunakan untuk membantu menafsirkan varian yang tidak jelas signifikansinya dan untuk mengidentifikasi gangguan regulasi gen yang tidak tampak pada analisis DNA standar. Namun, data genetika harus tetap ditafsirkan bersama konteks klinis, karena tidak semua varian patogenik bersifat penetran penuh dan tidak semua fenotipe dapat dijelaskan oleh satu gen tunggal. Dengan demikian, diagnosis modern imunodefisiensi semakin bersifat multidimensi dan berbasis precision medicine.

9.14 Prinsip Umum Terapi Defisiensi Imun

Terapi defisiensi imun bertujuan untuk mengurangi risiko infeksi, mengendalikan komplikasi inflamasi atau autoimun, memperbaiki fungsi imun bila memungkinkan, dan pada beberapa kasus memberikan terapi kuratif. Tata laksana dasar sering mencakup pencegahan infeksi dengan vaksin yang sesuai, profilaksis antimikroba, pengobatan cepat terhadap infeksi akut, dan penghindaran paparan patogen tertentu. Pada defisiensi antibodi, terapi pengganti imunoglobulin tetap menjadi salah satu pilar utama karena

mampu menurunkan frekuensi dan beratnya infeksi. Selain itu, pendekatan suportif seperti nutrisi yang adekuat, pemantauan paru kronis, serta rehabilitasi organ yang terlibat juga sangat penting. Strategi terapi harus dipersonalisasi berdasarkan jenis defek imun, beratnya penyakit, usia pasien, dan adanya komplikasi non-infeksi seperti autoimunitas atau keganasan.

Pada banyak kasus inborn errors of immunity, terapi definitif dapat berupa transplantasi sel punca hematopoietik. Pendekatan ini sangat relevan pada SCID, kombinasi imunodefisiensi berat, dan beberapa kelainan fagosit tertentu. Keberhasilan transplantasi sangat dipengaruhi oleh waktu intervensi, kondisi klinis pasien saat transplantasi, dan kesesuaian donor. Pada pasien yang didiagnosis dini, terutama sebelum terjadi infeksi oportunistik berat, luaran transplantasi umumnya jauh lebih baik. Meskipun begitu, transplantasi tetap memiliki risiko seperti graft-versus-host disease, kegagalan engraftment, dan komplikasi jangka panjang sehingga seleksi pasien harus dilakukan secara hati-hati.

Terapi modern juga semakin menekankan pengobatan berbasis mekanisme penyakit. Pada sebagian immunodeficiency dengan komponen disregulasi imun yang menonjol, pengobatan tidak cukup hanya dengan mengganti fungsi imun yang hilang, tetapi juga perlu menekan jalur inflamasi yang patologis. Karena itu, agen biologis yang menargetkan sitokin atau molekul sinyal tertentu mulai banyak dipakai pada subset pasien terpilih. Pendekatan ini sejalan dengan pergeseran paradigma dari terapi suportif umum menuju terapi presisi berbasis genotipe dan fenotipe molekuler. Dalam konteks ini, diagnosis molekuler yang akurat menjadi fondasi utama pemilihan terapi yang tepat.

9.15 Terapi Immunoglobulin dan Tata Laksana Suportif

Pada pasien dengan primary antibody deficiencies, terapi pengganti imunoglobulin merupakan intervensi yang paling mapan dan paling banyak digunakan. Pemberian imunoglobulin intravena atau subkutan bertujuan menggantikan antibodi yang tidak dapat diproduksi secara memadai oleh pasien, sehingga menurunkan kejadian infeksi bakteri berat dan kerusakan organ jangka panjang, terutama pada paru. Walau terapi ini sangat efektif untuk mencegah infeksi, ia tidak selalu sepenuhnya mengatasi komplikasi non-infeksi seperti autoimunitas, enteropati, atau penyakit granulomatosa yang dapat menyertai beberapa defisiensi antibodi. Karena itu, pasien tetap memerlukan pemantauan jangka panjang dan penyesuaian terapi tambahan sesuai manifestasi klinisnya. Terapi imunoglobulin juga perlu disesuaikan dosis dan intervalnya berdasarkan berat badan, frekuensi infeksi, serta kadar trough IgG.

Tata laksana suportif lain mencakup antibiotik profilaksis, antifungal pada kondisi tertentu, dan pencegahan infeksi oportunistik. Pada pasien dengan defisiensi sel T atau kombinasi, pencegahan *Pneumocystis jirovecii* sering menjadi bagian penting tata laksana. Rehabilitasi organ, terutama pada pasien dengan bronkiektasis akibat infeksi berulang, juga sangat berpengaruh terhadap kualitas hidup jangka panjang. Selain itu, vaksinasi anggota keluarga dan strategi herd protection dapat membantu mengurangi paparan patogen pada pasien imunodefisiensi berat. Pendekatan suportif yang komprehensif ini tetap relevan bahkan di era terapi gen dan imunoterapi modern, karena banyak pasien masih membutuhkan perlindungan jangka panjang terhadap infeksi.

9.16 Terapi Gen dan Gene Editing

Terapi gen telah berkembang dari konsep eksperimental menjadi pilihan terapeutik nyata untuk beberapa imunodefisiensi primer tertentu. Prinsip dasarnya adalah memperbaiki atau mengganti gen yang rusak pada sel punca hematopoietik pasien sehingga sistem imun yang baru terbentuk memiliki fungsi yang lebih normal. Bidang ini mengalami kemajuan besar berkat penyempurnaan vektor lentivirus, peningkatan keamanan integrasi gen, dan kontrol manufaktur yang lebih baik. Secara klinis, terapi gen telah menunjukkan keberhasilan pada beberapa kondisi seperti ADA-SCID, X-linked SCID, dan Wiskott–Aldrich syndrome, meskipun setiap penyakit memiliki tantangan biologis dan teknis tersendiri. Keberhasilan tersebut menjadikan terapi gen sebagai salah satu tonggak paling penting dalam pengobatan inborn errors of immunity.

Meskipun demikian, terapi gen tetap menghadapi sejumlah tantangan. Risiko insertional mutagenesis pada pendekatan generasi awal menjadi pelajaran besar dalam pengembangan bidang ini, dan telah mendorong penggunaan vektor yang lebih aman. Selain itu, keberhasilan terapi dipengaruhi oleh kualitas sel punca pasien, kondisi sumsum tulang, kebutuhan conditioning regimen, serta kapasitas ekspresi gen yang stabil dalam jangka panjang. Tantangan lain adalah biaya, akses, dan kebutuhan fasilitas yang sangat khusus. Karena itu, walaupun terapi gen sangat menjanjikan, implementasinya masih terkonsentrasi pada pusat-pusat rujukan dengan infrastruktur tinggi.

Perkembangan berikutnya adalah gene editing, termasuk base editing dan CRISPR-derived approaches, yang berupaya memperbaiki mutasi secara lebih presisi dibandingkan sekadar menambahkan salinan gen normal. Pada SCID tertentu, pendekatan base editing telah menunjukkan proof-

of-concept yang kuat dalam memperbaiki blokade perkembangan sel T pada model pra-klinis. Pendekatan ini menjanjikan karena berpotensi mempertahankan regulasi gen endogen yang lebih fisiologis dan mengurangi risiko integrasi acak. Namun, isu seperti efisiensi editing, off-target effects, kestabilan jangka panjang, dan keamanan klinis masih harus dievaluasi secara ketat sebelum adopsi luas. Meski masih berkembang, gene editing dipandang sebagai masa depan terapi kuratif yang sangat penting bagi imunodefisiensi monogenik.

9.17 Imunoterapi dan Pendekatan Presisi

Dalam beberapa tahun terakhir, terapi untuk immunodeficiency tidak lagi hanya berorientasi pada penggantian fungsi yang hilang, tetapi juga pada modulasi jalur imun yang terganggu. Pada pasien dengan inborn errors of immunity yang disertai immune dysregulation, terapi berbasis target molekuler menjadi semakin penting. Contohnya, inhibitor sitokin atau inhibitor jalur sinyal tertentu dapat digunakan ketika kelainan utamanya adalah aktivasi inflamasi berlebihan, bukan semata-mata kelemahan pertahanan terhadap infeksi. Pendekatan semacam ini menandai transisi dari terapi satu-ukuran-untuk-semua menuju precision immunology. Penatalaksanaan modern semakin bergantung pada identifikasi lesi molekuler yang tepat agar terapi dapat diarahkan langsung pada mekanisme penyakit.

Imunoterapi juga relevan pada hubungan antara imunodefisiensi dan kanker. Pada pasien dengan gangguan immune surveillance, risiko keganasan meningkat, terutama neoplasia limfoid pada kelompok tertentu. Karena itu, evaluasi jangka panjang tidak hanya berfokus pada infeksi, tetapi juga pada deteksi dini transformasi neoplastik. Pengetahuan tentang predisposisi keganasan dalam inborn

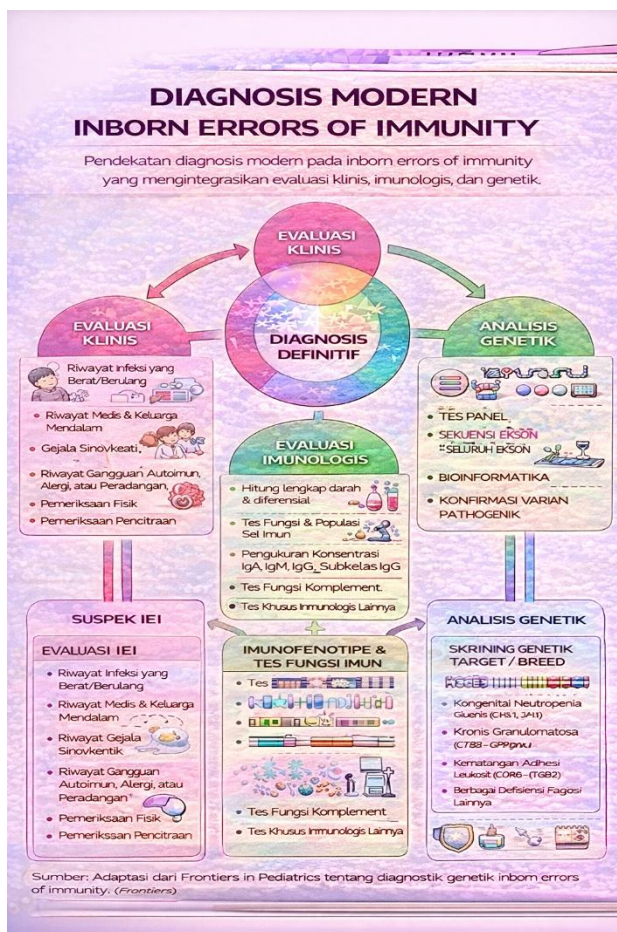
errors of immunity ikut membentuk strategi pemantauan dan intervensi. Ini menegaskan bahwa imunodefisiensi adalah spektrum gangguan yang mencakup kerentanan infeksi, dysregulation, dan predisposisi kanker sekaligus.

9.18 Masa Depan Terapi Imunodefisiensi

Masa depan terapi imunodefisiensi bergerak ke arah diagnosis yang lebih cepat, terapi yang lebih presisi, dan strategi kuratif yang lebih aman. Integrasi genomik, transkriptomik, dan analisis fungsional akan semakin mempercepat identifikasi penyebab molekuler penyakit. Hal ini sangat penting karena diagnosis yang cepat membuka peluang intervensi dini sebelum timbul kerusakan organ permanen atau infeksi berat. Dalam konteks SCID dan beberapa defisiensi berat lainnya, pergeseran ke diagnosis neonatal dan terapi dini sudah mulai mengubah prognosis secara bermakna. Dengan semakin luasnya teknologi sekuensing, kemungkinan besar lebih banyak pasien akan mendapatkan diagnosis yang sebelumnya tidak terjangkau.

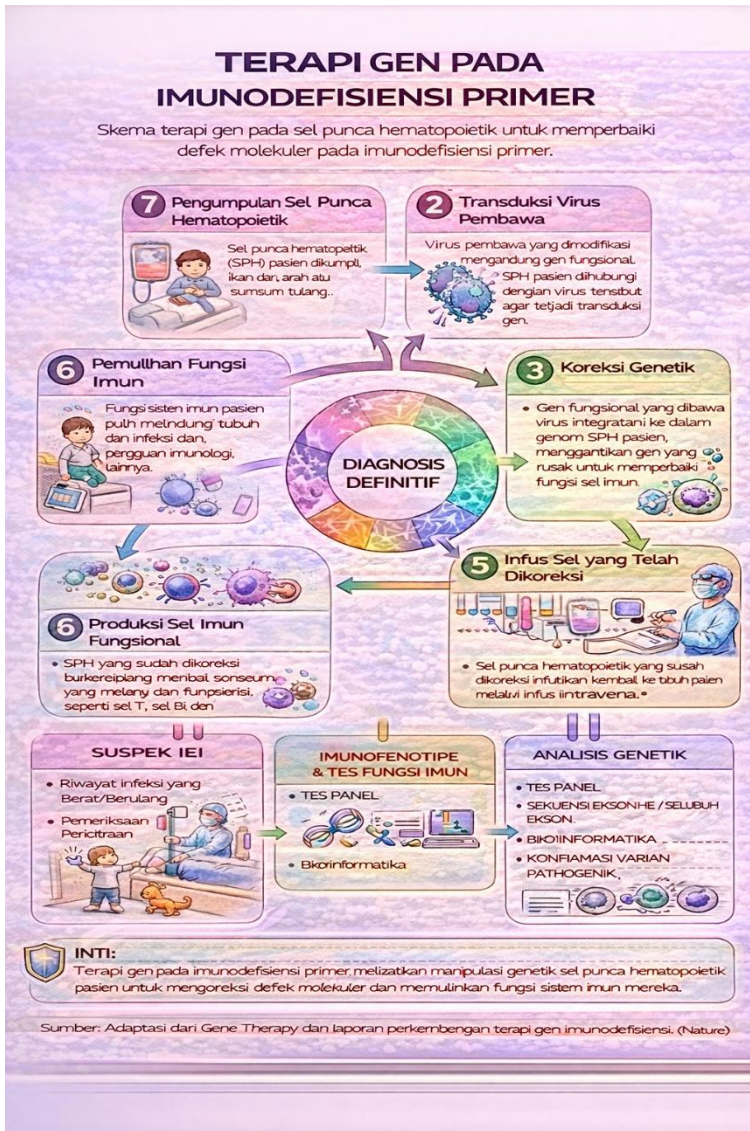
Di sisi terapi, perkembangan gene therapy dan gene editing diperkirakan akan menjadi salah satu poros utama masa depan pengobatan. Bila tantangan keamanan, biaya, dan akses dapat diatasi, pendekatan ini berpotensi menggantikan sebagian indikasi transplantasi konvensional pada penyakit tertentu. Selain itu, kombinasi antara terapi gen, imunomodulasi, dan terapi suportif yang terpersonalisasi mungkin akan menjadi model tata laksana masa depan. Penelitian juga bergerak ke arah pemanfaatan data multi-omics dan kecerdasan buatan untuk memprediksi luaran terapi dan memilih intervensi paling tepat bagi tiap pasien. Dengan demikian, masa depan terapi imunodefisiensi sangat erat dengan precision medicine dan translational immunology.

Defisiensi imun merupakan spektrum gangguan yang luas, mulai dari kelainan genetik berat yang muncul sejak awal kehidupan hingga gangguan didapat akibat infeksi, keganasan, malnutrisi, atau terapi medis. Pemahaman modern menunjukkan bahwa penyakit ini tidak hanya berkaitan dengan infeksi berulang, tetapi juga dengan autoimunitas, inflamasi kronis, dan predisposisi kanker. Diagnosis saat ini semakin bertumpu pada integrasi data klinis, imunologis, dan molekuler, sementara terapi bergerak dari pendekatan suportif menuju intervensi presisi dan kuratif. Terapi imunoglobulin, transplantasi sel punca hematopoietik, terapi gen, dan gene editing masing-masing memiliki tempat penting dalam spektrum tata laksana. Dengan kemajuan yang cepat di bidang genomik dan imunologi translasi, pengelolaan imunodefisiensi diperkirakan akan menjadi semakin individual, efektif, dan berorientasi jangka panjang.



Gambar 9. 4. Pendekatan diagnosis modern pada inborn errors of immunity yang mengintegrasikan evaluasi klinis, imunologis, dan genetik.

Sumber: Adaptasi dari Frontiers in Pediatrics tentang diagnostik genetik inborn errors of immunity.

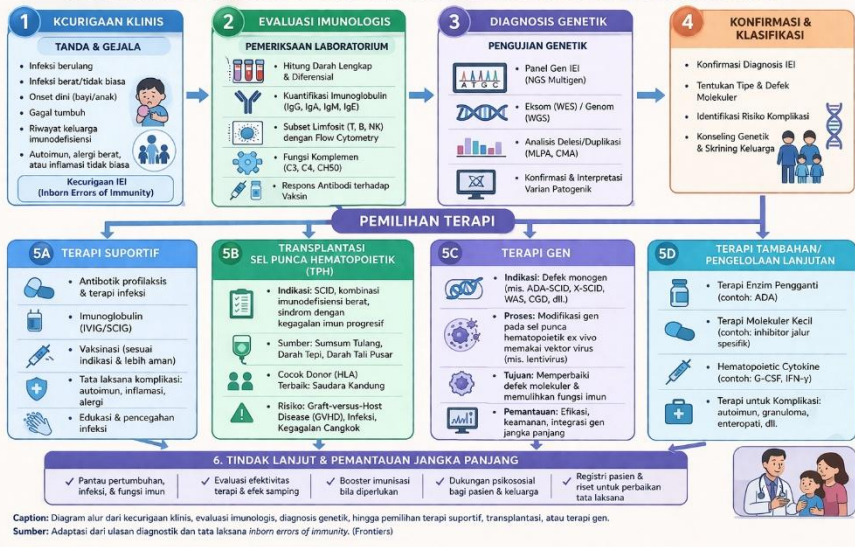


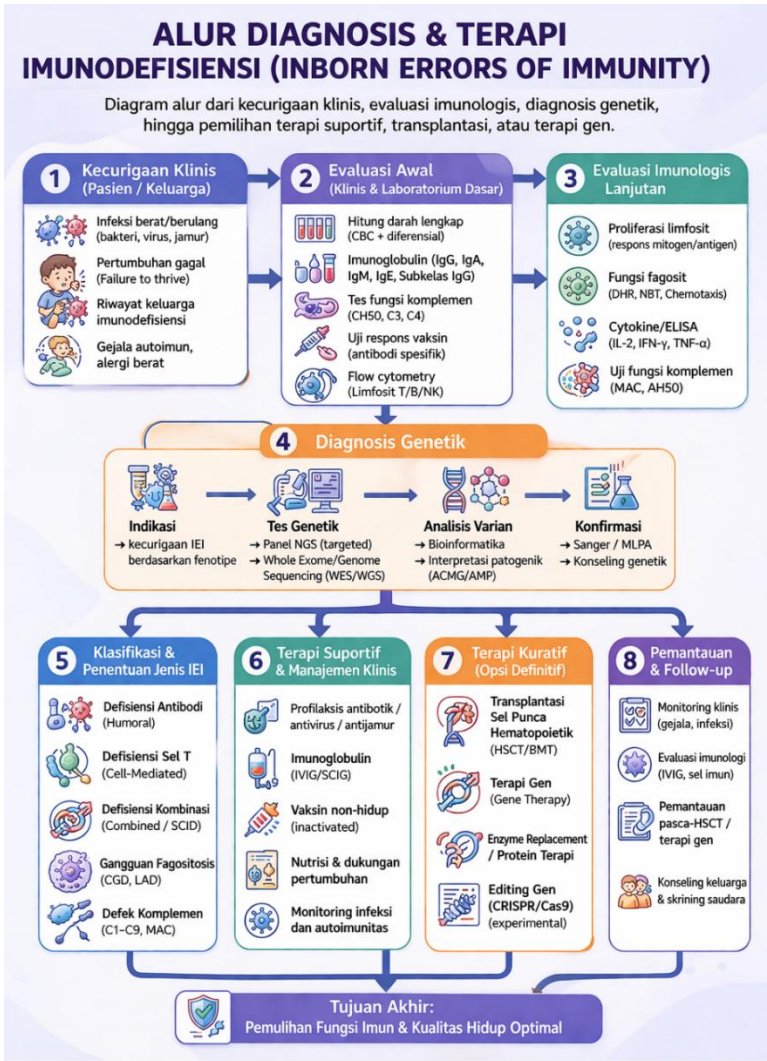
Gambar 9. 5. Skema terapi gen pada sel punca hematopoietik untuk memperbaiki defek molekuler pada imunodefisiensi primer.

Sumber: Adaptasi dari *Gene Therapy* dan laporan perkembangan terapi gen imunodefisiensi.

ALUR DIAGNOSIS DAN TERAPI IMUNODEFISIENSI

Dari Kecurigaan Klinis, Evaluasi Immunologis, Diagnosis Genetik, hingga Pemilihan Terapi Suportif, Transplantasi, atau Terapi Gen





Caption: Diagram alur dari kecurigaan klinis, evaluasi imunologis, diagnosis genetik, hingga pemilihan terapi suportif, transplantasi, atau terapi gen.

Sumber: Adaptasi dari ulasan diagnostik dan tata laksana inborn errors of immunity. (Frontiers)

Gambar 9. 6. Diagram alur dari kecurigaan klinis, evaluasi imunologis, diagnosis genetik, hingga pemilihan terapi suportif, transplantasi, atau terapi gen.

Sumber: Adaptasi dari ulasan diagnostik dan tata laksana inborn errors of immunity.

REVIEW QUESTIONS

1. Apa yang dimaksud defisiensi imun primer?
2. Jelaskan perbedaan defisiensi sel B dan T!
3. Apa itu SCID?
4. Apa fungsi sistem komplemen?
5. Apa itu CGD?
6. Apa perbedaan utama defisiensi imun primer dan sekunder?
7. Mengapa diagnosis molekuler penting pada inborn errors of immunity?
8. Bagaimana HIV menyebabkan imunodefisiensi?
9. Apa keunggulan dan tantangan terapi gen pada imunodefisiensi?
10. Mengapa precision medicine penting dalam tata laksana imunodefisiensi?

JAWABAN

1. Gangguan imun akibat genetik.
2. B: antibodi, T: seluler.
3. Defisiensi imun berat gabungan.
4. Pertahanan humoral.
5. Gangguan fagosit ROS.
6. Defisiensi imun primer disebabkan kelainan genetik bawaan, sedangkan defisiensi imun sekunder timbul akibat faktor eksternal seperti infeksi, malnutrisi, atau terapi medis.
7. Karena diagnosis molekuler membantu menegaskan etiologi pasti, memprediksi perjalanan penyakit, dan memilih terapi yang paling tepat.

8. HIV menginfeksi dan menurunkan jumlah limfosit T CD4+, sehingga koordinasi respon imun terganggu.
9. Keunggulannya adalah potensi terapi kuratif; tantangannya meliputi keamanan, biaya, akses, dan efektivitas jangka panjang.
10. Karena imunodefisiensi sangat heterogen, sehingga terapi terbaik harus disesuaikan dengan genotipe, fenotipe, dan mekanisme penyakit masing-masing pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Bousfiha, A., Jeddane, L., Picard, C., Ailal, F., Bobby Gaspar, H., Al-Herz, W., Chatila, T., Crow, Y. J., Cunningham-Rundles, C., Etzioni, A., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Ochs, H. D., Oksenhendler, E., Puck, J., Tang, M. L. K., Tangye, S. G., ... Casanova, J.-L. (2020). Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS phenotypical classification. *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 66–81. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00758-x>
- Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., & Buchbinder, S. (2021). HIV infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00278-9>
- Kohn, D. B., Chen, Y. Y., & Spencer, M. J. (2023). Successes and challenges in clinical gene therapy. *Gene Therapy*, 30, 738–746. <https://doi.org/10.1038/s41434-023-00390-5>
- Notarangelo, L. D., Bacchetta, R., Casanova, J.-L., & Su, H. C. (2020). Human inborn errors of immunity: An expanding universe. *Science Immunology*, 5(49), eabb1662.
- Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2020). Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331(6024), 1565–1570.
- Tangye, S. G., Al-Herz, W., Bousfiha, A., Cunningham-Rundles, C., Franco, J. L., Holland, S. M., Klein, C., Morio, T., Oksenhendler, E., Picard, C., Rosenzweig, S. D., Seligman, S. J., Somech, R., Sullivan, K. E., Torgerson, T. R., & Casanova, J.-L. (2020). The ever-increasing array

of novel inborn errors of immunity: An interim update by the IUIS Committee. *Journal of Clinical Immunology*, 41(3), 666–679.

Tortorella, G., & Aiuti, A. (2024). Base editing: A novel cure for severe combined immunodeficiency? *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8, 15. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01586-2>

Veri, M.-C., Zhernakova, D. V., & van de Vosse, E. (2024). Current genetic diagnostics in inborn errors of immunity. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1279112. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1279112>

Zelazowska-Rutkowska, B., Kowalczyk, D., & Bernatowska, E. (2025). A survey of diagnosis and therapy of inborn errors of immunity. *Frontiers in Immunology*, 16, 1597635. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1597635>

BAB 10

AUTOIMUNITAS

10.1 Konsep Dasar Autoimunitas

Autoimunitas merupakan keadaan ketika sistem imun mengenali komponen tubuh sendiri sebagai target respon imun, sehingga memicu inflamasi kronis dan kerusakan jaringan. Dalam keadaan fisiologis, sistem imun seharusnya mampu membedakan secara presisi antara self dan non-self melalui mekanisme toleransi imun yang terbentuk selama perkembangan sel imun dan dipertahankan sepanjang hidup. Ketika mekanisme ini gagal, limfosit autoreaktif dapat bertahan, teraktivasi, dan menyerang jaringan tubuh sendiri. Autoimunitas tidak selalu langsung menimbulkan penyakit, karena keberadaan autoreaktivitas tingkat rendah dapat ditemukan pula pada individu sehat; penyakit autoimun muncul ketika autoreaktivitas tersebut menjadi persisten, patologis, dan disertai kerusakan organ. Dengan demikian, autoimunitas merupakan hasil interaksi kompleks antara predisposisi genetik, faktor lingkungan, regulasi imun, dan konteks jaringan target.

Secara imunologis, autoimunitas melibatkan baik komponen imun bawaan maupun adaptif. Sistem imun bawaan berperan dalam menyediakan sinyal bahaya dan lingkungan inflamasi yang memungkinkan aktivasi limfosit autoreaktif, sedangkan sistem imun adaptif — terutama limfosit T dan B — berperan sebagai efektor utama dalam mempertahankan respon terhadap antigen diri. Limfosit T autoreaktif dapat menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung atau

melalui aktivasi makrofag dan sel inflamasi lain, sedangkan limfosit B menghasilkan autoantibodi yang dapat menjadi mediator patogenik, penanda diagnostik, atau keduanya. Selain itu, sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF- α , IFN- γ , dan IL-17 sering memperkuat lingkaran inflamasi pada berbagai penyakit autoimun. Oleh karena itu, autoimunitas tidak dapat dipahami hanya sebagai kegagalan satu komponen, melainkan sebagai keruntuhan jaringan regulasi imun yang biasanya menjaga toleransi.

Autoimunitas juga merupakan spektrum, bukan kategori tunggal yang seragam. Beberapa penyakit bersifat organ-spesifik, seperti diabetes melitus tipe 1 atau tiroiditis autoimun, sementara yang lain bersifat sistemik, seperti lupus eritematosus sistemik dan sindrom Sjögren. Pada penyakit organ-spesifik, antigen target dan kerusakan terutama terlokalisasi pada satu organ atau jaringan tertentu. Sebaliknya, pada penyakit sistemik, autoantigen, kompleks imun, dan jalur inflamasi dapat memengaruhi banyak organ sekaligus. Perbedaan ini penting secara biologis dan klinis karena menentukan biomarker, gejala, komplikasi, dan pilihan terapi. Dengan demikian, pengelompokan autoimunitas ke dalam bentuk organ-spesifik dan sistemik membantu memahami heterogenitas penyakit autoimun.

10.2 Toleransi Imun sebagai Dasar Pencegahan Autoimunitas

Toleransi imun adalah keadaan tidak responsif terhadap antigen tertentu, terutama antigen diri, yang seharusnya tidak menimbulkan respon imun patologis. Toleransi ini dibentuk melalui dua mekanisme utama, yaitu toleransi sentral dan toleransi perifer. Toleransi sentral terjadi selama perkembangan limfosit di organ limfoid primer, yaitu timus untuk sel T dan sumsum tulang untuk sel B. Dalam proses ini, klon limfosit yang memiliki afinitas tinggi terhadap antigen

diri dieliminasi atau dimodifikasi agar tidak menimbulkan kerusakan. Toleransi perifer kemudian berfungsi sebagai lapisan pengaman tambahan untuk mengendalikan limfosit autoreaktif yang lolos dari seleksi sentral. Dengan demikian, stabilitas sistem imun sangat bergantung pada keberhasilan kedua tingkat toleransi ini.

Pada toleransi sentral sel T, timus memainkan peran mendasar dalam memaparkan limfosit T imatur pada berbagai antigen diri. Sel epitel timus medular dan sel dendritik timik menyajikan antigen diri kepada timosit; sel yang mengenali antigen diri dengan afinitas tinggi akan mengalami delesi klonal atau diarahkan menjadi sel T regulator. Faktor transkripsi AIRE sangat penting dalam proses ini karena memungkinkan ekspresi berbagai antigen jaringan perifer di timus, sehingga seleksi negatif dapat berlangsung terhadap spektrum antigen diri yang luas. Gangguan pada homeostasis timus atau ekspresi antigen diri di timus dapat menyebabkan kegagalan toleransi dan meningkatkan risiko autoimunitas. Oleh karena itu, toleransi sentral bukan hanya proses eliminasi, tetapi juga proses pembentukan populasi regulator yang aktif menjaga self-tolerance.

Pada toleransi sentral sel B, sel B imatur di sumsum tulang yang mengenali antigen diri dengan kuat dapat mengalami delesi, anergi, atau receptor editing. Receptor editing memungkinkan sel B mengganti reseptor antigen mereka agar tidak lagi autoreaktif, sehingga memberikan kesempatan koreksi sebelum sel dieliminasi. Meskipun mekanisme ini efektif, ia tidak sepenuhnya sempurna, dan sebagian sel B autoreaktif tetap dapat lolos ke sirkulasi perifer. Karena itu, toleransi perifer menjadi sangat penting untuk mencegah aktivasi sel B autoreaktif di jaringan limfoid sekunder. Gangguan di tahap ini dapat berkontribusi pada produksi autoantibodi dan pembentukan penyakit autoimun. Dengan

demikian, kontrol autoreaktivitas pada sel B berlangsung berlapis dan dinamis.

Toleransi perifer mencakup beberapa mekanisme utama, yaitu anergi, deleksi, supresi oleh sel T regulator, serta ketergantungan pada konteks kostimulatorik. Limfosit T yang mengenali antigen diri tanpa kostimulasi yang memadai dapat menjadi anergik dan kehilangan kemampuan untuk merespons lebih lanjut. Pada kondisi lain, stimulasi kronis oleh antigen diri dapat menyebabkan deleksi klonal. Sel T regulator, terutama FOXP3⁺ Treg, berfungsi aktif menekan sel T efektor autoreaktif melalui kontak sel langsung dan sekresi sitokin seperti IL-10 dan TGF- β . Selain itu, jaringan perifer dan sel penyaji antigen tolerogenik dapat menciptakan lingkungan imunologis yang mendorong toleransi, bukan inflamasi. Karena itu, toleransi perifer bersifat aktif, adaptif, dan sangat bergantung pada konteks jaringan.

10.3 Kegagalan Toleransi Imun

Autoimunitas muncul ketika toleransi imun gagal dipertahankan. Kegagalan ini dapat terjadi pada tingkat sentral, perifer, atau keduanya. Defek genetik yang memengaruhi seleksi limfosit, fungsi sel T regulator, presentasi antigen, atau jalur sinyal imun dapat secara langsung mengganggu toleransi. Di sisi lain, faktor lingkungan seperti infeksi, kerusakan jaringan, perubahan mikrobiota, atau paparan kimia tertentu dapat memicu aktivasi limfosit autoreaktif yang sebelumnya diam. Kegagalan toleransi tidak selalu disebabkan satu faktor tunggal, tetapi sering kali merupakan hasil interaksi multipel yang saling memperkuat. Karena itu, autoimunitas lebih tepat dipandang sebagai kegagalan sistemik dalam menjaga stabilitas imunologis.

Salah satu mekanisme penting kegagalan toleransi adalah molecular mimicry, yaitu keadaan ketika antigen patogen

memiliki kemiripan struktural dengan antigen diri sehingga respon imun terhadap patogen “menyilang” ke jaringan tubuh sendiri. Selain itu, bystander activation dapat terjadi ketika infeksi menciptakan lingkungan inflamasi yang cukup kuat untuk mengaktifkan limfosit autoreaktif di sekitarnya, meski bukan mereka yang secara langsung menargetkan patogen. Epitope spreading juga merupakan mekanisme penting, di mana kerusakan jaringan awal melepaskan autoantigen baru dan memperluas cakupan respon autoimun ke epitop lain. Ketiga mekanisme ini menunjukkan bahwa autoimunitas dapat berkembang secara bertahap, dari pencetus awal yang sempit menjadi penyakit yang lebih luas dan menetap. Dengan demikian, dinamika penyakit autoimun sering melibatkan amplifikasi respon dari waktu ke waktu.

Disfungsi sel T regulator merupakan salah satu jalur sentral dalam patogenesis autoimunitas. Bila jumlah, stabilitas, atau fungsi Treg menurun, sel T efektor autoreaktif dapat teraktivasi lebih bebas dan memperkuat inflamasi jaringan. Selain itu, lingkungan sitokin proinflamasi dapat menurunkan kapasitas supresif Treg dan menggeser diferensiasi sel T ke fenotipe inflamatori seperti Th17. Hubungan antara Treg dan Th17 sangat penting dalam banyak penyakit autoimun, karena keseimbangan keduanya memengaruhi apakah sistem imun cenderung tolerogenik atau inflamatorik. Ketika keseimbangan ini bergeser ke arah Th17, inflamasi jaringan dan kerusakan organ lebih mudah terjadi. Oleh karena itu, disfungsi regulasi aktif merupakan salah satu penjelasan utama mengapa autoimunitas dapat menetap dan progresif.

10.4 Faktor Genetik dalam Autoimunitas

Faktor genetik memberikan dasar kerentanan terhadap penyakit autoimun, meskipun biasanya tidak cukup sendiri untuk menimbulkan penyakit. Gen HLA merupakan faktor genetik paling kuat pada banyak penyakit autoimun karena

menentukan cara antigen dipresentasikan kepada sel T. Variasi alel HLA tertentu dapat meningkatkan kemungkinan presentasi autoantigen atau menurunkan efisiensi seleksi toleransi. Selain HLA, banyak gen non-HLA juga berperan, termasuk gen yang mengatur signaling limfosit, kostimulasi, degradasi asam nukleat, produksi sitokin, dan fungsi sel regulator. Kombinasi dari banyak varian genetik dengan efek sedang lebih sering menjelaskan predisposisi penyakit daripada satu mutasi tunggal besar. Dengan demikian, autoimunitas umumnya merupakan penyakit poligenik dengan arsitektur genetik yang kompleks.

Kerentanan genetik juga membantu menjelaskan mengapa beberapa penyakit autoimun memiliki agregasi keluarga dan kecenderungan koeksistensi antar penyakit. Seseorang dengan predisposisi genetik tertentu dapat lebih berisiko mengembangkan satu atau lebih penyakit autoimun tergantung pada paparan lingkungan dan jaringan target yang terlibat. Selain itu, beberapa jalur genetik tampak dibagi lintas penyakit, menunjukkan bahwa penyakit autoimun yang berbeda bisa memiliki mekanisme dasar yang tumpang tindih. Perspektif ini mendukung gagasan bahwa autoimunitas terdiri dari spektrum penyakit yang saling berhubungan, bukan kategori terisolasi sepenuhnya. Implikasi klinisnya adalah pendekatan diagnosis dan terapi yang semakin diarahkan pada endotype molekuler, bukan hanya label diagnosis tradisional. Dengan demikian, genetika tidak hanya menjelaskan risiko, tetapi juga membantu membentuk klasifikasi baru penyakit autoimun.

10.5 Faktor Lingkungan dan Pencetus Autoimunitas

Faktor lingkungan berperan sebagai pencetus, pemodulator, atau pemercepat perjalanan autoimunitas pada individu yang secara genetik rentan. Infeksi merupakan salah satu pencetus

paling banyak dipelajari, baik melalui molecular mimicry, bystander activation, maupun pelepasan autoantigen akibat kerusakan jaringan. Selain itu, paparan ultraviolet, rokok, disbiosis mikrobiota usus, hormon, obat tertentu, dan polutan lingkungan juga telah dikaitkan dengan meningkatnya risiko beberapa penyakit autoimun. Faktor lingkungan tidak bekerja secara seragam pada semua penyakit, melainkan cenderung spesifik terhadap konteks genetik dan organ target. Karena itu, penyakit autoimun muncul dari interaksi antara kerentanan inang dan paparan eksternal yang relevan secara biologis.

Mikrobiota menjadi area penelitian yang sangat penting dalam autoimunitas modern. Komposisi mikrobiota dapat memengaruhi permeabilitas mukosa, pendidikan imun, dan keseimbangan antara sel T regulator dan sel T efektor. Disbiosis dapat meningkatkan stimulasi inflamasi, mengubah metabolit imunoregulatorif, dan memengaruhi toleransi terhadap antigen diri. Di sisi lain, beberapa metabolit mikroba tampak mendukung pembentukan Treg dan menjaga homeostasis imun. Dengan demikian, mikrobiota dapat dipandang sebagai penghubung antara faktor lingkungan dan regulasi toleransi imun. Hal ini membuka peluang bagi intervensi berbasis diet, probiotik, atau modulasi mikrobioma pada masa depan terapi autoimunitas.

