

IMUNOLOGI GIZI



Penulis

Risnawati, Anjar Briliannita, Eko Sudarmo Dahad Prihanto,
Rondius Solfaine, Sapti Puspitarini, Menik Kasiyati,
Rika Rachmawati, Ni Made Susilawati, Irlina R. Irawan



IMUNOLOGI GIZI

**Risnawati
Anjar Briliannita
Eko Sudarmo Dahad Prihanto
Rondius Solfaine
Sapti Puspitarini
Menik Kasiyati
Rika Rachmawati
Ni Made Susilawati
Irlina R. Irawan**



PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

IMUNOLOGI GIZI

Penulis:

Risnawati
Anjar Briliannita
Eko Sudarmo Dahad Prihanto
Rondius Solfaine
Sapti Puspitarini
Menik Kasiyati
Rika Rachmawati
Ni Made Susilawati
Irlina R. Irawan

ISBN: 978-623-198-040-3

Editor: Dr. Neila Sulung, S.Pd, Ns, M.Kes.
Mila Sari, M.Si.

Penyunting: Tri Putri Wahyuni, S.Pd.

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

Penerbit: PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI
Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi: Jl. Pasir Sebelah No. 30 RT 002 RW 001
Kelurahan Pasie Nan Tigo Kecamatan Koto Tengah
Padang Sumatera Barat

website: www.globaleksekutifteknologi.co.id
email: globaleksekutifteknologi@gmail.com

Cetakan Pertama, Januari 2023

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

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur Tim penulis ucapkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas limpahan rahmat-Nya sehingga kami dapat menyelesaikan “Buku Imunologi Gizi”. Buku ini berisi tentang konsep sistem imunitas, sistem imun non spesifik, sistem imun spesifik, konsep dasar komplemen, sitokin dalam sistem imun, reaksi hipersensitivitas dan autoimun, sistem imun pada defisiensi gizi, sistem imun dan penyakit infeksi terhadap virus dan bakteri, sistem imun dan penyakit degeneratif.

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

Padang, Januari 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
BAB I KONSEP SISTEM IMUNITAS.....	1
1.1 Pengertian sistem imunitas	1
1.2 Fungsi Sistem Imunitas	4
1.3 Komponen Sistem Imunitas	6
1.4 Penyimpangan Sistem Imunitas	16
1.5 Imunitas dalam gizi.....	17
DAFTAR PUSTAKA.....	19
BAB II SISTEM IMUN NON SPESIFIK.....	21
2.1 Pengertian dan Fungsi Sistem Imun Non Spesifik.....	21
2.2 Netrofil.....	22
2.3 Sel Fagosit.....	23
2.4 Mekanisme Imunitas Non Spesifik	24
2.5 Pengenalan Sistem Imun Non Spesifik Terhadap Candida Albicans	25
DAFTAR PUSTAKA.....	26
BAB III SISTEM IMUN SPESIFIK	27
3.1 Pengertian.....	27
3.2 Mekanisme Sistem Imun Spesifik.....	27
3.3 Karakteristik Sistem Imun Spesifik.....	28
3.4 Imunitas Humoral	28
3.5 Imunitas Selular.....	29
3.6 Kesimpulan	30
DAFTAR PUSTAKA.....	31
BAB IV KONSEP DASAR KOMPLEMEN	33
4.1 Pendahuluan.....	33
4.2 Reseptor Aktivasi Komplemen	34
4.3 Prinsip Aktivasi Komplemen.....	35
4.4 Jalur Aktivasi Komplemen	38
DAFTAR PUSTAKA.....	42

BAB V SITOKININ DALAM SISTEM IMUN.....	43
5.1 Pernah mendengar badai sitokin ?.....	43
5.2 Sitokin.....	44
5.3 Macam-macam sitokin	46
5.3.1 Interleukin.....	46
5.3.2 Interferon.....	52
5.3.3 Chemokin	54
5.3.4 TGF-B	54
5.3.5 TNF-a.....	55
5.4 Sitokin dalam sistem imun.....	56
5.5 Sitokin dalam sistem imun innate dan adaptif.....	57
5.6 Sitokin proinflamasi dan antiinflamasi	62
5.6.1 Sitokin proinflamatori.....	62
5.6.2 Sitokin antiinflamasi.....	63
5.7 Nutrisi dan Sitokin.....	64
DAFTAR PUSTAKA.....	67
 BAB VI REAKSI HIPERSENSITIVITAS DAN AUTOIMUN	 69
6.1 Hipersensitivitas.....	69
6.2 Tipe Reaksi Hipersensitivitas	70
6.2.1 Hipersensitivitas tipe I.....	71
6.2.2 Hipersensitivitas tipe II.....	72
6.2.3 Hipersensitivitas Tipe III.....	72
6.2.4 Hipersensitivitas Tipe IV.....	73
6.3 Penyebab Reaksi Hipersensitivitas.....	74
6.4 Autoimunitas dan Penyakit Autoimun.....	75
6.5 Etiologi Autoimunitas	76
6.6 Klasifikasi.....	78
6.6.1 Penyakit autoimun sistemik.....	79
6.6.2 Penyakit autoimun khas organ tertentu/spesifik	79
6.7 Terapi.....	79
DAFTAR PUSTAKA.....	80
 BAB VII SISTEM IMUN PADA DEFISIENSI GIZI	 81
7.1 Pendahuluan.....	81
7.2 Sistem Imun.....	83
7.3 Defisiensi Gizi.....	85
7.4 Dampak Defisiensi Gizi terhadap Sistem Imun	86
7.5 Zat Gizi untuk Meningkatkan Respon Imun	91
DAFTAR PUSTAKA.....	97

BAB VIII SISTEM IMUN DAN PENYAKIT INFEKSI TERHADAP VIRUS	
DAN BAKTERI.....	99
8.1 Pendahuluan.....	99
8.2 Imunitas	100
8.3 Proses Imunitas pada infeksi oleh bakteri dan virus	103
DAFTAR PUSTAKA.....	110
 BAB IX SISTEM IMUN DAN PENYAKIT DEGENERATIF	 111
9.1 Pendahuluan.....	111
9.1.1 Sistem imun dan Antibodi	112
9.1.2 Penyakit Degeneratif.....	115
9.1.3 Gangguan terhadap sistem imun.....	117
9.2 Sistem Imun dan Hipertensi	118
9.3 Sistem Imun dan Diabetes Melitus	120
9.4 Sistem Imun Dan Kanker	121
9.5 Memperbaiki Sistem Imun Tubuh.....	123
9.5.1 Peran Zat Gizi Terhadap Sistem Imun	124
9.5.2 Makanan Untuk Meningkatkan Kekebalan Tubuh	127
9.6.3 Langkah-langkah untuk Memperbaiki Sistem Imun	130
DAFTAR PUSTAKA.....	131
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 7.1. Kerangka kerja konseptual untuk disfungsi kekebalan tubuh sebagai penyebab dan konsekuensi dari malnutrisi	87
Gambar 7.2. Lingkaran setan infeksi dan malnutrisi	88
Gambar 9.1 Keseimbangan antara respon imun efektor dan tolerogenik menentukan nasib tumor	122

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Fungsi fisiologis sistem imunitas	6
Tabel 5.1. Macam dan tipe interleukin	47
Tabel 6.1 Tipe reaksi hipersensitivitas	70
Tabel 6.2. Perbedaan antara penyakit autoimun sistemik dan organ spesifik.....	78
Tabel 7.1. Efek defisiensi vitamin dan mineral tertentu terhadap Imunitas.....	91
Tabel 9.1 Lima Tipe Antibodi dan Fungsinya	112
Tabel 9.2 Beberapa Zat Gizi Mikro yang Berperan Penting dalam Sistem Imun.....	125

BAB I

KONSEP SISTEM IMUNITAS

Oleh Risnawati

1.1 Pengertian sistem imunitas

Sistem imunitas merupakan kumpulan sel-sel, jaringan dan molekul-molekul yang berperan dalam pertahanan infeksi, adalah sistem yang sangat kompleks dengan berbagai multi fungsi dalam usaha menjaga keseimbangan tubuh, seperti halnya sistem endokrin, sistem imunitas yang berfungsi mengatur keseimbangan, dengan menggunakan komponennya yang ada diseluruh tubuh, agar berhasil mencapai sasaran yang jauh dari pusat. Penemuan sistem imunitas sebagian besar dikarenakan oleh keinginan untuk mencegah penyebaran penyakit dan mengembangkan perawatan yang lebih baik untuk orang sakit. Sejauh abad kedelapan belas, ahli mikrobiologi berusaha untuk menyuntik orang sehat terhadap penyakit. Faktanya, vaksin diciptakan untuk memerangi penyakit sebelum ada orang yang berhasil membuktikan bahwa mikroba dapat menyebabkan penyakit, atau bahwa sel imunitas berfungsi membunuh mikroba. Lebih dari 100 tahun sebelum postulat Koch pada tahun 1890, yang dengan definitif mengidentifikasi mikroba sebagai agen yang menyebabkan penyakit, Edward Jenner telah membuat vaksin mentah dari nanah lesi cacar sapi agar berhasil mengimunitasasi orang terhadap cacar, untuk melaksanakan fungsi imunitasitas, dalam tubuh terdapat suatu sistem yang disebut dengan sistem limforetikuler. Sistem ini merupakan jaringan atau kumpulan sel yang letaknya tersebar diseluruh tubuh, misalnya didalam

sumsum tulang, kelenjar limfe, limfa, timus, sistem saluran napas, saluran cerna serta beberapa organ lainnya. Jaringan ini terdiri atas bermacam-macam sel yang dapat menunjukkan respons terhadap suatu rangsangan sesuai dengan sifat dan fungsinya masing-masing. Dengan kemajuan ilmu imunitasologi yang telah dicapai sekarang pada zaman ini, maka konsep imunitas dapat diartikan sebagai sebuah mekanisme yang bersifat otomatis untuk melengkapi manusia dan binatang dengan suatu kemampuan untuk mengenal suatu zat sebagai benda asing terhadap dirinya, yang selanjutnya tubuh akan mengadakan tindakan dalam bentuk netralisasi, menghilangkan atau memasukkan dalam proses metabolisme yang dapat menguntungkan dirinya atau menimbulkan kerusakan jaringan tubuh itu sendiri. Konsep imunitas tersebut, bahwa yang pertama-tama menentukan ada tidaknya tindakan oleh tubuh (respons imunitas), adalah kemampuan sistem limforetikuler untuk mengenali benda itu asing atau tidak (Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2007).

Rangsangan terhadap sel-sel tersebut terjadi apabila dalam tubuh terdampak suatu zat yang oleh sel atau jaringan tadi dianggap benda asing. Konfigurasi asing ini dinamakan antigen atau imunitasogen dan proses serta fenomena yang menyertainya disebut dengan respons imunitas yang menghasilkan suatu zat yang disebut dengan antibodi. Maka antigen atau imunitasogen merupakan potensi dari zat-zat yang dapat menginduksi respons imunitas tubuh yang dapat diamati baik secara seluler ataupun humoral. Dalam keadaan tertentu (patologik), sistem imunitas tidak dapat membedakan zat asing (*non-self*) dari zat yang berasal dari tubuhnya sendiri (*self*), sehingga sel-sel dalam sistem imunitas membentuk zat anti terhadap jaringan tubuhnya sendiri. Kejadian ini disebut juga Autoantibodi. Jika sistem imunitas terpapar oleh zat yang dianggap asing, maka akan terjadi beberapa jenis respons

imunitas, yaitu respons imunitas non spesifik dan respons imunitas spesifik. Walaupun kedua respons imunitas ini prosesnya tidak sama, namun sudah dibuktikan bahwa beberapa jenis respons imunitas diatas saling meningkatkan efektivitasnya. Respons imunitas yang terjadi sebenarnya merupakan interaksi antara satu komponen dengan komponen lain yang terdapat didalam sistem imunitas. Interaksi tersebut berlangsung bersama-sama sedemikian rupa sehingga menghasilkan suatu aktivitas biologik yang berjalan seirama dan serasi (Roitt, 1997).

Selain itu, Metchnikoff telah menemukan proses penting yang merupakan bagian dari jaringan mekanisme pertahanan lini pertama yang lebih besar yang dikenal sebagai imunitas bawaan. Imunitas bawaan terdiri dari penghalang (kulit), molekul kecil (pelengkap), dan sel-sel seperti makrofag dan sel dendritik. Sistem imunitas bawaan disebut demikian karena memberikan perlindungan dari patogen tanpa perlu prakondisi dari lingkungan. Dengan kata lain, ketika sistem imunitas bawaan bertemu dengan patogen, ia akan segera bereaksi untuk membunuh atau mengeluarkannya dari inang. Selain penemuan imunitas seluler Metchnikoff, peneliti lain sedang menguji kemampuan cairan tubuh (humor) untuk memberikan perlindungan terhadap penyakit. Pada tahun 1890, Emil von Behring dan Shibasaburo Kitasato mengidentifikasi antibodi ketika mereka menemukan komponen aselular darah yang memberikan imunitas ketika dipindahkan dari satu hewan ke hewan lain. Antibodi, bersama dengan sitokin dan komplemen, merupakan komponen imunitas humoral. Menariknya, penemuan antibodi memicu perdebatan sengit yang memisahkan para ilmuwan tentang pentingnya peran setiap jenis imunitas dalam imunitas inang secara keseluruhan. Kesenjangan ini dijabatani pada tahun 1903 ketika ilmuwan Almroth Wright dan Steward Douglas membuktikan bahwa

respons humoral membantu respons imunitas seluler yang menunjukkan bahwa respons imunitas seluler dan humoral memainkan peran penting. Mereka mengamati bahwa antibodi dan komplemen meningkatkan fagositosis bakteri dengan mengikat bakteri, suatu peristiwa yang disebut opsonisasi. Bagaimana sistem imunitas dapat menghasilkan reseptor imunitas yang sangat spesifik tetap menjadi rahasia lama dalam imunologi hingga pertengahan abad ke-20. Pada tahun 1965, Dreyer dan Bennet menerbitkan sebuah makalah spekulatif yang menunjukkan bahwa rekombinasi DNA gen imunitas dapat menghasilkan keragaman imunitas. Sepanjang dekade berikutnya, penemuan banyak peneliti mengidentifikasi bahwa elemen genetik V(D)J dari reseptor limfosit dapat dikocok secara acak. Dengan penataan ulang ini, limfosit dibuat masing-masing dengan gen unik untuk reseptor imunitasnya. Hasilnya adalah kumpulan besar limfosit yang sangat beragam yang masing-masing mampu mengikat molekul terkait patogen yang unik. Penemuan spesifisitas reseptor limfosit dapat menjelaskan temuan awal Emil von Behring dan Shibasaburo Kitasato ialah serum dari hewan yang divaksinasi dapat memberikan perlindungan kepada hewan lain yang ditantang dengan patogen yang sama. Antibodi yang ada dalam serum sebenarnya adalah reseptor imunitas terlarut (Kantha SS, 1991); (Turk JL, 1994); (Dreyer WJ, Bennett JC, 1965).

1.2 Fungsi Sistem Imunitas

Dalam pandangan modern, sistem imunitas mempunyai tiga fungsi utama yaitu: pertahanan, homeostasis dan perondaan (Suardana IBK. 2017).

1. Pertahanan

Fungsi pertahanan menyangkut pertahanan terhadap antigen dari luar tubuh seperti masuknya mikroorganisme

dan parasit kedalam tubuh. Ada beberapa kemungkinan yang terjadi dari hasil perlawanan antara dua pihak yang berhadapan tersebut, yaitu tubuh dapat bebas dari akibat yang merugikan atau sebaliknya, apabila pihak penyerang yang lebih kuat (mendapat kemenangan), maka tubuh akan menderita sakit.

2. Homeostasis

Fungsi homeostasis, memenuhi persyaratan umum dari semua organisma multiseluler yang menghendaki selalu terjadinya bentuk uniform dari beberapa setiap jenis sel tubuh. Dalam usaha memperoleh keseimbangan tersebut, terjadilah proses degradasi dan katabolisme yang bersifat normal agar unsur seluler yang telah rusak bisa dibersihkan dari tubuh. Sebagai contoh misalnya dalam proses pembersihan eritrosit serta leukosit yang sudah habis masa hidupnya.

3. Perondaan

Fungsi perondaan menyangkut perondaan diseluruh bagian tubuh terutama ditujukan untuk memantau pengenalan terhadap sel-sel yang berubah menjadi tidak normal melalui proses mutasi. Perubahan sel tersebut dapat terjadi spontan atau dapat diinduksi oleh zat-zat kimia tertentu, radiasi atau infeksi virus. Fungsi perondaan (*surveillance*) dari sistem imunitas bertugas untuk selalu waspada dan mengenal adanya perubahah-perubahan dan selanjutnya secara cepat membuang konfigurasi yang baru timbul pada permukaan sel yang tidak normal.

Tabel 1.1 Fungsi fisiologis sistem imunitas (Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2007).

No	Fungsi	Dampak
1	Pertahanan terhadap infeksi	a. Imunitas yang menurun menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi, misalnya AIDS. b. Vaksinasi meningkatkan pertahanan imunitas dan melindungi dari infeksi.
2	Pertahanan terhadap tumor	Berpotensi untuk imunitasoterapi kanker
3	Sistem imunitas dapat mencederai sel dan memicu timbulnya peradangan patologis	Respon imunitas adalah penyebab alergi, otoimunitas dan penyakit peradangan lainnya.
4	Sistem imunitas mengenali dan memberi respon pada jaringan cangkok serta protein yang baru dipaparkan	Respon imunitas merupakan halangan untuk transplantasi dan terapi gen

1.3 Komponen Sistem Imunitas

Komponen sistem imunitas terdiri dari, organ sistem imunitas dan sel sistem imunitas.

1. Organ sistem imunitas

Sementara sel imunitas dapat ditemukan di seluruh tubuh, sistem imunitas juga memiliki jaringan organ imunitas khusus. Organisasi sistem imunitas di dalam organ imunitas memungkinkan respons imunitas yang teratur yang dapat menghasilkan sejumlah besar sel dengan cepat yang dapat menghentikan penyebaran infeksi. Dari *reservoir*

imunitas ini, sel dan molekul imunitas bisa dilepaskan untuk menembus hampir semua jaringan di seluruh tubuh. Sementara semua sel darah berasal dari sel induk hematopoietik prekursor yang sama di sumsum tulang, tempat pematangan dan tempat tinggalnya berbeda. Berbagai jenis sel imunitas bawaan biasanya muncul dari sumsum tulang dan menetap di darah dan jaringan. Untuk sel-sel dari sistem imunitas yang didapat, sel T dan sel B, mereka mengkombinasikan kembali reseptor imunitas mereka masing-masing di timus dan sumsum tulang; ini dikenal sebagai organ imunitas primer. Setelah pematangan di tempat primer ini, sel T dan B akan tinggal di jaringan limfatik, dan karena itu sering disebut sebagai limfosit. Situs tempat tinggal limfosit ini disebut juga sebagai organ imunitas sekunder, serta mereka termasuk kelenjar getah bening, limpa, tonsil Peyer, usus buntu, amandel, kelenjar gondok, dan jaringan limfoid terkait mukosa lainnya (MALT). Pengangkutan sel-sel imunitas ke seluruh tubuh terjadi baik dalam darah maupun getah bening. Getah bening merupakan cairan bening yang terbuat dari protein cairan interstisial jaringan tubuh; itu terakumulasi di kapiler limfa yang merupakan pembuluh berdinding tipis yang tersebar di seluruh jaringan (kecuali sistem saraf pusat (SSP)). Kapiler limfa berbeda dari kapiler darah sebab hanya memungkinkan aliran getah bening satu arah masuk dan tidak keluar darinya. Kapiler mengarah ke pembuluh getah bening aferen yang mengarah ke kelenjar getah bening. Berbeda dengan sistem peredaran darah, sistem limfatik bukanlah sistem peredaran darah tertutup, dan semua getah bening dipindahkan dari kelenjar getah bening ke pembuluh limfatik eferen menuju jantung, sekuat searah. Cairan limfoid bergerak melalui pembuluh limfe melalui kerja pasif kontraksi otot rangka dan akhirnya dikembalikan ke darah

pada pertemuan vena jugularis interna dan vena subklavia di dasar sisi kanan leher. Menggunakan aliran darah dan getah bening, sel-sel imunitas dan puing-puing patogen dapat memasuki organ limfoid untuk menghasilkan respons imunitas. Jenis sel imunitas bawaan yang merespon cepat termasuk granulosit (*polimorfonuklear cell*), sel mast, makrofag, dan sel dendritik. Sel mast paling dikenal karena kemampuannya melepaskan granula histamin dan heparin dengan cepat sebagai respons terhadap infeksi. Respon cepat ini dapat menjadi penting dalam memulai inflamasi dan penyembuhan luka tetapi juga terlibat dalam respon alergi. Sementara beberapa sel imunitas bawaan difungsikan supaya mengidentifikasi patogen di seluruh tubuh serta membunuhnya menggunakan berbagai cara, sel imunitas bawaan lainnya seperti sel dendritik memiliki peran yang lebih kompleks untuk dipenuhi. Setelah sel dendritik telah menelan patogen, ia akan bermigrasi menuju situs limfoid di dalam darah atau getah bening. Granulosit mencakup sekelompok tiga jenis sel yang dibedakan berdasarkan isi butirannya: neutrofil, basofil, dan eosinofil. Ketiganya relatif berumur pendek (kurang dari 5 hari) namun merupakan penanggap awal yang penting terhadap parasit, bakteri ekstraseluler, dan tumor. Kedatangan awal granulosit selama infeksi menginduksi peradangan luka akut dan pelebaran pembuluh darah di sekitarnya yang memungkinkan cepat masuknya sel-sel imunitas lainnya. Sel dendritik akan berpindah melalui jaringan limfoid dengan tujuan bertemu dengan limfosit (sel T atau B) dan memulai respons imunitas adaptif yang biasanya berlangsung selama beberapa hari. Dengan demikian bisa dibayangkan bahwa kompartemen limfoid merupakan tempat pertemuan antara sel imunitas bawaan serta adaptif yang memulai aktivasi

imunitas adaptif (McComb.S, et all. 2019); (Murphy K et all. 2008); (Feola M, et all. 1977).

2. Sel sistem imunitas

Sel-sel sistem imunitas sudah dikelompokkan menjadi dua kelompok umum; ini adalah imunitas bawaan atau adaptif. Sel imunitas bawaan bereaksi dengan cepat, sedangkan sel imunitas adaptif memiliki respons tertunda yang memerlukan waktu berhari-hari untuk berkembang sepenuhnya tetapi terus membentuk memori imunitasologis. Tanggapan kapiler limfa yang merupakan pembuluh berdinding tipis yang tersebar di seluruh jaringan (kecuali sistem saraf pusat (SSP)). Kapiler limfa tidak sama dari kapiler darah sebab hanya memungkinkan aliran getah bening satu arah masuk dan tidak keluar darinya. Kapiler mengarah ke pembuluh getah bening aferen yang mengarah ke kelenjar getah bening. Berbeda dengan sistem peredaran darah, sistem limfatik bukanlah sistem peredaran darah tertutup, dan semua getah bening dipindahkan dari kelenjar getah bening ke pembuluh limfatik eferen menuju jantung, sekutu searah. Cairan limfoid bergerak melalui pembuluh limfe melalui kerja pasif kontraksi otot rangka dan akhirnya dikembalikan ke darah pada pertemuan vena jugularis interna dan vena subklavia di dasar sisi kanan leher. Menggunakan aliran darah dan getah bening, sel-sel imunitas dan puing-puing patogen dapat memasuki organ limfoid untuk menghasilkan respons imunitas. Jenis sel imunitas bawaan yang merespon cepat termasuk granulosit (sel *polimorfonuklear*), sel mast, makrofag, dan sel dendritik. Sel mast paling dikenal disebabkan kemampuannya melepaskan granula histamin dan heparin dengan cepat sebagai respons terhadap infeksi. Respon cepat ini bisa menjadi penting dalam memulai inflamasi dan penyembuhan luka tetapi juga terlibat dalam respon alergi.