10.6 Peran Autoantibodi dalam Autoimunitas

Autoantibodi merupakan antibodi yang mengenali antigen tubuh sendiri, dan menjadi ciri penting banyak penyakit autoimun. Namun, tidak semua autoantibodi bersifat patogenik; beberapa berfungsi terutama sebagai biomarker diagnosis, stratifikasi, atau prognosis. Autoantibodi dapat menyebabkan penyakit melalui beberapa mekanisme, termasuk netralisasi reseptor, aktivasi reseptor, pembentukan kompleks imun, aktivasi komplemen, dan

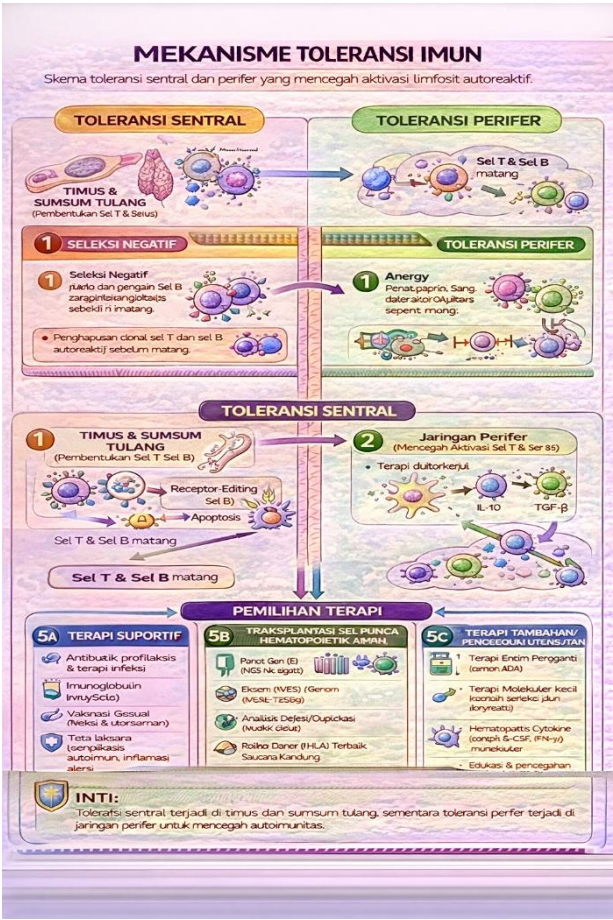
opsonisasi jaringan target. Dalam penyakit tertentu seperti myasthenia gravis atau Graves disease, autoantibodi berperan langsung sebagai mediator utama penyakit. Dalam penyakit lain seperti lupus, autoantibodi sering membentuk kompleks imun yang kemudian mengendap di jaringan dan memicu inflamasi. Karena itu, makna biologis autoantibodi harus dipahami sesuai konteks penyakitnya.

Dari sisi diagnostik, autoantibodi sangat penting karena sering muncul lebih awal daripada manifestasi klinis penuh. Antinuclear antibodies, anti-dsDNA, anti-CCP, anti-SSA/Ro, anti-centromere, dan banyak autoantibodi lain membantu memperkuat diagnosis, memetakan sub tipe penyakit, dan memperkirakan risiko komplikasi organ. Beberapa autoantibodi juga berkorelasi dengan perjalanan penyakit atau respons terapi tertentu. Namun, interpretasi autoantibodi harus selalu mempertimbangkan konteks klinis karena autoantibodi dapat ditemukan pada individu sehat, penyakit infeksi tertentu, atau kondisi inflamasi lain. Dengan demikian, autoantibodi merupakan alat yang sangat berguna, tetapi tidak boleh ditafsirkan secara terisolasi.

10.7 Pengantar Klasifikasi Autoimunitas: Organ-Spesifik vs Sistemik

Secara klinis, penyakit autoimun umumnya dibagi menjadi penyakit autoimun organ-spesifik dan penyakit autoimun sistemik. Pada penyakit organ-spesifik, antigen target dan kerusakan terutama terbatas pada satu organ, misalnya pankreas pada diabetes tipe 1, tiroid pada penyakit Graves atau Hashimoto, atau sambungan neuromuskular pada myasthenia gravis. Pada penyakit sistemik, respon imun biasanya lebih luas, melibatkan autoantigen yang tersebar dan dapat menyerang banyak jaringan sekaligus. Lupus eritematosus sistemik adalah contoh klasik, dengan keterlibatan kulit, ginjal, sendi, sistem saraf, dan hematologis.

Pembagian ini membantu secara praktis, meskipun dalam kenyataan biologis beberapa penyakit berada di antara keduanya. Karena itu, klasifikasi ini sebaiknya dipandang sebagai spektrum, bukan pemisahan absolut.



Gambar 10. 1. Skema toleransi sentral dan perifer yang mencegah aktivasi limfosit autoreaktif.
Sumber: Adaptasi dari ulasan *Nature Reviews Immunology* tentang immune tolerance dan autoimunitas.



Gambar 10. 2. Mekanisme patogenik autoantibodi melalui aktivasi komplemen, pembentukan kompleks imun, dan modulasi reseptor.

Sumber: Adaptasi dari ulasan tentang autoantibodi pada penyakit autoimun.



Gambar 10. 3. Diagram alur dari predisposisi genetik, pencetus lingkungan, kegagalan toleransi, aktivasi limfosit autoreaktif, hingga kerusakan jaringan autoimun. Sumber: Adaptasi dari ulasan mekanisme autoimunitas dan toleransi imun.

10.8 Autoimunitas Organ-Spesifik

Autoimunitas organ-spesifik adalah kelompok penyakit autoimun yang kerusakan utamanya terlokalisasi pada satu organ atau satu jenis jaringan tertentu. Pada kelompok ini, autoantigen yang dikenali sistem imun biasanya memiliki distribusi terbatas, sehingga manifestasi klinis cenderung terfokus pada organ sasaran. Meskipun demikian, proses imunologis yang mendasarinya tetap melibatkan interaksi kompleks antara sel T, sel B, autoantibodi, sitokin, dan faktor lingkungan. Pada banyak kasus, fase pra-klinis dapat berlangsung lama sebelum muncul kerusakan organ yang cukup besar untuk menimbulkan gejala. Karena itu, penyakit organ-spesifik sering kali didahului oleh munculnya autoantibodi atau kelainan imunologis yang dapat dideteksi sebelum gejala klinis penuh berkembang.

Salah satu contoh klasik autoimunitas organ-spesifik adalah diabetes melitus tipe 1, yang ditandai oleh destruksi autoimun terhadap sel beta pankreas penghasil insulin. Pada penyakit ini, limfosit T sitotoksik dan limfosit T helper berperan penting dalam merusak sel beta, sedangkan autoantibodi seperti anti-GAD, anti-IA-2, dan anti-insulin berfungsi sebagai penanda penting perjalanan penyakit. Meskipun autoantibodi tersebut sangat berguna secara diagnostik dan prognostik, kerusakan jaringan terutama dimediasi oleh sel T dan inflamasi lokal pada pulau Langerhans. Perjalanan penyakit biasanya dimulai dari fase asimtomatik dengan autoimunitas yang dapat dideteksi, lalu berkembang menjadi penurunan massa sel beta dan akhirnya insufisiensi insulin klinis. Model ini menunjukkan bahwa autoimunitas organ-spesifik sering memiliki fase dini yang dapat menjadi target intervensi pencegahan di masa depan.

Kelompok lain yang sangat penting adalah penyakit autoimun tiroid, terutama penyakit Graves dan tiroiditis Hashimoto.

Pada penyakit Graves, autoantibodi terhadap reseptor TSH bersifat fungsional dan menstimulasi kelenjar tiroid, sehingga menimbulkan hipertiroidisme. Sebaliknya, pada tiroiditis Hashimoto, proses autoimun menyebabkan destruksi jaringan tiroid yang progresif dan berujung pada hipotiroidisme. Kedua penyakit ini menunjukkan bahwa autoantibodi dapat bertindak secara berbeda, yakni sebagai antibodi yang mengaktifkan reseptor atau sebagai bagian dari respon destruktif terhadap jaringan target. Penyakit autoimun tiroid juga memperlihatkan pentingnya interaksi antara predisposisi genetik, hormon, dan faktor lingkungan dalam membentuk pola autoimunitas yang organ-spesifik.

Contoh lain adalah myasthenia gravis, suatu penyakit autoimun pada sambungan neuromuskular yang ditandai kelemahan otot fluktuatif akibat autoantibodi terhadap reseptor asetilkolin atau protein terkait seperti MuSK. Pada penyakit ini, autoantibodi secara langsung mengganggu transmisi sinaptik, baik dengan memblok reseptor, mempercepat degradasi reseptor, maupun mengaktifkan komplemen pada membran postsinaptik. Myasthenia gravis merupakan contoh kuat bahwa pada beberapa penyakit autoimun organ-spesifik, autoantibodi bukan hanya biomarker, melainkan mediator utama patogenesis. Karena itu, terapi yang menargetkan produksi autoantibodi atau sel B sering kali sangat efektif pada kelompok pasien tertentu. Penyakit ini juga menegaskan bahwa klasifikasi autoimunitas organ-spesifik perlu selalu dikaitkan dengan mekanisme efektor dominan, bukan hanya organ target.

Secara konseptual, autoimunitas organ-spesifik memperlihatkan bahwa self-tolerance dapat gagal secara selektif terhadap antigen jaringan tertentu. Selektivitas ini mungkin berkaitan dengan ekspresi antigen, cara antigen dipresentasikan, lingkungan sitokin lokal, atau karakteristik mikroanatomi organ target. Organ tertentu juga dapat

memiliki konteks imunologis unik, misalnya tingkat paparan terhadap stres metabolik, infeksi, atau cedera yang memicu pelepasan autoantigen. Dengan demikian, meskipun penyakit-penyakit ini tampak terlokalisasi, mekanismenya tetap mencerminkan kegagalan toleransi imun sistemik yang termanifestasi pada target anatomis tertentu. Ini penting untuk dipahami karena terapi masa depan tidak cukup hanya mengobati organ target, tetapi juga harus memulihkan toleransi imun terhadap antigen spesifik organ tersebut.

10.9 Autoimunitas Sistemik

Autoimunitas sistemik adalah kelompok penyakit autoimun yang melibatkan banyak organ dan jaringan sekaligus, biasanya melalui autoantibodi terhadap antigen yang tersebar luas atau melalui kompleks imun yang beredar di sirkulasi. Berbeda dengan penyakit organ-spesifik, pada penyakit sistemik distribusi antigen target sering lebih luas, sehingga manifestasi klinis juga lebih heterogen. Penyakit autoimun sistemik mencakup lupus eritematosus sistemik, sindrom Sjögren, sklerosis sistemik, vaskulitis autoimun tertentu, dan sebagian bentuk rheumatoid arthritis. Penyakit-penyakit ini biasanya menunjukkan keterlibatan gabungan antara disregulasi imun bawaan, aktivasi sel B dan sel T, serta inflamasi sistemik yang menetap. Karena heterogenitasnya tinggi, pendekatan diagnostik dan terapinya juga lebih kompleks.

Lupus eritematosus sistemik (SLE) merupakan model utama penyakit autoimun sistemik. Penyakit ini ditandai oleh autoantibodi terhadap antigen nuklir, pembentukan kompleks imun, deposisi kompleks tersebut di jaringan, serta aktivasi inflamasi kronis pada organ sasaran seperti kulit, ginjal, sendi, darah, dan sistem saraf. Patogenesis lupus melibatkan gangguan pembersihan debris nuklir, aktivasi interferon tipe I, aktivasi sel B autoreaktif, dan pembentukan

autoantibodi dalam jumlah besar. Salah satu ciri khas lupus adalah variasi perjalanan penyakit yang tinggi antar pasien, yang mencerminkan heterogenitas jalur biologis yang terlibat. Oleh karena itu, lupus sering dianggap sebagai penyakit prototipe untuk precision medicine dalam autoimunitas sistemik.

Pada rheumatoid arthritis, autoimunitas terutama menyerang sinovium sendi, tetapi penyakit ini sering diklasifikasikan dalam spektrum sistemik karena inflamasi dan efeknya meluas di luar sendi. Proses patogenik melibatkan aktivasi sel T helper, sel B, makrofag, fibroblast-like synoviocytes, serta sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-17. Autoantibodi seperti rheumatoid factor dan anti-citrullinated peptide antibodies (ACPAs) berperan penting baik sebagai biomarker maupun sebagai bagian dari patogenesis. Penyakit ini menunjukkan bagaimana inflamasi kronis yang dimulai pada satu kompartemen jaringan dapat berkembang menjadi gangguan sistemik dengan manifestasi kardiovaskular, paru, dan metabolik. Karena itu, rheumatoid arthritis berada pada titik temu antara autoimunitas organ-dominan dan autoimunitas sistemik.

Sindrom Sjögren dan sklerosis sistemik juga menggambarkan keragaman autoimunitas sistemik. Pada sindrom Sjögren, kelenjar eksokrin seperti kelenjar ludah dan lakrimal menjadi target utama, tetapi penyakit ini dapat meluas ke paru, ginjal, sistem saraf, dan pembuluh darah. Pada sklerosis sistemik, aktivasi autoimun berhubungan erat dengan vaskulopati, aktivasi fibroblas, dan fibrosis progresif pada kulit serta organ internal. Kedua penyakit ini menegaskan bahwa autoimunitas sistemik tidak hanya soal distribusi autoantigen, tetapi juga soal jaringan biologis yang menghubungkan inflamasi, vaskularitas, dan perbaikan jaringan yang patologis. Pemahaman ini penting karena terapi yang hanya menekan

inflamasi mungkin tidak cukup bila fibrosis atau kerusakan vaskular sudah menjadi dominan.

Autoimunitas sistemik umumnya menunjukkan heterogenitas klinis dan molekuler yang jauh lebih tinggi dibandingkan bentuk organ-spesifik. Dua pasien dengan diagnosis yang sama dapat memiliki manifestasi organ, biomarker, dan respons terapi yang sangat berbeda. Karena itu, klasifikasi modern bergerak dari sekadar label nosologis menuju identifikasi endotype imunologis, yaitu kelompok pasien yang berbagi jalur biologis dominan seperti interferon-high, B-cell-driven, atau TNF-dominant disease. Pendekatan ini penting untuk meningkatkan akurasi diagnosis, memprediksi perjalanan penyakit, dan memilih terapi yang paling rasional secara biologis. Dengan demikian, autoimunitas sistemik menjadi area utama penerapan precision immunology.

10.10 Autoantibodi, Biomarker, dan Stratifikasi Penyakit

Dalam penyakit autoimun, biomarker imunologis sangat penting untuk diagnosis, klasifikasi, pemantauan aktivitas penyakit, dan prediksi respons terapi. Autoantibodi merupakan biomarker paling mapan dalam bidang ini karena sering kali muncul lebih awal daripada gejala klinis. Namun, perannya tidak seragam; beberapa autoantibodi bersifat sangat patogenik, sedangkan yang lain terutama memiliki nilai diagnostik atau prognostik. Kombinasi autoantibodi juga dapat membantu mengidentifikasi subkelompok pasien dengan risiko keterlibatan organ tertentu. Dengan demikian, biomarker serologis merupakan fondasi penting dalam precision immunology pada autoimunitas.

Di luar autoantibodi, biomarker lain seperti profil sitokin, tanda tangan interferon, transkriptom darah perifer, komposisi sel imun, dan data multi-omics semakin relevan.

Pada lupus, misalnya, interferon signature telah lama dikenali sebagai salah satu biomarker molekuler penting yang berkaitan dengan aktivitas penyakit pada sebagian pasien. Pada rheumatoid arthritis, biomarker jaringan sinovial dan biomarker sirkulasi mulai digunakan untuk memahami heterogenitas biologis penyakit. Perkembangan biomarker ini mendukung gagasan bahwa klasifikasi berbasis mekanisme lebih berguna daripada klasifikasi berbasis gejala semata. Oleh karena itu, masa depan tata laksana autoimunitas sangat bergantung pada kemampuan mengintegrasikan biomarker ke dalam pengambilan keputusan klinis.

10.11 Terapi Modern pada Penyakit Autoimun

Terapi modern autoimunitas telah bergerak jauh melampaui imunosupresi non-spesifik tradisional. Kortikosteroid dan agen sitotoksik klasik masih digunakan, terutama untuk kontrol cepat inflamasi berat, tetapi penggunaannya dibatasi oleh toksisitas jangka panjang. Dalam dua dekade terakhir, obat biologis yang menargetkan molekul atau sel tertentu telah mengubah tata laksana banyak penyakit autoimun. Anti-TNF, anti-IL-6 receptor, anti-CD20, CTLA4-Ig, dan inhibitor jalur sitokin lain merupakan contoh terapi yang bekerja lebih terarah dibandingkan imunosupresi umum. Walaupun terapi-terapi ini belum sepenuhnya “kuratif”, mereka telah memperbaiki kontrol penyakit dan kualitas hidup banyak pasien secara substansial.

Pada lupus, terapi modern semakin menekankan kontrol inflamasi dengan beban steroid serendah mungkin. Agen biologis yang menargetkan BAFF atau jalur interferon digunakan pada kelompok pasien tertentu, mencerminkan pendekatan yang lebih personal. Pada rheumatoid arthritis, anti-TNF dan agen biologis lain telah menjadi pilar terapi dan menunjukkan bahwa menargetkan sitokin sentral dapat mengubah perjalanan penyakit. Namun, tidak semua pasien

merespons terapi yang sama, sehingga kebutuhan akan biomarker prediktif tetap tinggi. Dengan demikian, kemajuan terapi autoimunitas tidak hanya terletak pada munculnya obat baru, tetapi juga pada kemampuan memilih obat yang tepat untuk pasien yang tepat.

Selain biologik, small molecule inhibitors seperti inhibitor JAK juga menjadi bagian penting dari lanskap terapi modern. Obat-obat ini menargetkan jalur transduksi sinyal sitokin dan dapat menekan berbagai sumbu inflamasi sekaligus. Pendekatan ini sangat menarik karena banyak penyakit autoimun menunjukkan aktivasi sitokin multipel, bukan satu jalur tunggal. Namun, inhibisi jalur sentral juga membawa risiko infeksi dan efek samping lain, sehingga seleksi pasien dan pemantauan tetap penting. Oleh karena itu, terapi modern autoimunitas adalah bidang yang terus berkembang di antara efektivitas, keamanan, dan personalisasi pengobatan.

10.12 Precision Immunology dan Antigen-Specific Therapy

Precision immunology dalam autoimunitas bertujuan mencocokkan terapi dengan mekanisme penyakit yang dominan pada tiap pasien. Pendekatan ini didasarkan pada fakta bahwa diagnosis klinis yang sama dapat mencakup banyak jalur biologis yang berbeda. Karena itu, pasien dengan fenotipe serupa belum tentu merespons terapi yang sama. Stratifikasi berdasarkan biomarker, profil sitokin, data genetik, dan karakteristik jaringan target menjadi inti dari precision medicine pada penyakit autoimun. Pendekatan ini diharapkan dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus mengurangi paparan terhadap obat yang tidak diperlukan.

Salah satu arah paling menjanjikan adalah antigen-specific immunotherapy, yaitu upaya menekan respon terhadap autoantigen tertentu sambil mempertahankan imunitas

protektif terhadap patogen. Berbeda dengan imunosupresi umum, terapi ini berupaya mengembalikan toleransi imun secara selektif. Strategi yang sedang dikembangkan mencakup peptida autoantigen, nanopartikel tolerogenik, vaksin tolerogenik, sel dendritik tolerogenik, dan pendekatan berbasis sel regulator. Tantangan utamanya adalah memilih antigen yang tepat, menentukan waktu terapi yang optimal, dan menyesuaikan strategi dengan tahap penyakit. Bila berhasil, pendekatan ini berpotensi menjadi lompatan besar dari kontrol penyakit menuju koreksi mekanisme dasar autoimunitas.

Selain antigen-specific therapy, immunoengineering juga berkembang sebagai strategi baru untuk autoimunitas sistemik. Pendekatan ini meliputi penghantaran obat yang terarah ke jaringan target, modulasi sel imun secara site-specific, dan rekayasa sistem penghantaran yang mempromosikan toleransi tanpa imunosupresi sistemik luas. Bidang ini masih berkembang, tetapi sangat menjanjikan terutama untuk penyakit yang melibatkan banyak organ dan memerlukan kontrol jaringan-spesifik. Dengan demikian, precision immunology tidak hanya soal biomarker, tetapi juga tentang bagaimana terapi dirancang dan diarahkan secara lebih presisi.

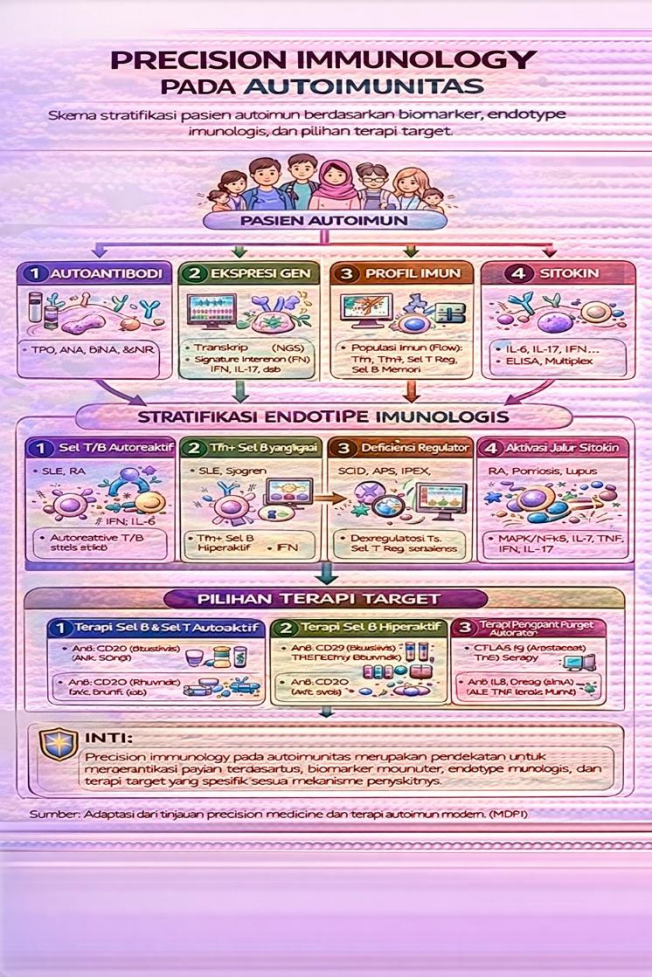
10.13 Penutup Sementara: Arah Lanjut BAB Autoimunitas

Pembahasan pada bagian ini menunjukkan bahwa autoimunitas organ-spesifik dan sistemik mewakili dua kutub utama dalam spektrum penyakit autoimun, tetapi keduanya berbagi dasar biologis berupa kegagalan toleransi imun dan aktivasi inflamasi terhadap antigen diri. Perbedaan utama terletak pada distribusi antigen target, luas keterlibatan organ, serta jaringan efektor yang dominan. Kemajuan terapi modern telah menggeser fokus dari imunosupresi non-

spesifik menuju terapi terarah, sementara precision immunology mendorong pemilihan terapi berdasarkan biomarker dan endotype penyakit. Arah masa depan yang paling menarik adalah pengembangan terapi tolerogenik dan antigen-spesifik yang mampu menekan autoimunitas tanpa menghilangkan imunitas protektif. Pada bagian berikutnya, pembahasan dapat diperdalam ke aplikasi klinis lebih luas, contoh penyakit spesifik, dan integrasi konsep autoimunitas dalam penyakit sistemik.

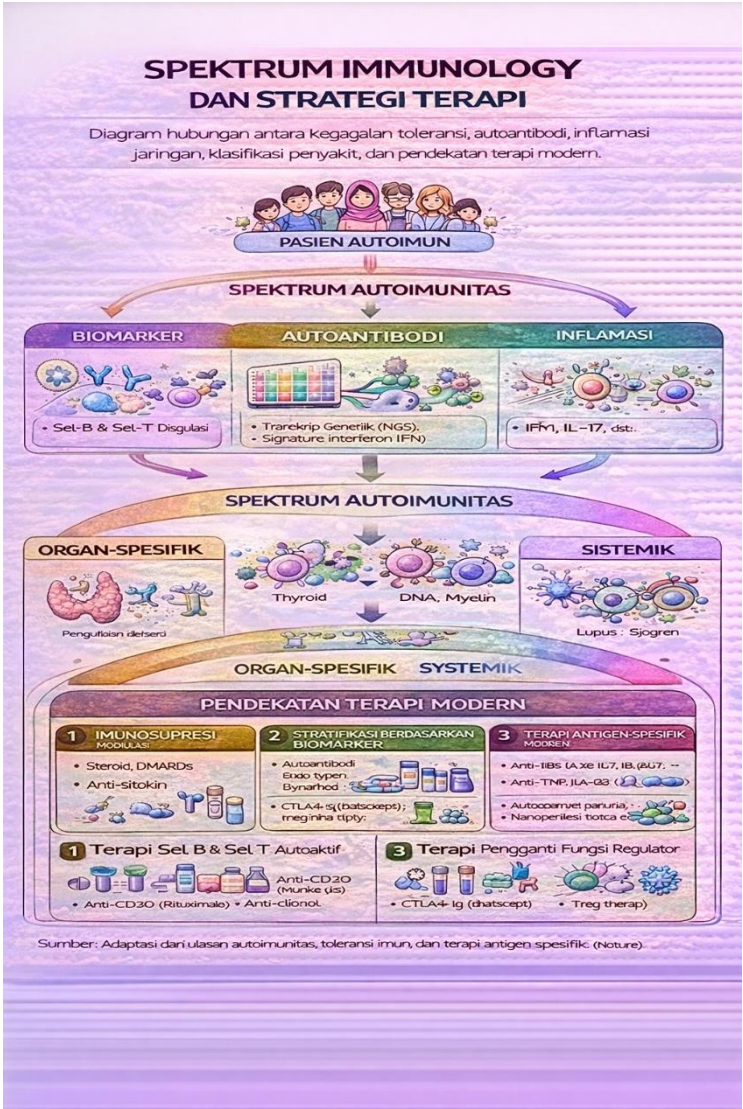


Gambar 10. 4. Perbandingan karakteristik biologis dan klinis penyakit autoimun organ-spesifik dan sistemik. Sumber: Adaptasi dari tinjauan mekanisme autoimunitas dan klasifikasi penyakit autoimun modern.



Gambar 10. 5. Skema stratifikasi pasien autoimun berdasarkan biomarker, endotype imunologis, dan pilihan terapi target.

Sumber: Adaptasi dari tinjauan precision medicine dan terapi autoimun modern.



Gambar 10. 6. Diagram hubungan antara kegagalan toleransi, autoantibodi, inflamasi jaringan, klasifikasi penyakit, dan pendekatan terapi modern.
Sumber: Adaptasi dari ulasan autoimunitas, toleransi imun, dan terapi antigen-spesifik.

10.14 Contoh Penyakit Autoimun Utama dan Signifikansi Klinisnya

Pemahaman autoimunitas menjadi lebih utuh jika ditinjau melalui contoh penyakit utama yang merepresentasikan spektrum mekanisme imunologis yang berbeda. Lupus eritematosus sistemik (SLE) merupakan model klasik autoimunitas sistemik yang ditandai oleh autoantibodi terhadap antigen nuklir, pembentukan kompleks imun, dan inflamasi multi-organ, terutama pada kulit, sendi, ginjal, dan sistem hematologis. Penyakit ini menunjukkan bagaimana gangguan pembersihan debris nuklir, aktivasi interferon tipe I, dan hiperaktivitas sel B dapat bergabung menjadi sindrom inflamasi sistemik yang kompleks. Heterogenitas klinis lupus sangat tinggi, sehingga dua pasien dengan diagnosis yang sama dapat memiliki biomarker, organ target, dan respons terapi yang sangat berbeda. Karena itu, lupus sering dianggap sebagai penyakit percontohan untuk penerapan precision immunology pada autoimunitas sistemik.

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan contoh penting autoimunitas kronis dengan dominasi inflamasi pada sinovium, tetapi dengan implikasi sistemik yang luas. Pada penyakit ini, terdapat interaksi antara sel T, sel B, makrofag, fibroblast-like synoviocytes, serta sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-17 yang memicu destruksi sendi progresif. Autoantibodi seperti rheumatoid factor dan anti-citrullinated peptide antibodies (ACPAs) berperan sebagai biomarker penting dan pada sebagian konteks juga ikut mendorong patogenesis. Selain manifestasi muskuloskeletal, RA juga terkait dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, penyakit paru interstisial, dan komplikasi metabolik akibat inflamasi sistemik kronis. Dengan demikian, RA memperlihatkan bahwa autoimunitas yang tampaknya berpusat pada satu jaringan dapat berkembang menjadi penyakit sistemik yang kompleks.

Diabetes melitus tipe 1, penyakit Graves, tiroiditis Hashimoto, dan myasthenia gravis merupakan contoh autoimunitas organ-spesifik yang memperlihatkan keragaman mekanisme efektor. Pada diabetes tipe 1, kerusakan sel beta pankreas terutama dimediasi oleh sel T autoreaktif, sedangkan autoantibodi lebih banyak berperan sebagai penanda prediktif dan diagnostik. Pada penyakit Graves, autoantibodi terhadap reseptor TSH justru bertindak sebagai agonis yang menstimulasi organ target, sedangkan pada myasthenia gravis autoantibodi mengganggu transmisi neuromuskular dengan memblokir reseptor atau memicu aktivasi komplemen. Variasi ini menunjukkan bahwa autoantibodi dalam autoimunitas tidak memiliki fungsi tunggal, melainkan dapat menjadi biomarker, mediator patogenik, atau keduanya. Karena itu, interpretasi penyakit autoimun harus selalu menempatkan biomarker serologis dalam konteks mekanisme biologis yang dominan.

10.15 Komplikasi Utama pada Penyakit Autoimun

Komplikasi penyakit autoimun tidak hanya disebabkan oleh peradangan aktif, tetapi juga oleh kerusakan organ progresif, efek sistemik inflamasi kronis, dan efek samping terapi jangka panjang. Pada lupus, salah satu komplikasi paling penting adalah nefritis lupus, yang dapat berkembang menjadi penyakit ginjal kronis atau gagal ginjal bila tidak ditangani dengan tepat. Selain itu, keterlibatan sistem saraf pusat, sitopenia berat, penyakit kardiovaskular, dan infeksi terkait terapi immunosupresif menjadi beban klinis yang besar. Karena lupus sering melibatkan banyak organ sekaligus, pemantauan komplikasi harus bersifat longitudinal dan multidisipliner. Kompleksitas inilah yang membuat evaluasi penyakit autoimun sistemik tidak dapat bergantung hanya pada gejala awal atau autoantibodi semata.

Pada rheumatoid arthritis, komplikasi tidak terbatas pada deformitas dan disabilitas sendi, tetapi juga mencakup percepatan aterosklerosis, peningkatan mortalitas kardiovaskular, osteoporosis, dan penyakit paru interstisial. Inflamasi sistemik kronis sendiri merupakan faktor yang memperburuk prognosis jangka panjang, bahkan pada pasien yang tampak “stabil” secara gejala artikular. Pada penyakit autoimun organ-spesifik, komplikasi bisa berupa hilangnya fungsi organ yang bersifat permanen, seperti insufisiensi endokrin pada tiroiditis Hashimoto atau defisit neurologis pada myasthenia gravis yang berat. Di sisi lain, komplikasi juga dapat muncul dari terapi, misalnya infeksi oportunistik, toksisitas organ, atau peningkatan risiko keganasan pada penggunaan imunosupresan jangka panjang. Dengan demikian, evaluasi komplikasi harus selalu mempertimbangkan penyakit dasar sekaligus konsekuensi terapinya.

10.16 Diagnosis Terintegrasi pada Autoimunitas

Diagnosis penyakit autoimun modern tidak lagi dapat mengandalkan satu parameter tunggal, melainkan harus mengintegrasikan manifestasi klinis, autoantibodi, biomarker imunologis, temuan pencitraan, patologi jaringan, dan bila perlu profil molekuler. Autoantibodi tetap sangat penting, tetapi nilainya meningkat ketika ditafsirkan bersama pola gejala, organ target, dan konteks waktu. Pada lupus, misalnya, diagnosis dan evaluasi aktivitas penyakit memerlukan korelasi antara gejala klinis, autoantibodi, parameter komplemen, biomarker inflamasi, dan kadang-kadang biopsi ginjal. Pendekatan terintegrasi ini sangat penting karena penyakit autoimun sering memiliki fase pra-klinis, periode remisi-relaps, dan manifestasi organ yang berubah dari waktu ke waktu. Oleh karena itu, diagnosis autoimunitas sebaiknya dipahami sebagai proses dinamis, bukan keputusan statis sekali waktu.

Perkembangan biomarker molekuler semakin memperkuat pendekatan diagnosis terintegrasi. Tanda tangan interferon, profil sitokin, transkriptom darah perifer, komposisi subset limfosit, dan biomarker jaringan mulai digunakan untuk mengidentifikasi endotype imunologis yang lebih halus. Tujuannya bukan hanya memastikan diagnosis, tetapi juga memetakan jalur biologis dominan pada masing-masing pasien. Pendekatan ini penting karena banyak penyakit autoimun secara biologis heterogen meskipun berbagi label diagnosis yang sama. Dalam kerangka precision medicine, diagnosis ideal tidak hanya menjawab “penyakit apa”, tetapi juga “jalur imun apa yang sedang dominan”, “organ mana yang paling berisiko”, dan “terapi mana yang paling rasional”.

10.17 Arah Masa Depan Terapi Autoimunitas

Arah masa depan terapi autoimunitas bergerak dari penekanan inflamasi secara umum menuju pemulihan homeostasis imun secara lebih presisi. Ulasan modern menekankan bahwa terapi konvensional dan bahkan banyak biologik saat ini masih terutama menargetkan konsekuensi inflamasi dari autoimunitas, bukan akar penyebabnya, yaitu hilangnya toleransi terhadap antigen diri. Karena itu, strategi baru difokuskan pada re-establishment of tolerance, pengurangan autoreaktivitas yang patologis, dan upaya mendapatkan remisi yang lebih dalam serta lebih stabil. Pendekatan ini mencakup modulasi sitokin yang lebih selektif, terapi seluler, rekayasa imun, dan strategi antigen-spesifik. Semakin baik pemahaman kita terhadap endotype penyakit, semakin besar kemungkinan terapi yang benar-benar personal dan tahan lama dapat dicapai.

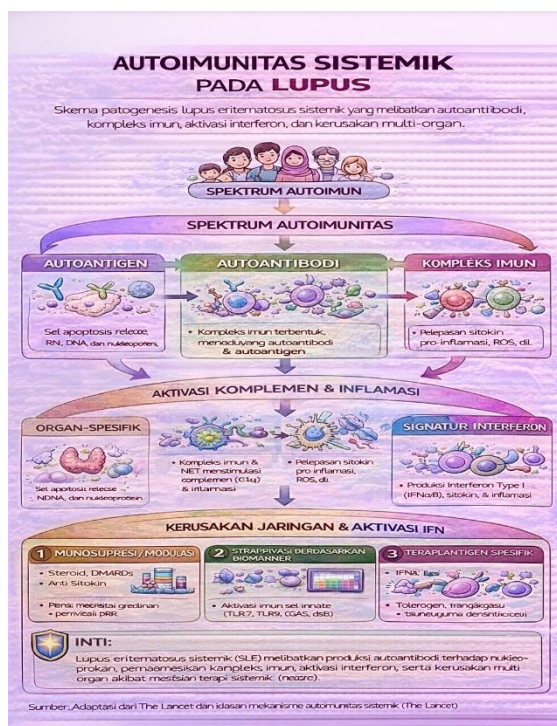
Salah satu pendekatan paling menjanjikan adalah antigen-specific immunotherapy, yang bertujuan menghilangkan atau menoleransikan respons terhadap autoantigen tertentu sambil mempertahankan respons protektif terhadap patogen.

Ulasan terbaru menjelaskan bahwa strategi ini dapat berupa penghapusan limfosit autoreaktif, tolerisasi sel T efektor, atau induksi regulasi aktif terhadap autoantigen. Teknologi yang sedang dikembangkan mencakup vaksin tolerogenik, nanopartikel, terapi berbasis sel, dan pendekatan rekayasa gen. Tantangan utamanya tetap besar, termasuk pemilihan antigen yang benar, waktu intervensi, stadium penyakit, dan cara penghantaran yang optimal. Namun, bila berhasil, strategi ini berpotensi mengubah paradigma dari “mengendalikan autoimunitas” menjadi “memperbaiki toleransi imun”.

Selain itu, immunoengineering dan precision cellular therapies menjadi frontier baru dalam bidang autoimunitas. Pendekatan ini meliputi penghantaran terapi ke lokasi jaringan spesifik, penggunaan sistem penghantaran yang mendorong toleransi, serta pemanfaatan terapi sel yang direkayasa untuk mengatur ulang sistem imun. Ulasan terbaru juga menyoroti kemungkinan penggunaan terapi sel personal, termasuk transplantasi sel punca hematopoietik autolog dan pendekatan seluler lain, untuk mencapai apa yang disebut sebagai “immune reset” pada subset pasien tertentu. Walaupun masih belum menjadi standar luas, arah ini menunjukkan bahwa masa depan terapi autoimunitas bisa bergeser dari kontrol kronis menuju remisi berkelanjutan atau bahkan pemulihan toleransi jangka panjang pada sebagian pasien.

Autoimunitas merupakan hasil kegagalan toleransi imun yang dimediasi oleh interaksi antara predisposisi genetik, pencetus lingkungan, aktivasi imun bawaan, respon limfosit autoreaktif, autoantibodi, dan sitokin proinflamasi. Penyakit autoimun dapat berbentuk organ-spesifik maupun sistemik, dengan variasi besar dalam autoantigen, organ target, jalur efektor, dan perjalanan klinis. Perkembangan ilmu imunologi modern menunjukkan bahwa label diagnosis tradisional tidak

selalu cukup untuk menjelaskan heterogenitas biologis penyakit, sehingga diperlukan pendekatan berbasis biomarker dan endotype. Di bidang terapi, pergeseran menuju precision immunology, terapi target, antigen-specific tolerance, dan immunoengineering menunjukkan arah masa depan yang lebih menjanjikan dibandingkan imunosupresi umum semata. Dengan demikian, autoimunitas kini harus dipahami sebagai gangguan jaringan regulasi imun yang kompleks, tetapi juga semakin dapat dipetakan dan ditangani secara rasional melalui pendekatan imunologi modern.

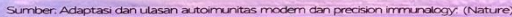


Gambar 10. 7. Skema patogenesis lupus eritematosus sistemik yang melibatkan autoantibodi, kompleks imun, aktivasi interferon, dan kerusakan multi-organ.
Sumber: Adaptasi dari *The Lancet* dan ulasan mekanisme autoimunitas sistemik.



Gambar 10. 8. Perbandingan pendekatan terapi autoimunitas modern, mulai dari biologik, small molecule inhibitors, hingga antigen-specific immunotherapy dan immunoengineering.

Sumber: Adaptasi dari *Nature Reviews Rheumatology* dan *Signal Transduction and Targeted Therapy* (Nature).



Sumber: Adaptasi dari ulasan autoimunitas modern dan precision immunology.

REVIEW QUESTIONS

1. Apa perbedaan utama autoimunitas organ-spesifik dan sistemik?
2. Mengapa lupus dianggap model utama autoimunitas sistemik?
3. Apa manfaat autoantibodi sebagai biomarker?
4. Bagaimana biologik mengubah terapi penyakit autoimun?
5. Apa tujuan utama antigen-specific immunotherapy?
6. Apa yang dimaksud dengan autoimunitas?
7. Jelaskan perbedaan toleransi sentral dan toleransi perifer.
8. Mengapa sel T regulator penting dalam mencegah autoimunitas?
9. Apa peran autoantibodi dalam penyakit autoimun?
10. Apa perbedaan penyakit autoimun organ-spesifik dan sistemik?
11. Mengapa rheumatoid arthritis dapat dianggap sebagai penyakit dengan implikasi sistemik, bukan hanya penyakit sendi?
12. Apa peran interferon tipe I pada lupus eritematosus sistemik?
13. Mengapa autoantibodi perlu diinterpretasikan bersama konteks klinis?
14. Apa perbedaan utama terapi biologik dengan antigen-specific immunotherapy?
15. Mengapa precision immunology penting dalam tata laksana penyakit autoimun?