Sementara beberapa sel imunitas bawaan ditugaskan untuk menemukan patogen di seluruh tubuh dan membunuhnya dengan berbagai cara, sel imunitas bawaan lainnya seperti sel dendritik memiliki peran yang lebih kompleks untuk dipenuhi. Setelah sel dendritik telah menelan patogen, ia akan bermigrasi menuju situs limfoid di dalam darah atau getah bening. Granulosit mencakup sekelompok tiga jenis sel yang dibedakan berdasarkan isi butirannya: neutrofil, basofil, dan eosinofil. Ketiganya relatif berumur pendek (kurang 5 hari) tetapi merupakan penanggap awal yang penting terhadap parasit, bakteri ekstraseluler, dan tumor. Kedatangan awal granulosit selama infeksi menginduksi peradangan luka akut serta pelebaran pembuluh darah di sekitarnya yang memungkinkan masuknya cepat sel-sel imunitas lainnya. Sel dendritik akan bermigrasi melalui jaringan limfoid dengan tujuan bertemu dengan limfosit (sel T atau B) dan memulai respons imunitas adaptif yang biasanya terjadi dalam beberapa hari. Dengan demikian dapat dibayangkan bahwa kompartemen limfoid adalah tempat pertemuan antara sel imunitas bawaan dan adaptif yang memulai aktivasi imunitas adaptif. Neutrofil sangat penting karena membentuk sekitar setengah dari sel darah putih yang bersirkulasi pada manusia dan memiliki kemampuan yang tajam untuk memfagositosis dan menghancurkan mikroba yang menyerang. Sebagai tambahannya sekresi mediator inflamasi seperti sitokin dan peptida antimikroba terlarut, neutrofil baru-baru ini ditemukan juga mengalami ekstrusi bunuh diri dari perangkap ekstraseluler neutrofil (NET). Jaring terutama terdiri dari DNA dan menyediakan penghalang fisik dimana patogen terperangkap dan dicegah dari penyebaran (Medina E., 2009).

Mirip dengan neutrofil, makrofag merupakan sel fagosit yang mahir, mampu menelan dan menghancurkan mikroba yang menyerang. Tidak seperti neutrofil, yang tinggal dalam darah dan berumur pendek, makrofag ada pada semua jaringan tubuh dan relatif berumur lebih panjang. Makrofag juga diketahui menginduksi inflamasi dengan memproduksi sitokin dan kemokin yang menarik dan mengaktifkan sel imunitas lain ke tempat infeksi. *Dendritic Cell* (DC) juga mampu menginternalisasi dan menghancurkan mikroba penyerang melalui fagositosis; tetapi mereka lebih dikenal karena peran pentingnya mengaktifkan sel-sel sistem imunitas adaptif. Baik DC dan makrofag sering disebut sel penyaji antigen (APC) karena kemampuannya yang efisien untuk menginternalisasi patogen dan menyajikan peptida patogen pada permukaan selnya. Istilah antigen mengacu pada molekul yang dapat memban respon imunitas adaptif spesifik, dan dalam hal ini, antigennya adalah fragmen peptida patogen. Mendukung aksi sel B agar menghasilkan antibodi. Sel T CD8 paling dikenal sebagai limfosit T sitotoksik (CTL) karena begitu mereka sangat terlibat dengan sel target, mereka mengeluarkan butiran sitotoksik dan perforin ke dalam sinaps imunitas yang, seperti DC dan makrofag, yang mampu menampilkan antigen, dapat disubklasifikasikan sebagai APC profesional atau nonprofesional. Kedua kelas sel memproses dan menyajikan peptida patogen pada reseptor yang disebut kompleks histokompatibilitas utama kelas II (MHC-II). Lebih khusus lagi, pada internal APC - Sel B memberikan pengawasan pada tubuh untuk tanda-tanda infeksi dengan beredar di darah dan getah bening. Reseptor pengenalan antigen mereka yang dikenal sebagai reseptor sel-B (BCR) sebenarnya adalah sebuah sel etrate sel target dan menginduksi apoptosis. Sel T CD4 adalah puing-puing,

fragmen peptida dihasilkan oleh degradasi proteasomal. Fragmen peptida kemudian terikat pada reseptor MHC-II dan dibawa ke permukaan sel. Di dalam situs limfoid, APC akan bersentuhan dan mengaktifkan limfosit. Ini terjadi melalui pengikatan MHC-II dengan reseptor sel T (TCR); interaksi ini sering disebut sebagai "sinyal 1", tetapi itu saja tidak cukup untuk mengaktifkan sel T yang naif. APC profesional seperti makrofag, DC, dan sel B juga mengekspresikan molekul *co-stimulator* permukaan sel seperti CD80, CD86, dan CD40, yang dapat memberikan "sinyal 2" ke limfosit naif. Yang penting, limfosit akan menjadi aktif hanya jika menerima sinyal 1 dan 2; jika tidak, itu bisa menjadi stasis yang dikenal sebagai anergi. APC nonprofesional, seperti fibroblast, sel epitel mik, atau sel endotel vaskular, hanya mengekspresikan MHC-II dengan adanya sitokin tertentu dan tidak mengekspresikan molekul ko-stimulasi. Dengan demikian mereka tidak dapat mengaktifkan sel T naif tetapi dapat berperan dalam mengaktifkan kembali limfosit memori. Sel T secara general diklasifikasikan menjadi dua kelompok yang mengekspresikan reseptor CD4 atau CD8 permukaan sel. CD4 dan CD8 memainkan impor - respon imunitas adaptif spesifik, dan dalam hal ini, antigennya adalah fragmen peptida patogen. Tetapi, ketika sel T CD4 diaktifkan di hadapan IL-4, mereka menjadi fenotipe Th2 yang mendukung aksi sel B agar menghasilkan antibodi. Peran dalam pembentukan sinaps imunitas antara TCR dan MHC dari limfosit dan sel target, masing-masing. Sel T CD8 paling dikenal sebagai limfosit T sitotoksik (CTL) karena begitu mereka sangat terlibat dengan sel target, seperti DC dan makrofag, yang mampu menampilkan antigen, dapat disubklasifikasikan sebagai APC profesional atau nonprofesional. Kedua kelas sel memproses dan menyajikan

peptida patogen pada reseptor yang disebut kompleks histokompatibilitas utama kelas II (MHC-II). Lebih khusus lagi, pada internal APC - Sel B memberikan pengawasan pada tubuh untuk tanda-tanda infeksi dengan beredar di darah dan getah bening. Reseptor pengenalan antigen mereka yang dikenal sebagai reseptor sel-B (BCR) sebenarnya adalah sebuah sel etrate sel target dan menginduksi apoptosis. Sel T CD4 adalah puing-puing, fragmen peptida dihasilkan oleh degradasi proteasomal. Fragmen peptida kemudian terikat pada reseptor MHC-II dan dibawa ke permukaan sel. Di dalam situs limfoid, APC akan bersentuhan dan mengaktifkan limfosit. Ini terjadi melalui pengikatan MHC-II dengan reseptor selT (TCR); interaksi ini sering disebut sebagai "sinyal 1", tetapi itu saja tidak cukup untuk mengaktifkan sel T yang naif. APC profesional seperti makrofag, DC, dan sel B juga mengekspresikan molekul *co-stimulator* permukaan sel seperti CD80, CD86, dan CD40, yang dapat memberikan "sinyal 2" ke limfosit naif. Yang penting, limfosit akan menjadi aktif hanya jika menerima sinyal 1 dan 2; jika tidak, itu bisa menjadi stasis yang dikenal sebagai anergi. APC nonprofessional, seperti fibroblast, umumnya disebut sebagai sel T penolong karena mereka memainkan peran penting dalam berkontribusi pada respons sitokin yang mendorong imunitas yang dimediasi sel oleh makrofag dan sel T CD8 atau imunitas humoral yang dimediasi oleh sel B. Ketika sel T CD4 diaktifkan dengan adanya IL-12 dan IFN , mereka menjadi feno-Th1 sel epitel mik, atau sel endotel vaskular, hanya mengekspresikan MHC-II dengan adanya sitokin tertentu dan tidak mengekspresikan molekul ko-stimulasi. Dengan demikian mereka tidak bisa mengaktifkan sel T naif tetapi dapat berperan dalam mengaktifkan kembali limfosit memori. jenis dan

mensekresikan interferon gamma dan limfotoksin-alfa ke tempat lingkungan yang menginduksi peradangan dan mendukung fungsi makrofag dan sel T CD8 agar membunuh patogen. antibodi terikat. Begitu sel B menjadi aktif dengan adanya antigen targetnya, ia menjadi sel plasma dan mulai memproduksi dan mengeluarkan antibodi dalam jumlah besar yang dapat berikatan dengan protein target dan menetralsirnya. Sel B juga diklasifikasikan menjadi dua populasi besar bernama limfosit B1 dan B2, menurut penanda permukaan selnya, lokasi anatomis, dan fungsi imunitasologisnya. Sel B1 diperkaya dalam rongga pleura dan peritoneal dan merupakan produsen utama antibodi alami, khususnya IgM. Sel B2 terdiri dari dua himpunan bagian, sel zona marginal B (MZ B) dan sel folikel B (FO B) konvensional. Sel MZ B berada di zona marginal limpa dan terlibat dalam respon imunitas bawaan. FO B berada di zona folikel di limpa dan hadir di organ limfoid lain seperti kelenjar getah bening. Sel FO B terlibat dalam respon imunitas adaptif. Sementara limfosit yang disebutkan sejauh ini sebagian besar berkontribusi pada respons imunitas adaptif, ada limfosit lain yang disebut sel pembunuh alami (*Natural Killer*) yang berkontribusi pada respons imunitas bawaan. Limfosit *Natural Killer* melakukan pembunuhan sitolitik terarah yang mirip dengan sel T CD8 dengan mensekresi granula sitotoksik ke dalam sinaps imunitas. Reseptor khusus mereka (NKG2D, KIR, dll.) memindai sel tetangga untuk tanda-tanda infeksi dengan mengenali tidak adanya MHC permukaan sel. Mekanisme dimana patogen sering menghindari sistem imunitas adalah *Natural Killer* ekspresi dan translokasi molekul peptida MHC ke permukaan sel. Sel *Natural Killer* mendeteksi penyembunyian ini dan membunuh sel apa pun yang tidak mengekspresikan molekul MHC dalam jumlah tertentu.

Karena sel *Natural Killer* tidak memerlukan aktivasi untuk membunuh, sel target seperti tumor atau sel yang terinfeksi virus dapat dibunuh dalam waktu 3 hari dibandingkan dengan sel T CD8 yang biasanya memerlukan 5-7 hari untuk mulai membunuh. Sel *Natural Killer* tidak dianggap mengekspresikan reseptor antigen yang diatur ulang secara genetik. Mengungkap mekanisme molekuler dimana sel *Natural Killer* ini memiliki spesifisitas terhadap antigen merupakan topik hangat dalam imunologi karena mereka tidak mengalami penataan ulang gen V(D)J yang memberikan spesifisitas antigen sel B dan sel T. Namun, telah ditunjukkan bahwa hati adalah rumah bagi sel *Natural Killer* memori spesifik antigen yang pada satu titik mengekspresikan enzim RAG yang biasanya digunakan dalam pengaturan ulang gen V(D)J dan ini berhubungan dengan peningkatan fungsionalitas dan umur panjang antigen- respon sel *Natural Killer* spesifik. Menjelajahi lengan imunitas adaptif yang baru ditemukan ini dapat membuka banyak pintu dalam pengembangan vaksin baru. Sementara sel T dan B baru diproduksi sepanjang hidup organisme, begitu sel T mengalami somatik. Namun, temuan baru-baru ini mengungkapkan bahwa subset sel *Natural Killer* yang tinggal di hati bisa memediasi respons imunitas adaptif. Memang, populasi sel *Natural Killer* hati ini dapat memperoleh memori yang berumur panjang dan sangat spesifik dari berbagai antigen berbasis virus dan hapten. Sejumlah himpunan bagian sel imunitas lainnya melakukan peran penting dalam respons imunitas; ini termasuk sel T regulator dan makrofag penekan yang berperan dalam menekan alergi dan penyakit autoimunitas. Ada juga subset sel unik yang disebut sel *Natural Killer* -T, yang memiliki reseptor permukaan sel milik sel *Natural Killer* dan sel T dan diduga terlibat dalam penekanan respons autoimunitas yang

diperantarai sel. Subset sel T CD4 Th-17 juga menarik bagi para peneliti karena produksi IL-17-nya telah diimplikasikan sebagai agen pencetus autoimunitas; namun sel yang sama ini telah terbukti memainkan peran protektif dalam infeksi paru. Sementara sel-sel imunitas secara umum telah dikelompokkan ke dalam kelompok-kelompok sesuai dengan peran mereka yang paling menonjol dalam respon imunitas, penemuan tetap dari molekul kecil dan reseptor baru yang disekresikan telah memperumit proses kategorisasi tetapi juga telah membuka jalan penelitian baru untuk mengidentifikasi target seluler dan molekuler baru. untuk dimanfaatkan dalam pencegahan penyakit (McComb.S, et all. 2019);(Paust S, von Andrian UH, 2011); (Bettelli E, et all. 2007).

1.4 Penyimpangan Sistem Imunitas

Seperti halnya sistem-sistem yang lain dalam tubuh, sistem imunitas mungkin juga bisa mengalami penyimpangan pada seluruh jaringan komunikasi baik berbentuk morfologis ataupun gangguan fungsional. Gangguan morfologis, misalnya tidak berkembangnya secara normal kelenjar timus sehingga mengakibatkan defisiensi pada limfosit T. Sedangkan gangguan fungsional yang bermanifestasi sebagai toleransi imunitasologik dikarenakan lumpuhnya mekanisme respons imunitas terhadap suatu antigen tertentu. Penyimpangan lain dalam mekanisme respons imunitas dapat berbentuk sebagai reaksi alergi, anafilaksis ataupun hipersensitifitas tipe lambat, dimana semua ini kadang-kadang menimbulkan kerugian pada jaringan tubuh. Keadaan ini disebabkan karena gangguan fungsi pertahanan sistem imunitas (Kresno, 1991; Abbas dkk.,1991; Roitt dkk.,1993). Gangguan fungsi homeostatik pada sistem imunitas bisa menimbulkan kelainan yang dinamakan penyakit autoimunitas. Hal ini disebabkan oleh karena sistem

imunitas melihat konfigurasi dari tubuh sendiri (*self*), sebagai benda asing, akibatnya respons imunitas ditujukan kepada jaringan tubuh sendiri sehingga dapat membawa kerugian. Apabila peran ketiga yang bertugas sebagai *surveillance* mengalami gangguan, akan mengakibatkan tidak bekerjanya sistem pemantauan terhadap perubahan-perubahan pada sel tubuh, sehingga akhirnya sel-sel tidak normal tersebut berkembang biak diluar kendali yang menimbulkan penyakit yang bersifat pertumbuhan ganas (Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2007); (Roitt. 1997); (Turk JL, 1994).

1.5 Imunitas dalam gizi

Keadaan gizi individu sangat berpengaruh terhadap status imunitas individu tersebut. Tubuh membutuhkan enam komponen dasar bahan makanan yang dimanfaatkan untuk pertumbuhan dan pemeliharaan kesehatan tubuh. Keenam komponen tersebut yaitu : protein, karbohidrat, lemak, vitamin, mineral dan air. Gizi yang cukup dan sesuai sangat penting untuk berfungsinya sistem imunitas secara normal. Kekurangan gizi merupakan penyebab utama timbulnya imunodefisiensi (Suardana IBK. 2017).

Kompleksitas interaksi antara nutrisi dan imunologi sangat luas. Status gizi keseluruhan individu, keadaan gizi, dan pola asupan makanan (terdiri dari makanan, nutrisi dan senyawa bioaktif non-gizi) berdampak pada fungsi sistem imunitas tubuh; dampak ini dapat terjadi pada tingkat hambatan fisik (misalnya, kulit, selaput lendir usus), mikrobioma, sistem imunitas bawaan (misalnya, fungsi makrofag dan polarisasi) dan sistem imunitas adaptif (misalnya, fungsi sel T dan B). Sebaliknya, sistem imunitas memengaruhi metabolisme dan kebutuhan nutrisi, dan memengaruhi respons fisiologis terhadap makanan. Asupan makanan sepanjang rentang hidup mulai dari konsepsi hingga usia tua, telah dihipotesiskan

memainkan peran penting dalam pengembangan, pengelolaan dan pengobatan penyakit tidak menular termasuk penyakit alergi, kanker, diabetes, dan penyakit kardiovaskular. Khususnya, penyakit tidak menular tersebut memiliki proses imunopatologis yang dijelaskan dengan baik, meningkatkan kemungkinan bahwa aspek imunomodulator diet dapat mempengaruhi risiko dan manajemen penyakit. Insiden penyakit yang dimediasi imunitas meningkat di negara-negara Barat di mana beban penyakit tersebut tinggi, biasanya dianggap berasal dari komponen makanan umum seperti asupan kalori total, lemak dan gula tambahan yang tinggi, asupan serat yang rendah, dan asam lemak yang tidak seimbang komposisi diet. Konsisten dengan korelasi ekologi ini, nutrisi spesifik dan pola diet telah dikaitkan dengan risiko perkembangan penyakit alergi dan peradangan kronis yang lebih rendah (Suardana IBK. 2017); (Schwingshackl, L, et al. 2015); (Schulze, M.B. 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2007. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. WB Saunders Company Saunders, Philadelphia. 2.
- Berzins SP, Smyth MJ, Baxter AG. 2011. Presumed guilty: natural killer T cell defects and human disease. *Nat Rev Immunol* 11: 131–142
- Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. 2007. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 8:345
- Dreyer WJ, Bennett JC. 1965. The molecular basis of antibody formation: a paradox. *Proc Natl Acad Sci U S A* 54:864–869
- Feola M, Merklin R, Cho S, Brockman SK. 1977. The terminal pathway of the lymphatic system of the human heart. *Ann Thorac Surg* 24:531–536
- Jenner E. 1909. The three original publications on vaccination against smallpox. P.F. Collier & Son Company, New York
- Kantha SS (1991) A centennial review; the 1890 tetanus antitoxin paper of von Behring and Kitasato and the related developments. *Keio J Med* 40:35–39
- Karo JM, Sun JC (2015) Novel molecular mechanism for generating NK-cell fitness and memory. *Eur J Immunol* 45:1906–1915
- Kresno. 1991. Imunitasologi Diagnosis dan Prosedur Laboratorium
- Leavy O (2014) Natural killer cells: RAG keeps natural killers fit. *Nat Rev Immunol* 14:716–717
- McComb.S, Thirirot A, Akache B, Krishnan L, Stark F. Introduction to the Immune System. pringer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

- Medina E (2009) Neutrophil extracellular traps: a strategic tactic to defeat pathogens with potential consequences for the host. *J Innate Immun* 1:176–180
- Murphy K, Travers P, Walport M (2008) The humoral immune response. In: Janeway's immunobiology, 7th edn. Garland Science, New York
- Paust S, von Andrian UH (2011) Natural killer cell memory. *Nat Immunol* 12:500–508
- Rapp M, Lau CM, Adams NM et al (2017) Core-binding factor β and Runx transcription factors promote adaptive natural killer cell responses. *Sci Immunol* 2. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aan3796>
- Roitt. 1997. Pokok Pokok Ilmu Imunitas.
- Schwingshackl, L.; Hoffmann, G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, the Alternate Healthy Eating Index, the Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and health outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2015, 115, 780–800. [CrossRef] [PubMed]
- Schulze, M.B.; Martinez-Gonzalez, M.A.; Fung, T.T.; Lichtenstein, A.H.; Forouhi, N.G. Food based dietary patterns and chronic disease prevention. *BMJ* 2018, 361, k2396. [CrossRef] [PubMed]
- Suardana IBK. Diktat Imunitasologi Dasar Sistem Imunitas. Universitas Udayana Denpasar. 2017
- Turk JL (1994) Almroth Wright—phagocytosis and opsonization. *J R Soc Med* 87:576–577

BAB II

SISTEM IMUN NON SPESIFIK

Oleh Anjar Briliannita

2.1 Pengertian dan Fungsi Sistem Imun Non Spesifik

Sistem imun merupakan sistem koordinasi respons biologik yang bertujuan melindungi integritas dan identitas individu serta mencegah invasi organisme dan zat yang berbahaya di lingkungan yang dapat merusak dirinya (Muhammad, 2017)

Sistem imun mempunyai sedikitnya 3 fungsi utama. Yang pertama adalah suatu fungsi yang sangat spesifik yaitu kesanggupan untuk mengenal dan membedakan berbagai molekul target sasaran dan juga mempunyai respons yang spesifik. Fungsi kedua adalah kesanggupan membedakan antara antigen diri dan antigen asing. Fungsi ketiga adalah fungsi memori yaitu kesanggupan melalui pengalaman kontak sebelumnya dengan zat asing patogen untuk bereaksi lebih cepat dan lebih kuat daripada kontak pertama.

Respon imun timbul karena adanya reaksi yang dikoordinasi sel-sel, molekul-molekul terhadap mikroba dan bahan lainnya. Merupakan mekanisme pertahanan tubuh non-spesifik yang mencegah masuknya dan menyebarnya mikroorganisme dalam tubuh serta mencegah terjadinya kerusakan jaringan. Ada beberapa komponen *innate immunity*, yaitu :

1. Pemusnahan bakteri intraselular oleh sel polimorfonuklear (PMN) dan makrofag.
2. Aktivasi komplemen melalui jalur alternatif.

3. Degranulasi sel mast yang melepaskan mediator inflamasi.
4. Protein fase akut: C-reactive protein (CRP) yang mengikat mikroorganisme, selanjutnya terjadi aktivasi komplemen melalui jalur klasik yang menyebabkan lisis mikroorganisme.
5. Produksi interferon alfa ($\text{IFN } \alpha$) oleh leukosit dan interferon beta ($\text{IFN } \beta$) oleh fibroblast yang mempunyai efek antivirus.
6. Pemusnahan mikroorganisme ekstraselular oleh sel natural killer (sel NK) melalui pelepasan granula yang mengandung perforin.
7. Pelepasan mediator eosinofil seperti major basic protein (MBP) dan protein kationik yang dapat merusak membran parasit.

Hal-hal yang berkaitan dengan respon imun innate yaitu patogen, antigen dan hematopoiesis. Patogen merupakan agen yang menyebabkan penyakit, misalnya virus, bakteri, fungi, cacing dan lain-lain. Antigen merupakan bagian dari patogen yang bisa menimbulkan respon imun. Hematopoiesis adalah proses pembentukan sel-sel darah dari sel punca. Komponen utama sistem imun non-spesifik adalah barrier fisik dan kimia (bulu dan kulit atau mukosa), sel fagosit (makrofag dan natural killer), protein komplemen dan mediator peradangan serta sitokin.

2.2 Netrofil

Netrofil merupakan leukosit polimorfonuklear merupakan 70% dari total jumlah leukosit dalam sirkulasi. Bersama-sama dengan makrofag, netrofil merupakan garis pertahanan terdepan dari sistem imun non spesifik setelah kulit dan mukosa. Netrofil merupakan granulosit karena dalam sitoplasmanya terdapat yang bereaksi baik dengan zat warna

asam maupun basa, berwarna merah jambu, memiliki inti yang khas padat terdiri atas sitoplasma pucat antara dua sampai lima lobus yang dihubungkan oleh benang tipis. Granula pada netrofil berisi sel-sel perusak dan berbagai protein yang selain dapat merusak mikroorganisme juga dapat menyulut reaksi inflamasi bila dilepaskan. Granula ini penting sekali dalam proses pembunuhan bakteri dan reaksi imunologik yang lain.

2.3 Sel Fagosit

Sel-sel fagositosis menelan dan mencerna (fagositosis) benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Fagositosis dilakukan oleh sel darah putih. Jenis-jenis sel darah putih yang dapat melakukan fagositosis adalah neutrofil, monosit, eosinofil, dan sel pembuluh alami. Jika sel telah dirusak oleh antigen maka sel tersebut akan mengirimkan sinyal kimiawi yang menarik sel fagosit untuk datang. Sel fagosit akan memasuki jaringan yang terinfeksi lalu menelan dan mencerna semua mikroba yang ada.

Selain fagositosis diatas, manifestasi lain dari respons imun nonspesifik adalah reaksi inflamasi. Reaksi ini terjadi akibat dilepaskannya mediator-mediator tertentu oleh beberapa jenis sel, misalnya histamine yang dilepaskan oleh basofil dan mastosit, Vasoactive amine yang dilepaskan oleh trombosit, serta anafilatoksin yang berasal dari komponen – komponen komplemen, sebagai reaksi umpan balik dari mastosit dan basofil. Mediatormediator ini akan merangsang Bergeraknya sel-sel polimorfonuklear (PMN) menuju lokasi masuknya antigen serta meningkatkan permeabilitas dinding vaskuler yang mengakibatkan eksudasi protein plasma dan cairan. Gejala inilah yang disebut dengan respons inflamasi akut.

2.4 Mekanisme Imunitas Non Spesifik

Dalam mekanisme imunitas non spesifik memiliki sifat selalu siap dan memiliki respon langsung serta cepat terhadap adanya patogen pada individu yang sehat. Sistem imun ini bertindak sebagai lini pertama dalam menghadapi infeksi dan tidak perlu menerima paparan sebelumnya, bersifat tidak spesifik karena tidak ditunjukkan terhadap patogen atau mikroba tertentu, telah ada dan berfungsi sejak lahir. Mekanismenya tidak menunjukkan spesifitas dan mampu melindungi tubuh terhadap patogen yang potensial. Manifestasi respon imun alamiah dapat berupa kulit, epitel mukosa, selaput lendir, gerakan silia saluran nafas, batuk dan bersin, lisozim, IgA, pH asam lambung.

Pertahanan humoral non spesifik berupa komplemen, interferon, protein fase akut dan kolektin. Komplemen terdiri atas sejumlah besar protein yang bila diaktifkan akan memberikan proteksi terhadap infeksi dan berperan dalam respon inflamasi. Komplemen juga berperan sebagai opsonin yang meningkatkan fagositosis yang dapat menimbulkan lisis bakteri dan parasit. Tidak hanya komplemen, kolektin merupakan protein yang berfungsi sebagai opsonin yang dapat mengikat hidrat arang pada permukaan kuman.¹ Interferon adalah sitokin berupa glikoprotein yang diproduksi oleh makrofag yang diaktifkan, sel NK dan berbagai sel tubuh yang mengandung nukleus dan dilepas sebagai respons terhadap infeksi virus.¹ Peningkatan kadar C reactive protein dalam darah dan Mannan Binding Lectin yang berperan untuk mengaktifkan komplemen terjadi saat mengalami infeksi akut. Sel Natural Killer merupakan sel limfosit yang berfungsi dalam imunitas nonspesifik terhadap virus dan sel tumor. Sel mast berperan dalam reaksi alergi dan imunitas terhadap parasit dalam usus serta invasi bakteri.

2.5 Pengenalan Sistim Imun Non Spesifik Terhadap *Candida Albicans*

Imunitas innate atau bawaan merupakan lini pertama dari pertahanan non spesifik terhadap pathogen yaitu *C. albicans*. Respon non spesifik ini akan diaktifkan sesegera mungkin saat pengenalan mikroba dan merupakan peran inti dalam mengontrol ‘fungal burden’, sehingga dapat mencegah penyakit. Pengenalan imunitas innate terhadap *Candida* terjadi melalui pengenalan bentuk-bentuk molekuler pathogen atau Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs) yang akan dikenali oleh reseptor dari inang yang disebut Pattern Recognition Receptors (PRRs) (Naglik, 2014). Seperti telah disebutkan bahwa pada tahap penempelan dengan sel epitel inang, pertahanan akan dibentuk melalui regulasi sitokin (Tania, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- Tania, P. O. Ari. 2020. Mekanisme Escape dan Respon Imun innate terhadap *Candida albicans*. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 9(1), hal. 60. doi: 10.30742/jikw.v9i1.747.
- Munasir, Z. 2016. Respons imun terhadap infeksi bakteri. *Sari Pediatri*, 2(4), 193-7.
- Suardana, I. B. K. 2017. Diktat imunologi dasar sistem imun,” *Http://Simdos.Unud.Ac.Id*, hal. 1–36. Tersedia pada: https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_1_dir/284a0e69155751dc6c459b07f14bc03c.pdf.

BAB III

SISTEM IMUN SPESIFIK

Oleh Eko Sudarmo Dahad Prihanto

3.1 Pengertian

Mekanisme pertahanan tubuh dalam menghadapi mikroorganisma terdiri dari reaksi awal yaitu melalui *innate immunity* yang merupakan sistem imun non spesifik dan reaksi selanjutnya melalui *adaptive immunity* yang merupakan sistem imun spesifik yang memerlukan waktu lebih lama. Imunitas non spesifik terdiri dari barier baik secara fisik maupun kimia, sel fagosit dan sistem komplemen. Sistem imun spesifik mengenali dan bereaksi terhadap lebih banyak mikroba dan non mikroba secara spesifik dan dapat mempunyai memori yang akan mengenal antigen bila terpajan kembali. (Burmester and Pezzutto, 2002) (Abbas, Litchman and Pillai, 2015) Sistem imun spesifik adalah sistem imun yang melibatkan faktor humoral yang lebih dominan dari faktor selular. Sistem imun sistemik adalah sistem imun yang didapat (adaptif) yang khusus ditujukan pada antigen tertentu. (Matondang, 2008) (Abbas, Litchman and Pillai, 2015)

3.2 Mekanisme Sistem Imun Spesifik

Sistem imun spesifik akan bekerja bila sistem imun non spesifik tidak berhasil mengatasi invasi mikroorganisme ke dalam tubuh manusia. Komponen utama sistem imun spesifik adalah sel limfosit, baik dengan bantuan atau tidak komponen lain yaitu sel makrofag atau komplemen. Imunitas ditujukan

pada antigen tertentu, karena adanya memori imunologis yang akan cepat bereaksi apabila host terpajang dengan antigen yang sama. Pada keadaan diatas akan terbentuk antibodi dan limfosit efektor yang spesifik terhadap antigen tertentu . Yang berperan adalah sel yang mempresentasikan antigen (APC = *Antigen Presenting Cell*) , sel B dan sel T. Sel limfosit T berperan pada sistem imun selular dan sel limfosit B akan berperan dalam sistem imun humoral (Matondang, 2008)

3.3 Karakteristik Sistem Imun Spesifik

Pada sistem imun spesifik bekerjanya secara spesifik yaitu terhadap mikroba dan non mikroba dan bekerja dalam jumlah yang sangat besar. Terdapat kemampuan melakukan memori sehingga akan lebih mudah bila terpajan mikroba atau antigen yang sudah dikenali. Komponen selular nya adalah limfosit di epitel dan sekresi antibodi pada permukaan epitel. (Abbas, Litchman and Pillai, 2015)

3.4 Imunitas Humoral

Imunitas humoral adalah sistem imun yang komponen utamanya adalah sel B. Pada kejadian infeksi maka mikroorganisme akan terdapat banyak di jaringan ekstra selular, disamping itu terdapat juga penyebaran dari jaringan intraselular ke dalam ekstra selular. Daerah ekstra selular sistem pertahanannya dilakukan oleh sel limfosit B dan disebut sebagai imunitas humoral. Sel limfosit B akan akan membentuk antibodi dan akan menghancurkan mikroorganisme serta menyegah penyebaran lebih luas. (Janeway, Travers and Walport, 2001)

Proses diawali dengan aktivasi sel limfosit B oleh antigen dan sel T helper yang akan mengakibatkan sel plsama melakukan sekresi sel antibodi atau immunoglobulin . Selanjutnya akan terjadi tiga proses yaitu netralisasi,

opsonisasi dan aktivasi komplemen. Neutralisasi adalah aktifitas antibodi mencegah penempelan bakteri, opsonisasi adalah proses antibodi mempromosi fagositosis dan aktivasi komplemen yaitu memperkuat opsonisasi dan melakukan proses lisis pada bakteri. (Janeway, Travers and Walport, 2001).

Immunoglobulin terdiri dari lima macam yaitu: IgM, IgG, IgA, IgD dan IgE. Pada bagian awal akan terbentuk IgM, diikuti dengan terbentuknya IgG, IgA dan IgD serta disertai terbentuknya IgE pada membrane (Matondang, 2008). Jadi pada imunitas humoral sel B akan mengeliminasi mikroba yang berada ekstra selular dengan sekresi antibodi yang dilakukan sel limfosit B dengan perantaraan serum, hasilnya adalah infeksi akan teratasi dengan mikroba tereliminasi. (Abbas, Litchman and Pillai, 2015)

3.5 Imunitas Selular

Imunitas selular seringkali disebut Cell-mediated immunity yang diperantarai oleh sel Limfosit T atau sel T. Mikroba yang berada dalam sel (intra selular) seperti virus atau bakteri dapat bertahan dari proses fagositosis dan berproliferasi dalam sel fagosit atau sel inang lainnya, kemudian akan menyebar dan tidak terjangkau oleh sirkulasi antibodi. Imunitas selular yang akan melakukan penghancuran sel yang terinfeksi serta melakukan eliminasi reservoir infeksi. (Abbas, Litchman and Pillai, 2015)

Komponen utama dari imunitas selular adalah sel limfosit T, yang diproduksi di sumsum tulang kemudian dikirim ke kelenjar thymus untuk perkembangan dan pematangannya. Kelenjar thymus merupakan jaringan yang penting pada produksi sel limfosit T, yang terdiri dari dua lobus, lokasinya adalah sebelah atas mediastinum, belakang dari tulang dada, di

depan vena cava serta bagian atas dari jantung. (Gargany, 2012).

Sel limfosit T akan mengekspresikan reseptor antigen yang identik dinamakan *T cell receptors* (TCR) yang akan bersirkulasi dan berfungsi apabila berinteraksi dengan antigen. Ada bermacam-macam subpopulasi sel T yang analog dengan klas imunoglobulin pada sel limfosit B, subpopulasi ini mempunyai spesifitas yang identik tetapi fungsinya kan berbeda-beda. Subpopulasi itu adalah: 1. Sel T *Helper* (TH) yang bekerja sama dengan sel limfosit B untuk memproduksi antibodi, 2. Sel T *Delayed-Type Hypersensitivity* (TDTH) yang mempunyai efek *inflammatory*, 3. Sel T *Cytotoxic* (Tc) mempunyai efek sitotoksik yang apabila kontak dengan sel target akan menyebabkan kematian, 4. Sel T (Tn2) yang fungsinya berbeda tergantung sitokin yang dilepaskan. Sel T dan sel lainnya saling berkomunikasi dan berkolaborasi dengan sel lain seperti sel makropag. (Herawaty, no date) Sel T helper akan mengaktifkan makropage untuk membunuh mikroba dengan cara fagositosis, sementara sel T sitotoksik akan membunuh sel yang terinfeksi mikroba dan melakukan eliminasi reservoir mikroba penyebab infeksi.

3.6 Kesimpulan

Mekanisme imunitas tubuh terdiri dari sistem imun non spesifik (innate immunity) dan sistem imun spesifik (adaptive immunity). Sistem imun spesifik terdiri dari imunitas humoral dengan komponen utama sel limfosit B dengan hasil akhir terbentuknya antibodi dan imunitas selular dengan komponen utama sel limfosit T (sel T helper dan sel T sitotoksik) yang akan melakukan aktifitas fagositosis dan membunuh sel yang terinfeksi mikroba.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Litchman, A. H. and Pillai, S. 2015. Properties and Overview of Immune Responses. in *Cellular and Molecular Immunology*. eighth edi. Philadelphia: Elsevier Saunders, pp. 1–11.
- Burmester, È. and Pezzutto, A. 2002. *Color Atlas of Immunology*. germany: Georg Thieme Verlag.
- Gargany, Y. 2012. The adaptive Immune System. in Horton-Szar, D. (ed.) *Haematology and Immunology*. 4th Editio. Manchester: Mosby Elsevier, pp. 91–107.
- Herawaty, H. (no date) *Imunitas Humoral dan Seluler*. Available at:
https://www.academia.edu/34845294/IMUNITAS_HUMORAL_DAN_SELULER (Accessed: 28 December 2022).
- Janeway, C. J., Travers, P. and Walport, M. 2001. The Humoral Immune Response. in *The Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th Editio. Garland Science. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10752/>.
- Matondang, C. S. 2008. *Buku Ajar Alergi Immunologi Anak*. II. Edited by A. Arwin AP, Z. Munazir, and N. Kurniati. Jakarta: Balai Penerbit IDAI.

BAB IV

KONSEP DASAR KOMPLEMEN

Oleh Rondius Solfaine

4.1 Pendahuluan

Komplemen pertama kali ditemukan pada akhir abad 19, saat ilmuwan Jerman, Buchner dan koleganya (1891) melaporkan adanya protein dalam darah yang dapat membunuh kuman, yang dinamakan; *alexin* (bahasa Yunani, mencegah atau menghindari). Komplemen diawal penemuannya dikenali sebagai komponen plasma normal yang labil terhadap panas dan dapat menambah opsonisasi bakteri oleh antibodi dan memudahkan antibodi membunuh beberapa bakteri. Komplemen awalnya dianggap sebagai efektor dari respon imun dari antibodi, tetapi diketahui molekul ini (komplemen) aktif sejak permulaan infeksi secara independen tanpa adanya respon antibodi. Sehingga akhirnya dilaporkan komplemen merupakan salah satu komponen dari sistem kekebalan tubuh bawaan, yang memainkan peran penting dalam sistem imunitas tubuh (Nesargikar, Spiller and Chavez, 2012).

Sistem komplemen adalah salah satu mekanisme utama dalam pengenalan patogen agar menjadi pertahanan sel hospes efektif terhadap infeksi awal. Komplemen adalah sistem protein plasma yang dapat diaktifkan oleh induksi patogen atau oleh kompleks antibodi antigen, yang menyebabkan reaksi kaskade pada dinding sel mikroorganisme dan menghasilkan komponen aktif dengan berbagai fungsi efektor sistem kekebalan tubuh.

Ada tiga jalur aktivasi komplemen pada dinding sel mikroorganisme. Jalur-jalur ini bergantung pada molekul-molekul yang berbeda untuk inisiasinya, tetapi jalur-jalur ini menyatu untuk menghasilkan rangkaian molekul efektor yang sama.

Ada tiga cara sistem komplemen melindungi terhadap infeksi yaitu pertama, sejumlah besar protein komplemen teraktivasi yang berikatan secara kovalen dengan patogen, mengopsonisasi patogen untuk ditelan oleh sel makrofag melalui ikatan reseptor spesifik. Kedua, fragmen protein komplemen bertindak sebagai kemoatraktan untuk merangsang aktivasi sel-sel radang ke tempat aktivasi komplemen. Ketiga, fraksi dalam komplemen akan merusak antigen dengan membuat pori-pori pada membran bakteri tertentu (Ferreira, 2015)

4.2 Reseptor Aktivasi Komplemen

Peran komplemen yang paling penting adalah memudahkan penelanan dan merusak patogen melalui sel-sel radang makrofag dan leukosit. Proses tersebut melalui penempelan komponen komplemen yang terikat oleh reseptor komplemen (CR). Reseptor komplemen ini mengikat patogen yang sudah diopsonisasi oleh komponen komplemen. Peran opsonisasi patogen dilakukan oleh protein C3b dan turunan proteolitiknya. Protein C4b juga bertindak sebagai opsonin tetapi memiliki peran yang lebih kecil, karena konsentrasi protein C3b lebih tinggi dari protein C4b yang dihasilkan.

Terdapat 5 jenis tipe reseptor komplemen dengan fungsi dan distribusinya, yaitu reseptor CR1 (CD35), yang spesifik pada sel makrofag dan sel-sel polimorfonuklear. Pada proses pengikatan protein C3b pada reseptor CR1 tidak langsung merangsang aktivitas fagosit, tetapi butuh mediator imun lain yang dapat mengaktifkan sel makrofag. Protein komplemen C5a

mampu mengaktifkan sel makrofag melalui reseptor CR1 pada membran. Reseptor CR1 ini berpasangan dengan protein guanin-nukleotida intraseluler (protein G). Selain itu mediator lain adalah protein matriks ekstraseluler, seperti fibronektin, yang berperan aktivasi fagosit pada jaringan ikat. Protein C3a memiliki aktivitas inflamasi yang mirip dengan protein C5a, merupakan kemoatraktan, berikatan dengan reseptor spesifik, reseptor C3a, yang strukturnya homolog dengan reseptor C5a.

Pada jenis reseptor komplemen lainnya yaitu reseptor CR2 (dikenal sebagai CD21), reseptor CR3 (CD11b:CD18), dan reseptor CR4 (CD11c:CD18), merupakan reseptor yang mengikat protein C3b pada dinding sel mikroorganisme. Salah satu turunan protein C3b yang tidak aktif, yaitu iC3b berperan sebagai opsonin melalui reseptor CR2 atau CR3.

Diketahui pengikatan protein iC3b pada reseptor CR1 tidak merangsang fagositosis, sementara ikatan protein iC3b pada reseptor CR3 dapat merangsang proses fagositosis. Sementara pemecahan protein C3b, menjadi C3dg melalui reseptor CR2 pada sel limfosit B berupa kompleks koreseptor melalui reseptor imunoglobulin spesifik antigen tertentu dalam respons imun humoral bawaan dan imunitas humoral adaptif yang sinergis dengan respons seluler bawaan oleh sel makrofag dan sel dendritik pada aktivasi sel limfosit T.

Diketahui dari penelitian sebelumnya peran penting opsonisasi oleh komplemen C3b dan fragmen inaktifnya terhadap patogen ekstraseluler menunjukkan efek infeksi yang berat pada pasien yang mengalami defisiensi komplemen (Elvington, Liszewski and Atkinson, 2017).

4.3 Prinsip Aktivasi Komplemen

Pada fase awal infeksi, kaskade komplemen dapat diaktifkan pada dinding sel mikroorganisme melalui salah satu atau lebih dari tiga jalur komplemen. Pada jalur klasik dapat

dimulai dengan pengikatan C1q, yaitu protein pertama dalam kaskade komplemen, langsung di dinding sel mikroorganisme. Protein ini juga dapat diaktifkan selama respons imun adaptif dengan pengikatan C1q pada kompleks antibodi-antigen, sehingga protein ini merupakan penghubung utama dalam mekanisme aktivasi efektor imunitas bawaan dan imunitas adaptif.

Pada aktivasi jalur lektin yang mengikat mannan (jalur MB-lektin) dimulai dengan pengikatan lektin-mannan, yaitu berupa protein serum, pada molekul karbohidrat yang mengandung mannan pada bakteri atau virus tertentu. Sementara aktivasi komplemen via jalur ketiga melalui komponen komplemen yang teraktivasi secara spontan dengan cara berikatan dengan dinding sel mikroorganisme.

Setiap jalur komplemen tersebut mengikuti urutan reaksi untuk menghasilkan enzim protease yang disebut *C3 convertase*. Reaksi-reaksi tersebut dikenal sebagai aktivasi komplemen tahap awal, dan selanjutnya terdiri atas kaskade enzim zimogen komplemen yang tidak aktif secara berurutan akan dikonversi menghasilkan fragmen yang lebih besar yaitu protease serin yang teraktivasi. (Elvington, Liszewski and Atkinson, 2017)

Enzim protease aktif akan melekat pada dinding sel mikroorganisme, agar zimogen komplemen berikutnya dalam jalur tersebut dapat dirubah dan diaktifkan pada dinding sel mikroorganisme. Sementara fragmen peptida sebagian kecil akan dilepaskan pada lokasi reaksi yang bertindak sebagai mediator terlarut. Pembentukan aktivitas *C3 convertase* sangat penting dalam aktivasi komplemen, untuk produksi molekul efektor utama, dan akhir aktivasi komplemen. Dalam jalur klasik dan MB-lektin, konvertase C3 terbentuk dari kompleks C4b yang terikat membran dengan C2b. Pada jalur alternatif, protein C3 konvertase terbentuk dari kompleks C3b terikat-

membran yang bereaksi dengan Bb. Jalur alternatif komplemen dapat berfungsi sebagai penguat untuk ketiga jalur tersebut dengan cara pengikatan protein C3b.

Komplemen protein C3 pada awal aktivasi terikat secara kovalen di permukaan sel-sel patogen dan akan membelah menghasilkan protein C3b dan C3a, sebagai mediator peptida peradangan. Molekul C3b bertindak sebagai opsonin; yaitu mampu mengikat secara kovalen dengan patogen untuk dihancurkan oleh fagosit dengan reseptor untuk C3b. Protein C3b juga mengikat C3 *convertase* untuk membentuk C5 *convertase* untuk menghasilkan mediator peptida dalam proses peradangan. Protein C5a dan C5b merupakan komponen terakhir dalam aktivasi komplemen.

Dalam nomenklatur system komplemen jalur klasik, semua komponen jalur komplemen ditandai dengan huruf C diikuti dengan angka, yaitu C₁, C₄, C₂, C₃, C₅, C₆, C₇, C₈, dan C₉. Produk proses pembelahan ditandai simbol huruf (kecil) yang ditambahkan, fragmen yang lebih besar diberi tanda b dan yang lebih kecil a; misalnya, C₄ dipecah menjadi C_{4b}, fragmen C₄ yang mengikat secara kovalen pada dinding sel mikroorganisme, dan C_{4a}, fragmen kecil dengan sifat proinflamasi.

Pada jalur alternatif, nomenklatur ditandai dengan huruf kapital, misalnya faktor B dan faktor D, sementara produk pembelahannya ditandai dengan penambahan huruf kecil a dan b: contohnya, fragmen besar B disebut Bb dan Ba. Nomenklatur jalur lektin pengikat mannan, enzim pertama yang diaktifkan dikenal sebagai protease serin-lektin yaitu pengikat mannan, MASP-1 dan MASP-2. Komponen pelengkap yang diaktifkan ditandai dengan garis horizontal. Semua fragmen besar komplemen diberi huruf b dan fragmen aktif besar C₂ akan disebut C_{2b}.

4.4 Jalur Aktivasi Komplemen

Aktivitas komponen komplemen dimodulasi oleh sistem regulator protein yang mencegah kerusakan jaringan akibat pengikatan komponen komplemen teraktivasi pada sel inang atau aktivasi spontan komponen komplemen dalam plasma. Aktivasi komplemen yang berasal dari protein-protein plasma darah dengan cara mengopsonisasi patogen dan menginduksi serangkaian respons inflamasi yang melindungi dari infeksi mikroorganisme.

Sejumlah protein pelengkap adalah enzim protease yang diaktifkan oleh enzim proteolitik. Enzim ini disebut zymogen dan yang ditemukan di saluran pencernaan. Seperti contohnya, enzim-enzim pencernaan pepsin, disimpan di dalam sel dan disekresikan sebagai prekursor pepsinogen, yang hanya dirubah menjadi pepsin oleh asam lambung.

Dalam sistem komplemen, prekursor zymogen disekresikan ke semua cairan tubuh dan jaringan. Sementara pada jaringan infeksi, protein ini diaktifkan secara lokal dan memicu serangkaian proses peradangan yang kuat. Sistem komplemen diaktifkan melalui kaskade enzim tersebut. Enzim komplemen aktif yang dihasilkan prekursor zymogen dengan substratnya, menjadi bentuk enzimatik aktifnya di jalur komplemen. Dengan cara ini, aktivasi sejumlah kecil protein komplemen pada awal jalur sangat tergantung oleh reaksi enzimatik berantai untuk menghasilkan respons komplemen secara cepat. Sementara itu ada banyak mekanisme untuk mencegah aktivasi komplemen yang tidak terkontrol. Sistem pembekuan darah adalah contoh lain dari kaskade enzim yang dipicu agar dapat terkontrol dengan baik, cedera pada dinding pembuluh darah dapat menyebabkan terbentuknya trombus yang besar dalam aliran darah (Kuwabara *et al.*, 2018).

Diketahui dalam aktivasi komplemen melalui 3 jalur utama yaitu 1) jalur klasik, dengan induksi langsung patogen dan induksi pengikatan antibodi ke dinding sel mikroorganisme; 2) jalur *Manosa Binding*-lectin (MBL); dan 3) aktivasi jalur alternatif, yang berperan memperkuat aktivasi 2 jalur lainnya.

Ketiga jalur komplemen aktif melalui antibodi dan termasuk dari kekebalan bawaan. Pada setiap jalur aktivasinya komplemen terdiri dari urutan reaksi pembelahan, yaitu produk pembelahan yang lebih besar berikatan secara kovalen dengan dinding sel mikroorganisme dan akan merangsang aktivasi komponen berikutnya.