JAWABAN

1. Autoimunitas organ-spesifik terutama menyerang satu organ atau jaringan tertentu, sedangkan autoimunitas sistemik dapat melibatkan banyak organ sekaligus.
2. Karena lupus melibatkan autoantibodi terhadap antigen nuklir, pembentukan kompleks imun, dan keterlibatan multi-organ yang sangat heterogen.
3. Autoantibodi membantu diagnosis, stratifikasi sub tipe penyakit, estimasi risiko keterlibatan organ, dan pemantauan perjalanan penyakit.
4. Biologi memungkinkan penekanan jalur imun yang lebih terarah dibandingkan imunosupresi umum, sehingga dapat meningkatkan kontrol penyakit pada banyak pasien.
5. Tujuannya adalah menekan respon terhadap autoantigen tertentu sambil mempertahankan imunitas protektif terhadap patogen.
6. Autoimunitas adalah keadaan ketika sistem imun menyerang antigen tubuh sendiri dan menimbulkan kerusakan jaringan.
7. Toleransi sentral terjadi di organ limfoid primer saat perkembangan limfosit, sedangkan toleransi perifer bekerja di jaringan perifer untuk mengendalikan limfosit autoreaktif yang lolos dari seleksi sentral.
8. Karena sel T regulator menekan aktivasi sel efektor autoreaktif dan membantu mempertahankan self-tolerance.
9. Autoantibodi dapat menjadi mediator patogenik, biomarker diagnostik, atau keduanya tergantung penyakitnya.
10. Penyakit organ-spesifik terutama menyerang satu organ, sedangkan penyakit sistemik dapat melibatkan banyak organ sekaligus.

11. Karena selain menyebabkan inflamasi sendi, rheumatoid arthritis juga berkaitan dengan komplikasi sistemik seperti penyakit kardiovaskular, paru interstisial, dan gangguan metabolik.
12. Interferon tipe I berperan memperkuat aktivasi imun dan menjadi salah satu jalur biologis penting pada banyak pasien lupus.
13. Karena autoantibodi dapat muncul pada fase pra-klinis, pada individu sehat tertentu, atau pada kondisi lain, sehingga maknanya bergantung pada gejala, organ target, dan data laboratorium lain.
14. Terapi biologik umumnya menargetkan mediator inflamasi atau sel tertentu secara lebih luas, sedangkan antigen-specific immunotherapy bertujuan memulihkan toleransi secara selektif terhadap autoantigen tertentu.
15. Karena penyakit autoimun sangat heterogen, sehingga terapi yang efektif harus disesuaikan dengan jalur biologis dominan, biomarker, dan karakteristik individual pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Buckner, J. H. (2025). Antigen-specific immunotherapies for autoimmune disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 21, 88–97.
- Cheng, C., Xie, Z., Li, Y., Wang, J., & Zhang, S. (2024). Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic opportunities. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, Article 248.
- Davidson, A., & Aranow, C. (2024). Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*.
- Emerging AI- and biomarker-driven precision medicine in autoimmune rheumatic diseases. (2025). *Rheumato*, 5(4), 17.
- Hoi, A. Y. B., Morand, E. F., & Stohl, W. (2024). Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*.
- Kondratova, M., *et al.* (2024). Immune tolerance and the prevention of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1339714.
- Löhr, J., Knoechel, B., Wang, J. J., Villarino, A. V., & Abbas, A. K. (2023). Therapeutic induction of antigen-specific immune tolerance. *Nature Reviews Immunology*, 24, 159–176.
- McBride, D. A., Jones, R. M., Bottini, N., & Shah, N. J. (2024). The therapeutic potential of immunoengineering for systemic autoimmunity. *Nature Reviews Rheumatology*, 20, 203–215.

- Murdaca, G., Spanò, F., Contatore, M., Guastalla, A., Puppo, F., & Gangemi, S. (2024). Understanding autoimmunity: Mechanisms, predisposing factors, and clinical perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(14), 7666.
- Pietropaolo, M., Leslie, R. D., & Eisenbarth, G. S. (2024). The molecular subtypes of autoimmune diseases. *Molecular Biomedicine*, 5, Article 37.
- Schenone, C., *et al.* (2024). Autoantibodies for diagnostics, prognostics, and surveillance in autoimmune disease. *Frontiers in Medicine*, 11, 1491035
- Siegel, R. M. (2025). Defining immune reset: Achieving sustained remission in autoimmune diseases. *Nature Reviews Immunology*, 25, 528–541.
- Szekanecz, Z., *et al.* (2024). Novel and potential future therapeutic options in systemic autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1249500.
- Maximilian F. König (2024). The rise of precision cellular therapies. (2024). *Nature Reviews Rheumatology*.
- The therapeutic potential of immunoengineering for systemic autoimmune diseases. (2024). *Nature Reviews Rheumatology*.
- Therapeutic induction of antigen-specific immune tolerance. (2023). *Nature Reviews Immunology*, 24, 159–176.

BAB 11

RESPON IMUN TERHADAP INVASI BAKTERI DAN VIRUS

11.1 Konsep Dasar Respon Imun terhadap Patogen

Respon imun terhadap bakteri dan virus dibentuk oleh prinsip yang sama, yaitu pengenalan agen infeksius, aktivasi efektor innate, pematangan respons adaptif, eliminasi patogen, lalu resolusi inflamasi dan pembentukan memori. Namun, jalur efektor yang dominan berbeda karena bakteri sangat beragam — ada yang terutama ekstraseluler, ada pula yang intraseluler — sedangkan virus pada dasarnya adalah patogen intraseluler obligat yang bergantung pada mesin sel inang untuk bereplikasi. Karena itu, imun terhadap bakteri lebih sering menonjolkan fagositosis, komplemen, dan antibodi opsonisasi, sementara imun terhadap virus lebih menonjolkan interferon, kontrol replikasi intraseluler, sel NK, dan limfosit T sitotoksik. Meski demikian, kedua jenis respons ini tidak pernah benar-benar terpisah, karena inflamasi innate membentuk kualitas respons adaptif, dan efektor adaptif kemudian memperkuat pembersihan patogen. Dengan demikian, pemahaman terhadap respons imun terhadap bakteri dan virus harus selalu dilihat sebagai spektrum interaksi host-patogen yang dinamis, bukan sekadar daftar efektor yang berdiri sendiri.

Pada tahap paling awal, tubuh mengandalkan barier mukosa, epitel, mukus, peptida antimikroba, dan komunitas komensal untuk menahan kolonisasi patogen. Tinjauan modern mengenai imun mukosa menekankan bahwa jaringan mukosa tidak hanya menjadi penghalang mekanik, tetapi juga merupakan ruang imunologis aktif yang membedakan patogen dari komensal dan memulai pensinyalan lokal secara cepat. Hal ini sangat relevan baik pada infeksi bakteri mukosa maupun infeksi virus respiratorik dan orofaring, karena lokasi masuk patogen sangat memengaruhi jenis respons yang dibentuk. Pada infeksi virus, sifat antiviral jaringan, populasi sel residen, dan sinyal interferon lokal menjadi sangat penting. Pada infeksi bakteri, integritas barier dan respons inflamasi awal sangat menentukan apakah infeksi dapat dibatasi secara lokal atau berkembang menjadi penyakit invasif.

11.2 Respon Imun terhadap Invasi Bakteri

11.2.1 Pengenalan Awal Bakteri oleh Sistem Imun Innate

Ketika bakteri memasuki jaringan, sistem imun innate mengenali komponen konservatif bakteri seperti lipopolisakarida, lipoteikoat, peptidoglikan, flagelin, dan DNA bakteri melalui pattern-recognition receptors pada sel epitel, neutrofil, makrofag, dan sel dendritik. Aktivasi reseptor ini memicu produksi sitokin proinflamasi, kemokin, serta aktivasi jalur antimikroba yang mendorong rekrutmen cepat neutrofil dan monosit. Pada banyak infeksi bakteri akut, pengendalian dini sangat ditentukan oleh efisiensi fase ini, karena kegagalan containment awal dapat menyebabkan diseminasi patogen dan inflamasi sistemik. Pada bakteri intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis*, fase awal tetap dimulai oleh pengenalan innate, tetapi hasilnya lebih kompleks karena bakteri dapat bertahan di dalam fagosit dan memanipulasi lingkungan fagosom. Karena itu, pengenalan

bakteri bukan hanya memulai inflamasi, tetapi juga menentukan apakah host bergerak ke arah pembersihan, persistensi, atau penyakit kronik.

Makrofag memiliki posisi sentral pada fase ini. Tinjauan terbaru di *Nature Reviews Immunology* menekankan bahwa makrofag tidak hanya melakukan fagositosis, tetapi juga mengaktifkan beragam program antibakteri yang bersifat inducible, termasuk LC3-associated phagocytosis, autophagy, produksi nitric oxide, perubahan metabolik, toksisitas ion logam, deprivasi nutrien, dan ekspresi peptida antimikroba. Repertoar ini penting karena bakteri patogen memiliki strategi subversi yang sangat beragam, sehingga satu mekanisme antimikroba saja sering tidak cukup. Di sinilah fleksibilitas metabolik dan transkripsional makrofag menjadi sangat penting untuk “menyesuaikan” mode pembunuhan bakteri dengan konteks infeksi. Dengan kata lain, efektivitas makrofag terhadap bakteri bukan hanya soal menelan mikroba, tetapi soal kemampuan mengubah status seluler ke mode antibakteri yang tepat.

Neutrofil juga sangat dominan pada respons awal terhadap bakteri, terutama bakteri piogenik ekstraseluler. Mereka bermigrasi cepat ke lokasi infeksi, melakukan fagositosis, melepaskan granula, menghasilkan reactive oxygen species, dan dalam kondisi tertentu membentuk neutrophil extracellular traps untuk membatasi penyebaran bakteri. Respons ini sangat efektif, tetapi juga berpotensi merusak jaringan bila berlangsung berlebihan atau berkepanjangan. Oleh karena itu, respons neutrofil pada infeksi bakteri selalu mengandung dilema biologis: cukup kuat untuk membunuh patogen, tetapi cukup terkendali agar kerusakan jaringan tetap terbatas. Ketidakseimbangan di tahap ini merupakan salah satu alasan mengapa infeksi bakteri berat dapat berujung pada nekrosis jaringan, abses, atau sepsis.

11.2.2 Peran Komplemen dan Opsonisasi pada Infeksi Bakteri

Sistem komplemen merupakan efektor humoral innate yang sangat penting dalam pertahanan terhadap bakteri, terutama bakteri ekstraseluler. Aktivasi komplemen menghasilkan opsonisasi oleh fragmen seperti C3b, kemotaksis leukosit melalui anafilatoksin, dan pada bakteri tertentu dapat berujung pada lisis langsung melalui membrane attack complex. Dalam konteks klinis, pentingnya komplemen tampak jelas pada kerentanan tinggi terhadap bakteri tertentu bila jalur komplemen terganggu. Komplemen juga menjembatani imun innate dan adaptif karena antibodi dapat memperkuat aktivasi jalur klasik pada respons sekunder. Oleh karena itu, pada infeksi bakteri, komplemen bukan hanya sistem tambahan, tetapi salah satu poros utama yang menentukan efisiensi pembersihan patogen.

Opsonisasi memperbesar peluang bakteri untuk segera difagositosis. Bila bakteri telah dilapisi antibodi atau komponen komplemen, interaksi dengan reseptor Fc dan reseptor komplemen pada fagosit menjadi lebih efisien. Hal ini sangat penting pada bakteri berkapsul yang secara intrinsik lebih resisten terhadap fagositosis. Pada tahap ini tampak jelas sinergi antara respons humoral dan efektor seluler: molekul terlarut menandai bakteri, lalu fagosit mengeksekusi penghancuran. Karena itu, defisiensi antibodi atau komplemen sering bermanifestasi sebagai peningkatan kerentanan terhadap infeksi bakteri ekstraseluler berulang.

11.2.3 Respon terhadap Bakteri Intraseluler

Bakteri intraseluler seperti *Mycobacterium tuberculosis* atau beberapa spesies *Salmonella* menantang sistem imun dengan cara bertahan dan bereplikasi di dalam fagosit. Pada situasi ini, efektor innate awal saja sering tidak cukup. Tinjauan

mengenai tuberkulosis menekankan bahwa alveolar macrophages, neutrofil, sel NK, sel dendritik, dan kemudian sel T berkontribusi dalam urutan waktu yang membentuk kontrol infeksi dan pembentukan granuloma. Sitokin seperti IFN- γ dan TNF- α menjadi sangat penting karena keduanya menguatkan aktivasi makrofag dan mempertahankan organisasi granuloma. Granuloma sendiri bersifat ambivalen: ia membantu membatasi penyebaran bakteri, tetapi juga dapat menjadi lokasi persistensi patogen. Dengan demikian, respons terhadap bakteri intraseluler adalah contoh paling jelas bahwa imunitas protektif sering berjalan berdampingan dengan risiko imunopatologi.

Pada infeksi bakteri intraseluler, respons Th1 dan aktivasi makrofag menjadi sumbu adaptif utama. IFN- γ dari sel T dan sel NK meningkatkan kemampuan bakterisidal makrofag, termasuk produksi nitric oxide dan aktivasi jalur antimikroba lain. TNF- α membantu mempertahankan integritas granuloma dan koordinasi inflamasi lokal. Namun, bila respons terlalu lemah, bakteri tidak terkendali; bila terlalu kuat, kerusakan jaringan meningkat. Oleh karena itu, respons imun terhadap bakteri intraseluler lebih tepat dipahami sebagai upaya mencapai keseimbangan proteksi-patologi, bukan semata-mata pembunuhan maksimal.

11.2.4 Kontribusi Imunitas Adaptif pada Infeksi Bakteri

Imunitas adaptif terhadap bakteri sangat tergantung pada niche biologis bakteri tersebut. Untuk bakteri ekstraseluler, antibodi memainkan peran dominan melalui netralisasi toksin, aglutinasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen. Untuk bakteri intraseluler, limfosit T helper dan T sitotoksik lebih penting karena bakteri tersembunyi dari antibodi di dalam sel inang. Review *Cell* tentang prinsip imunitas adaptif menekankan bahwa fungsi perlindungan limfosit sangat bergantung pada kemampuan mereka membaca gangguan

spesifik yang ditimbulkan patogen lalu mengembangkan efektor yang sesuai. Karena itu, respons imun antibakteri yang efektif bukan sekadar “lebih banyak inflamasi”, tetapi pemilihan modul adaptif yang tepat untuk jenis bakteri dan lokasi infeksi.

Sel B dan antibodi sangat penting pada perlindungan terhadap bakteri berkapsul dan toksin bakteri. Dalam konteks vaksinasi, keberhasilan banyak vaksin bakteri justru bergantung pada pembentukan antibodi protektif dan sel memori B. Sebaliknya, pada bakteri yang bertahan intraseluler, antibodi saja sering tidak cukup, sehingga respons sel T helper tipe 1 dan aktivasi makrofag lebih menentukan. Dengan demikian, distribusi bakteri antara kompartemen ekstraseluler dan intraseluler adalah salah satu penentu paling penting dari arsitektur respons imun yang dibangun host.

11.3 Respon Imun terhadap Invasi Virus

11.3.1 Prinsip Dasar Imunitas Antivirus

Virus berbeda secara fundamental dari bakteri karena virus harus masuk ke dalam sel inang untuk bereplikasi. Hal ini membuat pertahanan antivirus sangat bergantung pada deteksi asam nukleat virus, pembentukan status antivirus dalam jaringan, pembunuhan sel terinfeksi, dan kontrol penyebaran sebelum virion baru menyebar luas. Review *Nature Reviews Immunology* tentang influenza menekankan bahwa imunitas antivirus yang optimal selalu berada pada batas tipis antara kontrol virus dan imunopatologi. Respons yang terlalu lemah memungkinkan replikasi virus berlanjut, sedangkan respons yang terlalu kuat dapat merusak jaringan, terutama di organ rapuh seperti paru. Karena itu, pada infeksi virus, “respon terbaik” bukan yang paling besar, melainkan yang paling tepat waktu, paling terarah, dan paling terkendali.

Pada barrier mukosa, pertahanan antivirus dipengaruhi kuat oleh sifat jaringan lokal. Review tentang antivirus di rongga oral menekankan bahwa setiap jaringan memiliki faktor fisik, kimia, imunologis, dan mikrobiologis yang berbeda, sehingga antiviral immunity selalu bersifat tissue-context dependent. Mukosa oral, saluran napas, dan saluran cerna tidak memberikan respons yang identik terhadap virus, meskipun prinsip dasarnya sama. Perbedaan populasi sel residen, paparan komensal, dan lingkungan sitokin lokal membentuk respons antiviral yang khas pada tiap lokasi. Oleh karena itu, memahami infeksi virus tidak cukup hanya dari sudut virologi, tetapi juga harus mempertimbangkan ekologi imun jaringan target.

11.3.2 Interferon sebagai Pusat Respon Antivirus

Interferon, terutama interferon tipe I, merupakan mediator sentral pada tahap awal infeksi virus. Ketika sensor intraseluler mendeteksi RNA atau DNA virus, sel yang terinfeksi dan sel sekitar akan menghasilkan interferon yang menginduksi interferon-stimulated genes di jaringan sekitar. Program gen ini menekan berbagai tahap siklus hidup virus, mulai dari translasi, replikasi genom, hingga perakitan partikel virus. Dalam bahasa biologis, interferon mengubah jaringan yang tadinya permisif menjadi “lingkungan tidak ramah” bagi virus. Karena itu, kecepatan dan kecukupan respons interferon awal sangat menentukan hasil infeksi virus.

Namun, efek interferon sangat bergantung pada konteks waktu. Tinjauan mengenai host-directed therapies untuk infeksi virus dan bakteri menekankan bahwa intervensi terhadap jalur interferon dapat bermanfaat bila diberikan pada fase awal, tetapi dapat menjadi merugikan bila diberikan terlalu lambat, saat inflamasi sudah dominan. Ini menunjukkan bahwa interferon bukan hanya “baik” atau

“buruk”, melainkan mediator yang manfaatnya sangat ditentukan oleh fase penyakit. Pelajaran ini sangat penting dalam pengembangan terapi antivirus modern. Dengan demikian, respons interferon harus dipahami sebagai sistem proteksi temporal yang harus muncul cukup dini dan cukup terukur.

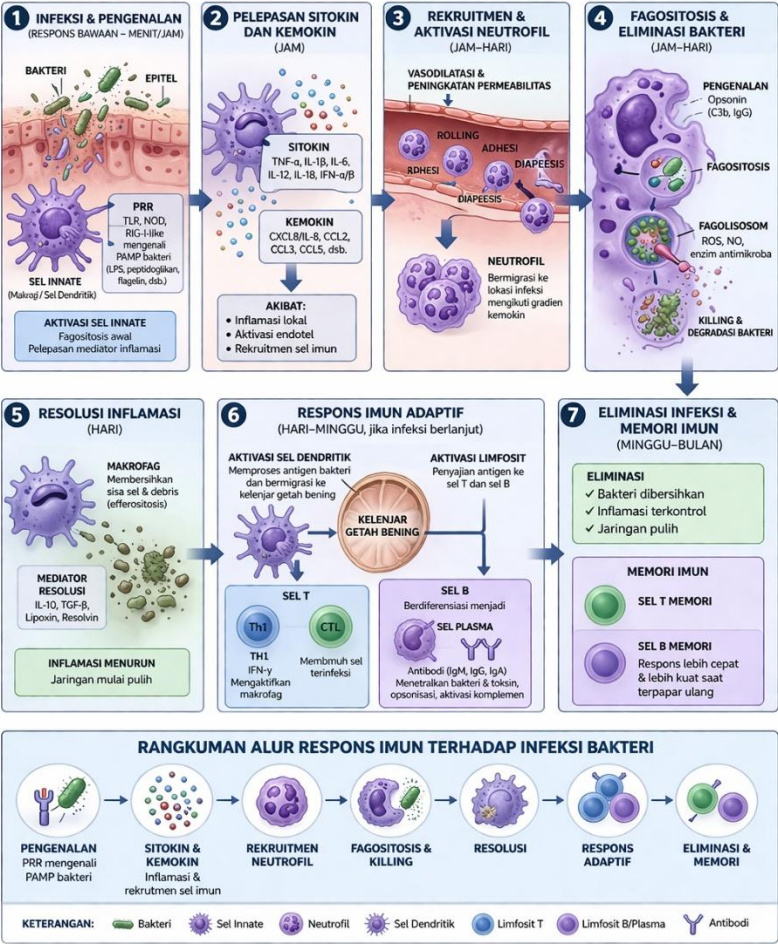
11.3.3 Sel NK dan Transisi ke Imunitas Adaptif Antivirus

Pada fase awal sebelum respons sel T matang, sel NK memberikan kontribusi penting dengan mengenali dan membunuh sel yang terinfeksi virus. Fungsi ini sangat penting pada hari-hari pertama infeksi ketika virus sudah bereplikasi, tetapi ekspansi klonal sel T sitotoksik belum mencapai puncak. Sel NK juga menghasilkan IFN- γ , yang memperkuat lingkungan antiviral dan membantu membentuk respons imun berikutnya. Dengan kata lain, sel NK merupakan jembatan fungsional antara kontrol virus cepat dan pembentukan imunitas adaptif yang lebih presisi. Peran ini sangat terlihat pada berbagai infeksi virus respiratorik dan sistemik.

Setelah itu, sel dendritik memproses antigen virus dan mempresentasikannya kepada limfosit T, sehingga memulai fase adaptif. Pada titik ini, kualitas aktivasi sel T sangat dipengaruhi oleh intensitas inflamasi awal, presentasi antigen, dan lingkungan sitokin. Karena itu, fase innate tidak hanya berfungsi menghambat virus, tetapi juga “mendidik” respons adaptif agar sesuai. Jika fase ini terganggu, respons T dan B yang terbentuk dapat kurang efektif atau justru terlalu patologis. Integrasi fase innate dan adaptif ini merupakan ciri utama imunitas antivirus yang berhasil.

SKEMA UMUM RESPONS IMUN TERHADAP INFEKSI BAKTERI

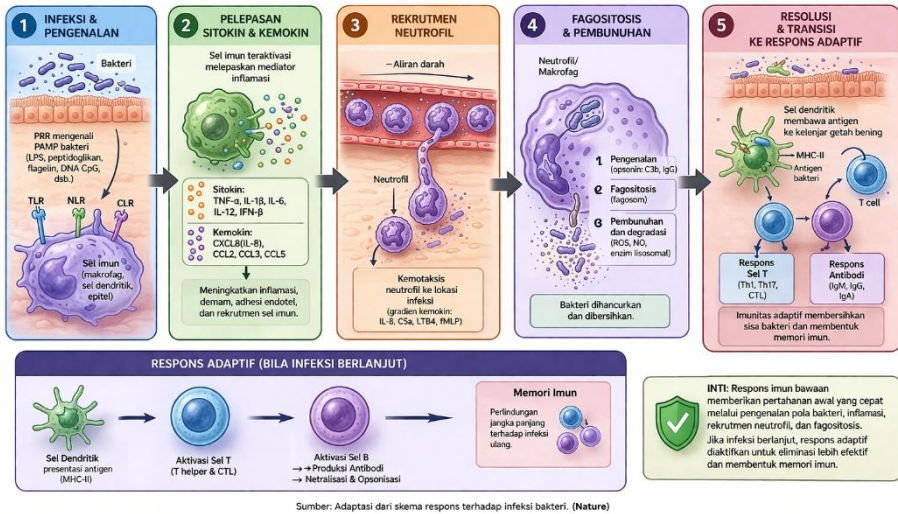
Respons awal terhadap bakteri melibatkan pengenalan oleh PRR, pelepasan sitokin dan kemokin, rekrutmen neutrofil, fagositosis, lalu transisi ke respons adaptif bila infeksi berlanjut.



Sumber: Adaptasi dari skema respons terhadap infeksi bakteri. (Nature)

SKEMA UMUM RESPONS IMUN TERHADAP INFEKSI BAKTERI

Respons awal terhadap bakteri melibatkan pengenalan oleh PRR, pelepasan sitokin dan kemokin, rekrutmen neutrofil, fagositosis, lalu transisi ke respons adaptif bila infeksi berlanjut.

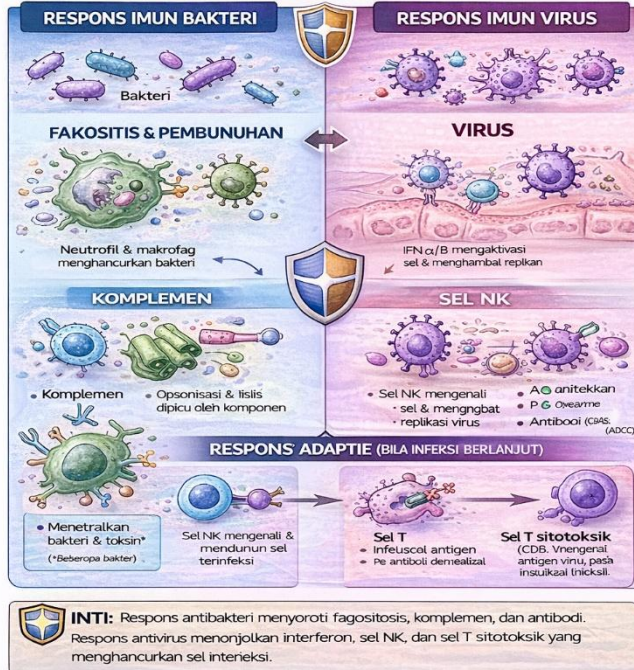


Gambar 11. 1. Respons awal terhadap bakteri melibatkan pengenalan oleh PRR, pelepasan sitokin dan kemokin, rekrutmen neutrofil, fagositosis, lalu transisi ke respons adaptif bila infeksi berlanjut.

Sumber: Adaptasi dari skema respons terhadap infeksi bakteri.

Perbandingan umum respons imun bakteri dan virus

Perbandingan konseptual antara respons antibakteri yang menonjolkan fagositosis, komplemen, dan antibodi dengan respons antivirus yang menonjolkan interferon, sel NK, dan sel T sitotoksik.

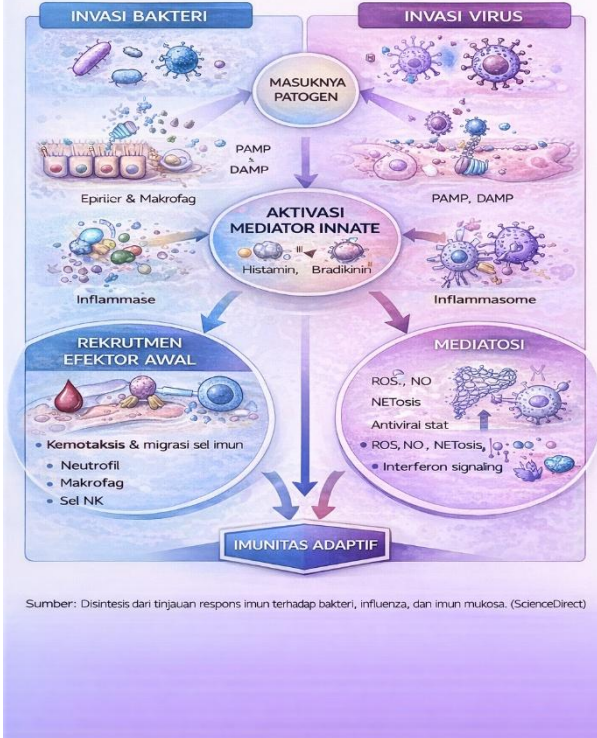


Sumber: Adaptasi dari materi skematik respons imun bakteri dan virus. (Nature)

Gambar 11. 2. Perbandingan konseptual antara respons antibakteri yang menonjolkan fagositosis, komplemen, dan antibodi dengan respons antivirus yang menonjolkan interferon, sel NK, dan sel T sitotoksik.
Sumber: Adaptasi dari materi skematik respons imun bakteri dan virus.

Alur Awal Respons Imun Terhadap invasi Bakteri dan Virus

Jalur awal meliputi masuknya patogen, deteksi oleh barier dan PRR, aktivasi mediator innate, rekrutmen efektor awal, lalu penghubungan ke imunitas adaptif.



Gambar 11. 3. Jalur awal meliputi masuknya patogen, deteksi oleh barier dan PRR, aktivasi mediator innate, rekrutmen efektor awal, lalu penghubungan ke imunitas adaptif.

Sumber: Disintesis dari tinjauan respons imun terhadap bakteri, influenza, dan imun mukosa.

11.4 Respon Imun Adaptif terhadap Bakteri

Respon imun adaptif terhadap bakteri dibentuk setelah antigen bakteri ditangkap, diproses, dan dipresentasikan oleh sel dendritik atau sel penyaji antigen lain kepada limfosit T di jaringan limfoid sekunder. Jalur adaptif yang dominan sangat ditentukan oleh apakah bakteri tersebut hidup terutama di ruang ekstraseluler atau mampu bertahan di dalam sel fagosit. Pada bakteri ekstraseluler, respons humoral yang kuat biasanya menjadi tulang punggung proteksi karena antibodi dapat menetralkan toksin, menghambat adhesi, mengopsonisasi bakteri, dan memperkuat aktivasi komplemen. Pada bakteri intraseluler, sebaliknya, efektor sel T — terutama respons Th1 dan aktivasi makrofag — menjadi lebih penting karena antibodi tidak dapat secara langsung menjangkau bakteri yang tersembunyi di dalam kompartemen intraseluler. Karena itu, respon adaptif antibakteri tidak bersifat tunggal, melainkan disesuaikan dengan niche biologis bakteri dan strategi patogenesisnya.

Pada bakteri ekstraseluler, sel B memainkan peran penting melalui pembentukan antibodi berafinitas tinggi dan pembentukan plasma cell jangka panjang serta sel B memori. Antibodi terhadap komponen kapsul atau permukaan bakteri sangat penting untuk opsonisasi, terutama pada bakteri berkapsul yang sukar difagositosis tanpa bantuan opsonin. Antibodi juga dapat menetralkan toksin bakteri, yang pada banyak penyakit justru menjadi komponen utama kerusakan jaringan. Respons ini menjadi dasar biologis keberhasilan banyak vaksin bakteri, yang pada umumnya bekerja dengan membangkitkan memori humoral protektif. Dengan demikian, untuk banyak bakteri ekstraseluler, kualitas dan durabilitas respons antibodi sama pentingnya dengan intensitas inflamasi awal.

Subpopulasi sel T helper juga memiliki kontribusi yang berbeda terhadap bakteri. Respons **Th17** sangat penting pada pertahanan mukosa terhadap bakteri ekstraseluler karena mendorong rekrutmen neutrofil dan penguatan integritas epitel, sedangkan respons **Th1** lebih menonjol pada bakteri intraseluler karena menghasilkan IFN- γ yang mengaktivasi makrofag. Dengan kata lain, CD4 bukan hanya “bantuan umum” bagi sistem imun, tetapi merupakan pengarah kualitas efektor yang sangat spesifik terhadap tipe ancaman. Pada infeksi bakteri yang menetap di mukosa atau jaringan permukaan, kegagalan membentuk respons Th17 yang memadai dapat melemahkan kontrol kolonisasi dan invasi lokal. Sebaliknya, pada patogen intraseluler, dominasi respons Th1 yang kuat lebih menentukan apakah host dapat menahan pertumbuhan bakteri di dalam fagosit. Pola ini menjelaskan mengapa penyakit bakteri yang berbeda dapat menunjukkan ketergantungan yang berbeda terhadap sumbu sitokin dan sub tipe CD4 tertentu.

11.5 Peran CD4 pada Infeksi Bakteri

Sel T CD4 memiliki peran sentral dalam membentuk arsitektur imunitas antibakteri. Setelah priming oleh antigen-presenting cells, sel CD4 berdiferensiasi ke arah subpopulasi fungsional sesuai sinyal sitokin dan konteks inflamasi yang tersedia. Pada infeksi bakteri intraseluler, diferensiasi menuju Th1 menghasilkan IFN- γ yang meningkatkan kemampuan bakterisidal makrofag, termasuk produksi nitric oxide, peningkatan pematangan fagolisosom, dan penguatan program antimikroba. Pada infeksi bakteri mukosa tertentu, diferensiasi menuju Th17 meningkatkan produksi IL-17 dan IL-22 yang memperkuat barier epitel serta merekrut neutrofil. Dengan demikian, CD4 merupakan “orkestrator” yang menentukan jenis respons efektor mana yang paling cocok terhadap bakteri tertentu.

Pada tuberkulosis, peran CD4 sangat menonjol karena kontrol terhadap *Mycobacterium tuberculosis* sangat bergantung pada koordinasi antara Th1, makrofag, dan organisasi granuloma. IFN- γ dan TNF- α berperan mempertahankan granuloma dan menjaga makrofag tetap berada dalam keadaan aktif membatasi replikasi bakteri. Namun, respons ini juga harus seimbang, karena aktivasi yang terlalu kuat dapat memperburuk nekrosis jaringan dan kerusakan paru. Fakta bahwa defisiensi CD4 sangat meningkatkan kerentanan terhadap tuberkulosis menegaskan betapa sentralnya limfosit CD4 dalam kontrol bakteri intraseluler. Oleh sebab itu, pada bakteri seperti Mtb, respons CD4 bukan hanya pelengkap, melainkan poros utama proteksi.

Di luar fungsi efektor langsung, CD4 juga penting dalam mendukung respons humoral terhadap bakteri melalui bantuan kepada sel B. T follicular helper cells membantu pembentukan germinal center, class switching, dan affinity maturation, sehingga antibodi yang dihasilkan lebih efektif dan tahan lama. Ini sangat relevan untuk bakteri ekstraseluler dan bakteri berkapsul, di mana kualitas antibodi sering menentukan hasil klinis. Karena itu, kerusakan pada fungsi CD4 dapat menyebabkan dua masalah sekaligus: pelemahan efektor seluler dan penurunan kualitas respons antibodi. Integrasi inilah yang membuat CD4 menjadi salah satu pusat koordinasi utama pada infeksi bakteri.

11.6 Peran CD8 pada Infeksi Bakteri

Peran CD8 dalam infeksi bakteri umumnya lebih sempit dibandingkan pada infeksi virus, tetapi dapat menjadi sangat penting pada bakteri yang memiliki fase intraseluler atau yang menyebar melalui sitosol. Pada patogen semacam ini, antigen bakteri dapat dipresentasikan melalui MHC kelas I, memungkinkan aktivasi sel T sitotoksik. Sel CD8 kemudian dapat membunuh sel yang terinfeksi dan membantu

membatasi niche replikasi bakteri yang tersembunyi dari antibodi. Selain fungsi sitotoksik, beberapa sel CD8 juga menghasilkan IFN- γ yang ikut memperkuat aktivasi makrofag. Walau bukan selalu efektor dominan, kontribusi CD8 terhadap bakteri intraseluler semakin diakui sebagai bagian penting dari respons yang komprehensif.

Pada tuberkulosis dan koinfeksi HIV/Mtb, perhatian terhadap subset memori CD8 dan kemampuan fungsionalnya meningkat karena sel-sel ini tampak relevan untuk kontrol jangka panjang dan kekambuhan. Tinjauan baru menunjukkan bahwa kualitas respons CD8, termasuk status memori stem-like, dapat memengaruhi kapasitas sistem imun untuk merespons kembali saat terjadi reaktivasi atau paparan ulang. Meskipun CD4 tetap pusat kontrol terhadap Mtb, CD8 memberi lapisan tambahan berupa sitotoksitas dan dukungan sitokin. Dengan demikian, pada bakteri intraseluler tertentu, proteksi terbaik kemungkinan besar berasal dari koordinasi beberapa lengan adaptif, bukan satu populasi limfosit saja.

11.7 Respon Imun Adaptif terhadap Virus

Pada infeksi virus, respons adaptif dibentuk untuk dua tujuan utama: menahan penyebaran virus bebas antar sel dan mengeliminasi sel yang sudah terinfeksi. Karena virus bereplikasi di dalam sel, antibodi saja tidak cukup untuk menyelesaikan seluruh masalah; diperlukan pula efektor seluler, terutama CD8 sitotoksik. Di sisi lain, antibodi tetap sangat penting untuk mencegah virus masuk ke sel dan untuk membatasi reinfeksi pada jaringan yang sama. Oleh karena itu, proteksi antivirus yang ideal merupakan kombinasi antara antibodi netralisasi, CD4 yang mengorkestrasi bantuan dan dukungan jaringan, serta CD8 yang mengeksekusi pembunuhan sel terinfeksi. Perspektif inilah yang menjadi

dasar modern desain vaksin antivirus dan evaluasi korelat proteksi.

Respons sel B terhadap virus menghasilkan antibodi netralisasi yang mengikat protein permukaan virus dan menghambat masuknya virus ke dalam sel. Antibodi juga dapat memfasilitasi fagositosis partikel virus dan dalam kondisi tertentu memediasi ADCC terhadap sel yang mengekspresikan antigen virus di permukaannya. Pada banyak infeksi virus, kualitas antibodi — termasuk afinitas, breadth, dan kemampuan netralisasi silang — menentukan tingkat perlindungan terhadap paparan ulang. Hal ini terutama penting pada virus yang bermutasi cepat, karena tidak semua antibodi yang terbentuk memiliki kapasitas perlindungan yang setara. Dengan demikian, dalam infeksi virus, respons humoral bukan hanya soal kuantitas antibodi, tetapi juga mutu fungsionalnya.

11.8 Peran CD4 pada Infeksi Virus

Sel T CD4 pada infeksi virus memiliki fungsi yang lebih luas daripada sekadar “bantuan” bagi sel B. Mereka mendukung pembentukan germinal center, mempertahankan kualitas antibodi, menguatkan respons CD8, dan dalam beberapa konteks menghasilkan sitokin yang membantu kontrol infeksi di jaringan. Pada beberapa infeksi virus respiratorik, respons CD4 dini yang terkoordinasi berhubungan dengan pembersihan virus yang lebih cepat dan perjalanan penyakit yang lebih ringan. CD4 juga dapat membentuk populasi memori residen atau sirkulasi yang penting dalam respons recall. Karena itu, lemahnya respons CD4 dapat menyebabkan kelemahan simultan pada dua poros penting, yaitu antibodi dan CD8.