Jalur klasik berperan dalam imunitas bawaan dan adaptif, yaitu protein C1q, menyambungkan respon imun humoral adaptif dengan sistem komplemen dengan cara mengikat kompleks antibodi antigen. Namun, C1q juga dapat mengikat langsung pada dinding sel mikroorganisme tertentu dan memicu aktivasi komplemen secara independen. Protein C1q merupakan pemecahan dari protein C1, yaitu satu molekul C1q yang terikat pada zymogen C1r dan C1s. Protein C1q bersifat mengikat gula dengan bantuan kalsium, lektin, protein kolektin yang mengandung kolagen dan lektin sehingga disebut kolektin. Pengikatan lebih dari satu gugus C1q pada dinding sel patogen dan membentuk konformasi kompleks (C1r:C1s), yang mengaktivasi autokatalitik protein C1r; dan menghasilkan enzim protease serin yang aktif. Setelah diaktifkan, enzim C1 memkatalis C4 dan C2 untuk menghasilkan dua fragmen besar, protein C4b dan C2b, yang akan membentuk konvertase C3 dari jalur klasik.

Protein C1s membelah menjadi protein C4 untuk menghasilkan C4b, dengan ikatan kovalen dengan dinding sel mikroorganisme. Protein C4b yang terikat secara kovalen akan mengikat satu molekul C2 selanjutnya C1s menkonversi C2

untuk menghasilkan fragmen C2b, yang merupakan protease serin. Aktivitas penting dalam jalur ini adalah molekul C3 akan menghasilkan molekul C3b untuk melapisi dinding sel mikroorganisme. Pada saat yang sama, produk pembelahan lainnya, protein C3a, menginisiasi respons inflamasi pada jaringan lokal.

Pada jalur klasik enzim C3 *convertase*, yang merubah komplemen C3 untuk menghasilkan komplemen aktif C3b. Selanjutnya pengikatan molekul C3b pada patogen akan mengaktivasi system komplemen. Komponen C3b dikenali oleh reseptor komplemen spesifik pada sel fagositik, sehingga terjadi fagositosis kuman melalui opsonisasi protein C3b dan fragmennya. Proses pembelahan C3, C4, dan C5, akan mengikat reseptor protein trimerik G spesifik pada fagositosis patogen. Molekul C3b yang mengikat C3 *convertase* akan mengikat C5 agar responsif terhadap pembelahan C2b, dan C5b, untuk merusak membran, yang dapat menyebabkan lisis patogen tertentu.

Pada jalur MB-lektin diketahui protein yang digunakan homolog dengan protein C1q untuk aktivasi kaskade komplemennya. Protein ini, disebut *mannan-binding lectin* (MBL), adalah protein kolektin, hamper sama dengan protein C1q sehingga lektin pengikat mannan mampu memulai aktivasi komplemen dengan mengikat dinding sel mikroorganisme. *Mannan-binding lectin* berikatan dengan residu manosa, dan gula-gula lainnya, pada proses pengikatan dengan patogen. Protein ini diproduksi di organ hati dan konsentrasinya meningkat selama proses radang dan respon imun bawaan (Uehara *et al.*, 2011).

Protein Lektin-mannan, mirip dengan C1q, adalah molekul bergugus 6 membentuk kompleks dengan 2 zymogen protease (kompleks MBL) yaitu protein MASP-1 dan MASP-2 yang homolog dengan protein C1r dan C1s. Pada saat kompleks

MBL berikatan dengan dinding sel mikroorganisme, protein MASP-1 dan MASP-2 membentuk konvertase C3 dari C2b yang terikat ke C4b.

Pada jalur ini aktivasi C3 juga terjadi pada dinding sel mikroorganisme, bukan pada plasma atau pada permukaan sel hospes yaitu secara khusus melalui ikatan kovalen C4b pada dinding sel mikroorganisme. Dalam system imunitas bawaan, pembelahan protein C4 dikatalisis kompleks C1 atau MBL yang terikat pada dinding sel mikroorganisme, dan C4b dapat mengikat protein atau karbohidrat yang berdekatan pada dinding sel mikroorganisme. Protein C4b dengan cepat membentuk ikatan ini agar ikatan tioester tidak terputus melalui reaksi hidrolisis dengan air yang dapat menonaktifkan protein C4b.

Jalur MB-lektin menginisiasi aktivasi komplemen dengan cara yang sama seperti pada jalur klasik. Pada studi sebelumnya diketahui pasien yang konsentrasi protein *mannan-binding lectin* rendah akan mengalami peningkatan infeksi atau rentan terhadap infeksi, hal ini menunjukkan pentingnya jalur MB-lectin komplemen untuk sistem imunitas tubuh (Khatami, 2012).

DAFTAR PUSTAKA

- Elvington, M., Liszewski, M. K. and Atkinson, J. P. 2017. HHS Public Access. 274(1), pp. 9–15.
doi: 10.1111/imr.12474.Evolution.
- Ferreira, V. P. 2015. Complement system part i – molecular mechanisms of activation and regulation. 6(June), pp. 1–30. doi: 10.3389/fimmu.2015.00262.
- Khatami, M. 2012. *Inflammation, Chronic Diseases And Cancer – Cell And Molecular Biology, Immunology*.
- Kuwabara, W. M. T. *et al.* 2018. Obesity and Type 2 Diabetes mellitus induce lipopolysaccharide tolerance in rat neutrophils. *Scientific Reports*, 8(1), pp. 1–13. doi: 10.1038/s41598-018-35809-2.
- Nesargikar P.N., Spiller B. and Chavez, R. 2012. The Complement System: History , Pathways , Cascade And Inhibitors.2, Pp. 103–111. Doi: 10.1556/Eujmi.2.2012.2.2.
- Uehara, T. 2011. Comparative nephrotoxicity of cisplatin and nedaplatin: Mechanisms and histopathological characteristics. *Journal of Toxicologic Pathology*, 24(2), pp. 87–94. doi: 10.1293/tox.24.87.

BAB V

SITOKININ DALAM SISTEM IMUN

Oleh Sapti Puspitarini

5.1 Pernah mendengar badai sitokin ?

Istilah badai sitokin ini digunakan sebagai gambaran adanya sitokin yang terlalu banyak di dalam tubuh. Hal ini menjadi masalah karena pada dasarnya sitokin hanya akan diproduksi secara cepat dan tepat untuk merespon kondisi tubuh. Badai sitokin atau sering disebut juga dengan *hypercytokinemia* merupakan suatu kondisi dimana tubuh melepaskan terlalu banyak sitokin ke dalam darah dalam waktu yang terlalu singkat. Sehingga, ketika terjadinya peristiwa produksi sitokin yang berlebih ini juga merupakan gambaran bahwa sistem imun tidak dapat mengendalikan diri dalam merespon kejadian yang tidak normal dalam tubuh. Kondisi yang terjadi ketika terjadi badai sitokin adalah tubuh memproduksi berbagai sitokin inflamasi dengan kecepatan yang jauh lebih tinggi dari biasanya. Kelebihan produksi sitokin memberikan reaksi umpan balik pada sel-sel sistem imun lainnya untuk aktif dan bereaksi pada lokasi cedera. Jika badai sitokin ini tidak segera ditangani, maka dapat menyebabkan kerusakan organ hingga kematian. Berdasarkan gambaran ini, dapat diketahui bahwa ternyata keseimbangan sitokin dalam tubuh sangatlah penting. Pada sub bab ini kita akan mempelajari lebih jauh mengenai apa itu sitokin.

5.2 Sitokin

Sitokin merupakan sebuah protein berukuran kecil (berkisar 5–25 kDa) yang disekresikan oleh sebuah sel. Pada dasarnya sitokin berfungsi untuk berinteraksi, berkomunikasi, dan memberikan sinyal antar sel. Sitokin dapat diproduksi oleh berbagai macam sel, termasuk sel-sel imun seperti makrofag, limfosit B, limfosit T, dan sel mast. Di dalam sel, sitokin disintesis oleh badan golgi. Proses sekresi sitokin dapat melalui bermacam-macam proses tergantung faktor rangsangan, misalnya melalui retikulum endoplasma sitokin dibebaskan sebagai mediator terlarut pada lingkungan sel. Sitokin dapat tetap terikat pada membran, dapat juga diproses menjadi bentuk sitosol agar dapat beredar secara intraseluler, atau kembali ke nukleus agar dapat bertindak sebagai regulator transkripsi.

Sitokin akan disekresikan ketika ada rangsangan, seperti kontak antar sel, kompleks kerja sistem imun, oksigen reaktif, stres, radiasi, dan sitokin sendiri dalam loop autokrin. Beragam rangsangan akan memberikan sinyal kepada sel untuk merespon pembentukan sitokin baru, atau dari aktivasi sitokin yang dibentuk sebelumnya. Selanjutnya sel akan mensintesis sitokin kemudian mensekresikannya dalam sitosol, pada membran sel, atau dalam bentuk terlarut dalam lingkungan ekstraseluler, tergantung reseptor penerima sitokin. Seperti yang telah dijelaskan sistem kerja sitokin di awal, beberapa sinyal sitokin dapat bekerja ke seluruh tubuh. Sitokin mengikat reseptor pada sel target dan mengaktifkan sinyal antar sel. Yang paling umum dari jalur ini adalah sinyal transduksi protein kinase. Setelah itu sitokin berikatan dengan reseptor yang berada di membran sel, sehingga akan mengaktifkan protein melalui proses fosforilasi.

Perlu diketahui bahwa sitokin baru akan diproduksi jika ada sinyal dari sel produsen (tempat sitokin diproduksi). Aktivasi sitokin dapat terjadi karena berbagai faktor, misalnya infeksi. Sitokin akan cepat diproduksi untuk merespon adanya gangguan dalam tubuh. Sebenarnya sitokin tidak akan banyak dan bertahan dalam jangka waktu yang lama. Sitokin merupakan suatu protein yang tidak dapat menembus membran sel, sehingga sitokin hanya akan berikatan pada reseptor sel yang sesuai dan yang berada pada permukaan sel target. Ketika sitokin diproduksi dalam jumlah yang cukup untuk proses aktivasi respon imun, maka tubuh akan melakukan mekanisme pengaturan Kembali produksi sitokin (*feedback mechanism*) agar produksi sitokin akan mulai dihambat. Jika hal ini tidak dilakukan, maka sitokin akan terus menerus diproduksi dan justru berbahaya bagi tubuh karena dapat mengganggu proses keseimbangan dalam tubuh.

Proses kerja sitokin bisa dikelompokkan berdasarkan kepada siapa sitokin akan diperuntukkan dan dipergunakan. Berdasarkan kategori ini, kerja sitokin dibagi menjadi tiga, yakni autokrin, parakrin, dan endokrin. Jika sel tersebut mensekresikan sitokin untuk dirinya sendiri, maka sistem kerja ini disebut kerja autokrin. Jika sel mensekresikan sitokin untuk sel terdekat, maka sistem kerjanya disebut kerja parakrin. Jika sel mensekresikan sitokin untuk sel yang jauh, maka disebut kerja endokrin.

Selain kategori diatas, sitokin juga memiliki sifat-sifat yang berbeda berdasarkan cara mereka mengatur aktivitas seluler dan cara mereka berinteraksi. Sifat pleiotropisme sitokin mengacu pada kemampuan satu sitokin yang dapat bekerja pada jenis banyak sel yang berbeda. Bentuk aksi ini akan dibarengi dengan aksi endokrin yang lebih sedikit memungkinkan sitokin untuk memediasi beragam efek biologis. Sifat redundansi pada sitokin mengacu pada sifat

beberapa sitokin yang memiliki efek fungsional yang sama. Sifat sitokin ini membuat sulit untuk menjelaskan aktivitas tertentu pada satu sitokin. Sitokin juga bersifat sinergisme, yakni sifat kerja sama antara satu sitokin dengan sitokin yang lain untuk menunjukkan fenomena ketika efek gabungan pada aktivitas seluler lebih besar daripada efek aditif dari masing-masing sitokin. Berlawanan dengan sifat sinergisme, sifat sitokin yang terakhir adalah antagonisme yang menunjukkan sifat sitokin yang berefek menghambat atau mengimbangi efek sitokin lain.

5.3 Macam-macam sitokin

Selain proses sekresi, sitokin juga memiliki nama lain berdasarkan jenis sel yang memproduksi atau aktivitas kerjanya. Limfokin adalah sebutan untuk sitokin yang dibuat oleh sel limfosit; monokin untuk sitokin yang dibuat oleh sel monosit; interleukin sebutan untuk sitokin yang dibuat sel leukosit; dan kemokin jenis sitokin yang memiliki aktivitas kemotaktik. Berikut beberapa kelompok sitokin berdasarkan aktivitas serta penamaan sitokin.

5.3.1 *Interleukin*

Interleukin adalah kelompok sitokin yang pertama kali terlihat diekspresikan oleh sel leukosit. Interleukin menggambarkan berbagai polipeptida yang bertindak khusus sebagai mediator antara leukosit. Namun, penemuan terbaru ternyata nama interleukin tidak hanya diproduksi oleh sel-sel leukosit, tetapi ditemukan bahwa interleukin diproduksi oleh berbagai macam sel tubuh, terutama sel-sel sistem imun. Hal ini juga mungkin berhubungan dengan fungsi umum interleukin, yakni sebagai regulator sel-sel system imun dalam proses diferensiasi, proliferasi, aktivasi, maturasi, migrasi dan adhesi sel. Sitokin interleukin juga terlibat penting dalam

proses inflamasi, baik sebagai anti inflamasi (seperti IL-4, IL-10, IL-11), serta pro inflamasi (seperti IL-6 dan IL-1). Dalam proses diferensiasi dan fungsinya, sitokin interleukin terbagi atas berbagai macam tipe. Hingga saat ini interleukin terbagi menjadi 40 sub tipe, berikut rangkuman fungsi dari 40 sub tipe interleukin.

Tabel 5.1. Macam dan tipe interleukin

Jenis Interleukin	Sel pensekresi	Fungsi
interleukin-1	Makrofag, limfosit bergranular besar, sel B, endotelium, dan fibroblast.	Berperan dalam proses aktivasi limfosit, stimulasi makrofag, peningkatan adhesi leukosit/endotel, serta stimulasi demam akibat reaksi hipotalamus. IL-1 Ini juga dapat mentrigger apoptosis pada banyak tipe sel.
interleukin-2	Sel limfosit T	Berperan dalam proses proliferasi dan diferensiasi sel T, proliferasi dan aktivasi sel NK, merangsang aktivasi limfosit sitotoksik dan makrofag, proliferasi sel B dan sintesis antibodi, peningkatan sintesis sitokin, mendorong terjadinya proses apoptosis yang dimediasi oleh Fas.
interleukin-3	Sel limfosit T dan stem cells/sel punca	Berfungsi sebagai faktor stimulasi pembentukan dan pertumbuhan sel-sel punca.

Jenis Interleukin	Sel pensekresi	Fungsi
interleukin-4	Sel limfosit T CD4+	Faktor pertumbuhan sel B, pembentukan IgG dan IgE, berperan dalam proses diferensiasi dan proliferasi sel Th2, serta menghambat aktivasi IFN-gamma yang dimediasi oleh makrofag
interleukin-5	Sel limfosit T CD4+	Faktor pertumbuhan sel B, pembentukan IgA, meningkatkan produksi sel-sel imun innate
interleukin-6	Sel Limfosit T dan B, fibroblast dan makrofag	Berperan dalam sentral pertahanan sistem imun dan system hematopoietic, serta memiliki kemampuan dalam menginduksi respons fase akut
interleukin-7	Sel stroma sumsum tulang	Berperan dalam proliferasi sel B dan sel T
interleukin-8	Monosit dan fibroblas	Berperan dalam aktivasi neutrofil di daerah inflamasi, termasuk proses kemotaksis, angiogenesis, serta pelepasan granula
interleukin-9	Sel Th9, Th2, Th17, sel mast, sel NKT, dan T regulator	Berperan dalam meningkatkan kelangsungan hidup sel T, aktivasi sel mast, dan berhubungan dengan eritropoietin
interleukin-10	Sel Th2	Berperan penting sebagai sitokin anti inflamasi, termasuk dalam kerjanya dalam

Jenis Interleukin	Sel pensekresi	Fungsi
		penghambatan IL-2 dan interferon gamma, menurunkan APC dan MHC kelas II pada sel dendritik, menurunkan regulasi respons sel Th17 patogen, serta menghambat produksi IL-12 oleh makrofag
interleukin-11	sel stroma sumsum tulang dan fibroblas	Berperan dalam pembentukan osteoklas, faktor penstimulasi koloni, peningkatan jumlah trombosit, dan penghambatan produksi sitokin pro-inflamasi
interleukin-12	Sel monosit	Berfungsi sebagai induktor sel Th1 dan penginduksi kuat produksi interferon gamma oleh limfosit T dan sel NK
interleukin-13	Sel CD4+T (Th2), sel NKT dan sel mast	Faktor pertumbuhan sel B serta pembentukan IgE
interleukin-14	Sel T	Stimulastor proliferasi sel B aktif dan penghambat sekresi imunoglobulin
interleukin-15	Monosit, epitel, dan otot	Stimulastor proliferasi sel B dan T, serta menyebabkan aktivasi sel NK memori dan proliferasi sel T CD8+
interleukin-16	Eosinophils dan CD8+T	menyebabkan kemoatraksi sel T CD4+
interleukin-17	Th-17	Berperan dalam pelepasan IL-6 dan sitokin pro-inflamasi lainnya, meningkatkan aktivitas

Jenis Interleukin	Sel pensekresi	Fungsi
		APC, serta merangsang sintesis kemokin oleh sel endotel
interleukin-18	Makrofag	Stimulastor produksi interferon gamma dan meningkatkan aktivitas sel NK
interleukin-19	Th-2	Berperan dalam mempromosikan respons imun yang dimediasi oleh limfosit.
interleukin-20	Sel imun dan sel epitel aktif	memainkan peran penting dalam komunikasi seluler antara sel epitel dan sistem imun dalam kondisi inflamasi
interleukin-21	sel NK dan limfosit T CD4+	Berperan dalam proliferasi dan diferensiasi limfosit B dan T, serta meningkatkan aktivitas sel NK
interleukin-22	Sel T	IL-22 menghambat produksi IL-4, serta melindungi permukaan mukosa dan perbaikan jaringan
interleukin-23	Makrofag dan sel dendritik	Berfungsi dalam pemeliharaan sel T penghasil IL-17
interleukin-24	Monosit, sel T dan B	Berperan dalam eliminasi sel spesifik kanker, penyembuhan luka, serta melindungi dari infeksi bakteri.
interleukin-25	Sel dendritik	Berfungsi untuk merangsang sintesis sitokin yang berhubungan dengan sel Th2, seperti IL-4 dan IL-13
interleukin-26	Sel Th17	Berfungsi untuk menginduksi ekspresi IL-10, merangsang

Jenis Interleukin	Sel pensekresi	Fungsi
		produksi IL-1-beta, IL-6, dan IL-8 dan menyebabkan pembentukan sel Th17
interleukin-27	Sel T	Berperan dalam aktivasi STAT-1 dan STAT-3 yang mengatur respons imun, merangsang produksi IL-10, serta meningkatkan sintesis interferon tipe-2 oleh sel killer
interleukin-28	Sel T reg	meningkatkan ekspresi TLR-2 dan TLR-3, menstimulasi APC ke limfosit CD8+T.
interleukin-29	sel yang terinfeksi virus, sel dendritik, dan sel T	meningkatkan respons perlindungan virus.
interleukin-30	Monosit	respons terhadap agonis TLR termasuk LPS bakteri
interleukin-31	sel Th2 dan sel dendritik	Berperan dalam menginduksi produksi kemokin dan sintesis IL-6, IL-16, dan IL-32.
interleukin-32	Monosit dan sel NK	Sitokin proinflamasi yang menginduksi sintesis berbagai sitokin termasuk IL-6, dan IL-1beta, serta menghambat produksi IL-15
interleukin-33	sel mast dan limfosit Th2	memediasi respons Th2 serta berpartisipasi dalam perlindungan terhadap parasit dan reaksi hipersensitivitas tipe-I

Jenis Interleukin	Sel pensekresi	Fungsi
interleukin-34	fagosit dan sel epitel	meningkatkan produksi IL-6 dan berpartisipasi dalam diferensiasi dan pengembangan APC
interleukin-35	Sel B	keterlibatan dalam diferensiasi limfosit, serta merespon efek immunosupresif
interleukin-36	Sel fagosit	merangsang hematopoiesis dan ekspresi molekul MHC kelas I dan II serta molekul adhesi intraseluler (ICAM) -1
interleukin-37	Sel fagosit	IL-37 memainkan peran penting dalam regulasi imunitas bawaan yang menyebabkan immunosupresi.
interleukin-38	Sel B dan sel yang lain	menghambat sintesis IL-17 dan IL-22
interleukin-39	Sel B	Bekerja pada proses diferensiasi dan ekspansi neutrofil
interleukin-40	sumsum tulang, hati janin, dan oleh sel B yang teraktivasi.	IL-40 memainkan peran penting dalam perkembangan respon imun humoral

5.3.2 *Interferon*

Interferon (IFN) merupakan kelompok lain dari jenis sitokin yang memiliki fungsi utama sebagai perusak perkembangan mikroorganisme asing di dalam tubuh. Seperti halnya interleukin, interferon juga berperan dalam respon system imun, termasuk mengantarkan instruksi dari sel ke sel,

memediasi percakapan berkelanjutan antara sel tentang pertumbuhan dan pertahanan. INF disekresikan oleh sel yang terinfeksi dan mengaktifkan respon imun bawaan untuk memproduksi sitokin, aktivasi sel NK, dan APC. Saat ini, telah ditemukan lebih dari 10 spesies IFN dan banyak subspecies. Meskipun setiap jenis IFN memiliki sifat tersendiri, tetapi semuanya tetap memiliki aktivitas antivirus.

Saat ini, Interferon dibagi menjadi tiga kelompok, yakni IFN tipe I, tipe II dan tipe III. IFN tipe I mencakup semua IFN α s, IFN β , IFN ϵ , IFN κ , IFN ω dan IFN ν . Pada tubuh manusia terdapat 12 IFN α dan satu IFN β . Semua IFN tipe I berikatan dengan interferon alpha/beta receptor (IFNAR) yang sama yang terdiri dari dua subunit utama: IFNAR1 dan IFNAR2c (subunit β L). IFN tipe III memiliki nama lain sebagai IFN λ 2, IFN λ 3 dan IFN λ 1, dan juga dikenal sebagai IL28A, IL28B dan IL29. Sama seperti IFN tipe I, IFN tipe III juga diinduksi oleh infeksi virus yang akan memberi sinyal melalui reseptor IFN- λ yang terdiri dari rantai IL-10R2 yang digunakan bersama dengan reseptor IL-10, dan rantai IFN λ yang unik. Interferon kelas II hanya ditempati oleh satu jenis, yakni IFN γ . Interferon gamma diproduksi oleh limfosit T ketika adanya rangsangan berupa antigen atau mitogen. IFN γ akan berikatan dengan reseptor interferon gamma receptor (IFNGR) yang terdiri dari dua subunit IFNGR1 (sebelumnya rantai α) dan IFNGR2 (sebelumnya rantai β atau faktor aksesori). IFN- γ dapat mempotensiasi pensinyalan pro-inflamasi dengan mengatur makrofag untuk tindakan antimikroba, karena menginduksi produksi oksida nitrat (NO) dan menghambat aktivasi peradangan NLRP3.

5.3.3 Chemokine

Kemokine merupakan protein kecil yang disekresikan oleh sel. Nama ini berasal dari nama Yunani yang artinya (pergerakan, Yunani -kinos) yang fungsinya untuk menginduksi kemotaksis pada sel terdekat. Kemokine disekresikan untuk memberi sinyal melalui reseptor kemokine yang dipasangkan dengan protein G pada sel target. Mereka terkenal karena kemampuannya untuk merangsang migrasi sel, terutama sel darah putih (leukosit). Kemokine memainkan peran sentral dalam pengembangan dan homeostasis sistem kekebalan tubuh, termasuk terlibat dalam semua respon imun, mengendalikan migrasi sel selama proses normal pemeliharaan atau perkembangan jaringan dan inflamasi. Kemokine dapat merangsang berbagai jenis reaksi baik migrasi terarah, seperti adhesi sel, dan tidak terarah lainnya, seperti haptotaksis, kemokinesis, dan haptokinesis. Kemokine sangat dipengaruhi oleh modifikasi pasca-translasi, dengan interaksi dengan matriks ekstraseluler (ECM), dan dengan mengikat reseptor kemokine heptahelis yang mengatur lokalisasi dan kelimpahan kemokine.

5.3.4 TGF- β

TGF- β (*Transforming growth factor beta*/TGF- β) adalah jenis sitokin yang mengontrol proliferasi, diferensiasi sel, dan fungsi lain di sebagian besar sel. TGF- β , adalah faktor yang disintesis di berbagai jaringan. TGF- β bekerja secara sinergis dengan TGF- α dalam menginduksi transformasi fenotipik dan juga dapat bertindak sebagai faktor pertumbuhan autokrin negatif. TGF- β memiliki peran potensial dalam perkembangan embrio, diferensiasi sel, sekresi hormon, dan fungsi kekebalan tubuh. TGF- β kebanyakan ditemukan sebagai bentuk homodimer dari produk gen terpisah TGF- β 1, TGF- β 2 atau TGF- β 3. Heterodimer

terdiri dari TGF-beta1 dan 2 (TGF-beta1.2) atau TGF-beta2 dan 3 (TGF-beta2.3). Protein TGF-beta disintesis sebagai protein prekursor. Keluarga TGF- β adalah bagian dari superfamili protein yang dikenal sebagai superfamili beta faktor pertumbuhan transformasi, yang meliputi inhibin, aktivin, hormon anti-müllerian, protein morfogenetik tulang, dekapentaplegik dan Vg-1.

5.3.5 TNF-a

Tumor necrosis factor (TNF) merupakan sitokin yang berperan dalam kelangsungan hidup sel, termasuk aktivasi, diferensiasi, hingga kematian sel. TNF merupakan salah satu contoh sitokin yang memiliki efek kerja pleiotropic pada beberapa jenis sel. TNF bekerja melalui trimerisasi yang dimediasi ligan yang menyebabkan perekrutan beberapa faktor/subtansi intraseluler untuk mengaktifkan beberapa jalur sinyal transduksi, seperti jalur nuclear factor κ B (NF- κ B) dan c-Jun N-terminal kinase (JNK). TNF memiliki dua reseptor untuk TNF, yaitu reseptor TNF 1 (TNFR-1, reseptor p55) dan TNFR-2 (reseptor p75). TNFR-1 diekspresikan di pada semua jenis sel, sementara TNFR-2 terutama diekspresikan hanya diekspresikan oleh sel-sel imun. Meskipun kedua reseptor tersebut berikatan dengan TNF, tetapi reseptor utama yang memediasi efek seluler TNF di sebagian besar tipe sel adalah TNFR-1. TNFR-1 merupakan anggota penting dari keluarga reseptor kematian yang memiliki kemampuan menginduksi kematian sel apoptosis. Hal ini dikarenakan TNFR-1 memiliki bagian domain kematian (DD) dengan domain ekstraseluler (ECD), domain transmembran (TMD), dan domain intraseluler (ICD). Berbeda dengan TNFR-1, TNFR-2 tidak memiliki DD, meskipun dapat memediasi sinyal kematian sel, yang mungkin tidak langsung melalui TNFR-1. Pensinyalan TNFR1 cenderung pada proses pro-inflamasi dan apoptosis, sedangkan

pensinyalan TNFR2 bersifat anti-inflamasi dan mendorong proliferasi sel

Pada jalur kematian, akan ada proses rekrutmen Death domain (DD) yang berikatan dengan Fas menjadi FADD, berikatan dengan TNFR menjadi TRADD, sehingga dapat menyebabkan aktivasi jalur transduksi sinyal yang menginduksi apoptosis. TNF bertindak melalui tumor necrosis factor Receptor (TNFR) dan merupakan bagian dari jalur ekstrinsik untuk memicu apoptosis. TNFR dikaitkan dengan pro-caspases melalui protein adaptor (FADD, TRADD, dll.) yang dapat memotong procaspases tidak aktif lainnya dan memicu kaskade caspase, membuat sel menjadi apoptosis secara permanen. Faktor nekrosis tumor berinteraksi dengan sel tumor untuk memicu sitolisis atau kematian sel. Faktor nekrosis tumor juga dapat meningkatkan respons inflamasi. Sementara perekrutan protein dari TRAF dapat menyebabkan aktivasi faktor transkripsi seperti, NF-kappaB dan JNK sehingga meningkatkan kelangsungan hidup dan diferensiasi sel serta respon imun dan inflamasi.

5.4 Sitokin dalam sistem imun

Sitokin berpartisipasi dalam banyak proses fisiologis termasuk pengaturan respon imun dan inflamasi. Sitokin adalah mediator kimiawi yang mengatur homeostasis sel imun dan mengoordinasikan respons imun yang bergantung pada sinyal. Sistem imunitas tubuh bergantung pada pensinyalan sitokin untuk menjaga kesehatan tubuh manusia. Proses pensinyalan sitokin ini mencakup beberapa regulasi, termasuk pengaktifan sel-sel imun, respon inflamasi, penghambatan umpan balik, hingga pada keadaan imunotoleransi non-inflamasi yang relatif diam. Secara sistem kerja, sistem imun dibagi menjadi dua, yakni sistem imun innate dan sistem imun adaptif. Sitokin yang bekerja di kedua kelompok sistem ini juga

spesifik. Berikut kita akan bahas mengenai sitokin yang berperan di sistem imun innate dan adaptif.

5.5 Sitokin dalam sistem imun innate dan adaptif

Secara sistem kerja, sistem imun dibagi menjadi dua, yakni sistem imun innate/ bawaan/ non spesifik dan sistem imun adaptif/ spesifik. Sistem imun innate akan bekerja secara non spesifik pada benda-benda asing yang masuk pada tubuh. Sel-sel yang terlibat dalam sistem imun bawaan, mengenali dan merespon patogen dalam cara yang umum, dan memberikan perlindungan tubuh jangka pendek bagi inangnya. Sel-sel ini akan bekerja dengan bantuan dari sitokin. Sel-sel yang bekerja pada sistem imun innate ini antara lain sel makrofag, sel dendritik, sel Natural killer. Sitokin yang berperan utama dalam sistem imun bawaan antara lain: TNF- α , IL-1, IL-10, IL-12, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , dan kemokin. Salah satu contoh kerja sistem imun innate adalah ketika ada mikroorganisme masuk ke dalam tubuh, maka yang akan merespon pertama adalah sel-sel makrofag. Selanjutnya, sel-sel makrofag akan mengaktifkan dan mensintesis TNF- α sebagai respon terhadap mikroba, terutama lipopolisakarida (LPS) bakteri Gram negatif. TNF- α yang disekresikan oleh makrofag akan menjadi mediator penting dari peradangan akut untuk memediasi perekrutan makrofag dan neutrofil yang lainnya ke tempat infeksi dengan merangsang sel endotel untuk menghasilkan molekul adhesi dan dengan memproduksi sitokin kemotaktik - kemokin. TNF- α juga bekerja pada hipotalamus untuk menghasilkan demam dan meningkatkan produksi protein fase akut.

Selanjutnya fungsi dari sitokin-sitokin yang bekerja pada sistem imun innate sebagai berikut:

1. Interleukin 1 (IL-1) adalah sitokin inflamasi lain yang diproduksi oleh makrofag yang diaktifkan. Kerja dari IL-

- 1 ini adalah untuk mendorong aktivasi, ko-stimulasi, dan sekresi sitokin dan protein fase akut lainnya.
2. Interleukin 10 (IL-10) berfungsi sebagai sitokin penghambat yang diproduksi oleh makrofag untuk menurunkan presentasi antigen dan ekspresi MHC kelas II dan molekul co-stimulator pada makrofag, menghasilkan peredam respon imun.
3. Interleukin 12 (IL-12) diproduksi oleh makrofag dan sel dendritik. IL-12 berfungsi untuk menginduksi diferensiasi sel Th menjadi sel Th1 dan meningkatkan fungsi sitolitik sel T sitotoksik dan sel NK.
4. Interferon-alfa dan interferon-beta adalah sitokin yang diproduksi oleh makrofag, sel dendritik, dan banyak jenis sel lainnya. Mereka mempromosikan resistensi terhadap patogen virus dan mempromosikan peningkatan ekspresi MHC kelas I.
5. Interferon-gamma adalah sitokin penting yang diproduksi terutama oleh sel Th1, dan juga oleh sel NK pada tingkat yang lebih rendah. Ini mempromosikan aktivasi APC dan imunitas yang dimediasi sel, dan meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas II. IFN-gamma memiliki banyak fungsi dalam sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif.

Setelah sistem imun innate bekerja, namun upaya antigen tetap besar untuk masuk ke tubuh, maka sistem imun adaptif akan bekerja dengan mekanisme yang lebih spesifik. Sel-sel sistem imun yang bekerja di sini antara lain sel T dan sel B. Sel T sendiri terbagi menjadi beberapa sub unit, diantaranya sel T helper 1 (Th1), sel T helper 2 (Th2), dan sel T regulator (Treg). Sel limfosit Th1 sangat penting dalam respon imun seluler untuk melawan mikroba dan virus intraseluler. Aktivitas sel Th1 dimediasi oleh IFN γ , IL-12, serta aktivasi faktor

transkripsi, seperti STAT1 dan STAT4. Sel Th1 adalah sumber utama untuk sitokin inflamasi IFN γ , IL-2, dan TNF β (LT α). Sitokin Th1 merangsang makrofag dan limfosit dalam penghancuran patogen bakteri. Sitokin-sitokin Th1 juga membantu mendorong perkembangan limfosit sitotoksik yang bertanggung jawab atas respons imun yang dimediasi sel terhadap virus dan sel tumor. Sel Th2 berperan untuk memediasi aktivasi dan pemeliharaan respon imun humoral, atau yang dimediasi antibodi, terhadap parasit ekstraseluler, bakteri, alergen, dan racun. Sel Th2 memediasi fungsi tersebut dengan memproduksi berbagai sitokin seperti IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-13, dan IL-17E (IL-25) yang bertanggung jawab untuk produksi antibodi yang kuat, aktivasi eosinofil, dan penghambatan beberapa fungsi makrofag, sehingga memberikan respons perlindungan yang tidak bergantung pada fagosit. Sitokin ini juga menetralkan respons Th1 yang memungkinkan respons Th2 terhadap IL-4. Sinyal IL-4 melalui STAT6 untuk meningkatkan regulasi ekspresi GATA3, pengatur utama diferensiasi sel Th2. Sisi negatif dari aktivitas ini mengakibatkan kegagalan perkembangan sel penghasil IL-4. IL-4 juga menekan respons sel Th1 dan Th17 melalui upregulasi represor transkripsi produksi IFN γ dan IL-17. Namun, jalur IL-4/STAT6 tidak sepenuhnya esensial untuk diferensiasi sel Th2 karena diferensiasi sel Th2 juga dapat terjadi melalui sitokin lain seperti TSLP, IL-17E (IL-25), dan IL-33. Adapun ekspresi GATA3 dan aktivasi STAT5, paling sering melalui IL-2 untuk sel Th2, sangat penting untuk diferensiasi sel Th2.

Secara fungsional, sitokin Th2 memiliki efek pada banyak tipe sel dalam tubuh karena reseptor sitokin diekspresikan secara luas pada banyak tipe sel. Sel Th2 merangsang dan merekrut subset sel imun khusus, seperti eosinofil dan basophil ke tempat infeksi atau sebagai respons terhadap

alergen atau toksin yang menyebabkan eosinofilia jaringan dan hiperplasia sel mast. Sel Th2 juga menginduksi produksi lendir, metaplasia sel goblet, dan hiper-responsif pada saluran napas. Sel Th2 juga mengontrol regulasi peralihan kelas sel B ke IgE. Karena pengaruhnya terhadap produksi antibodi dan respons alergi, aktivasi sel Th2 yang berlebihan tampaknya bertanggung jawab atas alergi, reaksi autoimun seperti penyakit graft-versus-host kronis, progresif sklerosis sistemik, dan lupus eritematosus sistemik. Selain itu, sel Th2 juga diketahui bertanggung jawab atas perkembangan asma dan penyakit radang alergi lainnya. Menariknya, sel Th2 juga menghasilkan faktor pertumbuhan amphiregulin dan IL-24 yang memiliki efek anti tumor.

Sel T helper tipe 17 (Th17) merupakan sel bertugas untuk memproduksi cytokines interleukin (IL)-17, IL-21, dan IL-22. Adanya subset sel Th17 secara mendasar telah mengubah paradigma dikotomi Th1/Th2. Subset sel Th1 ditandai dengan produksi interferon (IFN)- γ dan ekspresi T-bet, sedangkan garis keturunan sel Th2 menunjukkan produksi IL-4, IL-5, dan IL-10 dan ekspresi GATA-3. Di sisi lain, sel Treg yang mengekspresikan FoxP3 sangat penting untuk mempertahankan homeostasis subset sel yang terlibat dalam imunitas adaptif dengan penekan yang bergantung pada kontak atau dengan melepaskan sitokin antiinflamasi, IL-10 dan mengubah faktor pertumbuhan (TGF) - β 1. Seperti sel Th1, Th2, dan Treg, sitokin polarisasi spesifik—TGF- β , IL-6, dan IL-23—diperlukan untuk diferensiasi sel Th17.

Selain kelompok sel, kelompok sitokin lain yang memainkan peran penting dalam sistem imun adaptif termasuk IL-2, IL-4, IL-5, dan TGF- β . Berikut beberapa fungsi dari sitokin di sistem imun adaptif. Interleukin 2 (IL-2) adalah sitokin yang diproduksi oleh sel T helper, yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan utama untuk sel T. Selain itu, sel IL-2 juga

mendorong pertumbuhan sel B dan dapat mengaktifkan sel NK dan monosit. Interleukin 4 (IL-4) diproduksi oleh sel T dan sel mast yang berfungsi untuk merangsang proliferasi dan diferensiasi sel Th2, serta menghambat perkembangan Th17. Selain itu, IL-4 juga berfungsi untuk merangsang peralihan kelas Ig ke isotype IgE, sebagai bentuk respon alergi. Interleukin 5 (IL-5) adalah sitokin yang diproduksi oleh sel Th2, yang berfungsi untuk mempromosikan pertumbuhan dan diferensiasi sel B dan eosinofil. Transforming growth factor beta (TGF- β) adalah sitokin dan juga merupakan faktor pertumbuhan yang diproduksi oleh sel T, makrofag, dan banyak jenis sel lainnya. Sebagai sitokin, TGF- β berperan dalam proses penghambatan proliferasi sel T serta pemblokiran efek sitokin pro-inflamasi. Selain itu, TGF- β juga merupakan salah satu sitokin yang bertugas dalam *feedback* sitokin ketika sel-sel tersebut sudah tidak dibutuhkan.

Kelompok sitokin IL-17 terdiri dari enam anggota, yakni IL-17 (juga disebut IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (juga disebut IL-25), dan IL-17F. Sedangkan reseptor IL17 (IL17R) terdiri dari lima subunit. IL17RA dapat diekspresikan di seluruh tubuh, menghasilkan aksi pleiotropik IL-17 pada berbagai jenis sel. Sel-sel utama yang responsif terhadap IL-17 adalah sel epitel, sel endotel, dan fibroblas. Adapun pada tingkat yang lebih rendah ada sel makrofag dan sel dendritik. IL-17 telah terbukti mengaktifkan banyak jalur, termasuk NF- κ B, menghasilkan ekspresi gen yang mengkode sitokin proinflamasi [tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1, IL-6, faktor perangsang koloni granulosit (G-CSF), dan faktor perangsang koloni granulosit – makrofag (GM-CSF)], kemokin (CXCL1, CXCL5, IL-8, CCL2, dan CCL7), matriks metaloproteinase (MMP1, MMP3, MMP9, dan MMP13), dan peptida antimikroba. IL-17 juga mempromosikan granulopoiesis yang dimediasi G-CSF dan merekrut neutrofil ke

tempat inflamasi. Efek ini dikaitkan dengan IL-17 mungkin memainkan peran dalam pembentukan dan komplikasi plak aterosklerotik.

5.6 Sitokin proinflamasi dan antiinflamasi

Berdasarkan fungsi efek biologis, sitokin terbagi menjadi dua macam, yakni sebagai antiinflamasi dan pro inflamasi. Sitokin bertugas untuk mengatur homeostasis sel-sel sistem imun dalam tubuh. Regulasi yang dimainkan diantaranya adalah check point dalam proses inflamasi. Keadaan produksi sitokin yang tidak teratur dapat menyebabkan berbagai keadaan imunopatologi, termasuk penyakit autoinflamasi dan autoimun. Oleh karena itu, terdapat sitokin yang bertugas sebagai sitokin proinflamasi dan antiinflamasi. Pembentukan sitokin proinflamasi dan anti inflamasi merupakan salah satu bentuk mekanisme umpan balik dalam pensinyalan sitokin. Sitokin proinflamasi yang memberi sinyal untuk meningkatkan respons peradangan, sebagai bentuk perlawanan sistem imun tubuh dalam melawan antigen. Produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan juga dapat berbahaya, karena dapat menyebabkan autoimun, kegagalan fungsi organ, hingga kematian. Oleh karena itu, diperlukan sitokin yang dapat meredam reaksi/produksi sitokin proinflamasi, yang diperankan oleh sitokin antiinflamasi. Sitokin antiinflamasi berfungsi untuk mengatasi proses inflamasi yang berlebihan dan mempertahankan keseimbangan kerja sistem imun dalam tubuh. Untuk informasi lebih jelasnya ayo simak informasi dibawah ini.

5.6.1 Sitokin proinflamatori

Sitokin proinflamasi merupakan kelompok sitokin yang merespon ketika ada antigen masuk, sehingga akan memberikan sinyal pada tubuh untuk membentuk

inflamasi/peradangan. Sitokin proinflamasi diproduksi terutama oleh makrofag teraktivasi dan terlibat dalam up-regulasi reaksi inflamasi. Interleukin (IL)-1 dan tumor necrosis factor (TNF) adalah sitokin proinflamasi, dan ketika diberikan kepada manusia, mereka menghasilkan demam, peradangan, kerusakan jaringan, dan dalam beberapa kasus syok dan kematian. IL-1 dan TNF adalah penginduksi molekul adhesi endotel, penting untuk adhesi leukosit ke permukaan endotel sebelum emigrasi ke jaringan. Selain itu, IL-1 dan TNF bekerja secara sinergis untuk memberikan rangsangan inflamasi. Sitokin proinflamasi yang bertanggung jawab untuk respons inflamasi awal, diantaranya IL1-alfa, IL1-beta, IL6, dan TNF-alfa. Sedangkan, sitokin yang bersifat mendukung proses inflamasi seperti, IL20, IL33 LIF, IFN-gamma, TGF-beta, IL8 dan berbagai kemokin lain yang menarik sel inflamasi. Sitokin ini bertindak sebagai pirogen endogen (IL1, IL6, TNF-alfa), mengatur sintesis mediator sekunder dan sitokin proinflamasi oleh makrofag dan sel mesenkim (termasuk fibroblas, sel epitel dan endotel), serta merangsang produksi protein fase akut.

5.6.2 Sitokin antiinflamasi

Sitokin anti-inflamasi merupakan sitokin yang bekerja dalam sistem imun untuk mengontrol respons sitokin proinflamasi. Sistem keseimbangan selalu dipertahankan secara dinamis antara sitokin proinflamasi dan sitokin antiinflamasi pada sistem kekebalan tubuh manusia. Beberapa sitokin yang berfungsi sebagai sitokin anti-inflamasi, diantaranya interleukin (IL) -1, IL-4, IL-10, IL-11, dan IL-13. Di antara semua sitokin anti-inflamasi, IL-10 adalah sitokin dengan sifat anti-inflamasi yang kuat, menekan ekspresi sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan IL-1. Selain itu, IL-10 dapat mengatur anti-sitokin endogen dan menurunkan reseptor sitokin pro-inflamasi. Dengan demikian, IL-10 dapat melawan

regulasi produksi dan fungsi sitokin pro-inflamasi pada berbagai tingkat. Selain IL-10, diketahui bahwa sitokin TGF- β juga berfungsi untuk menekan produksi sitokin dengan menghambat makrofag dan aktivitas sel Th1, diantaranya menangkal IL-1, IL-2, IL-6, dan TNF.

Sitokin anti-inflamasi utama dan peran spesifiknya dalam penyakit manusia telah dijelaskan oleh banyak peneliti. Sitokin anti-inflamasi terbukti dapat menghambat peradangan pada berbagai kondisi klinis. Pemberian IL-10 telah didokumentasikan dengan baik untuk menekan perkembangan fasilitasi nyeri yang dimediasi tulang belakang pada beragam model hewan seperti neuritis perifer, cedera eksitotoksik sumsum tulang belakang, dan cedera saraf perifer. Studi klinis terbaru juga menunjukkan bahwa kadar IL-10 dalam darah yang rendah dan sitokin anti-inflamasi lainnya, IL-4, dapat menjadi kunci nyeri kronis karena konsentrasi rendah dari kedua sitokin ini ditemukan pada pasien dengan nyeri kronis yang meluas. TGF- β 1 juga melawan produksi oksida nitrat dalam makrofag. Oksida nitrat sangat terlibat dalam jalur umum terakhir dari nyeri neuropatik. Diharapkan dengan aksi anti-sitokinnya, TGF- β 1 atau agen yang menginduksi aktivitasnya dapat menjadi terapi yang efektif untuk nyeri neuropatik.

5.7 Nutrisi dan Sitokin

Nutrisi yang masuk dalam tubuh sangat penting guna mendukung kehidupan manusia. Manusia perlu mempelajari tentang apa saja nutrisi dalam makanan yang akan masuk ke dalam tubuh. Hal ini dikarenakan makanan merupakan sumber energi tubuh yang memiliki hubungan erat antara diet, kesehatan, penyakit, serta , metabolisme, termasuk juga dengan metabolisme sitokin. Sitokin yang *nota bene* bertindak sebagai hormon dari sistem kekebalan tubuh, secara umum

akan dipengaruhi oleh status gizi. Misalnya, defisiensi nutrisi kronis berdampak buruk pada respon imun, termasuk penurunan produksi dan aktivitas sitokin. Malnutrisi dan masalah yang berkaitan dengan asupan kalori di bawah normal dapat terlihat berpengaruh pada kadar sitokin sebagai penanda pengganti status kesehatan.

Bukti saat ini menunjukkan bahwa sitokin bekerja sebagai mediator antar sel, serta memainkan peran penting dalam kompleks nutrisi dan infeksi. Malnutrisi protein-kalori, defisiensi asam lemak, dan vitamin dapat mengganggu produksi sitokin. Di sisi lain, infeksi meningkatkan produksi sitokin pro-inflamasi yang mengganggu status gizi dengan merusak aktivitas metabolisme. Nutrisi dapat mengubah produksi dan potensi sitokin dengan memengaruhi konsentrasi jaringan dari banyak molekul yang terlibat dalam proses biologis sitokin. Salah satu contohnya adalah asam lemak tak jenuh tunggal dan asam lemak tak jenuh ganda omega-3 (PUFA) dapat menekan produksi dan aksi dari TNF dan IL-1, sementara PUFA n-6 memberikan efek sebaliknya. Adanya asupan antioksidan yang rendah juga dapat berdampak pada peningkatan produksi dan efek sitokin. Oleh karena itu, asupan nutrisi sebelum dan bersamaan penting dalam menentukan hasil dari respon inflamasi.

Pengembangan penelitian mengenai pengaruh suplemen makanan terhadap produksi sitokin harus dapat menjadi perhatian, baik secara klinis maupun non klinis. Namun, pengembangan suplemen juga harus dipertimbangkan dengan hati-hati karena sitokin sangat saling bergantung kepada banyak faktor, termasuk juga pada jaringan target. Beberapa faktor eksternal yang dapat dijadikan pertimbangan antara lain bahan pembuatan suplemen, target usia, serta bisa tidaknya digunakan sebagai preventif/kuratif suatu penyakit, infeksi dan/atau stres. Misalnya suplemen makanan dengan

(asam lemak tak jenuh ganda (PUFA), umumnya direkomendasikan pada subjek lansia untuk mengurangi atau mencegah penyakit inflamasi, menurunkan produksi sitokin, tetapi secara sekunder menekan respon imun yang dimediasi sel, efek yang mungkin tidak diinginkan.