Kualitas respons CD4 juga memengaruhi apakah infeksi virus berakhir dengan kontrol efektif atau berlanjut menjadi

inflamasi yang maladaptif. Pada beberapa keadaan, bantuan CD4 yang tepat waktu mendukung respons antiviral yang efisien, tetapi gangguan diferensiasi atau bantuan yang terlambat dapat berkontribusi pada respons yang kurang terarah. Konsep ini menjadi sangat nyata pada pelajaran dari SARS-CoV-2, di mana respons sel T awal tampak berhubungan dengan clearance virus yang lebih baik. Oleh karena itu, dalam imunitas antivirus, CD4 perlu dipahami sebagai pengatur dinamika seluruh sistem, bukan sekadar aktor sekunder di belakang antibodi.

11.9 Peran CD8 pada Infeksi Virus

CD8 sitotoksik merupakan efektor paling khas pada infeksi virus karena mereka mengenali antigen virus yang dipresentasikan melalui MHC kelas I pada sel terinfeksi. Setelah teraktivasi, mereka membunuh sel target melalui pelepasan perforin dan granzim, serta dapat menghasilkan sitokin seperti IFN- γ dan TNF yang membantu menekan replikasi virus. Peran CD8 menjadi sangat penting ketika virus telah berhasil menembus pertahanan awal dan memperbanyak diri di dalam jaringan. Dalam banyak infeksi akut, kecepatan induksi dan kualitas fungsional CD8 sangat menentukan seberapa cepat beban virus turun. Karena itu, respons CD8 sering menjadi salah satu korelat proteksi paling penting pada infeksi virus.

Tinjauan terbaru menekankan adanya “renaissance” pemahaman mengenai imunitas CD8 antivirus, terutama dalam konteks vaksinasi dan infeksi kronis. Bukan hanya jumlah CD8 yang penting, tetapi juga kualitas diferensiasi mereka, kapasitas proliferasi, tingkat kelelahan, dan sifat memori yang mereka bentuk. Pada infeksi virus akut yang terkontrol dengan baik, sel CD8 efektor biasanya berkontraksi setelah eliminasi virus dan menyisakan populasi memori yang protektif. Sebaliknya, pada infeksi kronis, stimulasi antigen

persisten dapat mendorong disfungsi dan exhaustion. Dengan demikian, CD8 antivirus harus dipahami dalam kerangka waktu penyakit, bukan hanya sebagai efektor sekali pakai.

11.10 Memori Imun terhadap Bakteri dan Virus

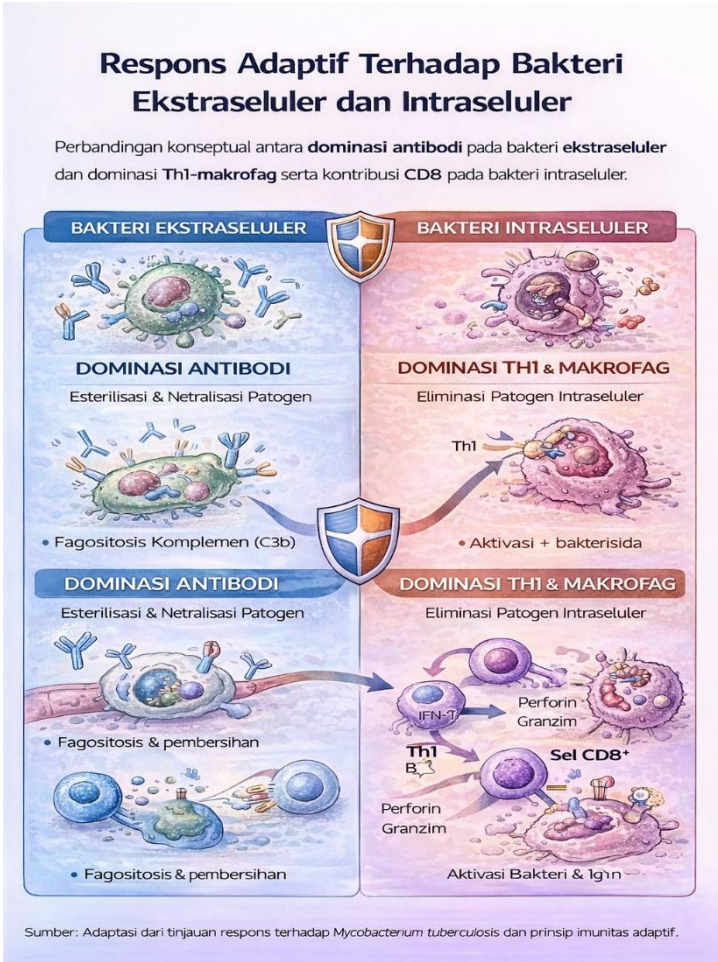
Memori imun merupakan salah satu ciri paling penting dari respons adaptif terhadap bakteri dan virus. Setelah infeksi terkendali, sebagian kecil sel T dan B tidak mati, melainkan bertahan sebagai sel memori atau plasma cell jangka panjang. Review *Nature Reviews Immunology* menegaskan bahwa memory T cells, memory B cells, dan plasma cells memberi perlindungan recall yang lebih cepat, lebih besar, dan secara fungsional lebih efektif dibandingkan sel naif. Pada paparan ulang, memory B cells dapat dengan cepat berdiferensiasi menjadi sel penghasil antibodi, sedangkan memory T cells segera berproliferasi dan menghasilkan efektor yang sesuai. Inilah dasar biologis dari proteksi jangka panjang pascainfeksi maupun pascavaksinasi.

Pada infeksi bakteri ekstraseluler, memori humoral sering menjadi komponen proteksi utama, terutama bila antibodi dapat mencegah kolonisasi, invasifitas, atau efek toksin. Pada infeksi bakteri intraseluler dan banyak infeksi virus, memori sel T menjadi lebih menonjol karena respons recall harus mampu segera mengenali sel yang terinfeksi dan menghambat replikasi patogen sebelum meluas. Dengan demikian, “bentuk” memori protektif berbeda-beda sesuai jenis patogen. Hal ini sangat penting dalam desain vaksin, karena vaksin yang efektif terhadap bakteri ekstraseluler belum tentu optimal terhadap virus atau bakteri intraseluler bila hanya memicu antibodi tanpa respons T yang memadai.

11.11 Perbedaan Patogenesis Bakteri dan Virus serta Implikasinya bagi Respon Imun

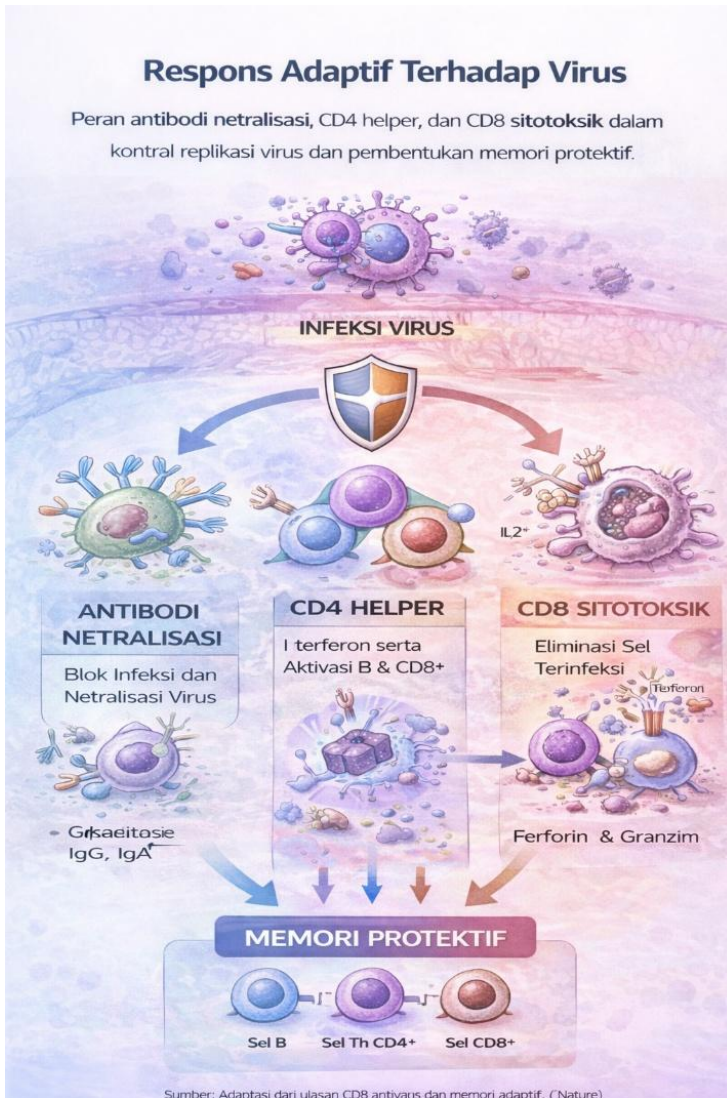
Perbedaan patogenesis antara bakteri dan virus menentukan hampir seluruh arsitektur respons imun yang dihasilkan host. Bakteri dapat menimbulkan penyakit melalui invasi jaringan, produksi toksin, pembentukan biofilm, atau persistensi intraseluler, sedangkan virus menimbulkan penyakit terutama melalui replikasi intraseluler, lisis sel, gangguan fungsi sel, dan kadang-kadang aktivasi imunopatologis yang luas. Akibatnya, efektor yang paling berguna juga berbeda. Pada bakteri ekstraseluler, antibodi, komplemen, dan fagositosis cenderung dominan, sedangkan pada virus, interferon, sel NK, CD8, dan antibodi netralisasi terhadap virion bebas lebih penting. Perbedaan patogenesis ini menjelaskan mengapa strategi imun protektif terhadap bakteri dan virus harus disusun secara berbeda, baik secara alami maupun melalui vaksinasi.

Pada virus, masalah utama sering kali adalah seberapa cepat sistem imun dapat membatasi replikasi sebelum jaringan mengalami kerusakan luas, sementara pada bakteri, masalah utamanya bisa berupa invasi cepat, produksi toksin, atau kegagalan pembersihan oleh fagosit. Selain itu, beberapa bakteri dapat memicu abses atau granuloma, sedangkan virus lebih sering memunculkan kombinasi sitopati langsung dan imunopatologi. Perbedaan ini juga memengaruhi pola komplikasi: bakteri ekstraseluler cenderung berkaitan dengan sepsis atau kerusakan akibat toksin, sedangkan virus sering berkaitan dengan kerusakan jaringan akibat kombinasi replikasi dan respons imun yang terlalu kuat. Dengan demikian, memahami patogenesis bukan sekadar memahami mikroba, tetapi memahami logika biologis di balik respons imun yang paling rasional terhadapnya.

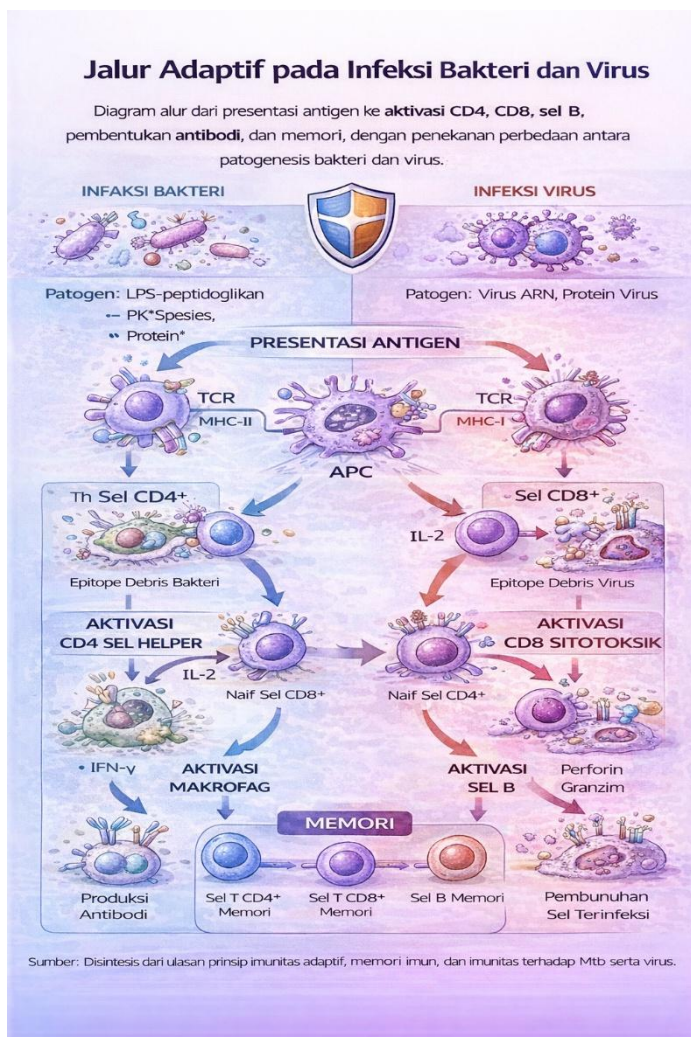


Gambar 11. 4. Perbandingan konseptual antara dominasi antibodi pada bakteri ekstraseluler dan dominasi Th1-makrofag serta kontribusi CD8 pada bakteri intraseluler.

Sumber: Adaptasi dari tinjauan respons terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dan prinsip imunitas adaptif.



Gambar 11. 5. Peran antibodi netralisasi, CD4 helper, dan CD8 sitotoksik dalam kontrol replikasi virus dan pembentukan memori protektif.
Sumber: Adaptasi dari ulasan CD8 antivirus dan memori adaptif.



Gambar 11. 6. Diagram alur dari presentasi antigen ke aktivasi CD4, CD8, sel B, pembentukan antibodi, dan memori, dengan penekanan perbedaan antara patogenesis bakteri dan virus.

Sumber: Disintesis dari ulasan prinsip imunitas adaptif, memori imun, dan imunitas terhadap Mtb serta virus.

11.12 Resolusi Infeksi dan Pemulihan Jaringan

Resolusi infeksi bukan sekadar akhir dari eliminasi patogen, melainkan fase biologis aktif ketika respons inflamasi dimatikan secara terkontrol, debris seluler dibersihkan, dan integritas jaringan dipulihkan. Pada infeksi bakteri maupun virus, keberhasilan klinis tidak hanya ditentukan oleh kemampuan menurunkan beban patogen, tetapi juga oleh kemampuan host menghentikan inflamasi tepat waktu agar kerusakan jaringan tidak berlanjut. Pada fase ini, fagosit beralih dari profil proinflamasi ke profil proresolusi, sitokin antiinflamasi meningkat, dan jaringan mulai menjalankan program perbaikan. Dalam konteks infeksi paru, misalnya influenza, keseimbangan antara kontrol virus dan pembatasan kerusakan jaringan merupakan penentu utama pemulihan fungsional paru. Karena itu, resolusi adalah bagian integral dari proteksi imun, bukan proses pasif setelah infeksi selesai.

Pada infeksi bakteri, resolusi sangat dipengaruhi oleh efisiensi pembersihan neutrofil yang telah menyelesaikan tugasnya, pembuangan bakteri mati, dan penghentian produksi mediator inflamasi yang berlebihan. Jika bakteri berhasil dieliminasi tetapi debris mikroba dan kerusakan jaringan tetap tinggi, inflamasi dapat bertahan dan memicu kerusakan sekunder. Pada infeksi bakteri intraseluler seperti tuberkulosis, resolusi jauh lebih kompleks karena host harus menyeimbangkan containment jangka panjang dengan pembatasan destruksi jaringan akibat granuloma kronis. Hal ini menunjukkan bahwa “kesembuhan imunologis” tidak identik dengan sterilizing immunity, terutama pada patogen persisten. Dengan demikian, resolusi infeksi bakteri sangat bergantung pada kontrol inflamasi sekaligus restorasi homeostasis jaringan.

Pada infeksi virus, fase resolusi juga sangat menentukan luaran klinis karena banyak gejala berat justru berasal dari kombinasi replikasi virus dan imunopatologi. Tinjauan mutakhir tentang influenza menekankan bahwa respons antivirus yang optimal harus cukup kuat untuk menekan replikasi virus, tetapi cukup terukur untuk mencegah kerusakan alveolar, gangguan pertukaran gas, dan inflamasi berlebihan. Setelah beban virus turun, sel T efektor berkontraksi, jaringan memulai pemulihan epitel, dan populasi memori dipertahankan. Bila proses ini gagal, pasien dapat mengalami inflamasi berkepanjangan, penurunan fungsi organ, atau kerentanan terhadap infeksi sekunder. Oleh karena itu, resolusi infeksi virus adalah tahap yang sama pentingnya dengan fase kontrol awal.

11.13 Imunopatologi pada Infeksi Bakteri dan Virus

Imunopatologi merujuk pada kerusakan jaringan yang berasal dari respons imun itu sendiri, bukan semata-mata dari patogen. Pada infeksi bakteri, imunopatologi sering muncul sebagai konsekuensi inflamasi akut yang sangat intens, pelepasan enzim dan reactive oxygen species oleh neutrofil, serta aktivasi sitokin proinflamasi yang meluas. Pada abses atau pneumonia bakteri berat, kerusakan jaringan lokal dapat menjadi signifikan meskipun respons imun sedang berupaya membatasi penyebaran mikroba. Pada infeksi bakteri sistemik, respons inflamasi yang tidak terkendali dapat berkembang menjadi sepsis dengan disfungsi organ multipel. Hal ini menunjukkan bahwa respons imun antibakteri yang protektif selalu membawa risiko kerusakan kolateral bila tidak dibatasi dengan tepat.

Pada infeksi virus, imunopatologi sering sangat menonjol karena replikasi intraseluler virus memicu kombinasi sitopati langsung dan respons imun yang dapat merusak jaringan.

Pada influenza, misalnya, kerusakan paru tidak hanya dipengaruhi oleh virus itu sendiri tetapi juga oleh produksi sitokin, infiltrasi sel efektor, dan gangguan perbaikan epitel. Ulasan *Nature Reviews Immunology* menekankan bahwa proteksi antiviral dan imunopatologi berada pada spektrum yang sama, sehingga peningkatan respons imun tidak selalu identik dengan hasil klinis yang lebih baik. Konsep ini penting karena menjelaskan mengapa beberapa pasien dengan respons inflamasi sangat tinggi justru mengalami penyakit yang lebih berat. Dengan demikian, tujuan klinis modern pada infeksi virus bukan hanya meningkatkan imunitas, tetapi mengoptimalkan kualitas dan waktu respons tersebut.

Imunopatologi juga dapat dipengaruhi oleh lokasi anatomi infeksi. Pada mukosa oral, respiratorik, atau usus, jaringan memiliki kebutuhan khusus untuk mempertahankan fungsi barier sambil tetap memungkinkan respons antipatogen. Jika respons terlalu agresif, kerusakan epitel dapat memperburuk transmisi, memudahkan invasi patogen sekunder, dan memperpanjang pemulihan. Karena itu, respons imun jaringan tidak dapat dipahami hanya dari kadar sitokin atau jumlah sel efektor, tetapi juga dari dampaknya terhadap struktur dan fungsi barier. Perspektif ini semakin penting dalam imunologi modern karena banyak penyakit infeksi berat merupakan hasil interaksi antara patogen, respons imun, dan kerentanan jaringan target.

11.14 Koinfeksi dan Superinfeksi

Koinfeksi terjadi ketika dua atau lebih patogen menginfeksi host pada waktu yang sama atau saling beririsan, sedangkan superinfeksi sering mengacu pada infeksi sekunder yang muncul setelah infeksi awal mengubah lingkungan imun atau jaringan host. Dalam praktik klinis, kombinasi virus–bakteri sangat penting, khususnya pada infeksi respiratorik. Tinjauan terbaru menunjukkan bahwa koinfeksi atau superinfeksi

dapat secara bermakna mengubah jalannya penyakit melalui gangguan koordinasi antar sel imun, perubahan komposisi sitokin, dan kerusakan barier jaringan yang mempermudah kolonisasi patogen kedua. Karena itu, hasil klinis koinfeksi tidak bisa diprediksi hanya dengan menjumlahkan dua infeksi tunggal, sebab interaksi biologis antar patogen dapat bersifat sinergistik atau antagonistik.

Salah satu model paling penting adalah **superinfeksi bakteri pasca-influenza**. Setelah infeksi influenza, epitel respiratorik dapat rusak, fungsi mukosilia terganggu, fagosit menjadi kurang efektif, dan lingkungan sitokin berubah sehingga bakteri seperti *Streptococcus pneumoniae* atau *Staphylococcus aureus* lebih mudah berkembang. Ulasan dan studi terbaru menegaskan bahwa superinfeksi ini sering lebih berat daripada infeksi bakteri tunggal karena virus sebelumnya telah mengubah organisasi spasial dan fungsional sel imun di paru. Dalam situasi ini, host menghadapi tantangan ganda: mengatasi residu inflamasi antivirus sekaligus mengaktifkan program antibakteri yang efektif. Hal ini menjelaskan mengapa superinfeksi pasca-influenza tetap menjadi penyebab penting morbiditas dan mortalitas.

Koinfeksi virus-virus juga semakin mendapat perhatian, terutama pada infeksi respiratorik. Literatur 2024 menunjukkan bahwa koinfeksi virus dapat bersifat sinergis, antagonistik, atau netral, bergantung pada kombinasi virus, urutan infeksi, dan konteks host. Interferon yang dipicu oleh satu virus dapat menekan virus kedua, tetapi dalam keadaan lain koeksistensi dua virus justru memperburuk inflamasi dan meningkatkan beban penyakit. Koinfeksi juga mempersulit diagnosis etiologi dan pengambilan keputusan klinis karena gejala sering tidak dapat membedakan kontribusi masing-masing patogen. Dengan demikian, koinfeksi menegaskan bahwa respons imun terhadap infeksi di dunia nyata sering

merupakan hasil interaksi multi-patogen, bukan satu patogen tunggal.

11.15 Vaksin sebagai Pemrogram Respon Imun terhadap Bakteri dan Virus

Vaksin bekerja dengan memanfaatkan kemampuan sistem imun adaptif membentuk memori protektif tanpa menimbulkan penyakit berat. Pada patogen virus, vaksin yang efektif umumnya bertujuan membentuk antibodi netralisasi, respons CD4 yang mendukung kualitas humoral, serta dalam beberapa konteks CD8 yang cukup kuat untuk membatasi penyebaran intraseluler. Pada patogen bakteri, tujuan vaksin lebih bergantung pada patogenesis bakteri tersebut, misalnya mendorong antibodi opsonisasi terhadap kapsul, antibodi penetral toksin, atau kombinasi respons humoral dan seluler untuk patogen intraseluler. Karena itu, desain vaksin harus selaras dengan mekanisme proteksi yang relevan terhadap tiap patogen. Prinsip ini merupakan inti modern vaccinology dan menjelaskan mengapa tidak semua platform vaksin cocok untuk semua jenis mikroba.

Literatur mutakhir menekankan bahwa kualitas memori imun sangat menentukan keberhasilan vaksin, terutama untuk patogen yang bermutasi cepat atau yang menuntut proteksi mukosal. Memory B cells, plasma cell jangka panjang, memory CD4, dan memory CD8 berkontribusi secara berbeda tergantung jenis patogen dan lokasi infeksi. Pada influenza dan SARS-CoV-2, misalnya, respons memori dapat dipengaruhi oleh paparan sebelumnya sehingga fenomena “imprinting” ikut membentuk hasil vaksinasi. Ini berarti bahwa riwayat imunologis individu menjadi bagian dari konteks biologis vaksin berikutnya. Dengan demikian, vaksin bukan sekadar pemicu respons imun baru, tetapi juga modulator atas memori yang sudah ada.

Perkembangan mRNA vaccines memperluas kemungkinan desain vaksin untuk patogen virus dan juga bakteri. Ulasan 2024 di *Nature Reviews Drug Discovery* menegaskan bahwa fleksibilitas desain antigen, optimasi delivery, dan kemampuan membangkitkan respons innate sekaligus adaptif menjadikan platform mRNA sangat menarik untuk penyakit infeksi. Sementara itu, ulasan 2025 menyoroti peluang dan tantangan pengembangan mRNA vaccine terhadap bakteri, termasuk pemilihan antigen, kestabilan konstruk, dan kebutuhan menyesuaikan platform dengan karakter biologis patogen bakteri. Hal ini menunjukkan bahwa teknologi vaksin modern semakin bergerak dari pendekatan empiris menuju desain rasional berbasis mekanisme imun. Karena itu, masa depan imunisasi terhadap bakteri dan virus akan sangat dipengaruhi oleh kemampuan kita memetakan korelat proteksi yang benar-benar kausal.

Vaksin juga memiliki implikasi klinis yang melampaui pencegahan langsung satu penyakit. Tinjauan terbaru menyebutkan bahwa vaksin dapat membantu menurunkan penggunaan antibiotik dan berkontribusi pada penekanan resistensi antimikroba dengan mencegah infeksi bakteri dan mengurangi kebutuhan terapi antimikroba. Dalam konteks infeksi campuran, vaksin influenza juga dapat menurunkan risiko superinfeksi bakteri pascainfluenza dengan mencegah kerusakan awal yang dipicu virus. Dengan demikian, vaksin harus dipahami bukan hanya sebagai alat proteksi individual, tetapi juga sebagai intervensi ekologi-imunologis yang memodifikasi lanskap penyakit pada tingkat populasi.

11.16 Implikasi Klinis Modern

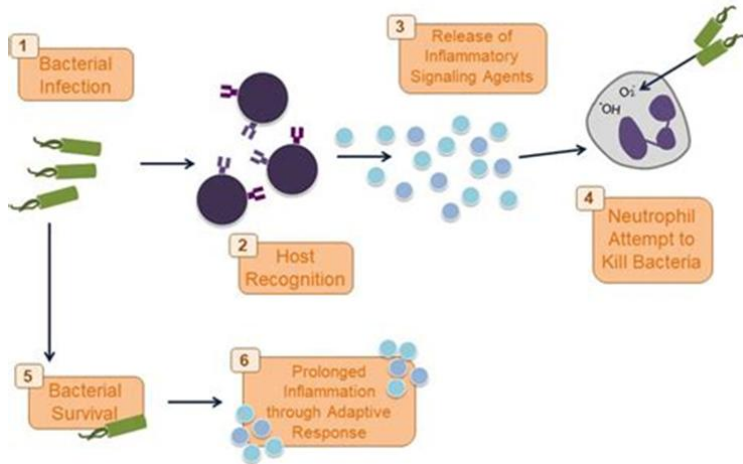
Dalam praktik klinis modern, pemahaman respon imun terhadap bakteri dan virus penting untuk beberapa alasan. Pertama, ia membantu menjelaskan mengapa dua pasien dengan patogen yang sama dapat memiliki perjalanan

penyakit yang sangat berbeda, tergantung pada konteks host, memori imun, usia, komorbiditas, dan fase respons imun saat pasien datang. Kedua, ia membantu menjelaskan mengapa sebagian terapi harus diarahkan bukan hanya pada patogen, tetapi juga pada host response, terutama saat imunopatologi atau dysregulasi sitokin menjadi dominan. Ketiga, ia menjadi dasar desain vaksin dan strategi pencegahan yang lebih presisi. Karena itu, imunologi infeksi saat ini bergerak ke arah integrasi antara mikrobiologi, biologi jaringan, dan terapi berbasis host response.

Implikasi lain adalah kebutuhan untuk membedakan apakah kerusakan klinis terutama didorong oleh replikasi patogen, oleh respon inflamasi host, atau oleh kombinasi keduanya. Pada beberapa kondisi, intervensi yang menekan inflamasi dapat membantu, tetapi pada kondisi lain penekanan inflamasi yang terlalu dini justru dapat melemahkan clearance patogen. Dilema ini sangat nyata pada influenza berat, sepsis bakteri, dan berbagai koinfeksi respiratorik. Karena itu, terapi modern semakin membutuhkan biomarker yang dapat memetakan fase penyakit dan dominasi mekanisme patologis secara real time. Pendekatan semacam ini mencerminkan pergeseran dari “one-size-fits-all infection management” menuju precision infectious immunology.

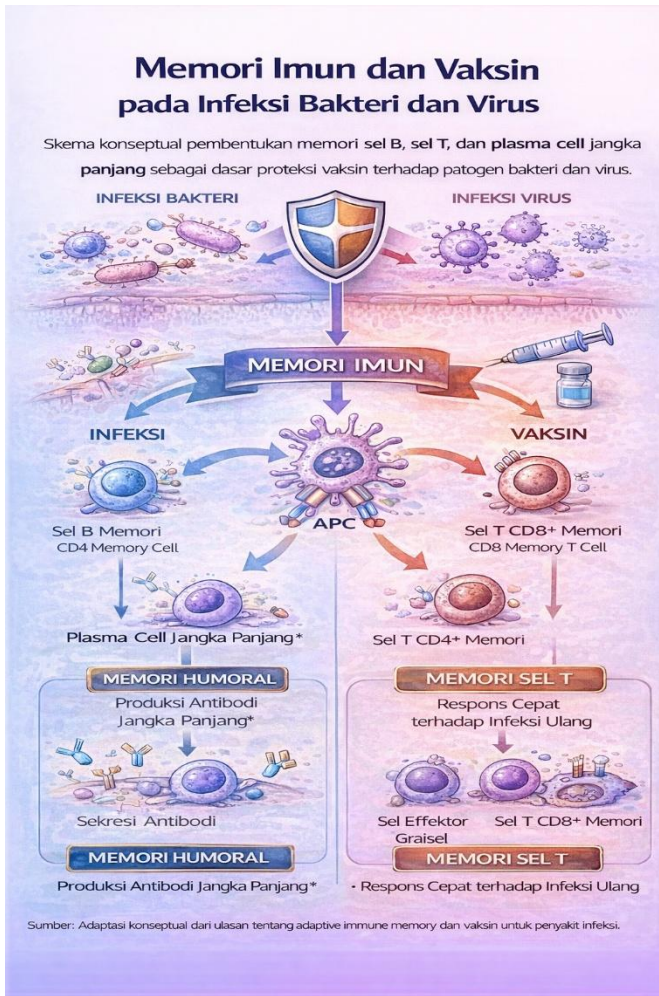
Secara keseluruhan, respons imun terhadap invasi bakteri dan virus mengikuti prinsip umum yang sama — pengenalan, aktivasi, eliminasi, resolusi, dan memori — tetapi arsitektur efekturnya sangat ditentukan oleh patogenesis mikroba. Bakteri ekstraseluler cenderung lebih bergantung pada komplemen, fagositosis, dan antibodi, sedangkan bakteri intraseluler lebih menuntut aktivasi makrofag dan respons Th1. Virus, sebagai patogen intraseluler obligat, menuntut kombinasi interferon, sel NK, antibodi netralisasi, serta CD8 sitotoksik. Resolusi yang efektif memerlukan keseimbangan antara pembersihan patogen dan pembatasan imunopatologi,

sedangkan koinfeksi menunjukkan bahwa interaksi multi-patogen dapat mengubah seluruh lanskap respons imun. Dari sudut pandang klinis dan vaksinologi, pemahaman ini menjadi dasar bagi desain intervensi yang lebih presisi, protektif, dan aman. (ScienceDirect)

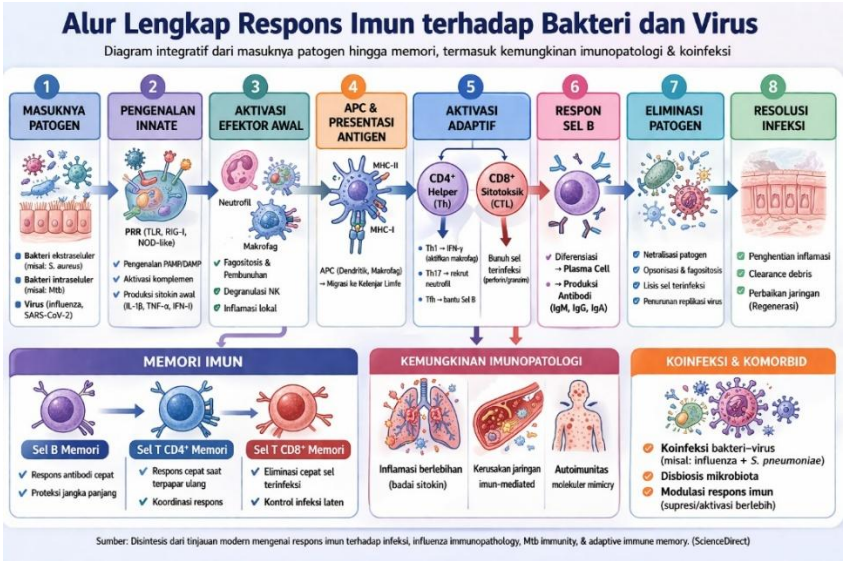


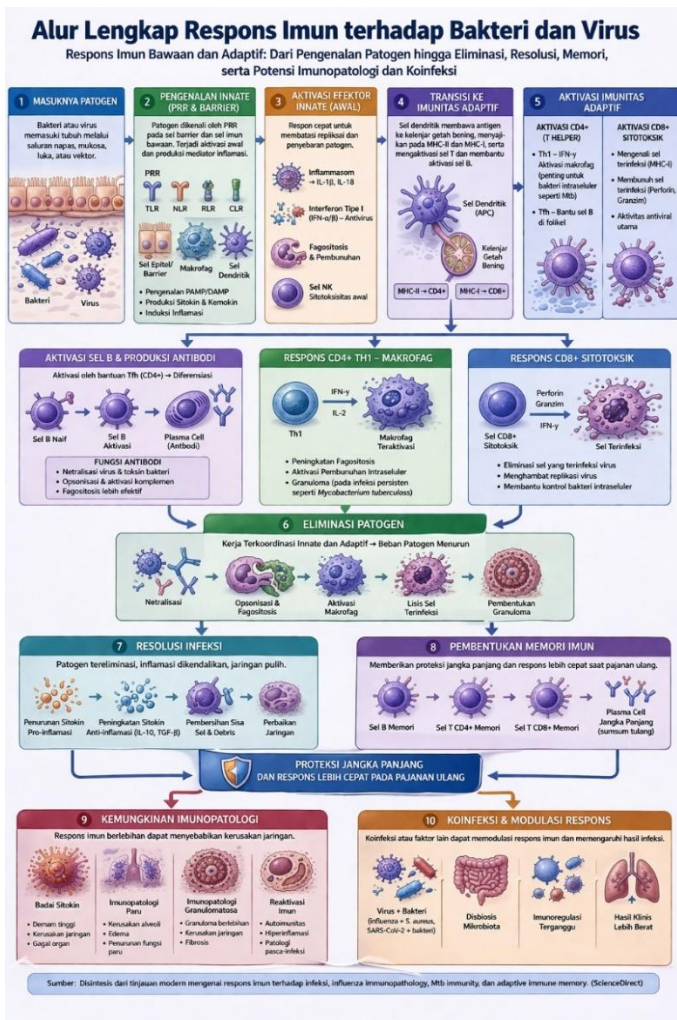
Gambar 11. 7. Ilustrasi konseptual bagaimana infeksi virus memodifikasi respons imun dan membuka jalan bagi superinfeksi bakteri, serta bagaimana efektor innate dan adaptif berinteraksi pada infeksi virus.

Sumber: Ilustrasi daring yang relevan dengan respons imun bakteri dan antivirus; interpretasi teks utama didasarkan pada tinjauan ilmiah tentang superinfeksi pascainfluenza, influenza immunopathology, dan antiviral immunity.



Gambar 11. 8. Skema konseptual pembentukan memori sel B, sel T, dan plasma cell jangka panjang sebagai dasar proteksi vaksin terhadap patogen bakteri dan virus. Sumber: Adaptasi konseptual dari ulasan tentang adaptive immune memory dan vaksin untuk penyakit infeksi.





Gambar 11. 9. Diagram integratif dari masuknya patogen, pengenalan innate, aktivasi efektor awal, transisi ke imunitas adaptif, eliminasi patogen, resolusi infeksi, pembentukan memori, dan kemungkinan imunopatologi atau koinfeksi.

Sumber: Disintesis dari tinjauan modern mengenai respons imun terhadap infeksi, influenza immunopathology, Mtb immunity, dan adaptive immune memory.

REVIEW QUESTIONS

1. Mengapa respons imun terhadap bakteri dan virus tidak identik?
2. Apa peran utama makrofag pada infeksi bakteri?
3. Mengapa interferon disebut pusat respons antivirus awal?
4. Apa perbedaan utama pertahanan terhadap bakteri ekstraseluler dan bakteri intraseluler?
5. Mengapa respons antivirus harus seimbang antara proteksi dan imunopatologi?
6. Mengapa antibodi sangat penting pada banyak infeksi bakteri ekstraseluler?
7. Apa peran utama CD4 dalam infeksi bakteri intraseluler?
8. Mengapa CD8 lebih dominan pada banyak infeksi virus?
9. Apa perbedaan bentuk memori protektif terhadap bakteri ekstraseluler dibandingkan virus?
10. Mengapa patogenesis mikroba menentukan arsitektur respons imun?
11. Mengapa resolusi infeksi dianggap fase aktif, bukan sekadar akhir pasif dari inflamasi?
12. Bagaimana superinfeksi bakteri pascainfluenza dapat terjadi secara imunologis?
13. Mengapa vaksin yang efektif terhadap bakteri belum tentu optimal terhadap virus?
14. Apa perbedaan antara proteksi imun dan imunopatologi pada infeksi virus?
15. Mengapa precision infectious immunology semakin penting dalam praktik klinis modern?

JAWABAN

1. Karena bakteri dapat bersifat ekstraseluler atau intraseluler, sedangkan virus adalah patogen intraseluler obligat, sehingga efektor dominannya berbeda.
2. Makrofag mengenali, memfagositosis, dan membunuh bakteri, sekaligus mengaktifkan program antibakteri inducible dan membantu presentasi antigen.
3. Karena interferon menginduksi program gen antivirus yang menekan replikasi dan penyebaran virus pada sel terinfeksi maupun sel sekitar.
4. Bakteri ekstraseluler lebih banyak ditangani oleh komplemen, antibodi, dan fagositosis, sedangkan bakteri intraseluler lebih bergantung pada aktivasi makrofag dan respons Th1.
5. Karena respons yang terlalu lemah gagal mengendalikan virus, tetapi respons yang terlalu kuat dapat merusak jaringan, terutama paru dan mukosa.
6. Karena antibodi dapat menetralkan toksin, mengopsonisasi bakteri, dan memperkuat aktivasi komplemen sehingga memudahkan fagositosis.
7. CD4, khususnya Th1, menghasilkan IFN- γ yang mengaktifasi makrofag untuk meningkatkan kemampuan membatasi dan membunuh bakteri intraseluler.
8. Karena virus bereplikasi di dalam sel, sehingga eliminasi sel terinfeksi oleh CD8 sitotoksik menjadi sangat penting.
9. Pada bakteri ekstraseluler, memori humoral sering dominan, sedangkan pada virus memori sel T dan antibodi netralisasi sama-sama penting.
10. Karena lokasi hidup, cara replikasi, dan mekanisme kerusakan patogen menentukan efektor imun mana yang paling efektif dan paling aman bagi host.