Meskipun masih sedikit informasi yang tersedia mengenai apakah defisit sitokin akan terjadi secara bertahap karena kecukupan nutrisi menjadi terbatas, atau apakah akan ada efek ambang batas, di mana sitokin akan tiba-tiba berhenti diproduksi pada tingkat defisit nutrisi tertentu. Namun, seiring dengan perkembangan penelitian dan dunia teknologi, diharapkan dapat menemukan cara untuk menentukan komposisi diet yang akan memiliki efek anti-inflamasi yang mempertahankan respons imun yang normal. Sehingga pemahaman yang lebih baik tentang interaksi nutrisi-sitokin mungkin juga penting karena informasi ini mungkin relevan untuk pengobatan pasien yang berhubungan terdapat malnutrisi.

DAFTAR PUSTAKA

- Angel A. Justiz Vaillant; Ahmad Qurie. Interleukin. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- Dinareello CA. Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol.* 2007 Nov;37 Suppl 1(Suppl 1):S34-45. doi: 10.1002/eji.200737772. PMID: 17972343; PMCID: PMC3140102.
- Grimble RF. Nutritional modulation of cytokine biology. *Nutrition.* 1998 Jul-Aug;14(7-8):634-40. doi: 10.1016/s0899-9007(98)00010-0. PMID: 9684268.
- Hughes CE, Nibbs RJB. A guide to chemokines and their receptors. *FEBS J.* 2018 Aug; 285(16): 2944–2971.
- Jeffrey L. Rossio. Cytokines and Nutritional Status: Possible Correlations and Investigations. Institute of Medicine (US) Committee on Military Nutrition Research. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.
- Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 28;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008. PMID: 31795299; PMCID: PMC6929211.
- Muñoz C, Schlesinger L, Cavaillon J. Interaction between cytokines, nutrition and infection. *Nutrition Research*, 15(12), 1995,
- Piotr Wojdasiewicz, Łukasz A. Poniatowski, Dariusz Szukiewicz, "The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis", *Mediators of Inflammation*, vol. 2014, Article ID 561459, 19 pages, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/561459>
- Stark JM, Tibbitt CA and Coquet JM (2019) The Metabolic Requirements of Th2 Cell Differentiation. *Front. Immunol.* 10:2318. doi: 10.3389/fimmu.2019.02318

Wang X, Lin Y. Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacol Sin.* 2008 Nov;29(11):1275-88. doi: 10.1111/j.1745-7254.2008.00889.x. PMID: 18954521; PMCID: PMC2631033.

BAB VI

REAKSI HIPERSENSITIVITAS DAN AUTOIMUN

Oleh Menik Kasiyati

6.1 Hipersensitivitas

Sistem kekebalan tubuh mempunyai fungsi penting dalam pertahanan tubuh manusia terhadap infeksi mikroorganisme dari luar, biasanya disebut sebagai fungsi proteksif. Selain itu respon imun juga mampu menyebabkan kerusakan jaringan dan menyebabkan penyakit. Kerusakan jaringan yang disebabkan oleh respon imun disebut penyakit hipersensitivitas (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022). Perbedaan antar respon imun yang bersifat protektif dan hipersensitivitas terdapat pada respon imun yang berlebihan. Penyebab yang sama, mampu memberikan respon tubuh yang berbeda. Pada seseorang memberikan respon protektif, sedangkan pada orang lain ada menyebabkan kerusakan jaringan (Subowo, 2018).

Hipersensitivitas merupakan kondisi dimana sistem kekebalan tubuh manusia bereaksi berlebihan terhadap suatu zat tertentu yang dikenal sebagai alergen. Antibodi mampu memberikan perlindungan penting dari penyakit, tetapi pada situasi tertentu di mana produksi antibodi berlebihan terhadap antigen yang tidak berbahaya justru menyebabkan penyakit. (Johnkenedy, Treasure and Hauwa, 2022).

6.2 Tipe Reaksi Hipersensitivitas

Reaksi hipersensitivitas dikelompokkan berdasarkan mekanisme imunologi yang bertanggung jawab pada kerusakan jaringan dan penyakit yang ditimbulkan. Klasifikasi tersebut sangat penting karena respon imun berbeda menunjukkan pola cedera/kerusakan jaringan dan jenis patologi yang berbeda pula. Akibatnya, mekanisme imunologi yang berbeda menyebabkan gangguan dengan gambaran klinis dan patologi yang berbeda (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022). Menurut pakar imunologi, P.G.H. Gell dan R.R.A. Coombs, skema klasifikasi reaksi hipersensitivitas terbagi menjadi 4 macam yaitu tipe I, tipe II, tipe III dan tipe IV (Borra and Kalapura, 2013).

Tabel 6.1 Tipe reaksi hipersensitivitas

Tipe of Reaction	Nama Lain	Mediator	Sel/ Reseptor	Contoh penyakit
Tipe I	Alergi dan Atopi	IgE	Sel mast	Anafilaktik Alergi rhinitis
Tipe II	Hipersensitivitas yang dimediasi antibodi	IgG/IgM	Fc reseptor, sel NK, sel fagosit	Trombosi topenia
Tipe III	Hipersensitivitas yang dimediasi kompleks imun	Komplek Imun	Fc reseptor dan komplemen	Reaksi arthus
Tipe IV	DTH (Delay Type Hypersensitivity)	Sel T	Makrofag	Dermatitis kontak

Sumber: (Owen, Judith A.; Punt, 2013)

6.2.1 Hipersensitivitas tipe I

Hipersensitivitas tipe I juga dikenal sebagai hipersensitivitas cepat atau anafilaksis. Reaksi tersebut bisa melibatkan kulit (urtikaria dan eksim), mata (konjungtivitis), nasofaring (rinore, rinitis), jaringan bronkopulmoner (asma) dan saluran pencernaan (gastroenteritis). Reaksi ini dapat menyebabkan ketidaknyamanan ringan sampai kematian . Reaksi berlangsung 15-30 menit dari waktu paparan antigen (Borra and Kalapura, 2013).

Hipersensitivitas segera atau tipe I disebabkan oleh adanya antibodi I gE yang spesifik untuk antigen non mikobial serta merupakan penyakit hipersensitivitas yang paling umum. Penyakit hipersensitivitas menengah, biasanya dikelompokkan dalam alergi atau atopi. Reaksi alergi diawali dengan adanya paparan alergen pada kulit atau permukaan mukosa. Alergi sering disebabkan oleh adanya aktivasi produksi interleukin-4 (IL-4), IL-5, dan IL-13. Sel Th2 dan produksi antibodi I gE, yang mengaktifkan sel mast dan eosinofil serta menginduksi peradangan (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022).

Alergen masuk secara sistemik atau diserap dengan cepat dalam usus, sehingga sel mast di jaringan ikat akan teraktifkan. Aktivasi sel mast meluas sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang meluas, sehingga mendorong berkurangnya tekanan darah, penyempitan saluran pernafasan dan terjadi pembengkakan yang akhirnya terjadi shok anafilaktik. Manifestasi alergi pada manusia ada beberapa macam.

1. Manifestasi pada Saluran cerna
2. Manifestasi pada Kulit
3. Manifestasi pada Saluran Pernafasan

6.2.2 Hipersensitivitas tipe II

Reaksi hipersensitivitas tipe II menyebabkan penghancuran sel yang diperantarai oleh antibodi. Reaksi hipersensitivitas tipe II juga disebut sebagai reaksi sitotoksik. Antibodi spesifik (IgG atau IgM) terikat pada antigen permukaan sel dan menghancurkan sel tersebut. Apabila sel yang diikat antibodi adalah mikroorganisme, penghancuran sel bermanfaat. Namun pada hipersensitivitas Tipe II, sel yang diikat oleh antibodi adalah sel darahnya sendiri (Argaw, 2015).

Antibodi Ig G dan Ig M yang spesifik untuk permukaan sel atau antigen matriks ekstraseluler dapat menyebabkan kerusakan jaringan dengan cara mengaktifkan sistem komplemen, menyebabkan sel untuk fagositosis oleh sel leukosit, merekrut sel-sel inflamasi, dan mengganggu fungsi seluler normal (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022). Antigen dapat muncul karena adanya perubahanstruktur molekulpada permukaan sel-sel atau adanya konfigurasi baru yang asing yang menempel pada sel-sel manusia (misalnya obat-obatan) (Subowo, 2018)

Penyakit yang ditemukan pada hipersensitifitas tipe II adalah sebagai berikut.

1. Reaksi Tranfusi Darah
2. Reaksi Inkompatibilitas golongan Rh
3. AIHA
4. Reaksi obat-obatan.

6.2.3 Hipersensitivitas Tipe III

Reaksi hipersensitivitas tipe III diperantarai oleh adanya interaksi Ig G atau IgM dengan antigen terlarut yang mengarah pada pembentukan kompleks imun. Antibodi IgM dan IgG spesifik untuk antigen larut dalam darah membentuk kompleks dengan antigen, dan kompleks imun dapat mengendap di dinding pembuluh darah di berbagai jaringan, menyebabkan

peradangan, trombosis, dan cedera jaringan. Salah satu contoh reaksi tipe III dapat terjadi sebagai efek samping imunisasi atau sebagai akibat dari gangguan keseimbangan homeostatis sistem kekebalan yang terdapat pada gangguan autoimun (Eggleton, 2013).

Menurut Subowo, pada umumnya kerusakan jaringan sebagai akibat dari pengendapan ikatan kompleks imun antigen dan antibodi berlangsung melalui empat tahap :

- a. Ikatan antigen dan antibodi membentuk kompleks imun
- b. Komplek imun mengendap pada jaringan seperti pembuluh darah, ginjal, kulit, dan persensian.
- c. Komplemen atau enzim fagosit dan faktor seluler mengelilingi daerah tempat kompleks imun mngendap.
- d. Terjadi kerusakan jaringan yang diperantarai oleh faktor seluler dan humoral.

Penyakit yang ditemukan pada hipersensitifitas tipe III adalah sebagai berikut.

1. Reaksi Arthus
2. Serum sickness
3. Penyakit kompleks Imun berkaitan dengan Infeksi.

6.2.4 Hipersensitivitas Tipe IV

Reaksi hipersensitivitas tipe IV disebut juga hipersensitivitas tipe lambat. Kerusakan jaringan pada hipersensitivitas tipe IV disebabkan oleh limfosit TCD4+, yang mengeluarkan sitokin yang menginduksi adanya inflamasi, atau CTL CD8, yang membunuh sel target. Mekanisme kerusakan jaringan sama dengan mekanisme yang digunakan oleh sel T untuk mengeliminasi mikroba. Sel T CD4+ bereaksi menghadapi antigen sel atau jaringan serta mensekresikan sitokin yang akan menyebabkan inflamasi lokal dan

mengaktifkan makrofag. (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022).

Tidak seperti jenis reaksi hipersensitivitas lainnya, seluruh kaskade reaksi membutuhkan proses waktu sekitar 2-3 hari. Sel limfosit T menjadi aktif setelah terpapar antigen dan mengalami serangkaian reaksi metabolisme. Sel T dan makrofag berperan dalam respon imun seluler yang menyebabkan reaksi hipersensitivitas. Molekul adhesi sel endotel diatur kelokasi antigen asing, mendorong akumulasi leukosit di lokasi jaringan. Makrofag dan monosit memfagosit antigen dan memprosesnya untuk dipresentasikan ke sel T yang mengenali antigen yang diproses. Interleukin-1 (IL), IL-2, dan IL-6, diproduksi oleh makrofag dan terjadi aktivasi sel T sitotoksik. Infiltrat makrofag dan sel T seperti berjajar secara histologis dikenal sebagai granuloma (Johnkennedy, Treasure and Hauwa, 2022)

Penyakit yang ditemukan pada hipersensitifitas tipe II adalah sebagai berikut.

1. Dermatitis kontak
2. Infeksi Tuberculosis.

6.3 Penyebab Reaksi Hipersensitivitas

Menurut Abdul K Abbas penyebab terjadinya penyakit hipersensitivitas ada 3 macam.

- a. Reaksi terhadap self antigen: autoimunitas

Kegagalan dari mekanisme normal toleransi diri menghasilkan sel T dan sel B yang reaktif terhadap sel dan jaringan sendiri (self).

- b. Reaksi terhadap mikroba

Respon imun terhadap antigen mikroba dapat menyebabkan penyakit apabila reaksi yang ditimbulkan berlebihan Respon sel T terhadap mikroba yang persisten dapat menimbulkan peradangan parah. Jika antibodi

diproduksi melawan antigen mikroba, antibodi dapat berikatan dengan antigen untuk menghasilkan kompleks imun, yang menumpuk di jaringan dan memicu peradangan.

- c. Reaksi terhadap antigen lingkungan non mikroba.

Sebagian besar individu yang sehat tidak bereaksi terhadap zat yang terdapat di lingkungan yang tidak berbahaya, tetapi 20% dari populasi memiliki respon terhadap satu atau lebih zat lingkungan tersebut. Pada populasi tersebut menghasilkan antibodi IgE yang dapat menyebabkan alergi.

6.4 Autoimunitas dan Penyakit Autoimun

Secara alami, system imun mempunyai kemampuan untuk membedakan Antara self dan non self. Berarti system imun mempunyai kemampuan untuk merespon antigen asing (nonself) dan tidak merespon antigen dalam tubuh sendiri (self). Pengertian sistem kekebalan tubuh diantaranya adalah seperangkat mekanisme seluler, kimiawi, dan protein larut yang ditujukan untuk melindungi tubuh dari zat asing seperti infeksi dan sel tumor, tanpa menyerang molekul sendiri (*self*). Perbedaan antara molekul *self* dan *non self* dapat melalui mekanisme rekognisi pada molekul tertentu yang ada di permukaan sel imun, khususnya, limfosit T dan B. Autoimunitas adalah respon imun yang reaktif terhadap auto-antibodi dan respons sel-T terhadap struktur diri. Penyakit autoimun adalah berbagai penyakit yang dapat digambarkan dengan tidak teraturnya fungsi sistem kekebalan tubuh yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh seseorang menghasilkan antibodi yang menyerang jaringan tubuhnya sendiri. Penyakit autoimun disebabkan karena kegagalan proses toleransi untuk melindungi tubuh dari aksi limfosit T reaktif (Dr.Deepak Viswanath, 2013).

Toleransi imunologik adalah tidak adanya respon terhadap antigen diri. Toleransi imunologik terhadap antigen diri distimulus ketika limfosit yang sedang berkembang dan ketika sudah matur. Toleransi sentral adalah toleransi imunologik dengan cara memaparkan sel limfosit immatur terhadap antigen diri yang terjadi pada organ limfoid generative (sentral) yaitu di sumsum tulang dan timus. Selain itu limfosit matur juga dipaparkan dengan antigen diri di organ limfoid perifer/ jaringan perifer yang disebut toleransi perifer. Apabila dalam stimulasi tersebut limfosit memberikan respon reaktif, maka limfosit akan mengalami inaktivasi fungsional (anergi), apoptosis (kematian sel) atau sel T akan ditekan oleh sel T regulator (Abbas, Abdul K; Litchman, Andrew H.; Pillai, 2022)

6.5 Etiologi Autoimunitas

Penyebab penyakit autoimun sampai sekarang belum diketahui, namun ada beberapa faktor yang disepakati menjadi penyebabnya, yaitu faktor genetik, faktor imunologik, atau karena adanya infeksi.

1. Teori terjadinya penyakit autoimun

Ada tiga teori yang menyatakan terjadinya penyakit autoimun

a. Teori Klon Terlarang (*Forbidden Clone Theory*)

Teori ini menyatakan bahwa apabila terdapat mutasi somatik dari limfosit, antigen yang terdapat dipermukaan sel limfosit akan segera dikenali oleh sel-sel imun. Akan tetapi apabila sel yang mengalami mutasi tidak memperlihatkan antigen tersebut, maka limfosit tersebut merupakan *forbidden clone*.

b. Teori Antigen Terasing (*Sequestered Antigen Theory*)

Teori ini menyatakan bahwa timbulnya toleransi pada fetus. Pada saat masih embrio, semua jaringan

dipaparkan kepada sistem imun sebagai *self*. Apabila ada yang tidak dipaparkan maka sel tersebut dinyatakan sebagai *nonself*.

- c. Teori Defisiensi Imun (*Immunologic deficiency theory*)
Teori ini menyatakan kemunduran fungsistem imun. Hal ini berkaitan dengan adanya kenaikan insiden penyakit autoimun pada individu yang mengalami kemunduransistem imun (Subowo, 2018)

2. Faktor genetik

Faktor utama pada perkembangan autoimunitas adalah gen kerentanan yang diturunkan. Gen kerentanan mengganggu jalur toleransi diri sehingga menyebabkan limfosit T dan B yang bersifat autoreaktif akan tetap ada. Stimulus dari lingkungan dapat menyebabkan kerusakan sel dan jaringan serta peradangan serta mengaktifkan limfosit autoreaktif tersebut. Hal ini akan menyebabkan sel T efektor dan autoantibodi yang bertanggungjawab untuk penyakit tersebut.

3. Faktor lingkungan

Hormon, paparan toksin dari logam, diet, vaksinasi, dan adanya infeksi merupakan faktor lingkungan yang menyebabkan terjadinya penyakit autoimun. (Dr. Deepak Viswanath, 2013). Infeksi dapat mengaktifkan limfosit-limfosit autoreaktif, sehingga menyebabkan timbulnya penyakit autoimun. Penyakit infeksi dapat berkontribusi terhadap penyakit autoimun dengan cara sebagai berikut.

- a. Suatu infeksi pada jaringan dapat menimbulkan suatu respon imun inate(alami) lokal, yang menyebabkan peningkatan kostimulator dan sekresi sitokin oleh *Antigen Presenting Cell* (APC). APC pada jaringan yang teraktivasi dapat merangsang sel T autoreaktif yang bertemu dengan autoantigen yang terdapat di jaringan.

- Infeksi dapat merusak toleransi sel T dan mendorong aktivasi limfosit autoreaktif.
- b. Mikroba infeksius dapat menghasilkan antigen peptida yang serupa dan bereaksi silang dengan autoantigen. Respon imun terhadap adanya antigen mikroba tersebut akan menyebabkan perlawanan imun terhadap autoantigen
 - c. Infeksi juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan serta melepaskan antigen dimana pada keadaan normal antigen ini terlindungi dari sistem imun tubuh. (Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, 2022).

6.6 Klasifikasi

Menuurt Subowo, 2018, spenyakit autoimun dikelompokkan dalam dua katagori yaitu penyakit yang melibatkan sejumlah organ tubuh (kelainan multisistem) atau penyakit autoimun sistemik dan kelainan yang menyerang satu organ saja atau spesifik organ.

Tabel 6.2. Perbedaan antara penyakit autoimun sistemik dan organ spesifik

	Organ sistemik	Organ Spesifik
Antigen	Terdapat di dalam organ	Tersebar di seluruh tubuh :
	tubuh tertentu	
Kerusakan	Antigen dalam organ tubuh mausia	Timbunan kompleks sistemik terutama di dalam organ ginjal, sendi dan kulit
Antibodi tumpang tindih	Tumpang tindih Antara organ spesifik dan penyakit lain	Dengan antibodi non-spesifik dan penyakit lain

Sumber: Subowo, 2018

6.6.1 Penyakit autoimun sistemik

1. *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE)
2. *Rheumatoid Arthritis* (RA)
3. *Ankylosing spondylitis* (AS)
4. *Sjogren's syndrome* (SS)
5. *Polymyositis/Dermatomyositis*

6.6.2 Penyakit autoimun khas organ tertentu/spesifik

1. *Autoimmune Hemolytic Anemia* (AHA)
2. *Thyroiditis Hashimoto* (TH)
3. *Diabetes Mellitus* (DM)
4. *Myasthenia Gravis* (MG)

6.7 Terapi

Terapi pada penyakit autoimun dilakukan dengan adanya pendekatan melibatkan manipulasi respon imun. Terapi pada penyakit autoimun spesifik organ dengan cara pengendalian metabolisme biasa dilakukan. Misalnya pada penyakit diabetes mellitus, terapi yang dilakukan adalah dengan mengganti hilangnya produk tertentu dari organ tersebut, yaitu dengan mengganti insulin secara terus menerus. Selain itu penderita penyakit autoimun juga diberikan pengobatan berupa obat-obat anti peradangan atau obat-obatan immunosupresif (Subowo, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, Abdul K; Litchman, andrew H.; Pillai, S. 2022. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th edn. Pennsylvania: Elsevier.
- Argaw, S. 2015. A Review on Staphylococcal Food Poisoning. 40, pp. 59–72.
- Borra, R. and Kalapura, T. 2013. Hypersensitivity reaction. *Consultant*, 53(1), pp. 25–26.
- Dr.Deepak Viswanath, D. D. V. 2013. Understanding Autoimmune Diseases- A Review. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 6(6), pp. 8–15. doi: 10.9790/0853-0660815.
- Eggleton, P. 2013. Hypersensitivity: Immune Complex Mediated (Type III). *eLS*, (Type III). doi: 10.1002/9780470015902.a0001138.pub3.
- Johnkennedy, N., Treasure, N.-O. and Hauwa, B. 2022. 'Perspective of delayed Hypersensitivity: A review. *Journal La Medihealtico*, 3(2), pp. 142–145. doi: 10.37899/journallamedihealtico.v3i2.623.
- Owen, Judith A.; Punt, J. S. S. A. 2013. *Immunology Kuby*. 7th edn. United State: Susan Winslow.
- Subowo. 2018. *Imunologi Klinik*. 3rd edn. Jakarta: Sagung Seto.

BAB VII

SISTEM IMUN PADA DEFISIENSI GIZI

Oleh Rika Rachmawati

7.1 Pendahuluan

Bab 7 akan membahas materi mengenai jenis imunitas, definisi defisiensi gizi, kaitan antara sistem imun atau sistem pertahanan tubuh dengan kondisi defisiensi serta zat-zat gizi untuk mendukung respon sistem imun. Hubungan antara malnutrisi, dalam hal ini adalah kekurangan atau defisiensi zat gizi, dengan infeksi bersifat dua arah. Saat tubuh mengalami kekurangan gizi, seseorang akan rentan untuk mengalami infeksi. Sebaliknya saat seseorang mengalami infeksi, dapat menyebabkan tubuh mengalami kekurangan gizi karena saat sakit nafsu makan menurun, katabolisme atau penggunaan energi meningkat, dan tubuh membutuhkan peningkatan pada beberapa zat gizi tertentu dalam proses pemulihan dari infeksi yang dialami.

Golongan yang rentan mengalami defisiensi gizi antara lain bayi, balita, ibu hamil dan menyusui, lansia, penyandang disabilitas, serta penderita penyakit kronis. Bab ini akan berfokus pada materi defisiensi gizi dan sistem imun pada anak berumur di bawah lima tahun atau sering disebut dengan balita.

Di negara berkembang, anak balita menjadi kelompok yang paling rawan terhadap defisiensi gizi dan masalah kesehatan, karena pada umur tersebut imunitas anak masih rentan sehingga risiko untuk terkena penyakit infeksi lebih besar (Keusch *et al.*, 2013). Masalah sanitasi lingkungan, polusi

udara, kemiskinan, masalah gizi disebabkan karena defisiensi zat gizi makro dan mikro pada anak balita masih menjadi *public health problem* di Indonesia. Defisiensi zat gizi makro pada anak balita umumnya ditentukan berdasarkan status gizi dengan pengukuran anthropometri (berat badan dan panjang/tinggi badan). Sedangkan defisiensi zat gizi mikro ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan biokimia darah. Prevalensi anak balita *underweight*, *wasting*, dan *stunting* di Indonesia secara berturut-turut adalah sebesar 17.7, 10.2, dan 30.8 persen (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Sedangkan prevalensi balita umur 12-59 bulan dengan anemia akibat kekurangan zat besi sebesar 28.1 persen (Kementerian Kesehatan RI, 2013).

Anak yang memiliki status gizi kurus (*wasting*), atau kekurangan gizi akut, mengalami penurunan berat badan dalam waktu relatif cepat. Seorang anak yang tergolong kurus memiliki risiko kematian yang tinggi. Anak balita yang mengalami kekurangan gizi kronik atau berlangsung terus menerus dalam waktu yang lama, sel imun mediasi dan produksi antibodi akan menurun, menyebabkan anak menjadi mudah terkena infeksi. Penyakit infeksi yang paling banyak diderita salah satunya adalah infeksi saluran pernafasan atas (ISPA), karena pada anak balita dengan kekurangan gizi memiliki konsentrasi antibodi antipneumococcal yang sangat rendah.

Status gizi dan ISPA memiliki hubungan yang erat karena status gizi sangat mempengaruhi sistem kekebalan tubuh pada anak. Kekurangan gizi akan mengakibatkan reaksi kekebalan tubuh menurun, sehingga menurun pula kemampuan anak untuk mempertahankan diri terhadap serangan infeksi. Kondisi tersebut menyebabkan anak sangat potensial untuk terkena penyakit infeksi.