11. Karena fase ini melibatkan pemadaman inflamasi yang terkontrol, pembersihan debris, kontraksi efektor imun, dan pemulihan fungsi jaringan secara aktif.
12. Karena influenza dapat merusak epitel, mengganggu pembersihan mukosilia, mengubah sitokin, dan melemahkan pertahanan antibakteri paru sehingga bakteri lebih mudah berkembang.
13. Karena mekanisme proteksi dominan berbeda; banyak bakteri ekstraseluler lebih bergantung pada antibodi opsonisasi atau antitoksin, sedangkan virus sering memerlukan antibodi netralisasi plus respons CD8 yang kuat.
14. Proteksi imun menekan replikasi virus dan membersihkan sel terinfeksi, sedangkan imunopatologi terjadi ketika respons itu sendiri merusak jaringan secara berlebihan.
15. Karena terapi dan prognosis semakin bergantung pada kemampuan membedakan apakah masalah utama pasien adalah beban patogen, dysregulasi inflamasi host, atau kombinasi keduanya.

DAFTAR PUSTAKA

- Crawford, J. C., Doering, T. A., & Kaech, S. M. (2024). A guide to adaptive immune memory. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01040-6>
- Grant, E. J., *et al.* (2024). Role of antiviral CD8+ T cell immunity to SARS-CoV-2 infection and vaccination. *Journal of Virology*.
- Hickman, H. D., & Moutsopoulos, N. M. (2025). Viral infection and antiviral immunity in the oral cavity. *Nature Reviews Immunology*, 25, 235–249.
- Nguyen, T. H. O., Rowntree, L. C., Chua, B. Y., Thwaites, R. S., & Kedzierska, K. (2024). Defining the balance between optimal immunity and immunopathology in influenza virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 24, 720–735.
- Ramnath, D., Singhal, A., & Kapetanovic, R. (2025). Inducible antibacterial responses in macrophages. *Nature Reviews Immunology*, 25, 92–107.
- Sampson, C., North, A., & collaborators. (2024). Future applications of host direct therapies for infectious disease treatment. *Frontiers in Immunology*, 15, 1436557.
- Siciliano, R., & Wilkinson, T. M. A. (2024). Immune response to infection. *Medicine*, 52(5), 277–283.

- van Doremalen, N., Gavegnano, C., & collaborators. (2024). Characterizing the immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: A comprehensive narrative review and implications in disease relapse. *Frontiers in Immunology*, 15, 1437901.
- Victora, G. D., & Nussenzweig, M. C. (2024). Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*, 187, 4850–4870.
- Zhang, N., *et al.* (2024). mRNA vaccines for infectious diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*.
- Zhou, X., *et al.* (2025). Post-influenza bacterial infection: Mechanisms of pathogenesis and therapeutic opportunities. *Frontiers in Microbiology*.

BAB 12

INTERAKSI SISTEM IMUN–SARAF–ENDOKRIN

12.1 Konsep Dasar Interaksi Sistem Imun–Saraf–Endokrin

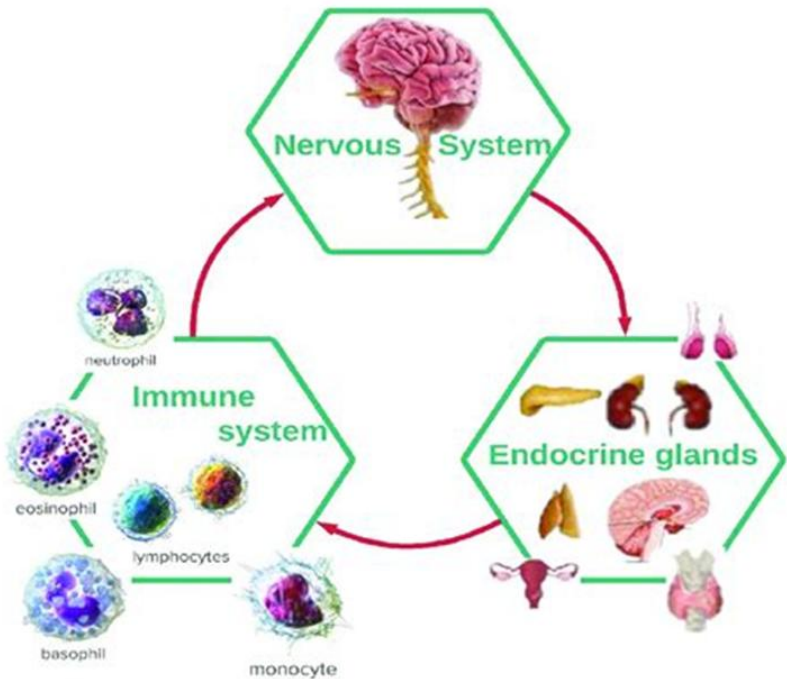
Interaksi sistem imun, saraf, dan endokrin merupakan jaringan regulasi biologis yang menjaga homeostasis tubuh melalui komunikasi dua arah yang terus-menerus. Sistem imun tidak lagi dipandang sebagai sistem yang bekerja terpisah dari otak dan kelenjar endokrin, melainkan sebagai bagian dari sirkuit integratif yang membaca stres, infeksi, kerusakan jaringan, status metabolik, dan perubahan lingkungan internal. Dalam kerangka ini, sinyal imun dapat mengubah aktivitas saraf dan hormonal, sementara sinyal saraf serta hormon dapat mengubah fungsi sel imun, pola migrasi leukosit, dan intensitas inflamasi. Perspektif modern menyebut hubungan ini sebagai neuroimmune-endocrine crosstalk, dan menempatkannya sebagai inti dari fisiologi normal maupun berbagai penyakit inflamasi, autoimun, metabolik, dan neuropsikiatri. Dengan demikian, kesehatan tubuh bergantung pada koordinasi antarsistem, bukan dominasi salah satu sistem saja.

Secara evolusioner, ketiga sistem ini berbagi fungsi dasar yang serupa, yaitu mendeteksi perubahan, mentransduksi sinyal, memperkuat respon, lalu mengembalikan tubuh ke keadaan seimbang. Sistem saraf menyediakan kecepatan dan presisi melalui impuls listrik dan neurotransmiter, sistem endokrin

menyediakan efek sistemik yang lebih luas melalui hormon, sedangkan sistem imun menyediakan kemampuan mengenali ancaman biologis dan memperbaiki kerusakan jaringan. Ketiganya menggunakan mediator yang sering tumpang tindih, termasuk sitokin, neuropeptida, katekolamin, glukokortikoid, dan faktor pertumbuhan. Karena itu, respons terhadap stres atau infeksi hampir selalu merupakan hasil kerja gabungan ketiga sistem tersebut. Bila satu komponen terganggu, dua komponen lain sering ikut mengalami perubahan kompensatorik atau patologis.

Dalam konteks imunologi, interaksi ini sangat penting karena respon imun yang efektif harus cukup kuat untuk mengendalikan patogen, tetapi cukup terkendali untuk mencegah kerusakan jaringan. Sistem saraf dan endokrin memberi lapisan regulasi tambahan terhadap tujuan ini. Aktivasi saraf simpatis, saraf vagus, dan sumbu hipotalamus-pituitari-adrenal atau HPA axis dapat mengubah produksi sitokin, trafficking leukosit, aktivitas fagosit, dan diferensiasi limfosit. Sebaliknya, sitokin seperti IL-1, IL-6, dan TNF dapat memengaruhi hipotalamus, memicu demam, mengubah perilaku, dan menggeser aktivitas hormonal. Oleh sebab itu, interaksi imun-saraf-endokrin bukan sekadar topik tambahan dalam imunologi, melainkan mekanisme inti yang menjelaskan bagaimana tubuh menyatukan sinyal biologis menjadi respons yang koheren.

Neuro-Endocrine-Immune (NEI) Network



12.2 Organisasi Umum Jaringan Neuro-Imuno-Endokrin

Secara anatomi dan fungsional, jaringan neuro-imuno-endokrin tersusun melalui beberapa sumbu utama. Pertama, terdapat sirkuit pusat yang melibatkan hipotalamus, batang otak, struktur limbik, dan kelenjar pituitari, yang berperan dalam membaca stres psikologis, sinyal inflamasi, dan kebutuhan metabolik. Kedua, terdapat sirkuit perifer yang melibatkan saraf otonom, terutama saraf simpatis dan parasimpatis, yang menjangkau organ limfoid, pembuluh darah, sumsum tulang, usus, jaringan adiposa, dan organ

target inflamasi. Ketiga, terdapat lapisan endokrin sistemik berupa glukokortikoid, katekolamin adrenal, hormon seks, leptin, insulin, dan berbagai mediator metabolik lain yang dapat mengubah fenotipe imun secara lokal maupun sistemik. Organisasi ini membuat komunikasi antarsistem dapat berlangsung cepat, luas, dan kontekstual sekaligus.

Sistem saraf pusat menerima informasi dari perifer melalui aferen saraf dan mediator humoral. Sitokin perifer dapat memengaruhi otak melalui beberapa jalur, termasuk daerah otak dengan blood-brain barrier yang lebih permeabel, transport aktif, aktivasi endotel serebral, dan stimulasi aferen vagal. Setelah sinyal ini diterima, otak mengubah output autonomik dan neuroendokrin yang kemudian memengaruhi jaringan imun. Artinya, inflamasi perifer dapat “diterjemahkan” menjadi respons neuroendokrin terkoordinasi, misalnya demam, perubahan perilaku makan, gangguan tidur, dan aktivasi HPA axis. Ini menjelaskan mengapa infeksi lokal dapat menghasilkan manifestasi sistemik yang jelas.

Sebaliknya, sistem imun juga dipengaruhi langsung oleh persarafan perifer. Bukti modern menunjukkan bahwa organ limfoid, sumsum tulang, usus, jaringan adiposa, dan berbagai jaringan inflamasi dipersarafi oleh serabut saraf yang melepaskan norepinefrin, asetilkolin, dan neuropeptida. Mediator ini bekerja pada reseptor yang memang diekspresikan oleh banyak sel imun, termasuk makrofag, neutrofil, limfosit T, limfosit B, dan sel dendritik. Dengan demikian, sel imun bukan hanya target pasif, melainkan elemen yang benar-benar “membaca” bahasa saraf dan hormonal. Konsep ini mengubah cara pandang klasik yang memisahkan organ limfoid dari sistem saraf.

12.3 Sumbu HPA sebagai Penghubung Utama Sistem Saraf, Endokrin, dan Imun

Sumbu HPA merupakan salah satu jalur terpenting dalam interaksi sistem imun–saraf–endokrin. Aktivasi sumbu ini dimulai saat hipotalamus melepaskan corticotropin-releasing hormone atau CRH, yang kemudian merangsang hipofisis anterior untuk mengeluarkan adrenocorticotrophic hormone atau ACTH. ACTH lalu menstimulasi korteks adrenal untuk memproduksi glukokortikoid, terutama kortisol pada manusia. Kortisol kemudian memasuki sirkulasi dan bekerja pada berbagai jaringan, termasuk sel imun, melalui reseptor glukokortikoid. Secara fisiologis, jalur ini berfungsi untuk mengontrol stres, mengatur metabolisme energi, dan membatasi inflamasi agar tidak berlebihan.

Pada saat infeksi atau inflamasi, sitokin perifer seperti IL-1, IL-6, dan TNF dapat mengaktivasi HPA axis. Dengan demikian, inflamasi bukan hanya memicu respon imun lokal, tetapi juga menyalakan mekanisme neuroendokrin sistemik yang berfungsi sebagai rem biologis terhadap inflamasi. Kortisol yang dihasilkan akan menekan transkripsi berbagai gen proinflamasi, mengurangi produksi sitokin tertentu, memengaruhi trafficking leukosit, dan mengubah diferensiasi serta aktivitas efektor sel imun. Mekanisme ini bersifat adaptif selama responsnya proporsional dengan beban biologis yang dihadapi tubuh. Namun, pada stres kronis atau inflamasi kronis, hubungan ini dapat menjadi maladaptif dan berkontribusi pada imunosupresi atau disregulasi inflamasi.

Reseptor glukokortikoid memainkan peran sentral dalam menerjemahkan sinyal kortisol menjadi perubahan biologis pada sel imun. Kajian mutakhir menunjukkan bahwa sinyal reseptor glukokortikoid sangat kompleks, mencakup variasi isoform reseptor, interaksi dengan kromatin, serta crosstalk dengan faktor transkripsi lain yang memengaruhi sensitivitas

sel terhadap glukokortikoid. Kompleksitas ini menjelaskan mengapa efek kortisol terhadap imun tidak selalu seragam antar jaringan atau antar penyakit. Pada beberapa konteks, glukokortikoid sangat efektif menekan inflamasi, sedangkan pada konteks lain dapat muncul resistensi glukokortikoid yang menyebabkan inflamasi tetap aktif. Oleh karena itu, HPA axis harus dipahami bukan hanya sebagai poros hormonal linear, tetapi sebagai sistem regulasi yang responsnya sangat dipengaruhi konteks seluler dan molekuler.

12.4 Sistem Saraf Otonom dan Regulasi Imun

Selain HPA axis, sistem saraf otonom memiliki pengaruh langsung dan cepat terhadap sistem imun. Cabang simpatis melepaskan norepinefrin, sedangkan cabang parasimpatis, terutama melalui saraf vagus, berhubungan dengan asetilkolin dan jalur antiinflamasi kolinergik. Aktivasi simpatis dapat mengubah distribusi leukosit di sirkulasi, memodulasi hematopoiesis, serta memengaruhi fungsi efektor imun di jaringan perifer. Dalam keadaan akut, aktivasi ini dapat membantu redistribusi sumber daya imun terhadap ancaman. Namun, bila aktivasi simpatis berlangsung kronis, perubahan yang terjadi dapat mendukung inflamasi maladaptif, gangguan perbaikan jaringan, atau kelelahan imun.

Jalur parasimpatis, terutama melalui saraf vagus, sering dibahas dalam kerangka **inflammatory reflex**. Konsep ini menjelaskan bahwa sinyal inflamasi perifer dapat dideteksi dan direspons melalui sirkuit saraf yang kemudian menekan produksi sitokin proinflamasi, terutama pada makrofag. Mekanisme ini banyak dikaitkan dengan reseptor nikotinik asetilkolin tertentu pada sel imun. Walaupun detail mekanistiknya masih terus disempurnakan, bukti yang ada menunjukkan bahwa sistem saraf tidak hanya “merasakan” inflamasi, tetapi juga secara aktif membatasi amplitudonya.

Ini membuka peluang terapi berbasis neuromodulasi untuk kondisi inflamasi kronis tertentu.

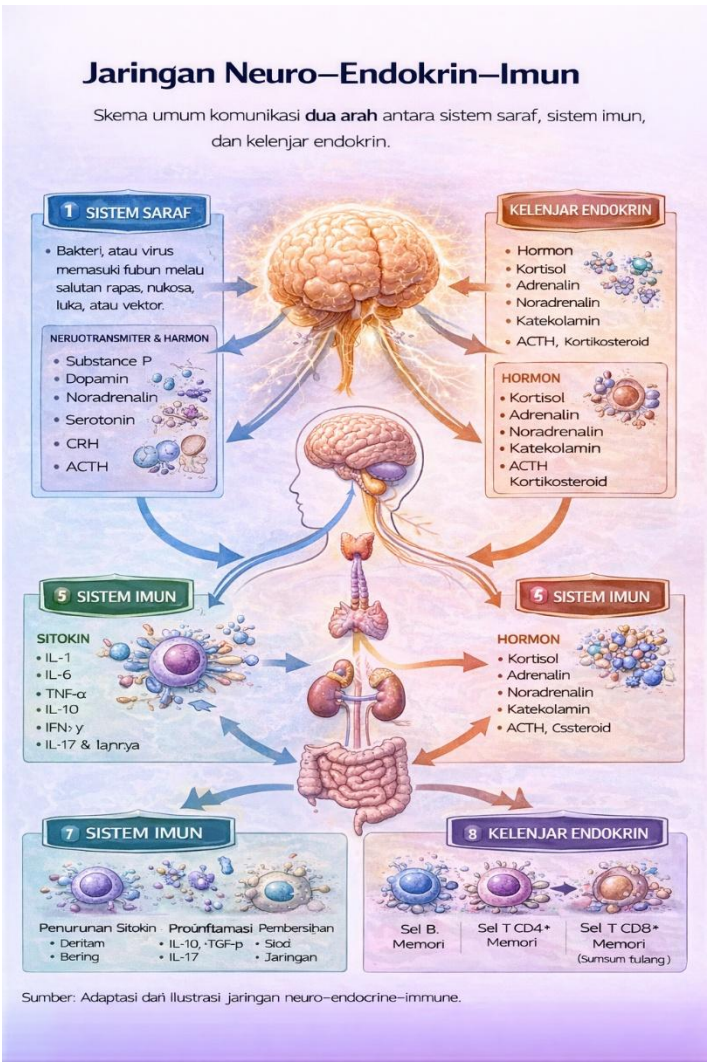
12.5 Sitokin sebagai Penghubung Utama Ketiga Sistem

Sitokin merupakan mediator utama yang menjembatani sistem imun, saraf, dan endokrin. Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF bukan hanya bekerja pada sel imun lain, tetapi juga memengaruhi pusat saraf dan sumbu hormonal. Mereka dapat mengubah suhu tubuh, tidur, nafsu makan, motivasi, nyeri, dan perilaku sosial, yang secara kolektif sering disebut **sickness behaviour**. Respons ini secara evolusioner dianggap adaptif karena mengarahkan energi tubuh untuk melawan infeksi. Namun, bila berkepanjangan, ia dapat berkontribusi pada gejala kronis seperti kelelahan, gangguan mood, dan penurunan fungsi kognitif. Dengan demikian, sitokin adalah bahasa bersama yang memungkinkan inflamasi perifer diterjemahkan menjadi perubahan neuroendokrin dan perilaku.

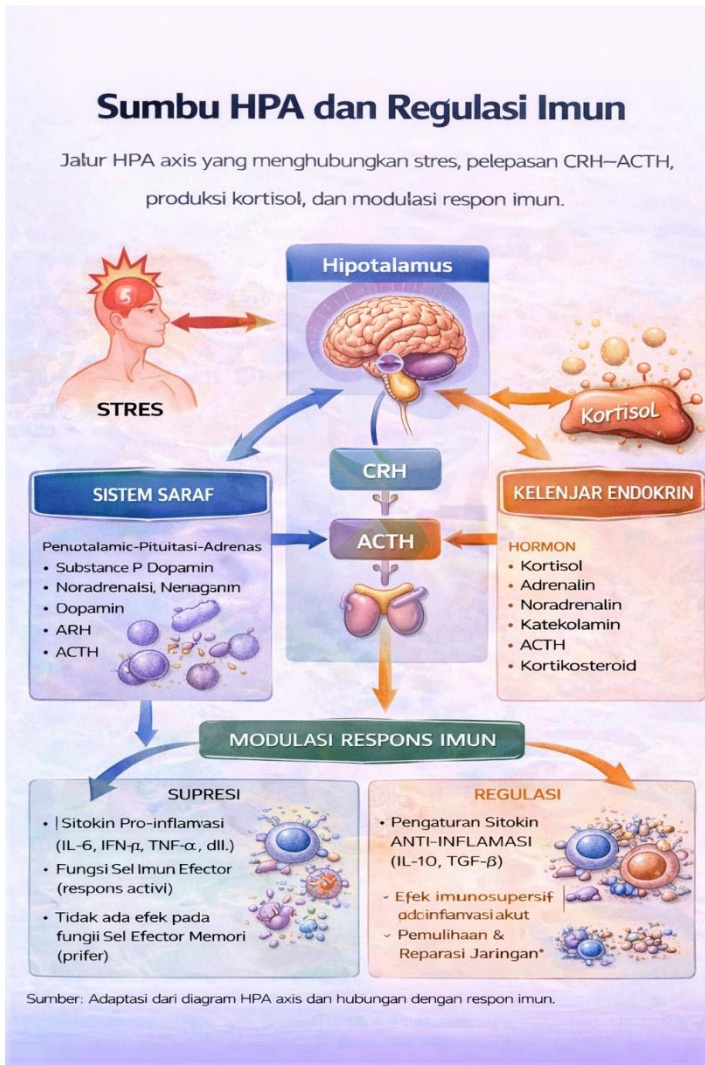
Sebaliknya, sistem saraf dan endokrin juga memengaruhi produksi serta respons terhadap sitokin. Norepinefrin, asetilkolin, dan glukokortikoid dapat meningkatkan atau menurunkan ekspresi sitokin tertentu, bergantung pada jenis sel, reseptor, dan tahap penyakit. Inilah sebabnya mengapa dua individu dengan paparan inflamasi serupa dapat menunjukkan profil sitokin dan gejala sistemik yang sangat berbeda. Perbedaan ini sering kali mencerminkan perbedaan dalam konteks neuroendokrin, stres, dan sensitivitas jaringan. Oleh sebab itu, sitokin tidak boleh dibaca hanya sebagai biomarker imun, tetapi sebagai simpul integratif dalam jaringan neuro–imuno–endokrin.

12.6 Implikasi Homeostasis dan Stres

Dalam kondisi fisiologis, interaksi sistem imun–saraf–endokrin mempertahankan homeostasis dengan menyesuaikan intensitas respons tubuh terhadap ancaman. Saat ancaman akut berlalu, sinyal proinflamasi menurun, HPA axis kembali ke baseline, dan sistem saraf otonom memulihkan distribusi energi serta fungsi organ. Namun, pada stres kronis, inflamasi persisten, atau penyakit sistemik, hubungan ini dapat terganggu. Aktivasi HPA axis yang berkepanjangan dapat menyebabkan perubahan sensitivitas glukokortikoid, sementara stimulasi simpatis kronis dapat mengubah hematopoiesis, trafficking leukosit, dan tonus inflamasi jaringan. Hal ini menjelaskan mengapa stres kronis dapat berkaitan dengan infeksi yang lebih berat, perburukan penyakit autoimun, dan gangguan perbaikan jaringan.



Gambar 12. 1. Skema umum komunikasi dua arah antara sistem saraf, sistem imun, dan kelenjar endokrin.
Sumber: Adaptasi dari ilustrasi jaringan neuro-endocrine-immune.

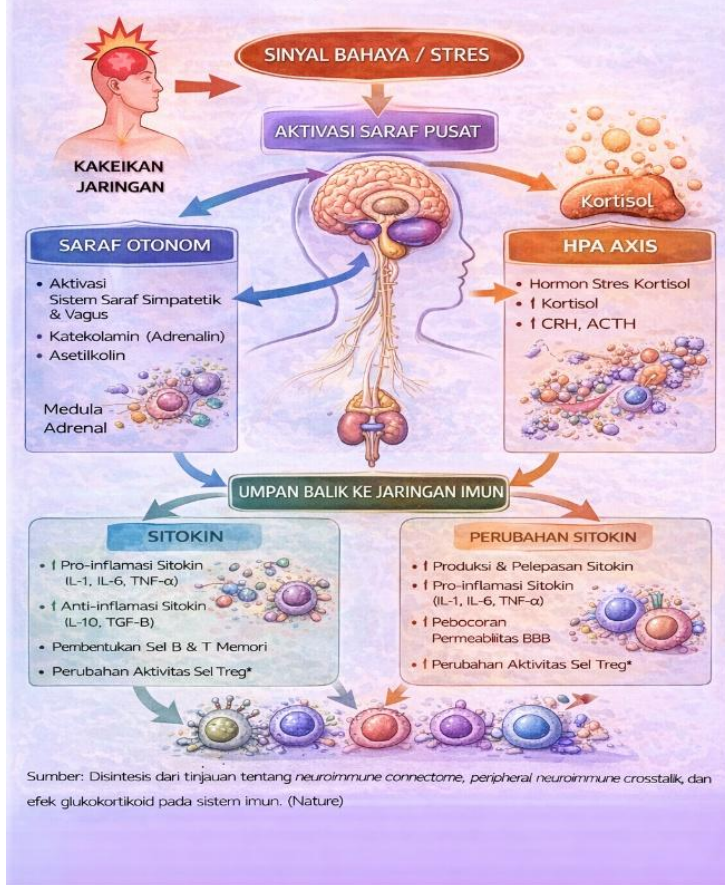


Gambar 12. 2. Jalur HPA axis yang menghubungkan stres, pelepasan CRH–ACTH, produksi kortisol, dan modulasi respon imun.

Sumber: Adaptasi dari diagram HPA axis dan hubungan dengan respon imun.

Alur Dasar Interaksi Sistem Imun–Saraf–Endokrin

Diagram alur dari sinyal bahaya atau stres menuju aktivasi saraf pusat, saraf otonom, HPA axis, perubahan sitokin, dan umpan balik ke jaringan imun.



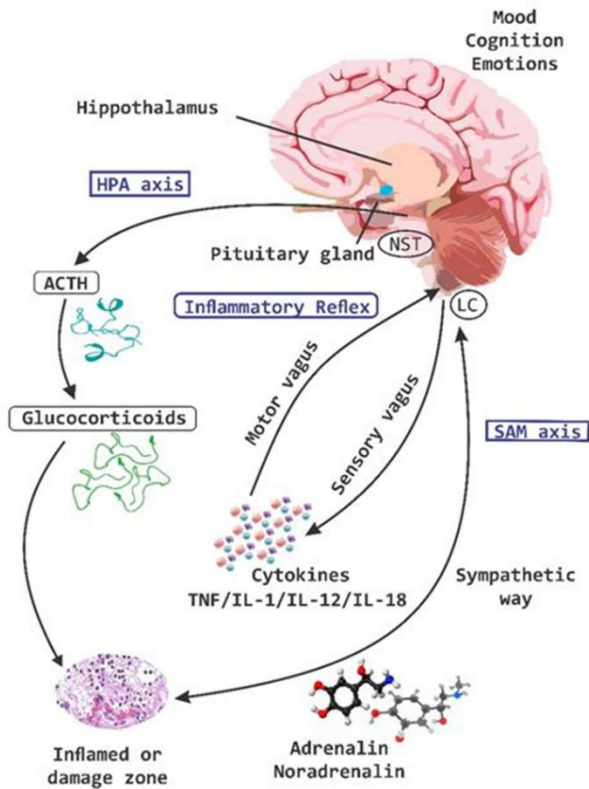
Gambar 12. 3. Diagram alur dari sinyal bahaya atau stres menuju aktivasi saraf pusat, saraf otonom, HPA axis, perubahan sitokin, dan umpan balik ke jaringan imun. Sumber: Disintesis dari tinjauan tentang neuroimmune connectome, peripheral neuroimmune crosstalk, dan efek glukokortikoid pada sistem imun.

12.7 Mekanisme Molekuler HPA Axis dalam Regulasi Imun

Sumbu hipotalamus–pituitari–adrenal atau HPA axis merupakan poros neuroendokrin utama yang menerjemahkan stres fisiologis, psikologis, dan inflamasi menjadi respons hormonal sistemik. Aktivasi poros ini dimulai saat hipotalamus melepaskan corticotropin-releasing hormone, yang merangsang hipofisis anterior untuk mengeluarkan adrenocorticotrophic hormone, lalu memicu korteks adrenal menghasilkan glukokortikoid, terutama kortisol pada manusia. Dalam konteks imunologi, glukokortikoid berfungsi sebagai rem biologis yang menekan ekspresi banyak gen proinflamasi dan membantu membatasi kerusakan jaringan akibat inflamasi berlebihan. Akan tetapi, efeknya tidak bersifat seragam pada semua sel dan semua jaringan, karena hasil akhirnya sangat dipengaruhi oleh konteks penyakit, waktu paparan, dan sensitivitas reseptor pada sel target.

Pada tingkat molekuler, kortisol bekerja melalui glucocorticoid receptor yang berada di sitoplasma lalu berpindah ke nukleus setelah teraktivasi. Di dalam nukleus, reseptor ini dapat berikatan langsung dengan DNA atau berinteraksi dengan faktor transkripsi lain seperti NF- κ B dan AP-1, sehingga menekan transkripsi sitokin proinflamasi dan mengubah program genetik sel imun. Tinjauan terkini menekankan bahwa sinyal reseptor glukokortikoid tidak sederhana, karena dipengaruhi oleh isoform reseptor, akses kromatin, modulator ko-regulator, dan lingkungan seluler. Hal ini menjelaskan mengapa glukokortikoid pada sebagian situasi sangat efektif menekan inflamasi, tetapi pada situasi lain dapat muncul fenomena glucocorticoid resistance yang membuat inflamasi tetap aktif.

HPA axis juga membentuk hubungan umpan balik dengan sistem imun melalui sitokin. Sitokin proinflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF dapat mengaktivasi HPA axis, lalu glukokortikoid yang dihasilkan menekan kembali produksi sitokin tersebut. Dalam kondisi akut, sirkuit ini bersifat adaptif karena membantu mengendalikan infeksi dan mencegah inflamasi menjadi destruktif. Namun, pada inflamasi kronis atau stres kronis, sistem ini dapat mengalami maladaptasi, sehingga kadar kortisol tinggi tidak lagi sepenuhnya efektif menekan inflamasi atau justru menimbulkan konsekuensi metabolik dan imunologis lain. Karena itu, HPA axis sebaiknya dipahami sebagai sistem pengendali inflamasi yang sangat kontekstual, bukan sakelar on-off sederhana.



12.8 Jalur Simpatis dan Pengaruh Katekolamin terhadap Sistem Imun

Cabang **simpatis** dari sistem saraf otonom merupakan penghubung cepat antara otak, pembuluh darah, organ limfoid, sumsum tulang, dan jaringan inflamasi. Neurotransmitter utamanya, terutama norepinefrin, dilepaskan dari ujung saraf simpatis dan bekerja pada reseptor adrenergik yang diekspresikan oleh banyak sel imun, termasuk makrofag, neutrofil, limfosit T, limfosit B, dan sel punca hematopoietik. Melalui jalur ini, sistem saraf dapat secara cepat mengubah trafficking leukosit, hematopoiesis,

dan intensitas inflamasi. Tinjauan mutakhir menunjukkan bahwa komunikasi ini tidak sekadar aksesoris, tetapi ikut menentukan inflamasi, perbaikan jaringan, dan bahkan dinamika penyakit kronis.

Pada stres akut, aktivasi simpatis dapat bersifat adaptif karena membantu redistribusi leukosit, meningkatkan kesiapan respon, dan mengalihkan sumber daya fisiologis ke organ yang sedang menghadapi ancaman. Namun, bila aktivasi simpatis berlangsung berkepanjangan, efeknya dapat berubah menjadi patologis. Aktivasi kronis dapat memengaruhi sumsum tulang, mengubah produksi dan pelepasan sel mieloid, serta mempertahankan tonus inflamasi yang rendah tetapi persisten. Dalam konteks penyakit kronis, perubahan ini dapat mempercepat perburukan aterosklerosis, gangguan perbaikan jaringan, dan inflamasi maladaptif. Dengan demikian, efek sistem simpatis pada imun sangat dipengaruhi oleh durasi, intensitas, dan konteks jaringan.

12.9 Jalur Parasimpatis dan Vagal Anti-Inflammatory Reflex

Cabang parasimpatis, terutama melalui saraf vagus, berperan penting dalam pembatasan inflamasi melalui apa yang sering disebut inflammatory reflex atau cholinergic anti-inflammatory pathway. Secara konseptual, sinyal inflamasi perifer dideteksi oleh jalur aferen vagal, diteruskan ke batang otak, lalu memicu keluaran eferen yang pada akhirnya menekan produksi sitokin proinflamasi di perifer. Literatur terbaru menegaskan bahwa jalur ini merupakan contoh jelas bagaimana sistem saraf tidak hanya menerima informasi tentang inflamasi, tetapi juga aktif mengatur amplitudonya. Mekanisme ini banyak dikaji pada limpa, usus, dan jaringan inflamasi perifer lain.

Secara molekuler, salah satu mekanisme yang paling sering dibahas adalah hubungan antara saraf vagus, saraf splenikus, norepinefrin, limfosit T tertentu yang mengekspresikan choline acetyltransferase, lalu asetilkolin yang bekerja pada reseptor nikotinik alfa7 pada makrofag. Aktivasi sumbu ini dapat menekan produksi TNF dan sitokin proinflamasi lain pada makrofag. Kajian intervensi berbasis vagus nerve stimulation juga menunjukkan bahwa modulasi saraf ini memiliki potensi terapeutik pada kondisi inflamasi, meskipun detail anatomi dan mekanismenya masih terus diperdalam. Karena itu, vagal anti-inflammatory reflex kini dipandang sebagai salah satu contoh paling kuat dari neuroimmune modulation yang bisa diterjemahkan ke terapi.

Selain efek pada makrofag, jalur vagal juga tampak berhubungan dengan perubahan adhesi neutrofil, pemeliharaan T regulator di usus, dan pembentukan mediator proresolusi pada beberapa model. Artinya, jalur ini tidak hanya menekan inflamasi secara global, tetapi juga dapat membentuk kualitas resolusi inflamasi dan homeostasis mukosa. Hal ini penting karena tubuh tidak hanya perlu “mematikan” inflamasi, tetapi juga mengembalikan fungsi jaringan ke keadaan stabil. Dengan demikian, parasimpatis melalui saraf vagus berperan sebagai sirkuit homeostatik yang menjaga agar inflamasi tetap produktif, bukan destruktif.

12.10 Hormon Seks dan Seksualitas Biologis dalam Regulasi Imun

Perbedaan biologis berbasis seks merupakan salah satu dimensi penting dalam interaksi imun–saraf–endokrin. Ulasan mutakhir menunjukkan bahwa hormon seks, terutama estrogen, progesteron, dan androgen, memengaruhi komposisi dan fungsi sistem imun bawaan maupun adaptif, sementara kromosom seks juga memberi kontribusi independen terhadap perbedaan ini. Secara umum, estrogen

sering dikaitkan dengan penguatan respons humoral dan beberapa aspek aktivasi imun, sedangkan androgen lebih sering dikaitkan dengan efek immunosupresif atau immunomodulator. Pola ini membantu menjelaskan mengapa perempuan, rata-rata, menunjukkan respons vaksin dan antibodi yang lebih kuat, tetapi juga insidensi penyakit autoimun yang lebih tinggi.

Namun, efek hormon seks terhadap imun tidak dapat direduksi menjadi satu aturan sederhana. Hasil akhirnya bergantung pada kadar hormon, fase kehidupan, jaringan target, dan jenis sel imun yang terlibat. Estrogen, misalnya, dapat memperkuat respons tertentu pada satu konteks tetapi menekan aspek lain pada konteks berbeda. Literatur terbaru juga menekankan pentingnya memahami dinamika hormon seks sepanjang hidup, termasuk pubertas, kehamilan, menopause, dan terapi hormon, karena semua fase ini dapat mengubah risiko infeksi, autoimunitas, dan inflamasi. Karena itu, hubungan hormon seks dengan sistem imun harus dipahami sebagai spektrum respons kontekstual, bukan efek tunggal yang statis.

12.11 Leptin, Status Energi, dan Imunitas Neuroendokrin

Leptin merupakan hormon adiposit yang secara klasik dikenal sebagai regulator nafsu makan dan homeostasis energi, tetapi kini juga diakui sebagai mediator penting dalam hubungan antara status nutrisi, neuroendokrin, dan sistem imun. Leptin memberi sinyal ke hipotalamus mengenai ketersediaan energi dan pada saat yang sama memengaruhi fungsi sel imun, termasuk proliferasi, aktivasi, dan polaritas respons tertentu. Tinjauan terbaru menekankan bahwa leptin berperan luas pada kesehatan neuroendokrin, reproduksi, tulang, dan imun, terutama dalam kondisi defisiensi energi atau perubahan metabolik ekstrem. Dengan demikian, leptin

dapat dipandang sebagai molekul penghubung antara cadangan energi dan kesiapan biologis tubuh untuk merespons tantangan imunologis.

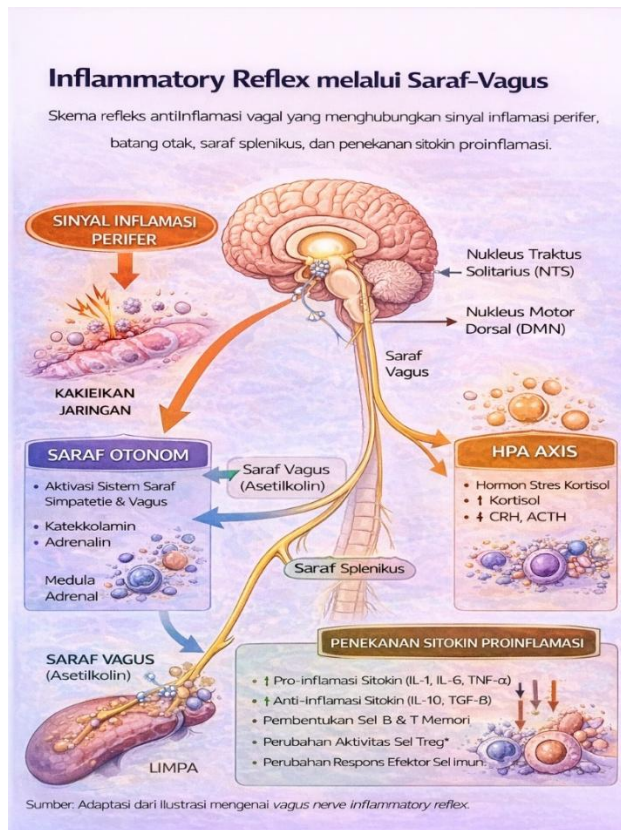
Dalam konteks imunologi, perubahan kadar leptin dapat menggeser fungsi sel T, memengaruhi keseimbangan inflamasi, dan berkontribusi pada hubungan antara obesitas, inflamasi kronis ringan, dan kerentanan penyakit. Karena leptin juga berinteraksi dengan sumbu reproduksi dan sirkuit hipotalamus, efeknya hampir selalu bersifat neuro-endokrin-imun sekaligus. Ini menjelaskan mengapa gangguan status energi tidak hanya berdampak pada metabolisme, tetapi juga pada infeksi, autoimunitas, dan penyembuhan jaringan. Dengan demikian, pengaturan imun tidak dapat dipisahkan dari status nutrisi dan sinyal hormonal terkait energi.

12.12 Modulasi Imun Jaringan-Spesifik: Usus, Hematopoiesis, dan Perbaikan Jaringan

Interaksi imun-saraf-endokrin juga bersifat sangat **jaringan-spesifik**. Di usus, misalnya, jalur saraf, mikrobiota, hormon, dan sel imun membentuk jaringan komunikasi yang terus-menerus memengaruhi permeabilitas mukosa, toleransi oral, dan inflamasi. Di sumsum tulang, sistem saraf dapat memengaruhi **hematopoiesis** dan pelepasan sel-sel imun ke sirkulasi. Pada jaringan yang rusak, sinyal saraf dan hormonal ikut menentukan apakah inflamasi akan berakhir pada perbaikan yang adaptif atau fibrosis yang patologis. Literatur terbaru menegaskan bahwa neuroimmune crosstalk berperan besar dalam hematopoiesis, inflamasi, dan repair, sehingga lokus biologis interaksi ini tidak boleh dibatasi hanya pada otak atau organ limfoid klasik.