7.2 Sistem Imun

Imunitas didefinisikan sebagai pertahanan tubuh terhadap penyakit yang terkait dengan infeksi. Sistem imun adalah komponen tubuh meliputi sel, molekul, dan jaringan yang berperan dalam sistem pertahanan terhadap infeksi. Imunitas terdiri dari dua sistem yaitu sistem pertahanan tubuh bawaan (*innate immune system*) yang memiliki sifat non spesifik dan sistem pertahanan tubuh adaptif (*adaptive immune system*) yang bersifat spesifik. Kedua sistem imun ini bekerja sama saling melengkapi. Berikut ini adalah penjelasan tentang jenis sistem imun pada manusia :

1. Sistem imun bawaan (*innate immune system*) atau sistem imun non spesifik

Sistem ini merupakan sistem pertahanan tubuh yang sudah berfungsi sejak lahir, yang merupakan perlindungan terdepan pada proses perlawanan terhadap penyakit yang memiliki reaksi yang cepat terhadap penyebab infeksi (patogen). Dalam sistem imun bawaan, patogen yang masuk tidak dapat dikenali secara spesifik dan tidak dapat terekam.

Empat komponen dalam sistem imun bawaan yang bereaksi ketika patogen masuk adalah :

- a. Pembatas alami (*natural barrier*), meliputi: kulit, selaput lendir, silia.
- b. Seluler, meliputi: makrofag, pilomorfonuklear, sel pembunuh alami (*natural killer cell*/sel NK), dan *mast cell*.
- c. Zat mediator terlarut yang akan segera aktif saat tubuh mengenali ada patogen, yaitu sitokin dan interferon.
- d. *Pattern recognition molecule*, memiliki reseptor atas keberadaan patogen seperti NOD-like receptors (NLRs), toll-like-receptors TLRs dan retinoic acid-inducible gene I (RIG-I; yang dikenal dengan DDX58).

2. Sistem imun adaptif (*adaptive immune system*) atau sistem imun spesifik

Sistem imun ini membutuhkan pengenalan dan waktu untuk berkembang setelah kontak dengan lingkungan. Sistem imun adaptif kurang efektif untuk mencegah serangan awal karena reaksinya tidak cepat, tapi mampu mencegah infeksi lanjutan dan infeksi yang berkepanjangan. Saat ada serangan patogen (virus, jamur, parasit, bakteri), sistem imun bawaan (*innate*) yang akan memberikan sinyal kepada sistem imun adaptif/spesifik. Sistem imun adaptif akan merekam dan mengenali patogen spesifik yang pernah dilawan. Contohnya adalah saat seseorang pernah terkena virus cacar dan berhasil sembuh, maka sistem imun adaptif akan mampu mengenali virus cacar tersebut, sehingga sepanjang hidupnya akan dapat terlindungi dari serangan virus yang sama.

Respon sistem imun adaptif dapat dipicu oleh suatu zat yang disebut antigen (antibodi generator). Akibat adanya kemajuan teknologi, sistem imun adaptif dapat diperoleh dari luar tubuh melalui proses yang kita kenal sebagai imunisasi yaitu memasukkan antigen ke dalam tubuh untuk menciptakan kekebalan.

Ada dua jenis respon sistem imun adaptif sebagai berikut, dimana keduanya akan berfungsi mematikan patogen yang menjadi target dengan dibawa oleh limfosit.

1. Respon antibodi

Respon imun ini dibawa oleh limfosit bernama sel B yang dapat mengeluarkan antibodi jika diaktifkan. Antibodi tersebut dikenal dengan nama imunoglobulin. Cara kerjanya adalah saat ada patogen masuk, imunoglobulin akan menghalangi virus dan racun mikroba supaya tidak berikatan dengan sel inang. Imunoglobulin dapat masuk dan ikut di dalam aliran

darah dan cairan tubuh lainnya, kemudian merusak patogen sehingga sel fagosit bisa melahap patogen tersebut.

2. Respon imun yang dimediasi sel

Respon imun ini dibawa oleh limfosit bernama sel T. Sel T akan bereaksi memberi perlawanan langsung ke sel inang yang membawa antigen yang tidak dikenali. Sel T berfungsi untuk melakukan eliminasi sel yang terinfeksi.

7.3 Defisiensi Gizi

Malnutrisi akibat kekurangan/defisiensi gizi terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara asupan (*intake*) dengan kebutuhan zat gizi baik makro maupun mikro. Zat gizi dibutuhkan oleh tubuh untuk pertumbuhan dan perkembangan fisik, aktivitas, serta pemeliharaan fungsi tubuh lainnya (Blössner *et al.*, 2005). Faktor yang secara langsung berpengaruh terhadap status gizi anak balita adalah asupan zat gizi dan penyakit infeksi. Anak dengan asupan zat gizi yang cukup tapi sering mengalami sakit, zat gizi dalam tubuh akan digunakan untuk proses recovery bukan untuk pertumbuhan, sehingga anak dapat mengalami gizi kurang. Disamping itu anak yang asupan gizinya kurang, akan menyebabkan menurunnya daya tahan tubuh sehingga mudah terkena penyakit infeksi.

Beberapa masalah gizi akibat defisiensi zat gizi pada anak balita yaitu kekurangan energi protein (KEP), kekurangan vitamin A (KVA), anemia gizi besi (AGB), dan gangguan akibat kekurangan yodium (GAKY). Defisiensi gizi yang terjadi dalam kurun waktu yang lama (kronis) dapat menyebabkan anak mengalami stunting.

Gizi buruk pada anak dalam arti kurang gizi, menyebabkan kegagalan pertumbuhan atau penurunan berat badan, dan malnutrisi akut parah, baik edema atau non-edema.

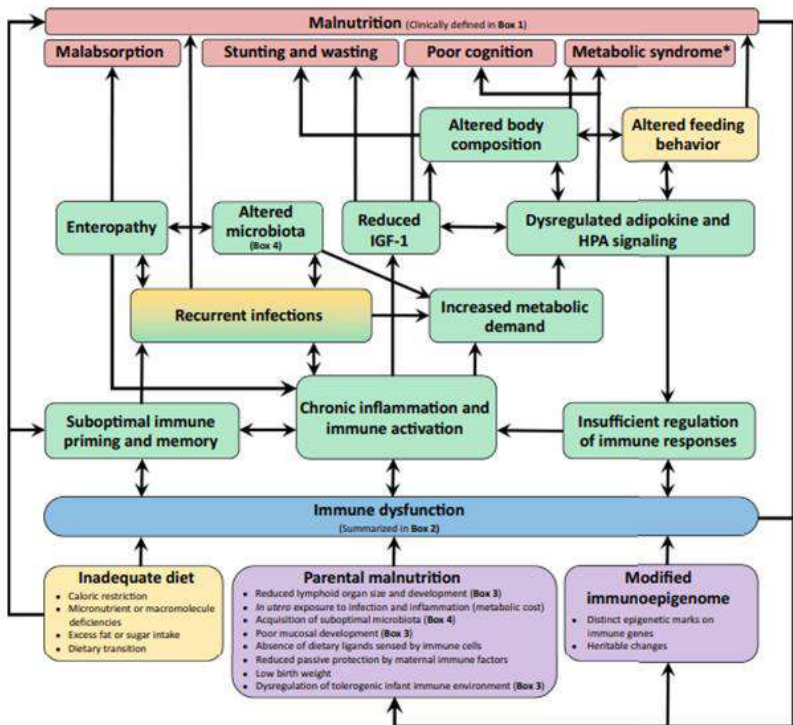
Kegagalan pertumbuhan yang disebabkan oleh malnutrisi umumnya ditentukan berdasarkan pengukuran antropometri (berat badan dan panjang/tinggi badan), didefinisikan sebagai berat badan rendah menurut umur (*underweight*), panjang/tinggi badan menurut umur (*stunting*), atau berat badan menurut panjang/tinggi badan (*wasting*) (Kementerian Kesehatan, 2020). Umumnya studi yang lebih tua mendiagnosis malnutrisi berdasarkan indeks berat badan menurut umur (BB/U), sementara studi yang lebih baru menggunakan indeks berat badan menurut panjang/tinggi badan (BB/TB). Baru-baru ini, ukuran lingkaran lengan atas (MUAC) telah dipromosikan untuk mendiagnosa malnutrisi akut yang parah (*severe acute malnutrition/SAM*), karena kelayakannya dan karena memprediksi risiko kematian lebih baik daripada indeks antropometri lainnya (Myatt, Khara and Collins, 2006).

Ada dua jenis SAM pada anak-anak, yaitu SAM dengan edema dan tanpa edema. SAM tanpa edema disebut marasmus, ditentukan dengan z-score BB/TB < -3 SD dari standar pertumbuhan WHO, atau MUAC < 11,5 cm, ditandai dengan adanya tanda klinis wasting yang parah. SAM dengan edema disebut kwashiorkor. Kwashiorkor mengacu pada bentuk edema malnutrisi, sindrom fulminan termasuk pembesaran lemak hati, perubahan mental serta perubahan kulit dan rambut. Anak-anak yang mengalami gabungan keduanya disebut marasmus kwashiorkor (WHO & UNICEF, 2009).

7.4 Dampak Defisiensi Gizi terhadap Sistem Imun

Secara umum diketahui bahwa salah satu determinan penting dari respon imun adalah faktor gizi (Gambar 1). Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, defisiensi gizi dapat menurunkan respon imun dan memperbesar risiko terkena penyakit infeksi. Sanitasi dan kebersihan diri yang tidak baik, pangan dan air yang tercemar, kepadatan penduduk yang

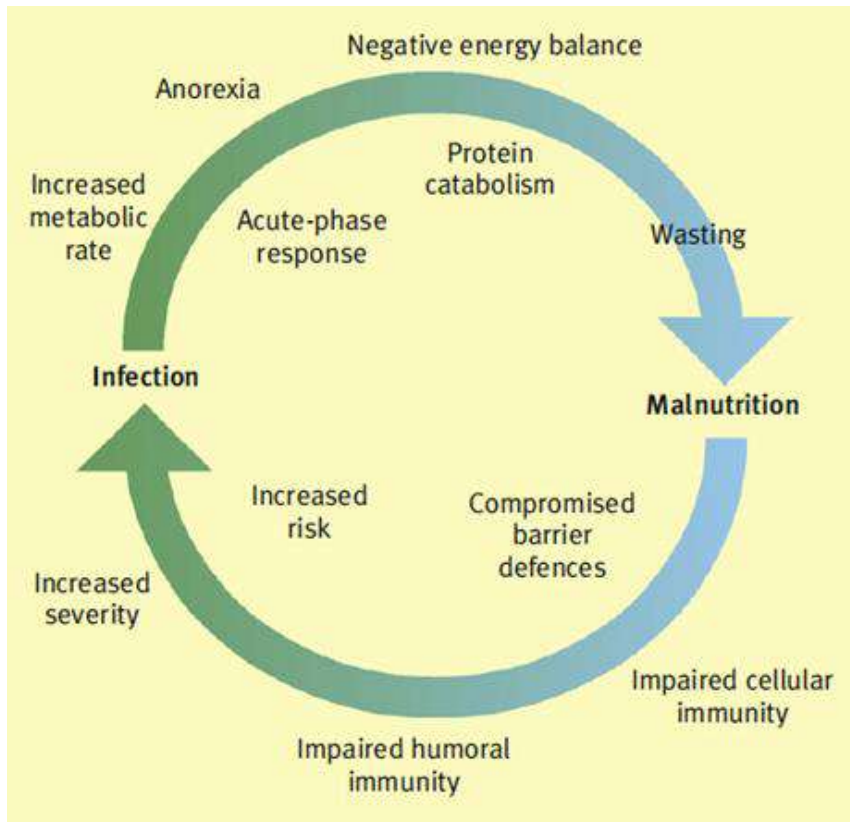
tinggi, pengetahuan tentang gizi yang rendah, berkontribusi signifikan terhadap kerentanan menderita penyakit infeksi. Banyak penelitian sudah membuktikan bahwa gangguan pada respon imun merupakan faktor antara (*intermediate factor*) keterkaitan gizi dengan penyakit infeksi.



Gambar 7.1. Kerangka kerja konseptual untuk disfungsi kekebalan tubuh sebagai penyebab dan konsekuensi dari malnutrisi (Sumber : Bourke, Berkley and Prendergast (2016))

Malnutrisi dan infeksi bekerja dalam sinergi dua arah (Gambar 2). Malnutrisi merupakan predisposisi infeksi yang dapat meningkatkan derajat keparahan dari infeksi dan dapat mengakibatkan kematian. Di sisi lain infeksi dapat

menurunkan asupan zat gizi, mengganggu pemanfaatan substrat dan mendorong kerusakan jaringan. Secara siklus, masing-masing memperburuk efek yang lainnya.



Gambar 7.2. Lingkaran setan infeksi dan malnutrisi
Sumber : Macallan (2009)

Imunitas erat kaitannya dengan pertahanan tubuh terutama terhadap penyakit menular, sudah diketahui bahwa gizi berperan dalam proses penyembuhan penyakit seperti makanan dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh saat terkena penyakit infeksi (Muhammad, 2018). Terpenuhinya

kebutuhan zat gizi mempengaruhi semua aspek sistem imun. Kekurangan zat gizi dapat menyebabkan gangguan pada respon imun, dimana faktor zat gizi memodulasi proses metabolisme yang mencakup aktivasi atau menghambat enzim atau mediator imunoregulator yang dapat mengakibatkan perubahan fungsi kekebalan seluler terutama dalam sel-sel turunan dari sel T (Ibrahim & El-Sayed, 2016).

Hasil penelitian melaporkan tentang hubungan antara malnutrisi dengan fungsi imunologis pada anak. Pada kondisi kekurangan gizi fungsi pertahanan saluran pencernaan anak akan terganggu, demikian juga dengan produksi sitokin akan terganggu, perkembangan jaringan limfoid terbatas, kadar komplemen plasma menurun, dan gangguan fungsi lainnya. Penurunan fungsi imun yang berkelanjutan pada anak yang mengalami gizi kurang atau buruk dapat meningkatkan mortalitas (Macallan, 2009).

Zat gizi dapat mempengaruhi fungsi imun anak melalui beberapa aktivitas dalam saluran pencernaan, timus, dan limfa. Pengaruh zat gizi terhadap fungsi imun tergantung dari konsentrasi, interaksi zat gizi, genetika inang dan kondisi lingkungan internal. Pengaruh zat gizi pada sistem imun terjadi melalui mekanisme pengaturan ekspresi dan produksi sitokin. Pola produksi sitokin adalah variabel penting dalam merespon infeksi.

Pada anak-anak yang kekurangan gizi, mukosa usus mengalami atrofi dan permeabel. Meskipun enteropati juga berpengaruh pada anak-anak dengan gizi baik di komunitas miskin, tetapi pada anak-anak yang kekurangan gizi efek yang ditimbulkan lebih parah (Prendergast & Kelly, 2012). Kondisi ini disebabkan karena beban patogen yang tinggi dibanding kekurangan gizi itu sendiri, dan menjadi penyebab utama dari stunting yang merupakan gambaran adanya kekurangan gizi yang kronis (Keusch *et al.*, 2013).

Pada umumnya usus halus pada anak yang mengalami defisiensi gizi dikolonisasi dengan bakteri dan pola bakteri komensalnya berubah. Mikroorganisme yang tertelan dan masuk ke dalam saluran cerna tidak dapat dibunuh oleh granulosit. Kadar komplemen protein darah pada anak yang mengalami malnutrisi tergolong rendah. Pada kondisi malnutrisi, jaringan limfatik terutama timus mengalami atrofi. Ukuran timus tergantung pada status gizi dan merupakan prediktor kelangsungan hidup pada anak-anak (Rytter *et al.*, 2014).

Zat gizi makro yang mempengaruhi sistem imun salah satunya adalah protein. Asupan protein dapat mempengaruhi formasi antibodi, penurunan imunoglobulin, penurunan sekretori IgA, penurunan fungsi timus dan kelenjar limfosit (Scrimshaw & SanGiovanni, 1997).

Demikian juga saat tubuh mengalami defisiensi zat gizi mikro. Hasil studi menunjukkan bahwa pada saat tubuh mengalami kekurangan seng, selenium, zat besi, Cu, vitamin A, C, E, dan B6, serta asam folat, akan mempengaruhi respon imun secara signifikan. Seperti saat tubuh mengalami defisiensi vitamin A, dapat mengakibatkan terjadinya "*impaired defence*" di permukaan epitelial akibat rusaknya struktur epitel, terjadi perubahan mucus, sekretori IgA, fungsi netrofil, makrofag dan NK menurun. Kondisi defisiensi vitamin A menyebabkan sel B berubah dan terjadi proliferasi sel T (Ibrahim and El-Sayed, 2016).

Seng merupakan salah satu zat gizi yang penting bagi sistem imun. Penelitian melaporkan adanya hubungan antara pemberian suplementasi seng dengan terjadinya penyakit infeksi akut pada anak-anak. Asupan seng mempengaruhi limfosit dan fagositosis fungsi sel (Scrimshaw & SanGiovanni, 1997).

Tabel 7.1. Efek defisiensi vitamin dan mineral tertentu terhadap Imunitas

Status Gizi	Pengaruh
Defisiensi Vitamin A	Merubah permukaan membran glycoprotein paratop
Defisiensi Vitamin C	Terganggunya CMI (Cell Mediated Immunity)
Defisiensi Vitamin E	Tergantung pada status selenium, vit E dan Se bekerja sebagai antioksidan
Defisiensi asam lemak	Athropy lymphoid dan menurunnya respon antibody terhadap antigen, menurunnya kemampuan T-dependent dan T-Independent
Kelebihan asam lemak dan / atau kolesterol	Menghambat fungsi reticuloendotelial, terganggunya migrasi granulocyte dan antimikroba
Kelebihan seng	Terganggunya respon imun
Defisiensi seng	Berkurangnya sel yang memproduksi antibody, menurunnya aktivitas thymic
Defisiensi tembaga	Menurunnya sel yang memproduksi antibody, menurunnya aktivitas thymic
Kelebihan besi / iron	Zat besi bebas, mendukung pertumbuhan bakteri
Defisiensi besi	Menurunnya kemampuan neutrofil dan lymphocyte dalam membunuh bakteri, terganggunya proliferasi lymphocyte
Defisiensi pyridoksin	Tidak berfungsinya thymic epithelial dan menurunnya aktivitas serum thymic
Defisiensi asam folat	Terganggunya CMI dan respon T cell dependent

Sumber : Human Nutritions and Dietetics (2018)

7.5 Zat Gizi untuk Meningkatkan Respon Imun

Nutrisi spesifik untuk mendukung respon kekebalan tubuh adalah sebagai berikut :

1. Zat Gizi Makro

Kekurangan energi dan protein pada anak balita merupakan faktor risiko terbesar untuk timbulnya penyakit infeksi. Kekurangan energi protein akan berpengaruh pada timbulnya gangguan respon imun yang dimediasi sel, fungsi fagosit, sistem komplemen, sekresi antibody IgA dan produksi sitokin.

Pada balita khususnya bayi dan anak sampai umur dua tahun, ASI merupakan makanan terbaik bagi pembentukan sistem pertahanan tubuh. Di dalam ASI terkandung zat-zat gizi yang sangat penting untuk daya tahan tubuh dan tumbuh kembang anak, seperti karbohidrat, protein, lemak, vitamin (A, D, E, K, B, C), mineral (zat besi, seng, selenium). Jenis antibodi utama dalam ASI adalah IgA, yang memberi perlindungan pada permukaan internal tubuh seperti mulut, lambung, usus, dan paru-paru. Antibodi ini melapisi usus bayi dan menghalangi masuknya patogen.

Kontribusi terbesar terhadap total energi berasal dari protein, karbohidrat dan lemak.

- Karbohidrat

Karbohidrat memiliki peran kunci bagi respon imun yang memadai. Limfosit, makrofag, neutrofil, dan sel imun lainnya membutuhkan glukosa untuk memenuhi kebutuhan metaboliknya yang tinggi.

- Protein

Salah satu fungsi protein adalah meningkatkan produksi sel-sel yang dibutuhkan untuk melawan penyakit infeksi. Dalam sistem kekebalan asam amino berperan sangat penting dalam mengatur aktivasi limfosit T, limfosit B, makrofag, dan sel NK, serta limfosit proliferasi dan ekspresi gen (Li *et al.*, 2007).

Sumber protein berasal dari hewani dan nabati. Pangan hewani sebagai sumber protein yang baik untuk balita antara lain adalah daging ayam, daging sapi, telur, ikan laut dan ikan tawar, serta masih banyak lainnya. Pangan sumber protein nabati antara lain yaitu kelompok kacang-kacangan seperti kacang hijau, kacang kedelai, dan

kacang merah, serta produk olahannya seperti tempe dan tahu.

Pangan hewani mengandung asam amino yang lengkap, mutu protein, vitamin dan mineral yang lebih baik serta mudah diserap oleh tubuh. Sedangkan keunggulan dari pangan protein nabati dibandingkan pangan hewani adalah memiliki kandungan lemak tidak jenuh yang lebih tinggi. Di dalam pangan nabati juga terdapat fitokimia yang berfungsi sebagai antioksidan yaitu isoflavon.

2. Zat Gizi Mikro

Zat gizi mikro mengatur kekebalan yang dimediasi sel dan bawaan, memodulasi ekspresi sitokin, respon antibody humoral dan memainkan peranan penting dalam diferensiasi dan perkembangan Th1 dan Th2 (Maggini *et al.*, 2007). Zat gizi mikro meliputi vitamin dan mineral.

Vitamin dan mineral diperlukan oleh tubuh dalam jumlah sedikit, tapi memiliki peran yang sangat penting bagi reaksi-reaksi metabolik di dalam tubuh dan sel. Vitamin dan mineral juga merupakan komponen yang sangat dibutuhkan untuk pertumbuhan normal anak dan sistem kekebalan tubuh yang sehat.

Penelitian telah menemukan bahwa mikronutrien yang penting bagi fungsi sistem kekebalan tubuh yang efisien adalah vitamin A, C, D, E, K dan asam folat, serta besi, seng, selenium. Selain itu mikronutrien lain seperti tembaga dan kromium juga berperan penting dalam imunomodulasi. Defisiensi tembaga dapat mengurangi proliferasi sel T sehingga menurunkan respon imun humoral, sel mediated dan nonspesifik. Kromium berperan dalam proses imunostimulan atau immunosupresif mempengaruhi respon imun yang menyebabkan hipersensitivitas, mempengaruhi limfosit T dan B, serta sitokin dan produksi makrofag.

Tubuh tidak dapat memproduksi vitamin dan mineral sehingga untuk memenuhi kebutuhan harus dari luar yaitu dari makanan. Sumber utama vitamin dan mineral adalah buah-buahan, sayur-sayuran dan pangan hewani. Untuk memenuhi kebutuhan vitamin dan mineral yang banyak jenisnya, maka sangat dianjurkan untuk memberikan makanan untuk anak dengan gizi seimbang dan beragam.

- Vitamin A

Vitamin yang berhubungan dengan fungsi imunitas antara lain adalah vitamin A, vitamin C, vitamin E, dan kelompok vitamin B. Vitamin A mempunyai peranan penting untuk memelihara sel epitel yang terlibat dalam fungsi imunitas non-spesifik. Beberapa bahan pangan yang banyak mengandung vitamin A adalah wortel, bayam, kangkung, kale, brokoli, tomat, labu kuning, ubi, melon, pepaya, dan masih banyak lagi. Pada pangan hewani vitamin A banyak terdapat pada kuning telur, mentega, hati ayam, ikan tuna, salmon, minyak ikan, keju, dan lainnya. Vitamin A penting untuk menjaga kesehatan mata dan menjaga daya tahan tubuh pada anak.

- Vitamin C

Peran vitamin C di dalam sistem imun adalah sebagai antioksidan yang mampu menetralkan radikal bebas. Vitamin C banyak terkandung di dalam buah-buahan dan sayur-sayuran seperti jambu biji, jeruk, lemon, strawberry, kiwi, pepaya, brokoli, dan masih banyak lagi.