Konteks jaringan ini penting secara klinis karena terapi yang efektif pada satu organ belum tentu memberikan hasil sama pada organ lain. Inflamasi mukosa, inflamasi jaringan adiposa,

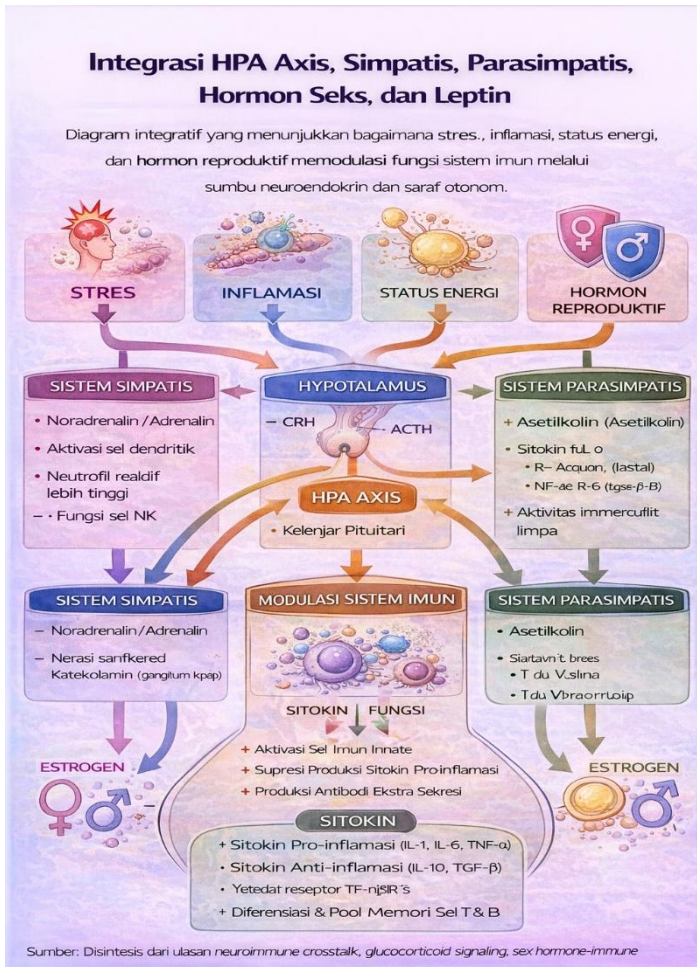
dan inflamasi sistem saraf pusat masing-masing memiliki organisasi neuro–imuno–endokrin yang berbeda. Karena itu, pendekatan masa depan kemungkinan akan semakin bergerak ke arah **site-specific modulation**, bukan hanya menekan mediator sistemik secara luas. Perspektif ini memperluas imunologi klasik menuju kerangka fisiologi terintegrasi yang berbasis organ dan jaringan.



Gambar 12. 4. Skema refleks antiinflamasi vagal yang menghubungkan sinyal inflamasi perifer, batang otak, saraf splenikus, dan penekanan sitokin proinflamasi.
Sumber: Adaptasi dari ilustrasi mengenai vagus nerve inflammatory reflex.



Gambar 12. 5. Ringkasan pengaruh estrogen, androgen, dan leptin terhadap fungsi imun bawaan dan adaptif.
Sumber: Disarikan dari ulasan tentang sex hormone signaling dan leptin-immune regulation.



Gambar 12. 6. Diagram integratif yang menunjukkan bagaimana stres, inflamasi, status energi, dan hormon reproduktif memodulasi fungsi sistem imun melalui sumbu neuroendokrin dan saraf otonom.

Sumber: Disintesis dari ulasan neuroimmune crosstalk, glucocorticoid signaling, sex hormone-immune regulation, dan leptin physiology.

12.13 Stres Kronis dan Disregulasi Jaringan Imun-Saraf-Endokrin

Stres kronis merupakan salah satu contoh paling jelas bagaimana interaksi sistem imun, saraf, dan endokrin dapat bergeser dari mekanisme adaptif menjadi maladaptif. Pada fase akut, aktivasi HPA axis dan sistem saraf simpatis membantu tubuh bertahan terhadap ancaman dengan memobilisasi energi, mengubah distribusi leukosit, dan menahan inflamasi berlebihan. Namun, bila stres berlangsung lama, aktivasi yang persisten justru dapat mengubah sensitivitas reseptor glukokortikoid, mempertahankan tonus simpatis, dan menghasilkan profil sitokin proinflamasi yang menetap. Kondisi ini dapat menyebabkan kombinasi paradoks berupa immunosupresi pada sebagian fungsi protektif dan inflamasi kronis derajat rendah pada jaringan tertentu. Karena itu, stres kronis bukan sekadar keadaan psikologis, melainkan keadaan biologis yang dapat mengubah set point neuro-imuno-endokrin secara sistemik.

Disregulasi tersebut memengaruhi banyak lapisan sistem imun. Aktivasi saraf simpatis kronis dapat menggeser hematopoiesis ke arah keluaran sel mieloid yang lebih tinggi, sementara respons glukokortikoid yang abnormal dapat melemahkan kontrol terhadap gen-gen inflamasi. Pada saat yang sama, perubahan tidur, metabolisme, dan fungsi barrier mukosa ikut memperkuat inflamasi perifer. Literatur terbaru juga menekankan bahwa perubahan ini tidak hanya terjadi di perifer, tetapi melibatkan sirkuit pusat yang memengaruhi perilaku, motivasi, dan persepsi ancaman. Dengan demikian, stres kronis memperlihatkan bagaimana sistem saraf dan endokrin dapat “membentuk ulang” respons imun, bukan hanya memodulasinya secara sementara.

12.14 Interaksi Neuro-Imuno-Endokrin dalam Autoimunitas

Autoimunitas merupakan salah satu konteks klinis utama di mana gangguan komunikasi imun-saraf-endokrin menjadi sangat bermakna. Banyak penyakit autoimun menunjukkan hubungan dengan stres psikologis, perubahan hormon, dan gangguan regulasi autonomik, meskipun hubungan kausalnya tidak selalu sederhana. Aktivasi HPA axis yang persisten dapat mengubah sensitivitas jaringan terhadap glukokortikoid, sehingga rem biologis terhadap inflamasi menjadi kurang efektif. Di sisi lain, stimulasi simpatis kronis dapat meningkatkan sinyal proinflamasi dan memengaruhi trafficking leukosit ke jaringan target. Hal ini membantu menjelaskan mengapa flare penyakit autoimun pada sebagian pasien berkaitan dengan stres kronis, kurang tidur, atau perubahan fisiologis besar seperti kehamilan dan masa postpartum.

Pada level terapeutik, bidang neuromodulasi mulai memberi bukti bahwa sirkuit saraf dapat menjadi target nyata untuk mengendalikan autoimunitas. Ulasan 2024 tentang non-invasive vagus nerve stimulation menyimpulkan bahwa VNS memiliki potensi untuk menurunkan inflamasi pada kondisi autoimun dan inflamasi kronis, termasuk rheumatoid arthritis dan inflammatory bowel disease, dengan memanfaatkan cholinergic anti-inflammatory pathway. Lebih jauh lagi, uji RESET-RA tahun 2025 melaporkan bahwa sistem neuromodulasi yang menargetkan vagus nerve pada pasien rheumatoid arthritis yang tidak responsif terhadap biologik atau targeted synthetic DMARD menghasilkan perbaikan klinis yang bermakna pada sebagian pasien. Temuan ini menunjukkan bahwa jaringan saraf bukan sekadar kontributor pasif pada autoimunitas, tetapi dapat menjadi pintu masuk terapi yang terukur. Dengan demikian,

autoimunitas kini semakin dipahami dalam kerangka circuit-based immunoregulation.

12.15 Depresi, Inflamasi, dan Sumbu Neuroimun

Hubungan antara depresi dan inflamasi kini menjadi salah satu contoh paling kuat dari crosstalk dua arah antara otak dan sistem imun. Tinjauan-tinjauan mutakhir menunjukkan bahwa pada subset pasien depresi terdapat peningkatan biomarker inflamasi perifer, perubahan aktivasi sel imun, dan gangguan regulasi neuroendokrin, terutama pada HPA axis. Sebagian peneliti bahkan menggunakan istilah immuno-metabolic depression untuk menggambarkan subkelompok depresi yang ditandai oleh disfungsi metabolik dan inflamasi yang menonjol. Dalam model ini, sitokin perifer memengaruhi otak melalui jalur humoral, endotel, dan aferen vagal, lalu mengubah perilaku, motivasi, tidur, dan mood. Karena itu, pada sebagian pasien, depresi dapat dipahami bukan hanya sebagai gangguan neurotransmitter, tetapi juga sebagai gangguan neuroimun sistemik.

Stres psikologis berperan penting dalam sumbu ini karena dapat mengaktifkan respons neuroendokrin sekaligus memperkuat inflamasi perifer. Literatur 2025 di *Molecular Psychiatry* menekankan bahwa stres psikologis menghubungkan disfungsi HPA axis, aktivasi neuroimmune pusat-perifer, dan munculnya gejala depresi. Selain itu, kajian di *Nature Reviews Neurology* pada 2025 menyoroti keterkaitan antara imunitas, metabolisme, dan stres oksidatif pada major depressive disorder, yang menunjukkan bahwa inflamasi tidak berdiri sendiri, melainkan terjalin dengan perubahan metabolik dan cedera neuronal. Perspektif ini penting karena membuka kemungkinan penggunaan biomarker inflamasi untuk stratifikasi pasien serta pengembangan terapi yang menargetkan jalur imun pada subset depresi tertentu. Dengan demikian, depresi menjadi

model penting untuk memahami bagaimana gangguan komunikasi neuro–imuno–endokrin dapat termanifestasi sebagai penyakit psikiatrik.

12.16 Penyakit Metabolik dan Homeostasis Neuro–Imuno–Endokrin

Penyakit metabolik seperti obesitas, resistensi insulin, dan diabetes tipe 2 semakin dipahami sebagai kondisi di mana inflamasi kronis derajat rendah, gangguan neuroendokrin, dan perubahan jaringan imun saling memperkuat. Tinjauan 2025 mengenai neuro-endocrine-immune regulation of metabolic homeostasis menegaskan bahwa homeostasis energi dikendalikan oleh jaringan yang sangat terintegrasi antara otak, sistem otonom, adipokine, dan sel imun di jaringan metabolik. Pada obesitas, infiltrasi makrofag dan perubahan sitokin di jaringan adiposa berkontribusi pada resistensi insulin, sementara sinyal dari jaringan adiposa dan usus kembali memengaruhi sirkuit pusat yang mengatur nafsu makan dan pengeluaran energi. Dengan kata lain, penyakit metabolik bukan hanya gangguan kalori, melainkan gangguan jaringan komunikasi antarsistem.

Kajian 2024 mengenai metabolic regulation of the immune system juga menekankan bahwa metabolisme sel imun sendiri sangat menentukan fenotipe inflamasi atau regulatori yang mereka ambil. Saat sinyal nutrisi, adipokine, dan stres metabolik berubah, jalur bioenergetik di dalam sel imun ikut berubah dan dapat menggeser respons ke arah inflamasi kronis. Hal ini membantu menjelaskan mengapa obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko infeksi tertentu, respons vaksin yang berubah, dan inflamasi sistemik yang memengaruhi banyak organ. Karena sumbu ini melibatkan otak, hormon, jaringan adiposa, dan sel imun sekaligus, pendekatan klinis terhadap penyakit metabolik semakin perlu

mempertimbangkan kerangka neuro-imuno-endokrin, bukan hanya kadar glukosa atau berat badan.

12.17 Neuromodulation Therapy sebagai Arah Terapi Modern

Neuromodulation therapy muncul sebagai salah satu frontier terapi modern pada gangguan inflamasi dan autoimun. Konsep dasarnya adalah bahwa bila sirkuit saraf memang berperan mengendalikan inflamasi, maka stimulasi saraf yang tepat dapat menjadi intervensi terapeutik yang lebih terarah dibandingkan imunosupresi sistemik luas. Literatur 2024 dan 2025 menunjukkan bahwa vagus nerve stimulation (VNS) merupakan pendekatan yang paling banyak dipelajari, baik dalam bentuk invasif maupun non-invasif. VNS bertujuan mengaktifkan inflammatory reflex dan menekan produksi sitokin proinflamasi, terutama melalui jalur splenik dan reseptor $\alpha 7nAChR$ pada makrofag. Karena itu, terapi ini sangat menarik untuk penyakit yang ditandai oleh inflamasi kronis persisten.

Dari sisi bukti klinis, hasil awal pada rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, dan beberapa kondisi inflamasi lain menunjukkan potensi nyata meskipun belum semua pertanyaan metodologis terjawab. Uji RESET-RA tahun 2025 memberikan dukungan kuat bahwa neuromodulasi vagal dapat memberi manfaat pada pasien rheumatoid arthritis dengan kebutuhan terapi yang belum terpenuhi. Sementara itu, systematic review mengenai VNS pada kondisi autoimun menekankan bahwa walau hasil awal menjanjikan, masih dibutuhkan uji acak skala besar, standarisasi parameter stimulasi, dan identifikasi pasien yang paling mungkin merespons. Dengan demikian, neuromodulation therapy saat ini berada pada fase transisi dari konsep fisiologis yang elegan menuju intervensi klinis yang semakin terukur.

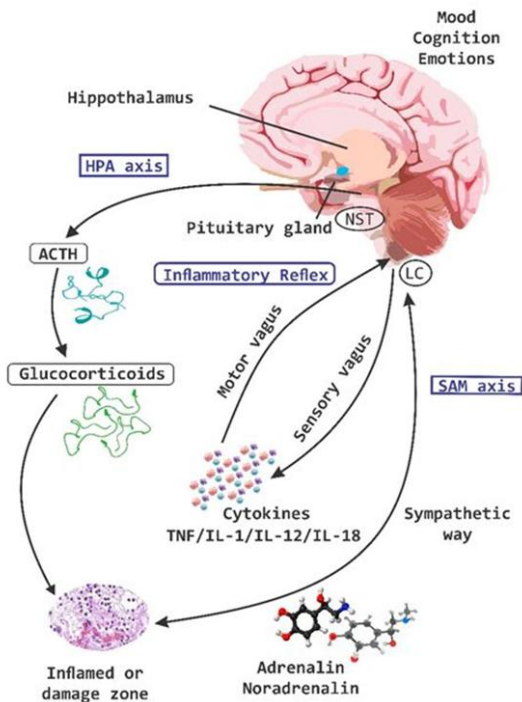
12.18 Integrasi Klinis dan Implikasi Praktis

Dari sudut pandang klinis, interaksi sistem imun-saraf-endokrin memberi beberapa implikasi penting. Pertama, banyak gejala sistemik pada penyakit inflamasi — seperti kelelahan, demam, perubahan nafsu makan, gangguan tidur, dan perubahan mood — tidak dapat dipahami hanya dari satu sistem, melainkan dari komunikasi di antara ketiganya. Kedua, stres kronis, gangguan tidur, obesitas, dan disfungsi otonom bukan hanya “faktor komorbid”, tetapi dapat menjadi penguat aktif penyakit inflamasi atau autoimun. Ketiga, intervensi yang tampak non-imunologis, seperti pengelolaan stres, tidur, rehabilitasi otonom, atau neuromodulasi, dapat memiliki dampak nyata terhadap inflamasi. Karena itu, pendekatan klinis modern memerlukan cara pandang yang lebih integratif.

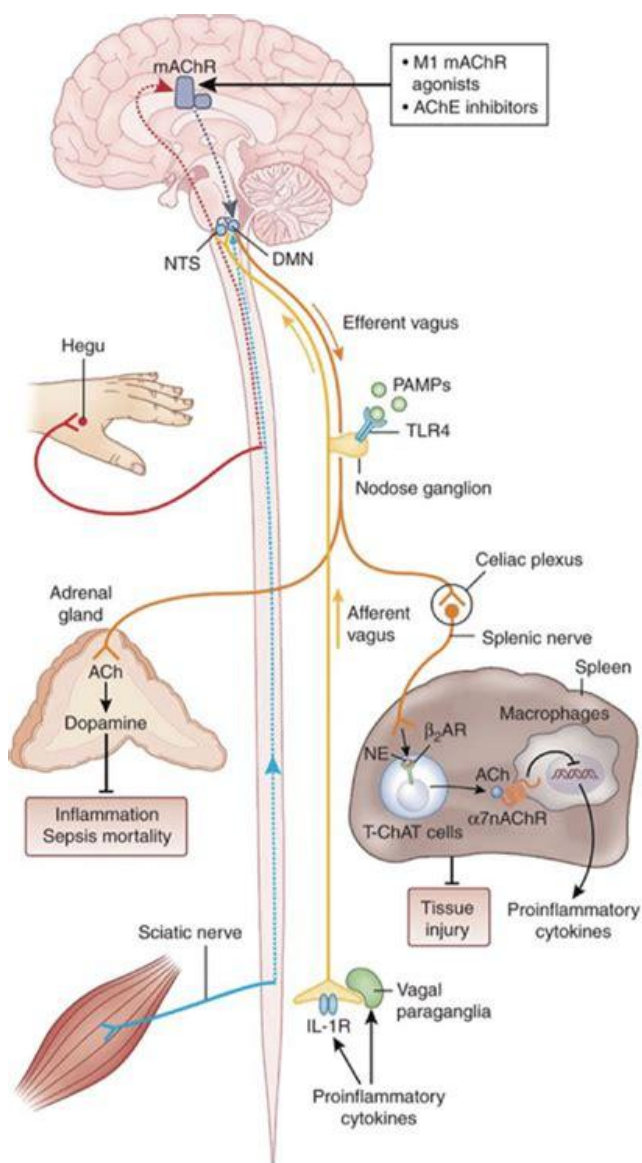
Pendekatan ini juga membuka peluang precision medicine yang lebih luas. Di masa depan, stratifikasi pasien mungkin tidak hanya didasarkan pada biomarker imun klasik, tetapi juga pada profil neuroendokrin, tonus otonom, kualitas tidur, dan tanda tangan inflamasi-metabolik tertentu. Hal ini sangat relevan pada penyakit autoimun, depresi inflamatorik, dan penyakit metabolik, di mana heterogenitas antar pasien sangat tinggi. Dengan demikian, jaringan neuro-imuno-endokrin dapat menjadi dasar baru untuk memahami mengapa pasien dengan diagnosis yang sama sering memiliki perjalanan klinis dan respons terapi yang sangat berbeda.

Secara keseluruhan, interaksi sistem imun, saraf, dan endokrin merupakan jaringan regulasi homeostatik yang sangat terintegrasi. Pada keadaan sehat, jaringan ini memungkinkan tubuh merespons infeksi, cedera, stres, dan perubahan metabolik secara terkoordinasi, lalu kembali ke keseimbangan. Pada keadaan patologis, gangguan pada salah satu sumbu dapat memicu efek berantai pada dua sistem

lainnya, sehingga menghasilkan inflamasi kronis, autoimunitas, gangguan mood, atau disfungsi metabolik. Kemajuan ilmu dalam beberapa tahun terakhir menunjukkan bahwa hubungan ini bukan metafora, melainkan sirkuit biologis nyata dengan mediator, reseptor, dan jalur terapi yang dapat diukur. Karena itu, masa depan imunologi klinis akan semakin bergantung pada kemampuan memahami tubuh sebagai sistem neuro–imuno–endokrin yang saling terhubung, bukan kumpulan organ yang terpisah.

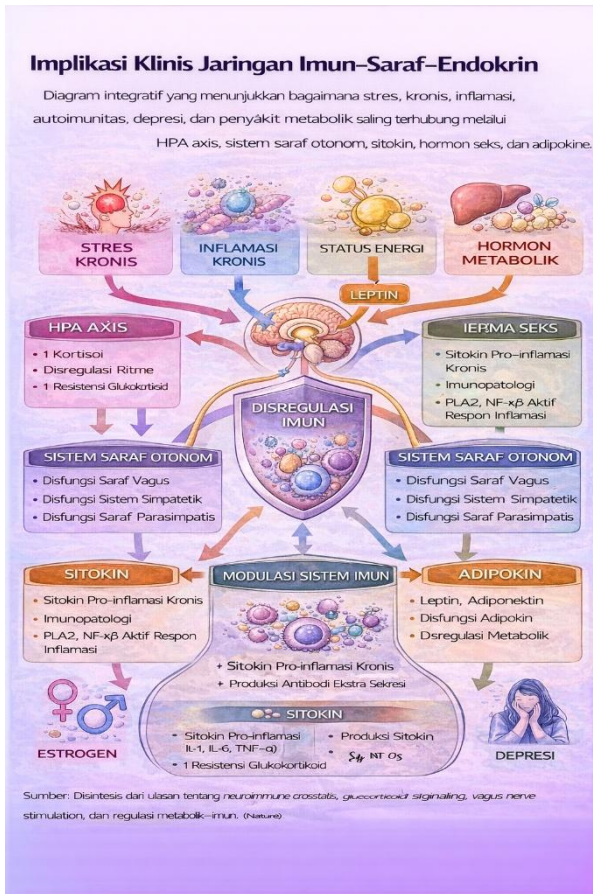


Gambar 12. 7. Skema integrasi HPA axis, SAM axis, dan inflammatory reflex sebagai tiga jalur utama komunikasi antara sistem saraf pusat dan sistem imun perifer.
Sumber: Ilustrasi yang menampilkan regulation and control of neuroimmune axes.



Gambar 12. 8. Ilustrasi refleksi antiinflamasi vagal yang menghubungkan aferen vagus, batang otak, saraf splenikus, dan modulasi makrofag di limpa.

Sumber: Ilustrasi mekanisme vagus nerve and the inflammatory reflex.



Gambar 12. 9. Diagram integratif yang menunjukkan bagaimana stres kronis, inflamasi, autoimunitas, depresi, dan penyakit metabolik saling terhubung melalui HPA axis, sistem saraf otonom, sitokin, hormon seks, dan adipokine.

Sumber: Disintesis dari ulasan tentang neuroimmune connectome, stress immunology, vagus nerve stimulation, dan regulasi metabolik–imun.

REVIEW QUESTIONS

1. Apa perbedaan utama pengaruh sistem simpatis dan parasimpatis terhadap inflamasi?
2. Mengapa HPA axis penting dalam membatasi inflamasi?
3. Bagaimana hormon seks dapat memengaruhi risiko autoimunitas?
4. Apa peran leptin dalam hubungan antara status energi dan sistem imun?
5. Mengapa konteks jaringan penting dalam interaksi imun–saraf–endokrin?
6. Mengapa stres kronis dapat memperburuk inflamasi atau autoimunitas?
7. Apa hubungan antara depresi dan inflamasi dalam kerangka neuro–imuno–endokrin?
8. Mengapa penyakit metabolik dianggap melibatkan sistem imun, saraf, dan endokrin sekaligus?
9. Apa dasar biologis penggunaan vagus nerve stimulation pada penyakit autoimun?
10. Mengapa pendekatan klinis integratif penting pada gangguan neuro–imuno–endokrin?
11. Mengapa interaksi sistem imun–saraf–endokrin penting bagi homeostasis tubuh?
12. Apa fungsi utama HPA axis dalam regulasi imun?
13. Bagaimana sistem saraf otonom dapat memengaruhi sel imun?
14. Mengapa sitokin disebut penghubung utama antara ketiga sistem?
15. Apa konsekuensi biologis dari stres kronis terhadap jaringan neuro–imuno–endokrin?
16. Mengapa stres kronis dapat memperburuk inflamasi atau autoimunitas?

17. Apa hubungan antara depresi dan inflamasi dalam kerangka neuro–imuno–endokrin?
18. Mengapa penyakit metabolik dianggap melibatkan sistem imun, saraf, dan endokrin sekaligus?
19. Apa dasar biologis penggunaan vagus nerve stimulation pada penyakit autoimun?
20. Mengapa pendekatan klinis integratif penting pada gangguan neuro–imuno–endokrin?

JAWABAN

1. Sistem simpatis cenderung memodulasi distribusi dan aktivasi sel imun melalui katekolamin, sedangkan parasimpatis, terutama melalui saraf vagus, banyak berperan dalam refleksi antiinflamasi dan pembatasan produksi sitokin.
2. Karena HPA axis menghasilkan glukokortikoid yang menekan banyak program gen proinflamasi dan membantu mencegah kerusakan jaringan akibat respons imun berlebihan.
3. Karena estrogen, progesteron, dan androgen dapat mengubah fungsi sel imun, kekuatan respons humoral, dan keseimbangan inflamasi, sehingga memengaruhi kerentanan terhadap penyakit autoimun.
4. Leptin memberi sinyal status energi ke otak dan pada saat yang sama memodulasi aktivasi, proliferasi, dan polaritas respons imun.
5. Karena tiap jaringan memiliki arsitektur saraf, lingkungan hormonal, populasi imun, dan kebutuhan homeostatik yang berbeda, sehingga hasil akhir cross-talk juga berbeda.
6. Karena stres kronis dapat mengganggu HPA axis, mempertahankan aktivasi simpatis, mengubah

sensitivitas glukokortikoid, dan mendorong profil sitokin proinflamasi yang menetap.

7. Karena sitokin perifer dapat memengaruhi otak dan perilaku, sementara stres dan disfungsi neuroendokrin dapat memperkuat inflamasi, sehingga terbentuk lingkaran neuroimun yang maladaptif.
8. Karena homeostasis energi dikendalikan oleh jaringan yang menghubungkan sinyal otak, hormon, adipokine, dan sel imun dalam jaringan metabolik.
9. Karena stimulasi vagus dapat mengaktifkan inflammatory reflex dan menekan produksi sitokin proinflamasi melalui jalur saraf–limpa–makrofag.
10. Karena banyak penyakit kronis tidak hanya melibatkan satu sistem, tetapi merupakan hasil gangguan komunikasi antarsistem yang saling memengaruhi.
11. Karena ketiga sistem bersama-sama mendeteksi ancaman, mengatur intensitas respon, dan mengembalikan tubuh ke keadaan seimbang.
12. HPA axis membatasi dan memodulasi inflamasi melalui pelepasan glukokortikoid seperti kortisol.
13. Melalui neurotransmitter seperti norepinefrin dan asetilkolin yang bekerja pada reseptor sel imun dan mengubah fungsi mereka.
14. Karena sitokin dapat memengaruhi sel imun, otak, dan sistem hormonal sekaligus, serta menjadi bahasa bersama antara ketiga sistem.
15. Stres kronis dapat menyebabkan disregulasi inflamasi, perubahan sensitivitas glukokortikoid, gangguan trafficking leukosit, dan penurunan kualitas homeostasis.
16. Karena stres kronis dapat mengganggu HPA axis, mempertahankan aktivasi simpatis, mengubah sensitivitas glukokortikoid, dan mendorong profil sitokin proinflamasi yang menetap.

17. Karena sitokin perifer dapat memengaruhi otak dan perilaku, sementara stres dan disfungsi neuroendokrin dapat memperkuat inflamasi, sehingga terbentuk lingkaran neuroimun yang maladaptif.
18. Karena homeostasis energi dikendalikan oleh jaringan yang menghubungkan sinyal otak, hormon, adipokine, dan sel imun dalam jaringan metabolik.
19. Karena stimulasi vagus dapat mengaktifkan inflammatory reflex dan menekan produksi sitokin proinflamasi melalui jalur saraf–limpa–makrofag.
20. Karena banyak penyakit kronis tidak hanya melibatkan satu sistem, tetapi merupakan hasil gangguan komunikasi antarsistem yang saling memengaruhi.

DAFTAR PUSTAKA

- Almulla, Z. Y., & Zhang, Y. (2025). Neuroimmune, metabolic and oxidative stress pathways in major depressive disorder. *Nature Reviews Neurology*, 21, 473–489.
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2024). Peripheral and central regulation of neuro-immune crosstalk. *Exploration of Neuroprotective Therapy*, 4, 100–120. <https://doi.org/10.37349/ent.2024.00052>
- Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M. A., & Severi, C. (2024). Stress and the gut-brain axis: An inflammatory perspective. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 17, 1415567. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1415567>
- Dantzer, R., Capuron, L., & Miller, A. H. (2024). The neuroimmune connectome in health and disease. *Nature*, 637, 332–343. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08474-x>
- Leunig, A., Gianceselli, M., Russo, S. J., & Swirski, F. K. (2025). Connection and communication between the nervous and immune systems. *Nature Reviews Immunology*, 25, 912–933. <https://doi.org/10.1038/s41577-025-01199-6>
- Mestdagh, X., Vandesompele, J., & Libert, C. (2024). Glucocorticoid receptor signaling: Intricacies and therapeutic opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*, 45(7), 525–541. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2024.03.006>

- Milaneschi, Y., Kappelmann, N., Ye, Z., *et al.* (2024). Immuno-metabolic depression: From concept to implementation. *The Lancet Europe*, 33, 100738.
- Miller, A. H., Raison, C. L., & Felger, J. C. (2024). Sex hormone signaling and regulation of immune function. *Immunity*, 57(1), 12–29.
- Schäcke, H., Döcke, W. D., & Asadullah, K. (2024). The glucocorticoid receptor: Isoforms, functions, and contribution to glucocorticoid sensitivity or resistance in health and disease. *Endocrine Reviews*, 45(4), 593–672. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae006>
- Tian, L., & Wu, Y. (2024). Neuro-immune crosstalk in hematopoiesis, inflammation, and repair. *Trends in Immunology*, 45(10), 837–851. <https://doi.org/10.1016/j.it.2024.07.004>
- Tian, L., & Wu, Y. (2024). Neuro-immune crosstalk in hematopoiesis, inflammation, and repair. *Trends in Immunology*, 45(10), 837–851.
- Wang, Y., Wang, H., & Zhang, X. (2024). Immunology of stress: A review article. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 6394. <https://doi.org/10.3390/jcm13216394>
- Wang, Y., Wang, H., & Zhang, X. (2024). Immunology of stress: A review article. *Journal of Clinical Medicine*, 13(21), 6394.
- Yuan, P., Wang, S., & Pavlov, V. A. (2024). Non-invasive vagus nerve stimulation in anti-inflammatory therapy: Mechanisms and prospects. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1490300.

- Zhang, X., Li, Y., & colleagues. (2025). Neuro-endocrine-immune regulation of metabolic homeostasis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 36(2), 101–118.
- Zhou, X., Li, M., & Zhang, T. (2025). Neuro-immune interactions: Exploring the anti-inflammatory role of the vagus nerve. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 170, 106045.
- Zhou, X., Li, M., & Zhang, T. (2025). Vagus nerve stimulation in autoimmune diseases: Mechanisms, therapeutic potential, and future directions. *Autoimmunity Reviews*, 25, 103398.
- Zhu, Y., Chen, W., & Li, J. (2024). Leptin physiology and pathophysiology in energy homeostasis, immune regulation, and neuroendocrine function. *Metabolism*, 158, 156123.

BAB 13

PATOLOGIS SISTEM IMUN

13.1 Konsep Dasar Patologis Sistem Imun

Patologis sistem imun merujuk pada seluruh keadaan ketika sistem imun tidak lagi bekerja sebagai mekanisme proteksi yang terukur, melainkan menjadi sumber kerusakan jaringan, kehilangan toleransi, kegagalan pertahanan, atau gangguan homeostasis organ. Dalam kerangka modern, penyakit imunologis tidak hanya mencakup autoimunitas, alergi, dan imunodefisiensi, tetapi juga inflamasi kronis, fibrosis, keganasan yang lolos dari immune surveillance, serta kerusakan jaringan akibat imunopatologi infeksi. Pandangan ini muncul karena sistem imun diketahui berinteraksi erat dengan jaringan non-imun, fibroblas, sistem saraf, sistem endokrin, dan lingkungan metabolik, sehingga gangguan imun dapat menjalar menjadi penyakit multi-organ. Dengan demikian, patologis sistem imun lebih tepat dipahami sebagai spektrum disfungsi regulasi biologis daripada sekadar daftar penyakit yang terpisah-pisah.

Secara biologis, sistem imun dapat gagal dalam beberapa arah utama. Pertama, respons dapat menjadi terlalu lemah, sehingga host rentan terhadap infeksi atau gagal mengendalikan transformasi neoplastik. Kedua, respons dapat menjadi salah sasaran, seperti pada autoimunitas dan hipersensitivitas. Ketiga, respons dapat terlalu lama atau terlalu kuat, sehingga menimbulkan inflamasi kronis, remodeling jaringan, dan fibrosis. Keempat, sistem imun dapat dibajak oleh mikroba atau tumor untuk menciptakan

mikro-lingkungan yang mendukung persistensi patogen atau lolosnya sel ganas dari eliminasi imun. Keragaman ini menjelaskan mengapa imunopatologi modern harus dianalisis dari sudut mekanisme, bukan hanya dari label klinis.

13.2 Prinsip Umum Disfungsi Sistem Imun

Dalam keadaan fisiologis, sistem imun menjaga keseimbangan antara proteksi, toleransi, dan perbaikan jaringan. Keseimbangan ini bergantung pada pengenalan antigen yang tepat, aktivasi efektor yang proporsional, mekanisme resolusi inflamasi, serta toleransi terhadap self-antigen. Bila salah satu lapisan ini gagal, maka muncul keadaan patologis. Misalnya, kegagalan toleransi sentral dan perifer dapat memicu autoimunitas, sedangkan kegagalan resolusi inflamasi dapat menyebabkan inflamasi kronis yang berlanjut menjadi fibrosis atau kerusakan organ. Karena itu, hampir semua bentuk patologis sistem imun pada akhirnya dapat ditelusuri ke gangguan keseimbangan antara aktivasi dan regulasi.

Disfungsi sistem imun juga harus dipahami dalam konteks jaringan. Respons imun yang berguna di satu organ dapat merusak bila terjadi terlalu lama di organ lain. Inflamasi mukosa, inflamasi sinovial, inflamasi vaskular, dan inflamasi tumor memiliki arsitektur seluler dan konsekuensi biologis yang berbeda. Selain itu, jaringan non-imun seperti fibroblas, sel epitel, dan endotel tidak lagi dipandang sebagai korban pasif, melainkan sebagai partisipan aktif dalam memelihara atau memperparah penyakit imunologis. Perspektif ini penting karena banyak penyakit modern muncul dari komunikasi patologis antara sel imun dan jaringan target.

13.3 Inflamasi Kronis sebagai Bentuk Sentral Imunopatologi

Inflamasi kronis merupakan salah satu bentuk paling mendasar dari patologis sistem imun. Berbeda dari inflamasi akut yang bertujuan mengeliminasi ancaman lalu selesai, inflamasi kronis berlangsung lama, sering kali dengan resolusi yang tidak tuntas, sehingga secara perlahan mengubah struktur dan fungsi jaringan. Literatur terbaru menekankan bahwa inflamasi kronis tidak selalu sekadar “sisa” dari inflamasi akut yang gagal berhenti, tetapi dapat muncul dari etiologi yang berbeda-beda, termasuk stres metabolik, autoimunitas, infeksi persisten, iritasi lingkungan, dan disfungsi jaringan. Artinya, inflamasi kronis merupakan keadaan biologis aktif yang memiliki mesin molekuler dan seluler tersendiri.

Pada fase kronis, infiltrasi sel imun mononuklear, produksi sitokin berulang, aktivasi fibroblas, perubahan vaskular, dan remodeling matriks ekstraseluler menjadi lebih dominan dibandingkan neutrofilia akut klasik. Sitokin seperti TNF- α , IL-1, IL-6, TGF- β , dan berbagai kemokin mempertahankan lingkungan yang mendukung peradangan berkepanjangan. Dalam waktu yang lama, keadaan ini dapat menyebabkan penurunan fungsi organ, gangguan regenerasi jaringan, dan predisposisi terhadap transformasi neoplastik. Dengan demikian, inflamasi kronis adalah jembatan utama yang menghubungkan disfungsi imun dengan penyakit degeneratif, autoimun, fibrotik, dan kanker.

Secara klinis, inflamasi kronis sering tidak tampil spektakuler seperti infeksi akut, tetapi justru lebih destruktif karena perjalanannya senyap dan kumulatif. Aterosklerosis, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, fibrosis organ, dan berbagai penyakit metabolik memiliki elemen inflamasi kronis yang kuat. Karena itu, banyak terapi modern

tidak lagi berfokus hanya pada penekanan gejala, tetapi juga pada pengendalian jalur imunoinflamasi yang mempertahankan penyakit. Pendekatan ini menandai pergeseran dari konsep “penyakit organ” menuju “penyakit jaringan imunoinflamasi”.

13.4 Inflammasom dan Jalur Molekuler Kerusakan Inflamasi

Di tingkat molekuler, salah satu pusat penting patologi sistem imun adalah inflammasom. Inflammasom adalah platform pensinyalan sitosolik yang mendeteksi bahaya dan memicu aktivasi caspase-1, pemrosesan IL-1 β dan IL-18, serta pyroptosis. Dalam keadaan protektif, inflammasom membantu host melawan infeksi dan merespons kerusakan jaringan. Namun, aktivasi yang berlebihan atau berkepanjangan dapat menjadi pendorong utama penyakit inflamasi, penyakit metabolik, gangguan neuroinflamasi, dan berbagai bentuk kerusakan jaringan kronis. Karena itu, inflammasom kini dipandang sebagai salah satu simpul sentral antara sensing bahaya dan imunopatologi.

Ulasan terbaru di *Nature Reviews Immunology* menekankan bahwa komponen inflammasom menjadi target terapi yang menjanjikan justru karena mereka berada sangat awal dalam kaskade inflamasi. Menargetkan inflammasom dapat mengurangi pelepasan sitokin inflamasi utama tanpa harus menekan seluruh sistem imun secara luas. Namun, tantangannya adalah menjaga agar host tetap memiliki kemampuan bertahan terhadap infeksi. Di sini terlihat pola umum patologi sistem imun: molekul yang sangat penting untuk proteksi juga dapat menjadi sumber penyakit bila konteks, lokasi, atau durasi aktivasinya berubah.

13.5 Fibrosis sebagai Konsekuensi Akhir Disfungsi Imun

Fibrosis merupakan salah satu hasil akhir paling penting dari patologi sistem imun kronis. Ia muncul ketika inflamasi, perbaikan jaringan, dan aktivasi fibroblas gagal berhenti pada saat yang tepat, sehingga deposisi matriks ekstraseluler menjadi berlebihan dan struktur organ berubah secara permanen. Literatur modern menunjukkan bahwa fibrosis hampir selalu melibatkan komunikasi patologi antara sel imun dan sel non-imun, termasuk fibroblas, sel epitel, endotel, dan miofibroblas. Dalam konteks ini, sistem imun tidak hanya merusak jaringan secara langsung, tetapi juga “mengajari” jaringan untuk memperbaiki diri secara salah. Karena itu, fibrosis adalah contoh jelas bahwa imunopatologi sering berlanjut menjadi penyakit arsitektur jaringan.

Sitokin profibrotik seperti TGF- β , IL-13, dan mediator lain dari inflamasi kronis mendorong aktivasi fibroblas dan deposisi kolagen. Makrofag, limfosit, dan sel stromal berinteraksi membentuk lingkaran umpan balik yang memelihara fibrosis. Pada hati, paru, ginjal, kulit, dan jantung, proses ini dapat mengubah fungsi organ secara drastis. Karena itu, fibrosis bukan sekadar “bekas luka biologis”, tetapi fase aktif dari penyakit imunologis kronis. Pendekatan terapi modern semakin berupaya menargetkan sumbu inflamasi-fibrosis sebelum perubahan organ menjadi irreversibel.

13.6 Kanker sebagai Bentuk Patologis Hubungan Sistem Imun dan Jaringan

Hubungan sistem imun dengan kanker bersifat ganda: sistem imun dapat mencegah tumor melalui immune surveillance, tetapi juga dapat dipengaruhi atau dieksploitasi oleh tumor sehingga mendukung kelangsungan hidup sel ganas. Konsep

cancer immunoediting menjelaskan bahwa interaksi ini berkembang melalui fase eliminasi, equilibrium, dan escape. Pada fase awal, sistem imun dapat mengeliminasi klon sel yang imunogenik. Namun, tekanan seleksi imun juga dapat mendorong munculnya klon tumor yang kurang imunogenik atau lebih immunosupresif, sehingga pada akhirnya tumor lolos dari kontrol imun. Dengan demikian, kanker adalah salah satu bentuk patologis sistem imun yang paling kompleks karena memadukan kegagalan proteksi dan adaptasi patologis jaringan tumor.

Ulasan 2024 di *Nature Reviews Immunology* menegaskan bahwa immune evasion, immunoediting, dan heterogenitas intratumoral sangat menentukan perjalanan penyakit dan respons terhadap checkpoint blockade. Tumor dapat menurunkan presentasi antigen, menghasilkan sitokin immunosupresif, merekrut Treg dan myeloid suppressor cells, serta membentuk mikro-lingkungan yang mematikan fungsi efektor. Di sini, sistem imun bukan hanya gagal mengenali tumor, tetapi kadang justru diblokkan untuk mendukung progresi kanker. Implikasi klinisnya besar, karena terapi imun kanker kini harus menargetkan bukan hanya sel tumor, tetapi juga ekologi imun di sekitar tumor.

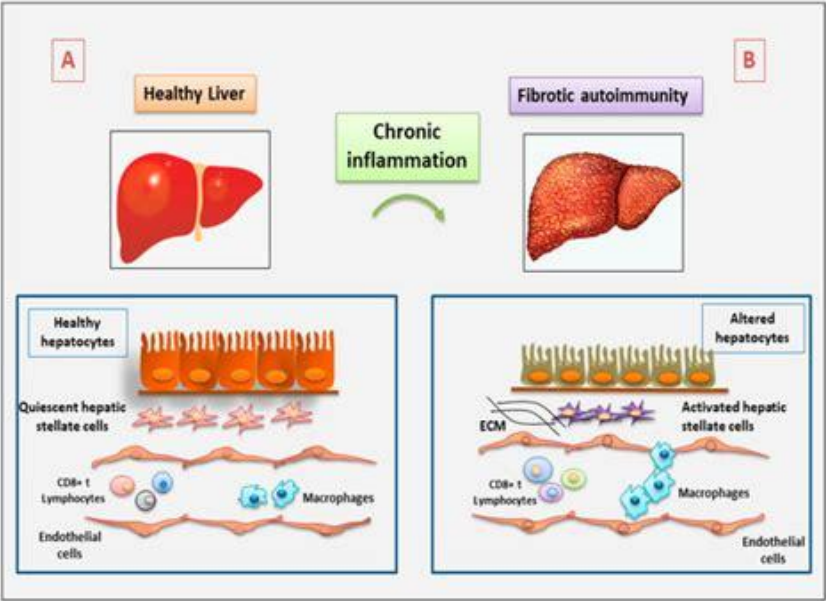
13.7 Infeksi, Immunopatologi, dan Kerusakan Tuan Rumah

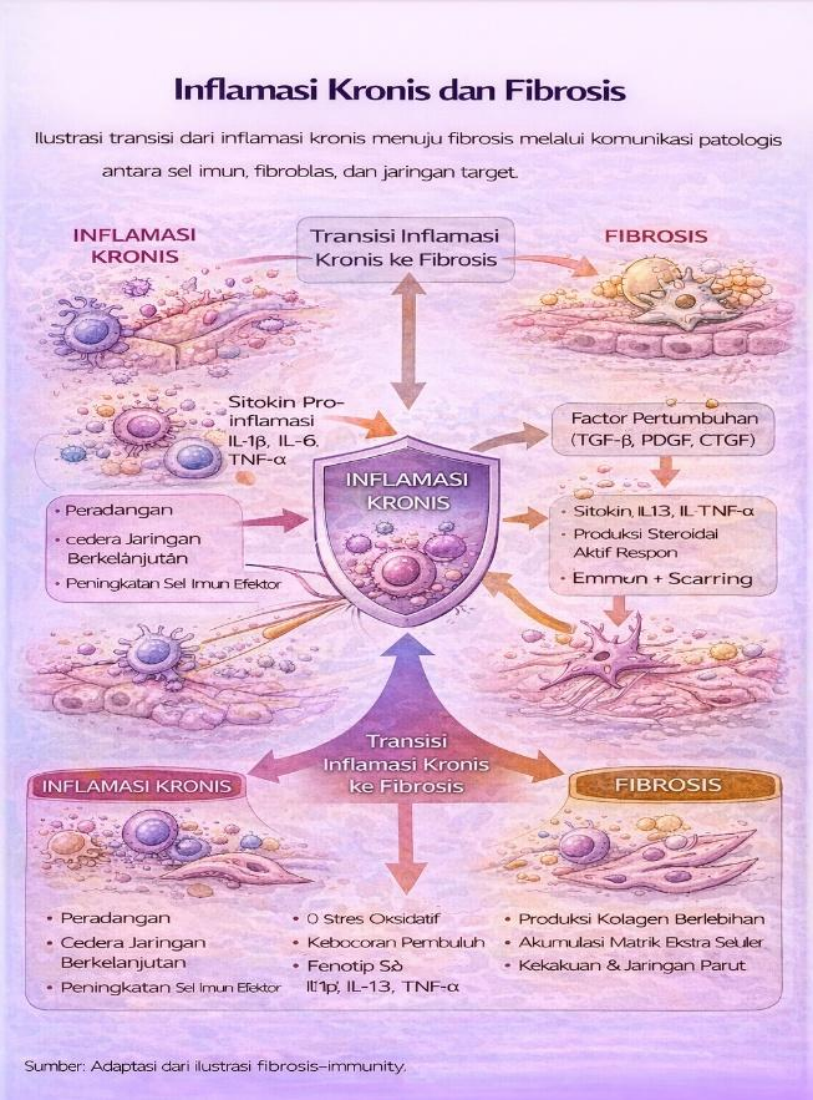
Pada penyakit infeksi, kerusakan jaringan tidak selalu disebabkan langsung oleh mikroba. Banyak penyakit infeksi berat justru merupakan hasil kombinasi antara patogen dan respons imun host yang terlalu kuat atau tidak terarah. Influenza berat merupakan contoh yang jelas, di mana pemulihan bergantung pada keseimbangan antara kontrol virus dan pembatasan immunopatologi. Respons yang terlalu lemah gagal menurunkan replikasi virus, tetapi respons yang terlalu besar dapat merusak epitel dan memperburuk fungsi

organ. Dengan demikian, imunopatologi infeksi menunjukkan bahwa sistem imun bisa menjadi pelindung sekaligus sumber cedera biologis.

Hal yang sama berlaku pada banyak infeksi bakteri kronis atau persisten. Pada tuberkulosis, misalnya, granuloma membantu membatasi penyebaran bakteri tetapi juga dapat menjadi lokasi kerusakan jaringan jangka panjang. Pada transplantasi paru, infeksi dapat memicu jalur imun yang memfasilitasi penolakan graft, menunjukkan bahwa infeksi dan imunopatologi sering saling memperkuat. Karena itu, patologis sistem imun dalam konteks infeksi harus dipahami sebagai keseimbangan yang rapuh antara resistensi terhadap patogen dan toleransi terhadap kerusakan jaringan.

Secara keseluruhan, patologis sistem imun mencakup inflamasi kronis, aktivasi inflammasom, fibrosis, kanker, dan imunopatologi infeksi sebagai bentuk-bentuk utama disfungsi imun yang saling berhubungan. Semua keadaan ini menunjukkan pola dasar yang sama, yaitu hilangnya keseimbangan antara proteksi, toleransi, dan perbaikan jaringan. Perspektif modern menempatkan sistem imun sebagai arsitek aktif fisiologi jaringan; ketika arsitektur ini menyimpang, timbullah penyakit yang tidak lagi bisa dijelaskan hanya dengan satu organ atau satu mediator. Pada PART 2, pembahasan akan dilanjutkan ke penolakan transplantasi, immune-mediated inflammatory diseases, biomarker diagnostik, dan pendekatan terapi modern untuk memperluas gambaran patologis sistem imun secara klinis dan translasional.

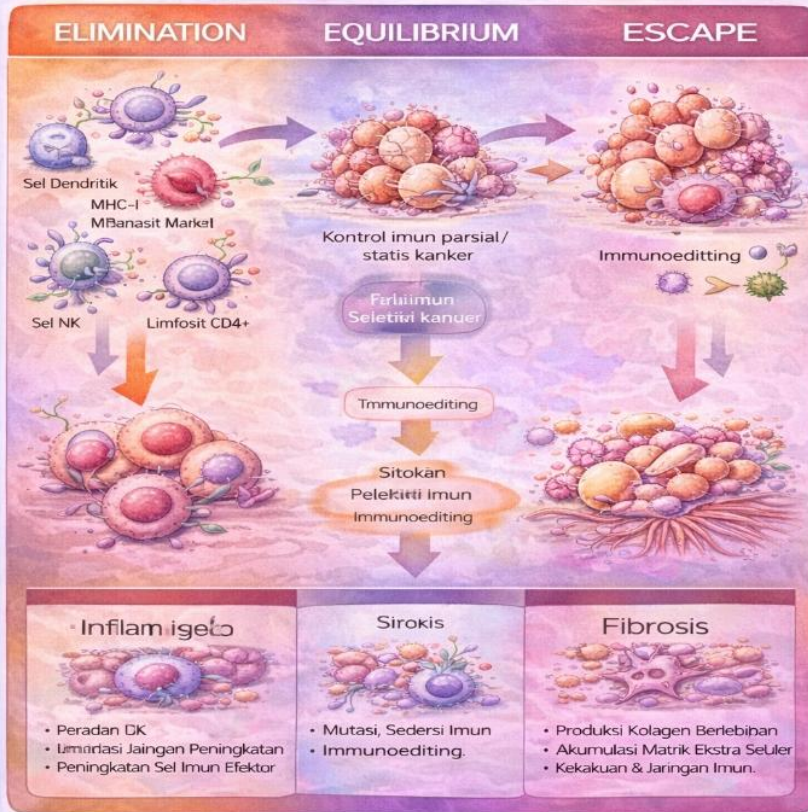




Gambar 13. 1. Ilustrasi transisi dari inflamasi kronis menuju fibrosis melalui komunikasi patologis antara sel imun, fibroblas, dan jaringan target.
Sumber: Adaptasi dari ilustrasi fibrosis-immunity.

Cancer Immunoediting

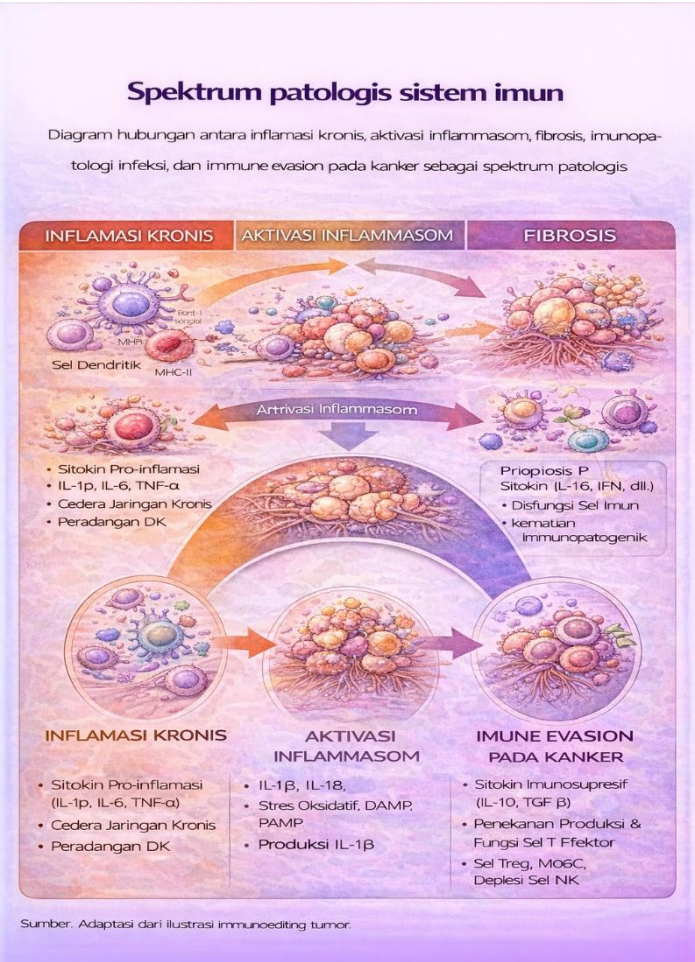
Skema tiga fase cancer immunoediting: eliminatio, equilibrium, dan escape.



Sumber: Adaptasi dari ilustrasi immunoediting tumor.

Gambar 13. 2. Skema tiga fase cancer immunoediting: elimination, equilibrium, dan escape.

Sumber: Adaptasi dari ilustrasi immunoediting tumor.



Gambar 13. 3. Diagram hubungan antara inflamasi kronis, aktivasi inflammasom, fibrosis, imunopatologi infeksi, dan immune evasion pada kanker sebagai spektrum patologis sistem imun.

Sumber: Disintesis dari ulasan tentang inflamasi kronis, inflammasom, fibrosis, dan cancer immunoediting.

13.9 Penolakan Transplantasi sebagai Model Klasik Disfungsi Imun

Penolakan transplantasi merupakan salah satu model paling jelas dari patologi sistem imun karena melibatkan pengenalan antigen asing yang sangat kuat dan respons imun yang terkoordinasi terhadap jaringan donor. Dalam konteks ini, sistem imun berfungsi sebagaimana mestinya, yaitu mengenali non-self, tetapi akibatnya justru merusak jaringan yang secara klinis ingin dipertahankan. Mekanisme utama penolakan melibatkan pengenalan antigen donor melalui molekul MHC oleh sel T resipien, baik melalui jalur presentasi langsung maupun tidak langsung. Aktivasi ini memicu respons efektor berupa sitotoksitas sel T, produksi sitokin, serta aktivasi sel B dan pembentukan antibodi terhadap antigen donor. Dengan demikian, penolakan transplantasi merupakan contoh nyata bahwa respon imun protektif dapat menjadi patologi dalam konteks tertentu. (Rocheffort *et al.*, 2024)

Penolakan transplantasi secara klinis dibagi menjadi penolakan hiperakut, akut, dan kronis. Penolakan hiperakut terjadi dalam hitungan menit hingga jam akibat antibodi preformed terhadap antigen donor, terutama pada transplantasi organ vaskular seperti ginjal. Penolakan akut terjadi dalam hari hingga minggu dan melibatkan aktivasi sel T serta antibodi *de novo*. Sementara itu, penolakan kronis merupakan proses jangka panjang yang melibatkan inflamasi persisten, remodeling vaskular, fibrosis, dan kehilangan fungsi organ secara bertahap. Literatur terbaru menekankan bahwa penolakan kronis sangat sulit diatasi karena melibatkan interaksi kompleks antara sel imun, sel endotel, dan fibroblas. Oleh karena itu, transplantasi menjadi model penting untuk memahami hubungan antara imun, inflamasi, dan fibrosis. (Rocheffort *et al.*, 2024)

Selain respon imun adaptif klasik, komponen innate immunity juga berperan penting dalam penolakan transplantasi. Aktivasi sel dendritik, makrofag, dan jalur inflammasom dapat memperkuat respon terhadap graft. Bahkan, kerusakan jaringan awal akibat prosedur transplantasi dapat memicu pelepasan DAMPs yang memperkuat aktivasi imun. Hal ini menunjukkan bahwa penolakan transplantasi bukan hanya respons terhadap antigen donor, tetapi juga terhadap sinyal bahaya jaringan. Dengan demikian, keberhasilan transplantasi sangat bergantung pada kemampuan mengendalikan respon imun tanpa menghilangkan proteksi terhadap infeksi. (Frontiers in Immunology, 2024)

13.10 Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMIDs)

Immune-mediated inflammatory diseases atau IMIDs merupakan kelompok penyakit yang ditandai oleh inflamasi kronis akibat disregulasi sistem imun. Penyakit ini mencakup rheumatoid arthritis, psoriasis, inflammatory bowel disease, multiple sclerosis, dan berbagai kondisi inflamasi sistemik lainnya. Meskipun manifestasi klinisnya berbeda, banyak IMIDs berbagi jalur molekuler yang sama, seperti aktivasi sitokin proinflamasi, gangguan toleransi imun, dan interaksi patologis antara sel imun dan jaringan target. Oleh karena itu, IMIDs sering dipandang sebagai spektrum penyakit yang memiliki dasar imunologis yang serupa. (Hatzioannou & Hajishengallis, 2024)

Pada rheumatoid arthritis, misalnya, inflamasi kronis pada sinovium dipertahankan oleh interaksi antara sel T, sel B, makrofag, dan fibroblast-like synoviocytes. Sitokin seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 memainkan peran sentral dalam mempertahankan inflamasi dan kerusakan jaringan. Pada

psoriasis, jalur IL-23/Th17 menjadi dominan dan mendorong proliferasi keratinosit serta inflamasi kulit. Sementara itu, pada inflammatory bowel disease, interaksi antara sistem imun, mikrobiota, dan epitel usus menjadi kunci patogenesis. Variasi ini menunjukkan bahwa meskipun jalur imun yang terlibat memiliki kesamaan, konteks jaringan menentukan manifestasi penyakit. (Hatzioannou & Hajishengallis, 2024)

Literatur modern menekankan bahwa IMIDs tidak hanya melibatkan sel imun klasik, tetapi juga sel stromal dan jaringan target sebagai partisipan aktif. Fibroblas, sel epitel, dan sel endotel dapat menghasilkan sitokin, kemokin, dan mediator lain yang memperkuat inflamasi. Selain itu, perubahan metabolisme sel imun juga berkontribusi terhadap persistensi inflamasi. Hal ini menunjukkan bahwa IMIDs merupakan hasil interaksi kompleks antara imun, jaringan, dan lingkungan metabolik. Oleh karena itu, pendekatan terapi yang efektif harus mempertimbangkan semua komponen tersebut. (Nature Reviews Immunology, 2024)

13.11 Biomarker dalam Patologis Sistem Imun

Biomarker memainkan peran penting dalam diagnosis, prognosis, dan pemantauan terapi penyakit imunologis. Biomarker dapat berupa molekul sirkulasi seperti sitokin, antibodi, dan protein fase akut, maupun tanda tangan genetik dan transkriptomik. Dalam IMIDs, biomarker seperti CRP, ESR, TNF- α , IL-6, dan autoantibodi sering digunakan untuk menilai aktivitas penyakit. Namun, biomarker klasik sering kali tidak cukup spesifik untuk memprediksi respons terapi atau perjalanan penyakit secara individual. Oleh karena itu, penelitian terbaru berfokus pada pengembangan biomarker berbasis multi-omics yang lebih presisi. (Nature Medicine, 2024)

Selain biomarker sirkulasi, biomarker jaringan dan imaging juga semakin penting. Analisis jaringan inflamasi dapat memberikan informasi tentang komposisi sel imun, aktivitas jalur molekuler, dan interaksi seluler yang terjadi. Teknologi seperti single-cell RNA sequencing memungkinkan identifikasi subpopulasi sel imun yang spesifik dan relevan secara klinis. Dengan pendekatan ini, penyakit yang sebelumnya dianggap homogen ternyata memiliki heterogenitas yang tinggi. Hal ini membuka peluang untuk terapi yang lebih personal. (Nature Medicine, 2024)

Biomarker juga penting dalam konteks terapi imun modern, seperti imunoterapi kanker dan terapi biologik pada IMIDs. Misalnya, ekspresi PD-L1, mutational burden, dan infiltrasi sel T digunakan untuk memprediksi respons terhadap checkpoint inhibitor. Pada IMIDs, biomarker tertentu dapat membantu memilih terapi biologik yang paling sesuai, seperti anti-TNF, anti-IL-6, atau anti-IL-17. Dengan demikian, biomarker menjadi alat penting dalam transisi menuju precision immunology. (Nature Reviews Immunology, 2024)

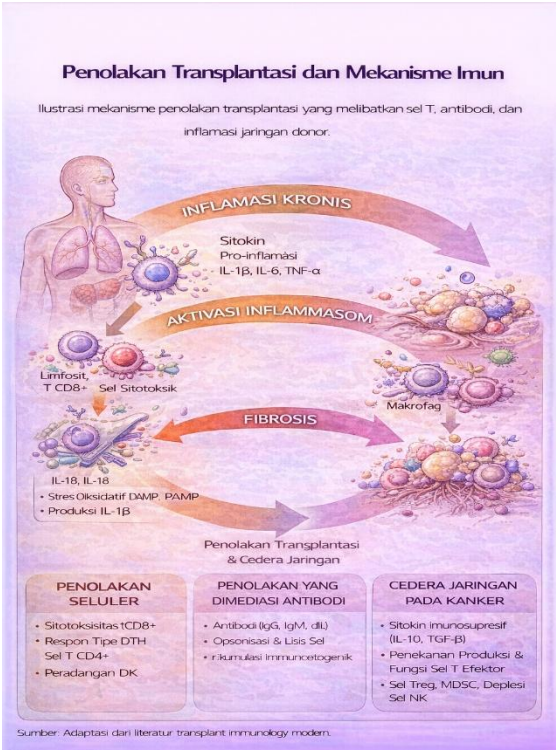
13.12 Terapi Modern dalam Patologis Sistem Imun

Terapi modern dalam patologis sistem imun telah mengalami perkembangan pesat dengan munculnya terapi biologik, small molecule inhibitors, dan imunoterapi berbasis sel. Terapi biologik seperti anti-TNF, anti-IL-6, anti-IL-17, dan anti-CD20 telah mengubah manajemen IMIDs secara signifikan. Terapi ini bekerja dengan menargetkan mediator spesifik dalam jalur inflamasi, sehingga lebih selektif dibandingkan imunosupresan konvensional. Namun, tantangan utama tetap pada variabilitas respons antar pasien dan risiko efek samping seperti infeksi. (Nature Reviews Immunology, 2024)

Selain terapi biologik, small molecule inhibitors seperti JAK inhibitors juga semakin banyak digunakan. Obat ini bekerja dengan menghambat jalur pensinyalan sitokin di tingkat intraseluler, sehingga dapat memodulasi berbagai jalur sekaligus. Keunggulan utama adalah pemberian oral dan efek yang relatif cepat. Namun, karena jalur yang ditargetkan cukup luas, efek samping juga perlu diperhatikan. Dengan demikian, pemilihan terapi harus mempertimbangkan keseimbangan antara efektivitas dan keamanan. (Nature Reviews Immunology, 2024)

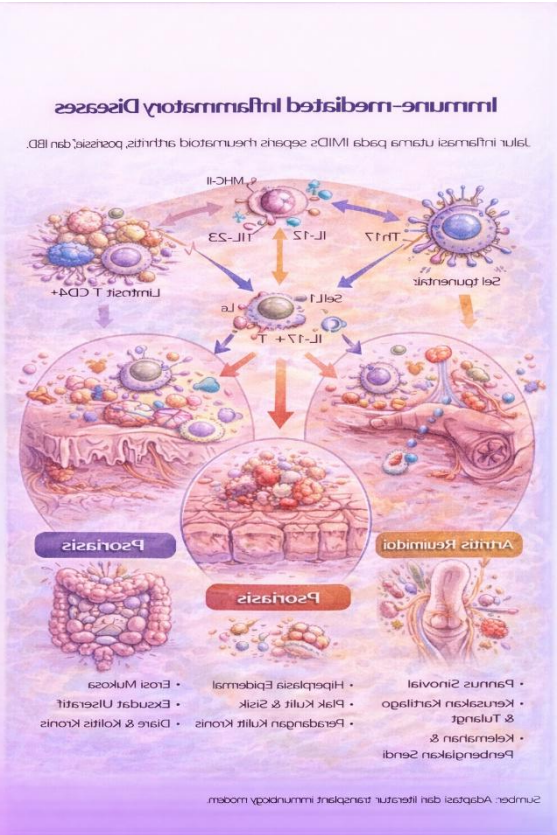
Imunoterapi kanker merupakan salah satu terobosan terbesar dalam imunologi modern. Checkpoint inhibitors seperti anti-PD-1, anti-PD-L1, dan anti-CTLA-4 bekerja dengan melepaskan “rem” pada sistem imun sehingga sel T dapat menyerang tumor. Namun, terapi ini juga dapat memicu efek samping berupa immune-related adverse events yang menyerupai autoimunitas. Hal ini kembali menunjukkan bahwa meningkatkan aktivitas imun tidak selalu tanpa risiko. Oleh karena itu, pemahaman tentang regulasi imun sangat penting dalam mengoptimalkan terapi. (Giraud *et al.*, 2024)

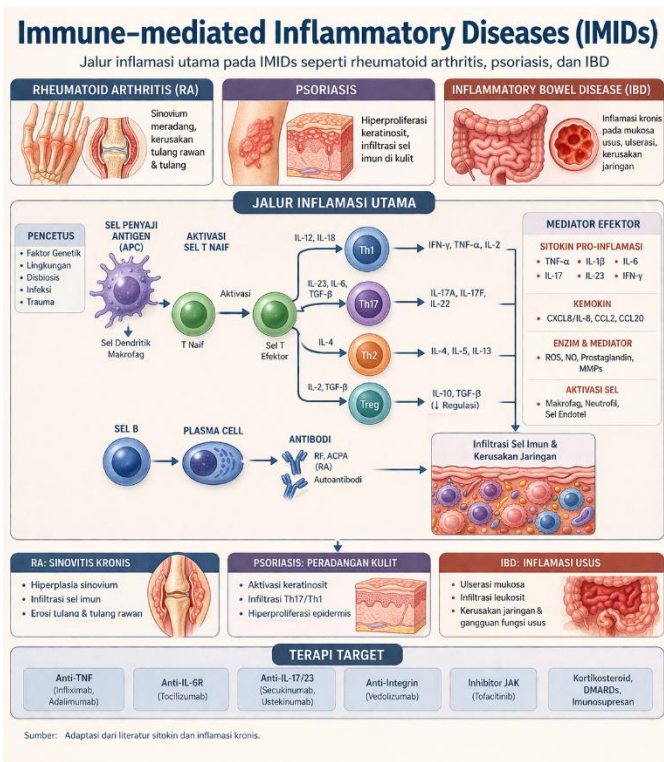
Pendekatan lain yang berkembang adalah terapi berbasis sel seperti CAR-T cells. Terapi ini melibatkan rekayasa sel T untuk mengenali antigen spesifik pada sel tumor. Meskipun sangat efektif pada beberapa jenis kanker hematologi, terapi ini juga dapat menyebabkan efek samping serius seperti cytokine storm dan neurotoxicity. Hal ini menunjukkan bahwa manipulasi sistem imun memerlukan kontrol yang sangat ketat. Dengan demikian, masa depan terapi imun akan sangat bergantung pada kemampuan mengatur respon imun secara presisi. (Nature Reviews Immunology, 2024)



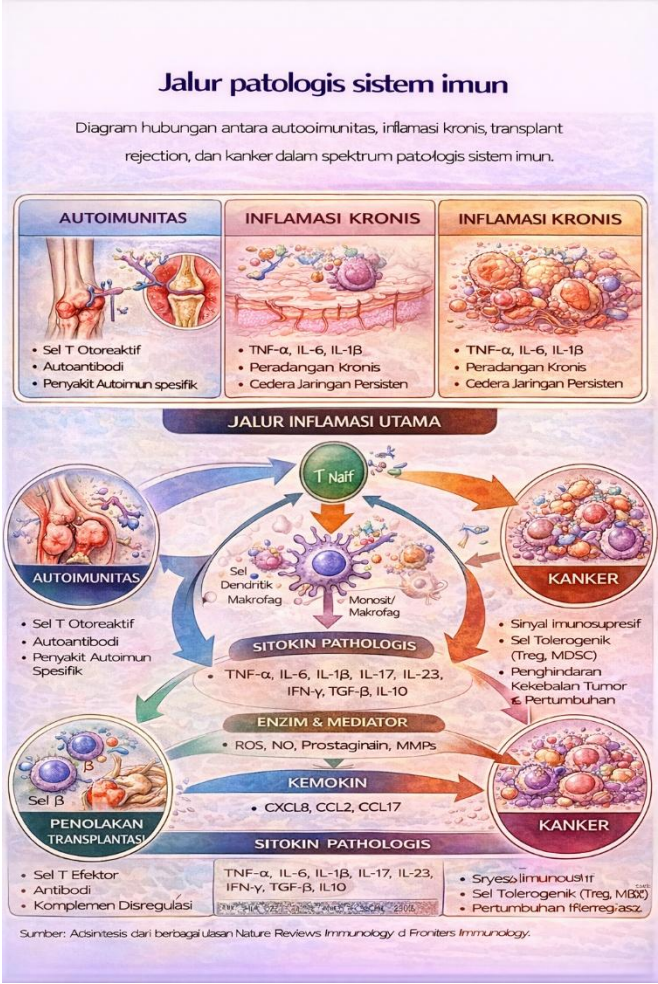
Gambar 13. 4. Ilustrasi mekanisme penolakan transplantasi yang melibatkan sel T, antibodi, dan inflamasi jaringan donor.

Sumber: Adaptasi dari literatur transplant immunology modern.





Gambar 13. 5. Jalur inflamasi utama pada IMIDs seperti rheumatoid arthritis, psoriasis, dan IBD.
Sumber: Adaptasi dari literatur sitokin dan inflamasi kronis.



Gambar 13. 6. Diagram hubungan antara autoimunitas, inflamasi kronis, transplant rejection, dan kanker dalam spektrum patologis sistem imun.

Sumber: Disintesis dari berbagai ulasan Nature Reviews Immunology dan Frontiers Immunology.

13.13 Integrasi Konsep Patologis Sistem Imun

Patologis sistem imun pada dasarnya merupakan hasil dari kegagalan menjaga keseimbangan antara aktivasi dan regulasi. Dalam kondisi normal, sistem imun mampu mengenali ancaman, mengeliminasi patogen, dan kemudian kembali ke keadaan homeostasis melalui resolusi inflamasi. Namun, ketika salah satu tahapan ini terganggu, maka muncul berbagai spektrum penyakit seperti inflamasi kronis, autoimunitas, imunodefisiensi, fibrosis, dan kanker. Literatur terbaru menekankan bahwa penyakit imunologis tidak berdiri sendiri, melainkan saling terhubung melalui jalur molekuler yang sama seperti sitokin, inflammasom, dan regulasi metabolik sel imun (Hatzioannou & Hajishengallis, 2024). Oleh karena itu, pemahaman modern tidak lagi melihat penyakit sebagai entitas terpisah, tetapi sebagai bagian dari jaringan disfungsi imun yang terintegrasi.

Integrasi ini juga mencakup interaksi antara sistem imun dengan sistem lain seperti saraf dan endokrin. Sebagaimana dibahas pada BAB sebelumnya, stres kronis, hormon, dan metabolisme dapat memengaruhi respons imun secara signifikan. Dalam konteks patologis, hal ini berarti bahwa penyakit imun tidak hanya dipicu oleh antigen atau patogen, tetapi juga oleh lingkungan internal tubuh. Misalnya, obesitas dapat memperkuat inflamasi kronis, sementara stres psikologis dapat memicu flare autoimunitas. Dengan demikian, patologis sistem imun harus dipahami dalam kerangka sistem biologis yang luas, bukan hanya sebagai gangguan lokal. (Dantzer *et al.*, 2024)

Selain itu, konsep jaringan (tissue context) menjadi semakin penting. Respons imun yang sama dapat menghasilkan efek yang berbeda tergantung pada organ yang terlibat. Inflamasi pada kulit, usus, paru, atau otak memiliki karakteristik unik karena perbedaan lingkungan mikro dan jenis sel yang

terlibat. Hal ini menjelaskan heterogenitas klinis pada penyakit imunologis dan mengapa terapi yang efektif pada satu pasien belum tentu berhasil pada pasien lain. Oleh karena itu, pendekatan masa depan harus mempertimbangkan konteks jaringan secara spesifik. (Giraud *et al.*, 2024)

13.14 Precision Immunology sebagai Paradigma Baru

Precision immunology merupakan pendekatan yang bertujuan menyesuaikan terapi berdasarkan karakteristik individu pasien, termasuk profil imun, genetik, metabolik, dan lingkungan. Konsep ini muncul karena keterbatasan pendekatan konvensional yang sering menggunakan terapi seragam untuk penyakit yang heterogen. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan diagnosis yang sama dapat memiliki jalur patogenesis yang berbeda, sehingga membutuhkan terapi yang berbeda pula. Oleh karena itu, precision immunology menjadi langkah penting menuju pengobatan yang lebih efektif dan personal (Nature Reviews Immunology, 2024).

Teknologi modern seperti genomik, proteomik, metabolomik, dan single-cell sequencing memungkinkan identifikasi subpopulasi sel imun dan jalur molekuler yang spesifik pada setiap pasien. Misalnya, pada rheumatoid arthritis, beberapa pasien lebih responsif terhadap terapi anti-TNF, sementara yang lain lebih baik dengan anti-IL-6 atau JAK inhibitor. Dengan memahami profil imun individu, dokter dapat memilih terapi yang paling sesuai dan mengurangi efek samping yang tidak perlu. Hal ini menunjukkan bahwa masa depan imunologi klinis akan sangat bergantung pada integrasi data multi-omics. (Zhang *et al.*, 2024)

Selain itu, precision immunology juga mencakup penggunaan biomarker untuk memprediksi respons terapi. Biomarker seperti ekspresi gen, profil sitokin, dan karakteristik sel imun dapat digunakan untuk menentukan strategi pengobatan yang optimal. Dalam imunoterapi kanker, misalnya, ekspresi PD-L1 dan tumor mutational burden digunakan untuk memprediksi respons terhadap checkpoint inhibitors. Pendekatan ini meningkatkan efisiensi terapi dan mengurangi risiko kegagalan pengobatan. Dengan demikian, precision immunology merupakan evolusi penting dalam praktik medis modern. (Giraud *et al.*, 2024)

13.15 Masa Depan Terapi Sistem Imun

Masa depan terapi imun diperkirakan akan semakin berfokus pada pengendalian respon imun secara presisi dan dinamis. Salah satu arah utama adalah pengembangan terapi yang dapat mengatur sistem imun secara selektif tanpa menyebabkan imunosupresi luas. Terapi berbasis sel seperti CAR-T cells terus berkembang dan mulai diterapkan pada berbagai jenis kanker dan penyakit autoimun. Selain itu, terapi berbasis RNA, termasuk mRNA, membuka peluang baru untuk vaksin dan modulasi imun yang lebih fleksibel. (Nature Reviews Immunology, 2024)

Pendekatan lain yang menjanjikan adalah neuromodulation therapy, yang menargetkan jalur saraf untuk mengontrol inflamasi. Seperti dibahas sebelumnya, stimulasi saraf vagus dapat mengurangi produksi sitokin proinflamasi dan memiliki potensi dalam pengobatan penyakit autoimun. Selain itu, terapi berbasis mikrobiota juga menjadi fokus penelitian karena hubungan erat antara sistem imun dan mikrobiota usus. Modifikasi mikrobiota dapat memengaruhi respon imun dan menjadi strategi baru dalam pengobatan penyakit

inflamasi dan metabolik. Dengan demikian, terapi masa depan akan semakin multidisipliner. (Dantzer *et al.*, 2024)

Teknologi digital dan kecerdasan buatan juga diperkirakan akan memainkan peran penting dalam pengelolaan penyakit imunologis. Analisis data besar memungkinkan identifikasi pola penyakit dan respons terapi yang kompleks. Dengan bantuan AI, dokter dapat memprediksi perjalanan penyakit dan memilih terapi yang paling efektif. Hal ini menunjukkan bahwa masa depan imunologi tidak hanya bergantung pada biologi, tetapi juga pada integrasi teknologi informasi. (Nature Medicine, 2024)

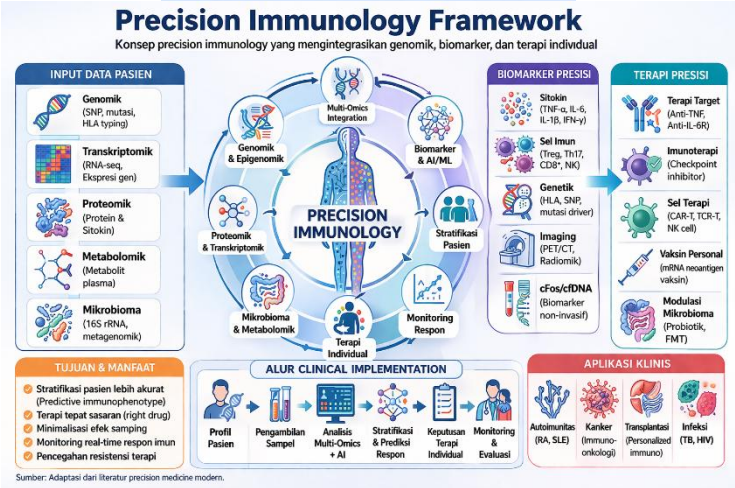
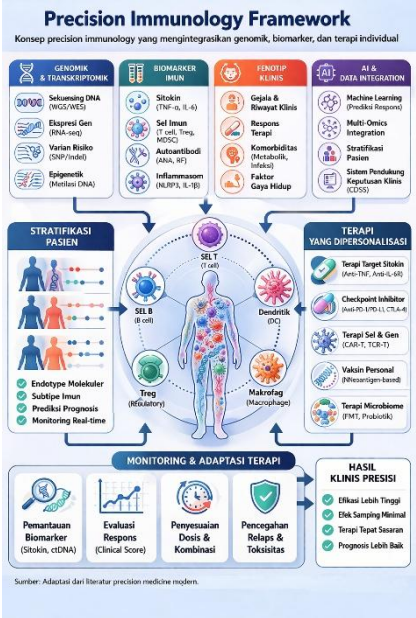
13.16 Tantangan dalam Pengelolaan Patologis Sistem Imun

Meskipun kemajuan dalam imunologi sangat pesat, masih terdapat berbagai tantangan dalam pengelolaan penyakit imunologis. Salah satu tantangan utama adalah heterogenitas penyakit, yang membuat diagnosis dan terapi menjadi kompleks. Selain itu, banyak terapi imun memiliki efek samping yang signifikan, seperti risiko infeksi atau autoimunitas sekunder. Hal ini menunjukkan bahwa manipulasi sistem imun harus dilakukan dengan sangat hati-hati. (Hatzioannou & Hajishengallis, 2024)

Tantangan lain adalah keterbatasan akses terhadap teknologi canggih seperti terapi biologik dan analisis multi-omics, terutama di negara berkembang. Selain itu, masih banyak mekanisme imunologis yang belum sepenuhnya dipahami, terutama terkait interaksi antara sistem imun dengan lingkungan dan mikrobiota. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengisi kesenjangan pengetahuan ini. (Zhang *et al.*, 2024)

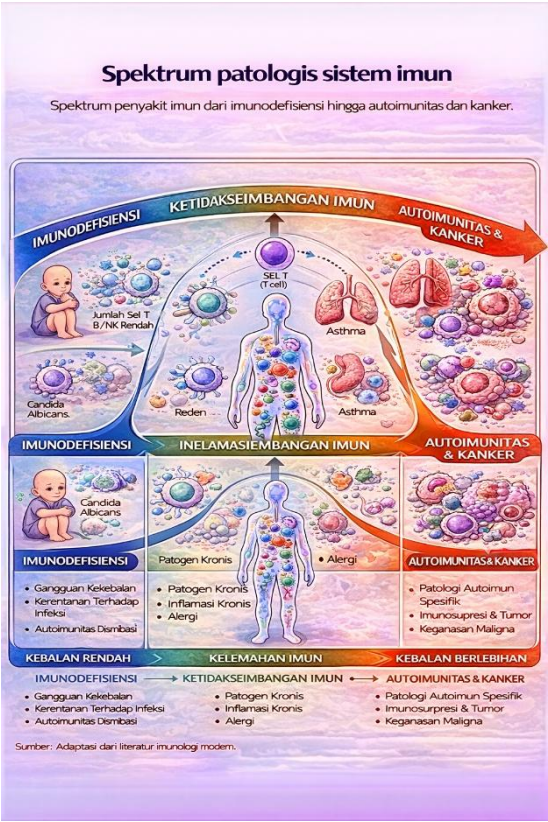
Secara keseluruhan, patologi sistem imun mencerminkan kegagalan sistem biologis dalam menjaga keseimbangan antara proteksi, toleransi, dan perbaikan jaringan. Spektrum penyakit yang dihasilkan sangat luas, mulai dari inflamasi kronis hingga kanker, dan melibatkan interaksi kompleks antara sel imun, jaringan, dan lingkungan. Kemajuan ilmu imunologi telah mengubah cara kita memahami dan mengobati penyakit, dari pendekatan umum menjadi pendekatan yang lebih personal dan presisi.

Di masa depan, integrasi antara imunologi, genetika, metabolisme, dan teknologi akan menjadi kunci dalam pengembangan terapi yang lebih efektif. Dengan memahami sistem imun sebagai jaringan yang dinamis dan terintegrasi, kita dapat mengembangkan strategi yang tidak hanya mengobati penyakit, tetapi juga menjaga keseimbangan biologis tubuh secara keseluruhan. Oleh karena itu, patologi sistem imun bukan hanya tantangan klinis, tetapi juga peluang untuk inovasi dalam ilmu kedokteran.

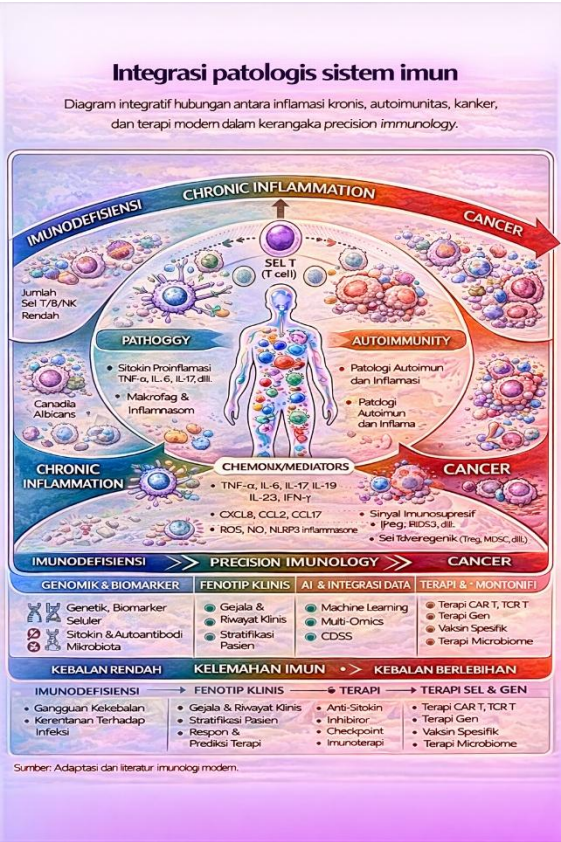


Gambar 13. 7. Konsep precision immunology yang mengintegrasikan genomik, biomarker, dan terapi individual.

Sumber: Adaptasi dari literatur precision medicine modern.



Gambar 13. 8. Spektrum penyakit imun dari imunodefisiensi hingga autoimunitas dan kanker.
Sumber: Adaptasi dari literatur imunologi modern.



Gambar 13. 9. Diagram integratif hubungan antara inflamasi kronis, autoimunitas, kanker, dan terapi modern dalam kerangka precision immunology.
Sumber: Disintesis dari berbagai ulasan Nature Reviews Immunology dan Nature Medicine.

13.18 Disfungsi Regulasi Imun: Kegagalan Toleransi dan Kontrol Negatif

Salah satu akar utama patologi sistem imun adalah kegagalan mekanisme regulasi yang seharusnya menjaga keseimbangan antara aktivasi dan toleransi. Dalam kondisi fisiologis, sistem

imun memiliki berbagai mekanisme kontrol negatif, termasuk sel T regulator (Treg), checkpoint imun seperti CTLA-4 dan PD-1, serta mediator antiinflamasi seperti IL-10 dan TGF- β . Ketika mekanisme ini terganggu, sistem imun dapat menjadi hiperaktif dan kehilangan kemampuan membedakan antara self dan non-self. Hal ini menjadi dasar dari berbagai penyakit autoimun dan inflamasi kronis yang tidak terkontrol. (Giraud *et al.*, 2024)

Selain itu, kegagalan toleransi tidak hanya terjadi pada tingkat sel T, tetapi juga pada sel B yang dapat menghasilkan autoantibodi. Disfungsi pada pusat germinal dan kegagalan eliminasi sel B autoreaktif dapat memperkuat respon patologis. Literatur terbaru menunjukkan bahwa interaksi antara sel T folikular helper dan sel B memainkan peran penting dalam mempertahankan atau menghentikan produksi autoantibodi. Oleh karena itu, patologis sistem imun sering kali melibatkan gangguan koordinasi antara berbagai komponen adaptif. (Nature Reviews Immunology, 2024)

13.19 Microenvironment dan Peran Jaringan dalam Penyakit Imun

Lingkungan mikro jaringan atau **immune microenvironment** merupakan faktor penting dalam menentukan apakah respon imun akan bersifat protektif atau patologis. Pada kanker, tumor microenvironment dapat bersifat immunosupresif dan mendukung pertumbuhan tumor. Pada autoimunitas, jaringan target dapat menghasilkan sinyal yang memperkuat infiltrasi dan aktivasi sel imun. Hal ini menunjukkan bahwa jaringan bukan hanya target pasif, tetapi juga aktor aktif dalam patogenesis penyakit imunologis. (Giraud *et al.*, 2024)

Selain itu, interaksi antara sel imun dengan sel stromal seperti fibroblas dan sel endotel dapat menciptakan loop inflamasi

yang sulit dihentikan. Pada rheumatoid arthritis, fibroblast-like synoviocytes berperan dalam mempertahankan inflamasi dan kerusakan sendi. Pada fibrosis paru, interaksi antara makrofag dan fibroblas memperkuat deposisi matriks ekstraseluler. Dengan demikian, microenvironment menjadi target penting dalam terapi modern. (Frontiers in Immunology, 2024)

13.20 Metabolic Reprogramming dalam Patologis Sistem Imun

Perubahan metabolisme sel imun atau **immunometabolism** merupakan salah satu bidang yang berkembang pesat dalam imunologi. Sel imun yang aktif mengalami perubahan metabolik untuk mendukung fungsi efektor mereka, seperti peningkatan glikolisis pada sel T efektor dan makrofag proinflamasi. Namun, dalam kondisi patologis, perubahan ini dapat menjadi maladaptif dan mempertahankan inflamasi kronis. (Nature Communications, 2024)

Sebagai contoh, makrofag M1 menggunakan glikolisis untuk mendukung produksi sitokin proinflamasi, sementara makrofag M2 lebih bergantung pada oksidasi asam lemak dan berperan dalam resolusi inflamasi. Ketidakseimbangan antara kedua tipe ini dapat menyebabkan inflamasi kronis atau fibrosis. Selain itu, metabolisme juga dipengaruhi oleh faktor sistemik seperti obesitas dan diabetes, yang dapat memperkuat inflamasi. Dengan demikian, immunometabolism menjadi jembatan antara penyakit imun dan penyakit metabolik. (Nature Communications, 2024)

13.21 Peran Mikrobiota dalam Patologis Sistem Imun

Mikrobiota, terutama di usus, memiliki peran penting dalam mengatur sistem imun. Dalam kondisi normal, mikrobiota membantu mempertahankan toleransi imun dan mencegah kolonisasi patogen. Namun, perubahan komposisi mikrobiota atau disbiosis dapat memicu inflamasi dan berkontribusi terhadap berbagai penyakit seperti inflammatory bowel disease, autoimunitas, dan bahkan kanker. (Nature Reviews Immunology, 2024)

Mikrobiota berinteraksi dengan sistem imun melalui berbagai mekanisme, termasuk produksi metabolit seperti short-chain fatty acids, modulasi sel T regulator, dan aktivasi reseptor innate seperti TLR. Ketika keseimbangan ini terganggu, respon imun dapat menjadi hiperaktif atau tidak terkontrol. Oleh karena itu, terapi berbasis mikrobiota seperti probiotik, prebiotik, dan fecal microbiota transplantation menjadi area penelitian yang menjanjikan. (Nature Reviews Immunology, 2024)

13.22 Integrasi Multi-Omics dalam Memahami Penyakit Imun

Pendekatan multi-omics yang menggabungkan genomik, transkriptomik, proteomik, dan metabolomik memungkinkan pemahaman yang lebih komprehensif tentang penyakit imunologis. Teknologi ini memungkinkan identifikasi jalur molekuler yang spesifik dan heterogenitas antar pasien. Dalam konteks patologi sistem imun, multi-omics membantu mengungkap interaksi kompleks antara gen, lingkungan, dan respon imun. (Nature Medicine, 2024)

Dengan menggunakan pendekatan ini, peneliti dapat mengidentifikasi sub tipe penyakit yang sebelumnya tidak terlihat dengan metode konvensional. Hal ini penting untuk pengembangan terapi yang lebih spesifik dan efektif. Selain itu, integrasi data multi-omics dengan kecerdasan buatan memungkinkan analisis yang lebih cepat dan akurat. Dengan demikian, multi-omics menjadi alat penting dalam precision immunology. (Nature Medicine, 2024)

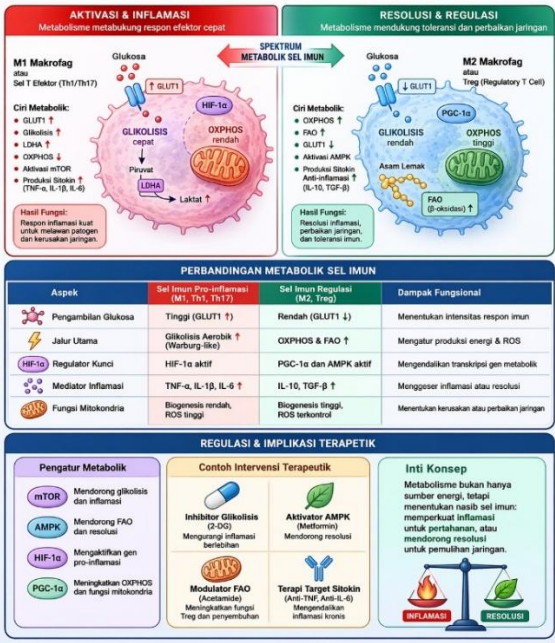
13.23 Arah Masa Depan: Toward Systems Immunology

Salah satu arah utama dalam imunologi modern adalah pergeseran menuju **systems immunology**, yaitu pendekatan yang melihat sistem imun sebagai jaringan dinamis yang terintegrasi dengan sistem lain dalam tubuh. Pendekatan ini menggunakan data besar dan model komputasi untuk memahami interaksi kompleks dalam sistem imun. Dengan pendekatan ini, penyakit tidak lagi dilihat sebagai gangguan satu jalur, tetapi sebagai gangguan jaringan yang kompleks. (Nature Reviews Immunology, 2024)

Systems immunology juga memungkinkan prediksi respons terhadap terapi dan perkembangan penyakit. Dengan memahami pola jaringan imun, dokter dapat mengembangkan strategi pengobatan yang lebih efektif. Selain itu, pendekatan ini membuka peluang untuk pencegahan penyakit melalui identifikasi faktor risiko yang lebih awal. Dengan demikian, masa depan imunologi akan sangat bergantung pada integrasi antara biologi dan teknologi. (Nature Reviews Immunology, 2024)

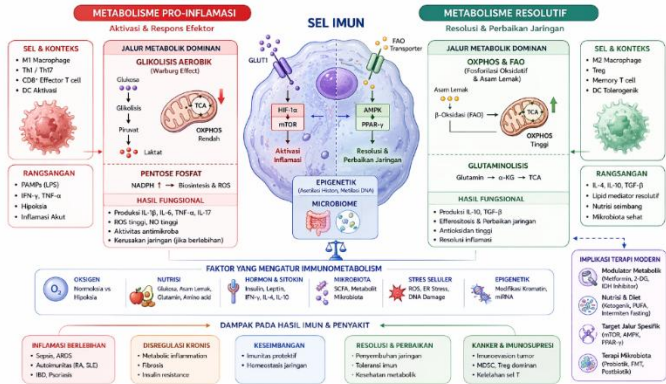
Immunometabolism dalam Sel Imun

Perubahan metabolisme pada sel imun yang memengaruhi fungsi inflamasi dan resolusi.

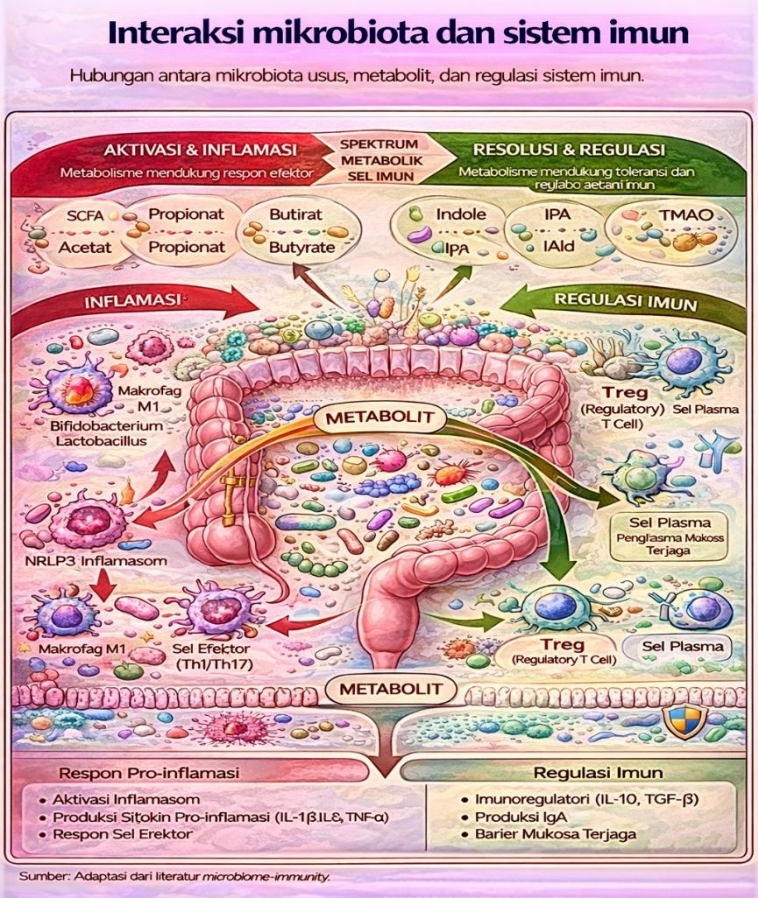


IMMUNOMETABOLISM DALAM SEL IMUN

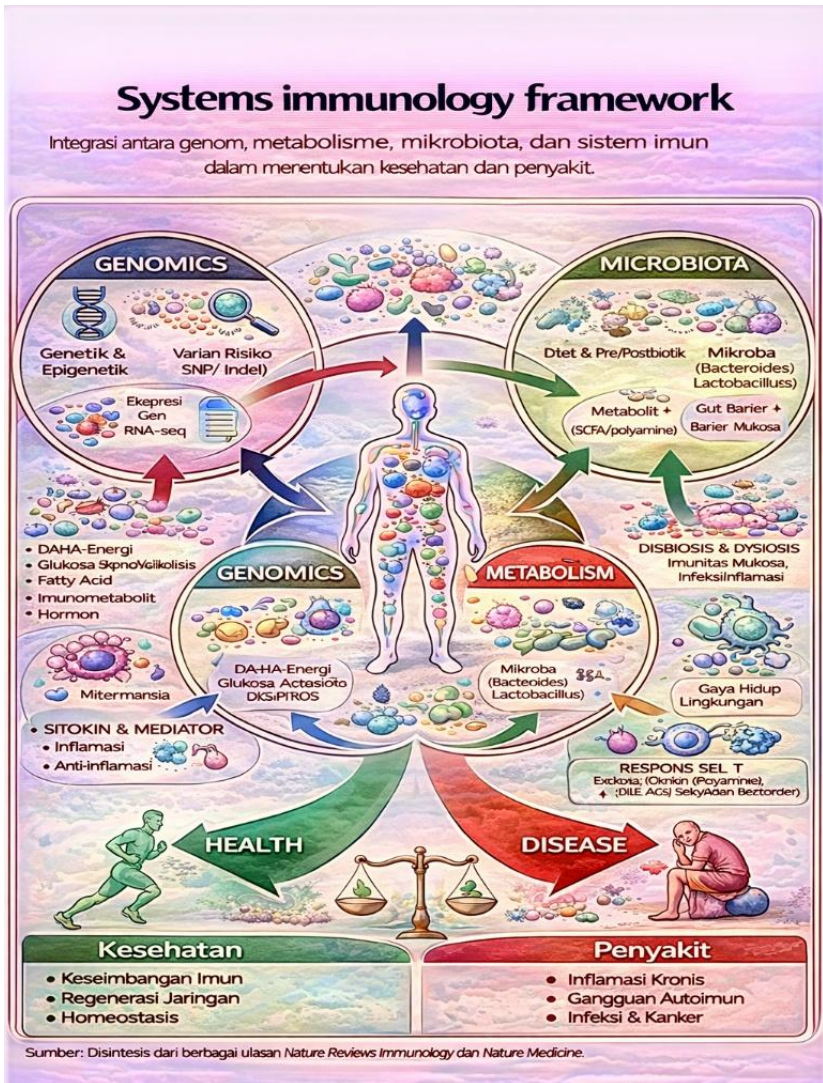
Perubahan metabolisme pada sel imun yang memengaruhi fungsi inflamasi dan resolusi.



Gambar 13. 10. Perubahan metabolisme pada sel imun yang memengaruhi fungsi inflamasi dan resolusi.
Sumber: Adaptasi dari literatur immunometabolism modern.



Gambar 13. 11. Hubungan antara mikrobiota usus, metabolit, dan regulasi sistem imun.
Sumber: Adaptasi dari literatur microbiome-immunity.



Gambar 13. 12. Integrasi antara genom, metabolisme, mikrobiota, dan sistem imun dalam menentukan kesehatan dan penyakit.

Sumber: Disintesis dari berbagai ulasan Nature Reviews Immunology dan Nature Medicine.

REVIEW QUESTIONS

1. Apa yang dimaksud dengan patologis sistem imun?
2. Mengapa inflamasi kronis dianggap pusat banyak penyakit imunologis?
3. Apa peran inflammasom dalam imunopatologi?
4. Bagaimana sistem imun dapat berkontribusi pada fibrosis?
5. Apa arti konsep cancer immunoediting?
6. Apa perbedaan penolakan transplantasi hiperakut, akut, dan kronis?
7. Apa yang dimaksud dengan IMIDs?
8. Mengapa biomarker penting dalam penyakit imunologis?
9. Bagaimana terapi biologik bekerja dalam IMIDs?
10. Apa risiko utama imunoterapi kanker?
11. Apa yang dimaksud dengan precision immunology?
12. Mengapa penyakit imunologis bersifat heterogen?
13. Sebutkan dua arah masa depan terapi imun!
14. Apa tantangan utama dalam pengobatan penyakit imun?
15. Mengapa sistem imun harus dipahami sebagai sistem terintegrasi?
16. Apa peran Treg dalam mencegah penyakit imun?
17. Bagaimana microenvironment memengaruhi penyakit imun?
18. Apa yang dimaksud dengan immunometabolism?
19. Mengapa mikrobiota penting dalam sistem imun?
20. Apa keuntungan pendekatan systems immunology?

JAWABAN

1. Patologis sistem imun adalah keadaan ketika sistem imun menjadi sumber kerusakan, kehilangan toleransi, gagal melindungi host, atau mengganggu homeostasis jaringan.
2. Karena inflamasi kronis mempertahankan produksi mediator inflamasi, mengubah struktur jaringan, dan menjadi jembatan menuju fibrosis, autoimunitas, penyakit metabolik, serta kanker.
3. Inflammasom mengaktifkan IL-1 β , IL-18, dan pyroptosis; bila berlebihan, jalur ini dapat mendorong penyakit inflamasi dan kerusakan jaringan kronis.
4. Sistem imun berkontribusi pada fibrosis melalui sitokin profibrotik dan interaksi dengan fibroblas yang mendorong deposisi matriks ekstraseluler berlebihan.
5. Cancer immunoediting adalah proses ketika sistem imun mula-mula menekan tumor, lalu membentuk seleksi terhadap klon tumor, dan akhirnya dapat memungkinkan tumor lolos dari kontrol imun.
6. Hiperakut terjadi cepat oleh antibodi preformed, akut melibatkan sel T dan antibodi, kronis melibatkan inflamasi jangka panjang dan fibrosis.
7. Penyakit inflamasi kronis akibat disregulasi sistem imun seperti RA, psoriasis, dan IBD.
8. Karena membantu diagnosis, prognosis, dan pemilihan terapi.
9. Dengan menargetkan sitokin atau molekul spesifik dalam jalur inflamasi.
10. Risiko utama adalah immune-related adverse events seperti autoimunitas.
11. Pendekatan terapi yang disesuaikan dengan profil imun individu.
12. Karena perbedaan genetik, lingkungan, dan jalur patogenesis.
13. Terapi berbasis sel dan precision medicine.

14. Heterogenitas penyakit dan efek samping terapi.
15. Karena berinteraksi dengan sistem lain seperti saraf dan endokrin.
16. Treg menekan respon imun berlebihan dan menjaga toleransi terhadap self.
17. Karena lingkungan jaringan dapat memperkuat atau menekan inflamasi.
18. Perubahan metabolisme sel imun yang memengaruhi fungsi mereka.
19. Karena mikrobiota mengatur toleransi dan respon imun.
20. Memberikan pemahaman integratif dan memungkinkan terapi presisi.

DAFTAR PUSTAKA

- Coll, R. C., & Schroder, K. (2024). Inflammasome components as new therapeutic targets in inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01075-9>
- Dantzer, R., Capuron, L., & Miller, A. H. (2024). The neuroimmune connectome in health and disease. *Nature*.
- Giraud, V., Sautès-Fridman, C., & Fridman, W. H. (2024). Cancer immune evasion, immunoediting and intratumour heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01111-8>
- Hatzioannou, A., & Hajishengallis, G. (2024). Distinct etiology of chronic inflammation: Implications for immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 15, 1460302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1460302>
- Nature Communications. (2024). Immunometabolism and disease.
- Nature Medicine. (2024). Biomarkers and precision medicine.
- Nature Medicine. (2024). Multi-omics and precision immunology.
- Nature Reviews Immunology. (2024). Advances in immunotherapy and immune regulation.
- Nature Reviews Immunology. (2024). Systems immunology and immune regulation.

- Paparella, D., *et al.* (2023). Immune and non-immune inflammatory cells in fibrosis: Pathogenic crosstalk and therapeutic perspectives. *Journal of Clinical Medicine*, 12(11), 3801. <https://doi.org/10.3390/jcm12113801>
- Piazzolla, G., *et al.* (2023). Fibrosis: Types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with immunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(4), 4004. <https://doi.org/10.3390/ijms24044004>
- Rocheftort, M. M., *et al.* (2024). Immunopathology of lung transplantation: From infection to rejection and chronic dysfunction. *Frontiers in Immunology*, 15, 1433469. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1433469>
- Siciliano, R., & Wilkinson, T. M. A. (2024). Immune response to infection. *Medicine*, 52(5), 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2024.02.007>
- Thwaites, R. S., & Kedzierska, K. (2024). Defining the balance between optimal immunity and immunopathology in influenza virus infection. *Nature Reviews Immunology*, 24, 720–735. <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01029-1>
- Zhang, Y., *et al.* (2024). Biomarkers in immune diseases. *Nature Medicine*.
- Zhang, Y., *et al.* (2024). Precision immunology. *Nature Medicine*.

BIODATA PENULIS



**Assoc.Prof. Dr.Arif
Rachman,drg.,SH.,MH.,MM.,MTr.Hanla.,
Sp.Pros.,CIQnR.,CIQaR.,CSCBM.,CHRMp.,
CRMS.,CAIA.,FIMMA**

Dosen Pendidikan Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI

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

Unair Lulus Tahun 2019, Sertifikasi Peneliti Kuantitatif dan kualitataif di Quantum Lulus Tahun 2021.

Pekerjaan/Jabatan yang di pegang sekarang adalah: Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Kepala Laboratorium Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan RI di Bogor, Dosen Tidak Tetap Universitas Adhirajasa Reswara Sanjaya di Bandung.

Organisasi Dosen: PDGI (anggota), IPROSI (anggota), MHKI (anggota), APEPINDO (anggota)

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

- 1) Filsafat Statistika. Get Press Indonesia, ISBN: 978-624-255-436-4, April 2026
- 2) hADMSC-YTZP seeding improves peri-implant bone repair through increased expression of BMP-2, ALP, and OPG. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. Scientific Reports, 15(37800), pp. 1–12. www.nature.com/scientificreports
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-21655-6>
- 3) Biostatistik Kesehatan. Get Press Indonesia, ISBN: 978-643-255-030-4, September 2025
- 4) Reduction of Osx expression in the osseointegration process of dental implants with human adipose-derived mesenchymal stem cell intervention: an experimental study. Padjadjaran Journal of Dentistry, Volume 37, Number 2, July 2025; 142-154. <https://doi.org/10.24198/pjd.vol37no2.62084>
- 5) Dasar-Dasar Biologi Sel Dan Molekuler. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-848-9, Juni 2025
- 6) Sistem Informasi E-Hospital. Lakeisha, ISBN: 978-623-119-614-9, Maret 2025
- 7) Etika, Hukum, Dan Regulasi Dental Implan Untuk Drg Umum. Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-659-1, Maret 2025

- 8) Pengantar Metodologi Kuantitatif Dan Kualitatif. CV. Saba Jaya Publisher ISBN 978-623-8730-33-9, Maret 2025
- 9) Prevention of Military Stress Fractures using the hadMCS Strategy Approach in Health Resilience Projections in National Defence: Preliminary Research. PJJSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8791-8798. <https://doi.org/10.57239/PJJSS-2024-22.2.00663> (Q4).
- 10) The Correlation of Exclusive and Non-Exclusive Asi on Stunting In The Context of State Defense: Initial Research on PCBM In Bogor District. PJJSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8976-8985. <https://doi.org/10.57239/PJJSS-2024-22.2.00679> (Q4).
- 11) Acceleration of Healing of TB Patients through Dietary Supplements on Anti-Tuberculosis Drugs. PJJSS 2024 Posted: Oct 19, 2024. Volume 22(2). 2024; 8799-8807. <https://doi.org/10.57239/PJJSS-2024-22.2.00664> (Q4).
- 12) Prevention Of Stunting In The First 450 Days Of Life (FDL) Through Fortification Of Tuna Fish Cake And Formula Programming In Supporting Indonesia's National Defense In The Health Sector. PJJSS 2024 Posted: Oct 20, 2024. Volume 22(2). 2024; 8986-8996. <https://doi.org/10.57239/PJJSS-2024-22.2.00680>. Q4)
- 13) Increased Runx-2 Expression In The Y-TZP Biomaterial Osteointegration Process With hADMSC Seeding. SEEJPH 2024 Posted: 02-08-2024. Volume XXV 2024; 216-224. <https://doi.org/10.70135/seejph.vi.1470> (Q4).

- 14) Manajemen Epidemiologi, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-387-3, September, 2024.
- 15) Pengantar Hukum Indonesia, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-239-5, Juni 2024.
- 16) Komunikasi Dalam Praktik Keperawatan (Komunikasi Efektif Layanan Kesehatan), Agdosi Makassar, ISBN: 978-623-10-0651-6, Mei 2024
- 17) Manajemen Risiko dan Asuransi, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-863-871-0, Mei 2024.
- 18) Metode Penelitian dalam Pendidikan_2, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-155-8, April 2024.
- 19) Dasar Biostatistika untuk Peneliti, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-137-4, April 2024.
- 20) Pengantar Manajemen, Get Press Indonesia, ISBN: 978-623-125-138-1, April 2024.
- 21) Konsep Autoimun, PT. MAFY Literasi Indonesia, ISBN: 978-623-8575-21-3, Maret 2024.
- 22) An Innovative Approach to Dental Implantology Through DPMSC Therapy in Military Dentistry, Tahta Media Group, ISBN: 978-623-147-325-7, Februari 2024.
- 23) Metodologi Penelitian Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D, CV. Saba Jaya Publisher ISSN: 978-623-09-7582-0, Januari 2024
- 24) Fakultas Kedokteran Militer Universitas Pertahanan Cita dan Jejak Sejarah, Unhan Press, Januari Tahun 2021.
- 25) Bioetika Multidisplin, Multidisiplinary Prespectives on Bioethics, Unhan Press, Januari Tahun 2022.
- 26) Aesthetic and masticatory rehabilitation on post mandibular resection with combination of hollow obturator and hybrid prosthesis, Dent. J. (Maj. Ked. Gigi), Vol. 42. No. 2 April–June 2009: 76–81
- 27) Biocompatibility of Yttria-Tetragonal Zirconia Polycrystal Seeded with Human Adipose Derived

- Mesenchymal Stem Cell, ACTA INFORM MED. 2018 DEC; 26(4): 249-253 (Q3)
- 28) Addition Of Adipose Derived Stem Cell To Beta Tricalcium Phosphate and Human Cancellous Bone for Craniofacial Bone Tissue Engineering: An In Vitro Study, Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences. 2020; 16(4): 83-86 (Q3)
 - 29) Comparison of Bone regeneration in hADMSC Versus hUCBMSC with hBMMSC as a Reference: A Literature Review of Potential Bone Regeneration, Research J. Pharm. and Tech. 14(4): April 2021 (Q3)
 - 30) CBCT: Tracing Dominant Region of Periodontitis on Psychological Stress, Sys Rev Pharm. 2020;11(11):1567-1572 (Q2)
 - 31) Ideal Bone Defects Distance on Orthodontic Tooth Movement for Preparation of hADMSC-Scaffold Chitosan Intervention, Sys Rev Pharm. 2020;11(8):571-575 (Q2)
 - 32) Accuracy of Volume of Interest Determination with Cone-Beam Computed Tomography in Periodontitis due to Psychological Stress., Journal of International Dental and Medical Research ISSN 1309-100X <http://www.jidmr.com> (Q3).
 - 33) Antitumor Effects of Myrmecodia pendans: a Scoping Review, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 16 Number 2 , 2023;1–5, ISSN 1309-100X (Q3).
 - 34) Evaluation of the Use of Antibiotics on Therapy Results of Sepsis Patients in the Intensive Care Unit (ICU) of Fatmawati Hospital, Jakarta, J Med Chem Sci. 2023;7(1):262–74. (Q3).
 - 35) Enhancing Denture Care Efficiency: Mobile Prosto Open-Source Software for Indonesian National Army Soldiers, J Int Dent Med Res 2024; 17(1): 209-214; ISSN 1309-100X. (Q3).

- 36) The Impact of Lifestyle Factors on the Human Microbiome, Medical Studies and Health Journal (SEHAT) Vol 1 (1) 2024 : 113-122.
- 37) Exploring the Therapeutic Potential of Ant's Nest Plant Extract on Epithelial Dysplasia in an Oral Squamous Cell Carcinoma Model: A Study on Apoptosis Markers in Sprague Dawley Mice, Journal of International Dental and Medical Research, Volume 17 Number 2, 2024;543–548, ISSN 1309-100X (Q3).
- 38) Pendidikan Kesehatan, Pemeriksaan dan Deteksi Dini Pencegahan Penyakit Tidak Menular melalui Kegiatan Olah Raga Fisik di Wilayah Kerja Puskesmas Tamalanrea Makassar, Sahabat Sosial Jurnal Pengabdian Masyarakat, e-ISSN: 2964-9196, Vol.2 No.4 September 2024

BIODATA PENULIS

Dr. apt. Drs. Timbul Partogi Haposan Simorangkir, MSi.C I T.
Dosen Fakultas Farmasi Universitas Pertahanan

Penulis Lahir pada tanggal 16 Nopember 1968 di Surabaya, dari Ayah : Kapten Pelaut ALM. Marulam Simorangkir dan Ibu.: Alm. Anita Hinsia Sitompul. Alamat di Jl. Gudang Utara 14 Sumur Bandung, Kodya Bandung ,Email: tphsimorangkirsimon4@gmail. Pendidikan yang pernah ditempuh: Program Sarjana Farmasi Unair Lulus Tahun 1992, Program Profesi Farmasi Unair Lulus Tahun 1993, S2 bidang Farmasetika/Teknologi Farmasi ITB bandung Lulus Tahun 2002, S3bidang Farmasetika/Teknologi Farmasi ITB bandung Lulus Tahun 2015. Penulis pernah melakukan ko riset dengan Tim Prof Uekusa dari TIT Jepang pada THN 2013 dan melaksanakan riset bersama dengan BRIN THN 2019.

Pengalaman Mengajar

No	Institusi	Jabatan	Periode Kerja
1.	Akademi Keperawatan Dustira Cimahi	Dosen Tetap Ilmu Farmasi	2003-2013
2.	Akademi Fisioterapi Dustira Cimahi	Dosen Tetap Ilmu Farmasi	2003 – 2013
3.	Sekolah Tinggi Farmasi Bandung	Dosen Tetap Ilmu Farmasi	2013-2019
4.	Universitas Bhakti Kencana Bandung	Dosen LB Ilmu Farmasi	2010-2013
5.	Universitas Setia Budi Sol	Dosen LB Ilmu farmasi	2013-2020
6.	Universitas Halu Oleo Kendari	Dosen LB Ilmu Farmasi	2021-2022
7.	Unjani Cimahi	Dosen Tetap Ilmu Frmasi	2022-2023
8.	Univ Pertahanan RI		2020-sekarang

Karya Tulis dalam bentuk buku dan jurnal penelitian adalah:

1. Nadya F., Dolih G., Yasmiwar S. TPH Simorangkir, *Formulasi Tablet Hisap yang Mengandung Ekstrak Akar Ginseng Korea (Panax ginseng C.A. Meyer) dan Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.)*, Skripsi Unpad 2006.
2. Tenny., M.Abdassah, TPH Simorangkir, *Formulasi Granul yang Mengandung Ekstrak Akar Ginseng Korea (Panax ginseng C.A. Meyer) dan Ekstrak Rimpang Temulawak (Curcuma xanthorrhiza Roxb.)*, Skripsi Unpad 2006.
3. Identification of Physical Interaction between Antimalarial Drugs Combination Artesunate-Amodiaquine hydrochloride, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences Academic Sciences 5(3), 206-210.
4. Influence of Milling Process on Solid States Transformation of Artesunate. The 3rd International Conference on Pharmacy and Advanced Pharmaceutical Sciences Proceedings Book (1), 39-46.
5. Preparasi dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Antimalaria Artesunate, Jurnal Sains Materi Indonesia 15(2), 88-93
6. Study of Artesunate (Antimalarial Drug) Polymorphism. The 24th International FAPA Congress, Nusa Dua Bali , September 13 – 16th, 2012.
7. Aplikasi Difraksi Sinar-X Metode Serbuk untuk Identifikasi dan Karakterisasi Polimorfisme Obat Anti Malaria Artesunate. Seminar Nasional dan Workshop Hamburan Neutron dan Sinar-X ke 9 . Batan, Serpong, Banten 6 November 2013.
8. Diktat Pengantar Industri Farmasi dan Pengenalan CPOB untuk Tenaga Teknis Kefarmasian dan Tenaga Kefarmasian 2014

9. Pengaruh Penambahan L-arginin terhadap kelarutan Hidroklortiazid (HCT) 2018
10. Pengaruh Penambahab Benzamide terhadap kelarutan Indapamide 2019
11. Diktat Farmasetika Dasar untuk Mahasiswa Sarjana Farmasi 2022
12. The Potential of Indonesian Natural Materials as Immunomodulators and Tonics for National Resilience of Public Health in the Era Covid-19 Pandemic 2022
13. Preparation and physicochemical characterization of p-methoxycinnamic acid - Succinic acid Co Crystal by Solvent evaporation technique 2022
14. Fixed-Dose Combination (FDC) Formulation of Quinine Sulphate-Doxycycline (Qidox) for Malaria Therapy 2023
15. Developement and Validation of method for analysis fafipiravir and remdesivir in volumetric absorptive micro sampling with HPL tandem Mass Spectrophotometer 2023
16. The Role of Reserve Components in Supporting Indonesia's Defense Forces to Face Non-Military Threats 2023
17. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Komplikasi Apendisitis dan Efektivitas Penggunaan Antibiotik Profilaksis pada Pasien Apendektomi di RSPAD Gatot Soebroto 2023
18. Lipid droplets in endosymbiotic Symbiodiniaceae spp. associated with corals 2024
19. Herbal Extract of Red Dragon Fruit as a Basic Ingredient of Disclosing Agent that Has a Role as an Antioxidant, Antibacterial, and Antibiofilm Against Streptococcus mutans in Caries Prevention in the Field of Dentistry 2024
20. Sistem Informasi E Hospital Penerbit Lakesha 2025
21. Polifenol : Struktur, Sumber dan Manfaat Kesehatan, Penerbit CV Patra Media Grafindo Bandung 2025.