- Vitamin E

Vitamin E termasuk salah satu vitamin yang memiliki fungsi sebagai antioksidan dan mampu menangkal radikal bebas sehingga penting untuk pencegahan penyakit infeksi. Vitamin E banyak

ditemukan pada minyak wijen, minyak bunga matahari, minyak kelapa sawit, minyak kacang tanah, minyak kedelai, dan minyak zaitun.

- Selenium (Se)

Selenoprotein yaitu ikatan antara Se dan protein berperan sebagai enzim antioksidan (selenosistein). Selenium berperan dalam semua fungsi imunitas (sistem imunitas bawaan, nonadaptif, dan buatan). Se juga berperan dalam fungsi neutrofil.

- Zinc

Zinc memiliki peran penting dalam memodulasi respons imunitas berperantara sel. Saat tubuh mengalami defisiensi zinc, akan mengakibatkan penurunan respon pembentukan antibodi di dalam limfa, berkaitan dengan respon imunitas berdasarkan jumlah limfosit, proliferasi limfosit T, pelepasan IL-2, atau citotoksik limfosit.

Bahan makanan yang mengandung banyak zinc antara lain adalah daging merah, jenis kerang-kerangan, telur, yogurt, keju, kacang-kacangan, kentang, kacang kemiri, kuaci, dan lainnya.

- Zat besi (Fe)

Kekurangan asupan Fe dapat menyebabkan masalah kekurangan darah atau sering disebut dengan anemia. Fe sangat diperlukan dalam proses sintesa hemoglobin (Hb) dalam darah. Sebagian besar Fe berada dalam Hb. Fungsi Hb di dalam darah adalah untuk transport oksigen dari paru-paru ke seluruh jaringan tubuh, dan transport karbon dioksida dari seluruh sel kembali ke paru-paru yang selanjutnya dikeluarkan oleh tubuh. Beberapa bahan makanan sumber Fe adalah daging berwarna merah seperti

daging sapi, hati ayam dan hati sapi, telur ayam, ikan, kacang-kacangan, bayam, dan tiram.

DAFTAR PUSTAKA

- Blössner, M. *et al.* 2005. *Malnutrition quantifying the health impact at national and local levels*. Geneva: WHO.
- Bourke, C. D., Berkley, J. A. and Prendergast, A. J. 2016. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. *Trends in Immunology*, 37(6), pp. 386–398. doi: 10.1016/j.it.2016.04.003.
- Garrows, JS, WPT James, and A Ralph (Ed). 2000. Human Nutritions and Dietetics. Tenth edition. Churchill Livingstone.
- Ibrahim, K. S. and El-Sayed, E. M. 2016. Potential role of nutrients on immunity. *International Food Research Journal*, 23(2), pp. 464–474.
- Kementerian Kesehatan. 2020. *Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri Anak*.
- Kementerian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. doi: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- Kementerian Kesehatan RI. 2018. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Jakarta.
- Keusch, G. T. *et al.* 2013. Implications of acquired environmental enteric dysfunction for growth and stunting in infants and children living in low-and middle-income countries. *Food and Nutrition Bulletin*, 34(3), pp. 357–364. doi: 10.1177/156482651303400308.
- Li, P. *et al.* 2007. Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition*, 98(2), pp. 237–252. doi: 10.1017/S000711450769936X.
- Macallan, D. 2009. Infection and malnutrition. *Medicine*, 37(10), pp. 525–528. doi: 10.1016/j.mpmed.2009.07.005.

- Maggini, S. *et al.* 2007. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, 98(SUPPL. 1), pp. 29–35. doi: 10.1017/S0007114507832971.
- Myatt, M., Khara, T. and Collins, S. 2006. A review of methods to detect cases of severely malnourished children in the community for their admission into community-based therapeutic care programs. *Food and Nutrition Bulletin*, 27(SUPPL.3). doi: 10.1177/15648265060273s302.
- Prendergast, A. and Kelly, P. 2012. Review: Enteropathies in the developing world: Neglected effects on global health. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 86(5), pp. 756–763. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0743.
- Rytter, M. J. H. *et al.* 2014. The immune system in children with malnutrition - A systematic review. *PLoS ONE*, 9(8). doi: 10.1371/journal.pone.0105017.
- Scrimshaw, N. S. and SanGiovanni, J. P. 1997. Synergism of nutrition, infection, and immunity: An overview. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66(2), pp. 464–477. doi: 10.1093/ajcn/66.2.464S.
- World Health Organization & UNICEF. 2009. *WHO child growth standards and the identification of severe acute malnutrition in infants and children A joint statement*. Geneva. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44129/1/9789241598163_eng.pdf?ua=1.

BAB VIII

SISTEM IMUN DAN PENYAKIT INFEKSI TERHADAP VIRUS DAN BAKTERI

Oleh Ni Made Susilawati

8.1 Pendahuluan

Penyakit infeksi dapat menyebabkan terjadinya imunitas. Sistem imun dibentuk dari komponen jaringan, sel yang berperan pada infeksi menimbulkan terjadinya resistensi. Reaksi dari infeksi tersebut disebut respon imun. Respon imun ini merupakan suatu reaksi dari tubuh dalam mempertahankan diri dari bahaya yang dapat terjadi yang disebabkan dari pengaruh suatu bahan atau lingkungan tertentu. Mikroorganisme secara ekstraseluler, dapat mengeluarkan suatu enzim dan zat dalam reaksi imun. Dalam prosesnya, mikroorganisme menginfeksi sel inang dan memperbanyak diri secara intraseluler dimana menggunakan energi diambil dari sel inangnya. Mikroorganisme secara ekstraseluler maupun intraseluler selain menyebabkan penyakit dan kematian, namun ada juga yang dapat digunakan oleh untuk sel inang dalam perkembangannya. Disini kita akan mengetahui lebih jauh tentang system imun di dalam tubuh terhadap infeksi oleh virus dan bakteri.

8.2 Imunitas

Tentunya kita sering mendengar tentang imunitas. Apa itu imunitas? Bagaimana proses imunitas berlangsung? Apa saja imunitas yang terbentuk didalam tubuh? Apa pula yang berperan dalam proses imunitas? Yuk kita kan bahas satu persatu. Sebelum kita mengenal sistem imunitas terlebih dahulu kita akan membahas tentang imunitas itu sendiri. Imunitas didefinisikan sebagai pertahanan tubuh terhadap penyakit, terutama penyakit infeksi. Tubuh akan membentuk sistem imun dengan cara mengumpulkan sel sel dan molekul yang berperan dalam pertahanan infeksi kemudian tubuh akan membentuk respon imun sebagai sistem pertahanan tubuh terhadap infeksi dengan dimulainya reaksi dari antar sel-sel dan molekul. Lebih jelasnya kita lihat penjelasan berikut ini.

Mikroorganisme dapat memicu respon imun, dimulai didalam tubuh oleh adanya sel makrofage yang akan menangkap dan mengeluarkannya mikroorganisme tersebut dan dikenali oleh sel limfosit T penolong yang akan merangsang bekerjanya sel limfosit B atau sel limfosit T yang bersifat sitotoksik guna membunuh mikroorganisme tersebut.

Sistem imun dibentuk oleh tubuh sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi. Dalam proses terbentuknya sistem imun tersebut, dapat dibedakan perolehannya dimana dibagi 2 yaitu sistem imun alamiah atau nonspesifik (*native/innate*) dan didapat atau spesifik (*acquired/adaptive*). Proses terbentuknya imunitas nonspesifik dapat mencegah serta cepat membunuh mikroorganisme penyebab infeksi. Proses ini didapatkan dari semenjak manusia dilahirkan dan dapat memberikan respon langsung. Hal pertama yang dapat terjadi di dalam tubuh yaitu selama fase akut berlangsung. Terjadi peningkatan banyaknya sel darah putih.

Di dalam tubuh sistem imun nonspesifik terdiri atas yang pertama yaitu pertahanan fisik / mekanik seperti kulit, selaput lendir, silia saluran nafas, batuk dan bersin. Kedua yaitu pertahanan biokimia seperti lisozim, sekresi sebaseus, asam lambung, laktoferin, asam neuraminik. Ketiga yaitu pertahanan humoral (komplemen, interferon dan CRP) serta pertahanan seluler (fagositosis, sel NK, sel mastosit dan basofil). Sangat berbeda dengan system imun spesifik yg hanya mengenali senyawa yang berbeda dan tidak dikenali. Hal pertama yang terjadi adalah system imun spesifik akan mengenali benda asing tersebut sehingga terjadi pengenalan sel-sel imunnya. Apabila kedua kalinya senyawa yang berbeda tersebut yang sama masuk ke dalam tubuh akan diketahui lebih cepat, dan dimusnahkan setelahnya. Sistem imun spesifik ini bekerja jika benda asing masuk dan disingkirkan hanya yang dikenali saja. Sistem imun spesifik ini dibagi dua kelompok yaitu sistem imun humoral, yaitu dimana sel B melepaskan antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler dan sistem imun seluler dimana sel T akan mengaktifkan mikroba atau mengaktifkan sel Tc (Tcytotoxic) untuk membunuh sel yang terinfeksi. Untuk lebih jelasnya dapat kita pelajari dibawah ini.

1. Imunitas Humoral

Didalam tubuh mikroorganisme yang masuk akan dihentikan oleh antibodi tubuh. Antibodi menghentikan mikroorganisme yang menempel pada sel darah agar tidak masuk ke dalam sel dan jaringan. Antibodi ini berupa protein yang dihasilkan sel yang dinamakan limfosit B. Antibodi ini akan masuk ke dalam sirkulasi darah serta cairan mukosa, kemudian dinetralisirkan dan dimusnahkan oleh mikroorganisme yang ada sehingga infeksi tidak berkembang, inilah yang disebut dengan imunitas humoral.

2. Imunitas Seluler

Berbeda dengan imunitas humoral, imunitas seluler berupa limfosit T, akan mengaktivasi proses fagositosis ke intraseluler, sehingga dapat membunuh sel inang yang menyerang mikroorganisme di dalam selnya. Sel limfosit T sebagian besar mengenali antigen protein saja sementara sel limfosit B dan antibodi mampu mengenali berbagai jenis molekul, yaitu protein, karbohidrat, asam nukleat dan lemak. Inilah perbedaan fungsi dari kedua sel tersebut. Proses imunitas alami dimulai dengan proses fagositosis. Akan tetapi bakteri patogen intraseluler relatif resisten terhadap penurunan fungsi dari sel fagosit mononuklear.

Respon imunitas alami yang diebrikan oleh setiap individu akan berbeda-beda, mulai dari proses mempersiapkan diri dari serangan mikroorganisme asing, pertahanan tubuh disiapkan dan menyiapkan cara memusnahkan mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh.. Respon imunitas adaptif memerlukan ekspansi dan diferensiasi limfosit sebagai respon terhadap mikroba sebelum memberikan pertahanan yang efektif. Imunitas ini beradaptasi terhadap adanya infasi mikroba. Pada imunitas alami, kegiatan mekanisme pertahanan lini pertama dilakukan oleh barrier epitel kulit dan mukosa serta oleh sel dimana berfungsi untuk menghambat masuknya mikroba. Respon imunitas alami ini meningkatkan respon imunitas adaptif terhadap agen infeksius selain memberikan pertahanan awal terhadap infeksi sehingga keseluruhan mekanisme imunitas alami ini secara spesifik mengenali dan bereaksi terhadap mikroba. Salah satu contohnya yaitu limfosit. Antibodi merupakan salah satu produk akhir dari mekanisme sistem imun adaptif. Mekanisme imunitas alami mengenali struktur-struktur yang sama-sama dimiliki oleh berbagai mikroba, sel-sel

imunitas adaptif (limfosit) mengekspresikan reseptor dimana secara spesifik mengenali berbagai molekul yang diproduksi oleh mikroba serta molekul-molekul non infeksius. Respon imun adaptif terutama penting terhadap pertahanan mikroba infeksius yang bersifat patogenik terhadap manusia (yaitu dapat menyebabkan penyakit) dan mampu melawan imunitas alami. Antigen merupakan bahan yang secara spesifik dapat dikenali oleh limfosit dan antibodi yang berfungsi sebagai imunitas adaptif untuk memperkuat mekanisme antimikroba. Respon imunitas adaptif seringkali menggunakan sel-sel serta molekul dari sistem imunitas alami untuk mengeliminasi mikroba tersebut. Inflamasi dan pertahanan anti virus merupakan dua tipe reaksi utama terhadap sistem imun alami. Dalam inflamasi terdiri dari akumulasi dan aktivasi leukosit dan protein plasma pada lokasi infeksi atau kerusakan jaringan. Sel-sel dan protein tersebut bertindak bersama untuk membunuh terutama mikroba ekstraseluler dan eliminasi jaringan yang rusak.

8.3 Proses Imunitas pada infeksi oleh bakteri dan virus

Bagaimanakah proses terbentuknya imunitas yang disebabkan oleh bakteri dan virus di dalam tubuh? Penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri dapat ditularkan melalui kontak fisik, makanan yang terkontaminasi, cairan tubuh, benda, inhalasi yang ada di udara atau melalui organisme vektor. Komponen bakteri yang berperan sebagai *stimulating innate immunity*, antara lain: lipopolisakarida (LPS), peptidoglikan, lipoprotein (lipopeptida), dan DNA bakteri.

Sesuai komponen penyusun dinding selnya bakteri dapat dibagi menjadi bakteri Gram (-) negatif dan bakteri Gram (+) positif. Pada lapisan luarnya, beberapa sel bakteri dilapisi kapsul yang mengandung protein dan polisakarida, hal ini

dapat merangsang sistem imun humoral tubuh untuk membentuk antibodi. Di luar membran plasma, bakteri memiliki dinding sel yang terdiri dari peptidoglikan. Bagian ini merupakan sasaran lisozim. Pada bakteri Gram (-) negatif dimana dinding selnya mengandung lapisan lipopolisakarida (LPS atau endotoksin) dan lemak. Lipopolisakarida (LPS) dalam dinding bakteri Gram negatif dapat mengaktivasi komplemen jalur alternatif tanpa adanya antibodi. Lapisan ini menjadi aktivator proses makrofage dimana dapat menghancurkan immunoglobulin dengan aktivasi komplemen melalui jalur lisis. Pada akhir respon imun, semua bakteri dihancurkan fagosit. Bakteri masuk yang masuk ke dalam tubuh (ekstraseluler) akan diserang sistem imun nonspesifik berupa fagosit, komplemen (aktivasi jalur alternatif), protein fase akut (APP) atau antibodi spesifik yang sudah ada dalam darah akibat pajanan terdahulu dengan bakteri yang sama akan menetralisasi bakteri. Dalam hal ini tubuh akan mengaktifkan sistem imun seluler ($CD4^+$, $CD8^+$ dan sel NK).

Bakteri yang menempel pada permukaan kulit akan dilempar keluar oleh aliran udara dan keringat dipermukaan kulit, atau dibunuh oleh peptide antimikroba (misal β defensin) yang ada pada kulit. Apabila bakteri diudara akan masuk melalui saluran pernafasan maka bakteri akan dihalangi oleh bulu hidung. Jika bakteri berhasil masuk ke dalam saluran pernafasan, bakteri akan bertemu dengan musin yang akan membungkusnya dan dilemparkan keluar melalui "escalator" atau silia epitel saluran napas, dan atau bertemu dengan antibakteri β - defensin dan cathelicidins yang akan membunuhnya. Apabila bakteri tersebut berhasil masuk mencapai alveolus, maka makrofag yang ada pada alveolar akan ditelannya. Inilah sistem pertahanan imunitas alami manusia yang pertama dilakukan oleh tubuh. Namun apabila terjadi luka, ini akan mempermudah bakteri untuk masuk

melewatinya, sesampainya di jaringan di bawah epitel (sub epitelial) telah ditunggu oleh sel dendritik dermal, makrofag dan sel mast yang berjaga.

Sel dendritik yang menangkap bakteri dan menghancurkannya dalam fagolisosom, terutama bertugas memperkenalkan sejumlah antigen yang ada pada bakteri yang sudah dihancurkan itu, ke sel T naif yang menunggu (menjaga) dilimfonodus. Bakteri dengan mudah dikenali karena memiliki penanda PAMPs yang segera akan berikatan dengan reseptor (misalnya TLR) dari ketiga jenis penjaga subepitelial. Pada saat reseptor menangkap ligannya (PAMPs) akan muncul sinyal aktivasi, dimana sinyal ini akan mengaktifkan ketiga sel imunitas innate ini. Kemudian melepas sejumlah sitokin proinflamasi seperti IL-1 (oleh sel dendritik dan makrofag), TNF α (oleh sel dendritik dan makrofag) dan histamine (oleh sel mast), untuk memicu respon inflamasi di jaringan sub epitelial yang didatangi bakteri itu.

Untuk lebih jelasnya pada uraian berikut :

a. Sitokin

Sitokin merupakan protein dengan berat molekul yang rendah yang diproduksi pada respon terhadap antigen dan bertindak sebagai mediator untuk mengatur sistem imunitas baik alamiah maupun adaptif. Sitokin merupakan *messenger* kimiawi dan termasuk diantaranya adalah tumor nekrosis faktor, interleukin, interferon dan faktor pertumbuhan. Peran sitokin sangatlah kompleks, satu sitokin dapat bertindak pada sejumlah tipe sel yang berbeda, sitokin yang sama mengatur sejumlah fungsi yang berbeda dan sejumlah sitokin yang berbeda dapat memiliki fungsi yang sama.

Sitokin TNF α dan IL-1 yang dilepas oleh makrofag bersama dengan histamine dan TNF α dari sel mast menuju ke endotel pembuluh darah untuk memicu peran endotel

menghentikan neutrophil yang lewat. Endotel akan merespon dengan mengeluarkan molekul adhesi ke permukaannya guna menahan sel neutrophil. Selanjutnya neutrophil bersama sel endotel akan peningkatan permeabilitas kapiler untuk bergerak keluar menuju ke jaringan yang ada bakteri. Bakteri yang lolos masuk ke jaringan dan ditangkap oleh fagosit (makrofag, neutrophil, dan sel dendritic) akan difagositosis sehingga bakteri terjebak di dalam vakuole yang disebut fagosome (endosome). Fagosome ini bersama lisosome membentuk fagolisosom, maka bertemulah bakteri dengan enzim pencernaan protein ini sehingga bakteri akan dicerna dan dihancurkan. Resistensi bakteri terhadap fagositosis dan penghancuran dalam makrofag menunjukkan virulensi bakteri. Bakteri yang tidak dapat dihancurkan oleh lisozim, disebabkan bakteri tersebut pada dinding selnya memiliki lapisan lemak contohnya bakteri Genus *Mycobacterium* sp., namun fagosit dapat menghancurkannya dengan senyawa lain berupa radikal bebas yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Nitrite Oxyde* (NO).

b. $\text{TNF}\alpha$

Pertahanan imun alami terhadap virus intraseluler diperantarai oleh sel *Natural Killers* (NK) yang membunuh sel yang terinfeksi virus dan oleh sitokin yang disebut interferon tipe 1 yang menghambat replikasi virus di dalam sel inang. $\text{TNF-}\alpha$ pada awalnya ditemukan pada tumor tertentu yang mengalami perdarahan. Ternyata perdarahan ini disebabkan adanya nekrosis jaringan. Pada penderita infeksi oleh parasit bahan yang dinamakan *cahectin* sebagai penyebab kekurangan yang berlebihan. Dua jenis mediator tersebut termasuk golongan sitokin yang dinamakan Tumor Nekrosis Faktor (TNF). Tumor

nekrosis faktor dibentuk atas 212 asam amino diatur pada homotrimers yang stabil dengan berat molekul 51 kDal.

TNF- α adalah suatu sitokin yang bersifat pleiotropik, yang sebagian besar dihasilkan oleh monosit, makrofag dan sel T. Sebagai tambahan, seperti sitokin proinflamasi yang lain, ekspresi dan sintesa dari TNF- α tidak hanya dihasilkan oleh sel-sel hematopoetik saja. Selanjutnya, sel intrinsik ginjal, termasuk sel mesangial, glomerulus, endotel, dendrit, sel tubulus ginjal, juga dapat menghasilkan sitokin. Selain itu, penelitian pada saat ini memperlihatkan bahwa, TNF- α dapat disimpan di dalam sel dalam bentuk proaktif, dan enzim yang dapat merubah TNF- α secara cepat dapat menurunkan kadar TNF- α yang aktif. Menurunkan kadar TNF- α terdapat pada keadaan inflamasi akut dan kronik.

TNF- α terutama dihasilkan oleh sel makrofag dan sel-sel jenis lainnya dengan berbagai aktivitas biologi pada sel-sel sasaran yang termasuk sistem imun maupun bukan. Sejumlah jenis sel baru dapat menghasilkan TNF setelah mendapatkan rangsangan yang cocok misalnya dari limfosit dan sel NK. Sumber TNF- α plasma pada keadaan aterosklerosis belum jelas, dapat berasal dari makrofag maupun sel lainnya seperti sel endotel dan sel lemak. Sangat menarik terungkapnya jejaring pengawasan induksi dan efek dari TNF, misalnya IL-1 menginduksi produksi TNF dan sebaliknya TNF menginduksi produksi IL-1 oleh makrofag. Ada 2 bentuk TNF- α dan TNF- β . TNF- α diproduksi oleh berbagai jenis sel termasuk makrofag, sel T, B dan NK. Akhir-akhir ini terungkap TNF- α disebut pula TNF- β sebagai limfotoksin karena mempunyai efek sitotoksik, dihasilkan oleh limfosit TH1, sebagian oleh limfosit TH2 dan sel T sitotoksik. Sebaliknya TNF- β disekresi oleh sel T dan sel T teraktivasi. TNF- α dapat

dihasilkan oleh beberapa sel, terutama makrofag akibat adanya suatu stressor ataupun infeksi. Pada saat ini beberapa studi melaporkan bahwa akan terjadi peningkatan terhadap produksi TNF- α pada beberapa penyakit, namun belum ditemukan nilai *cut off point* .

c. Interleukin

Interleukin-1 adalah sitokin polipeptida yang dihasilkan pada proses inflamasi dengan spektrum aktivitas imunologik luas. Beberapa penelitian menunjukkan peranan IL-1 sebagai mediator inflamasi penyakit dengan onset akut dan kronik. IL-1 juga berperan mengontrol limfosit, sedangkan peran IL-1 dalam proses peradangan secara umum bersifat tidak spesifik. Kelompok IL-1 (*IL-1 gene family*) terdiri dari 3 jenis yaitu IL-1 α , IL-1 β , dan IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra). Interleukin-1 α dan IL-1 β bersifat antagonis menimbulkan reaksi radang atau disebut sitokin proinflamasi. Interleukin-1 receptor antagonist bersifat menghambat efek biologis IL-1 atau disebut sitokin antiinflamasi. Peningkatan produksi IL-1 oleh sel mononuklear sudah dikemukakan pada beberapa kondisi patologis seperti kolitis dan kanker kolorektal. Interleukin-1 juga merupakan mediator penting dalam proses keganasan. TNF memiliki efek biologik antara lain :

1. Pengerahan neutrophil dan monosit ke tempat infeksi serta mengaktifkan sel-sel tersebut untuk menyingkirkan mikroba.
2. Memacu ekspresi molekul adesi sel endotel vaskular terhadap leukosit.
3. Merangsang makrofag mengsekresi dan menginduksi kemotaksis dan pengerahan leukosit

4. Merangsang hipotalamus yang menginduksi panas dan oleh karena itu disebut pirogen endogen. Panas ditimbulkan atas pengaruh yang diproduksi sel hipotalamus yang dirangsang TNF dan IL-1. Inhibitor sintesis seperti aspirin menurunkan panas. TNF seperti halnya dengan IL-1 dan IL-6 meningkatkan sintesis protein serum tertentu oleh hepatosit.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK. Basic Immunology Functions and disorders of the immune system 2nd ed. Philadelphia : Elsevier Saunders Companies. 2000 ; pp : 175-185.
- Foekh, Neiny P., 2018, Kemampuan Ekstrak Cacing Tanah *Lumbricus rubellus* Dalam menghambat Aktivasi NFkB dan TNF α *Ratus norvegicus* Yang Diinduksi Lipopolisakarida, Thesis, Universitas Udayana
- Guntur A.H. 2008. Sepsis, SIRS, Sepsis, dan Syok Sepsis (Imunologi Diagnosis, Penatalaksanaan). Surakarta : Sebelas Maret University Press, pp : 1-8.
- Mayer, G. 2006. Immunology Innate (non specific) Immunity. Microbiology and Immunology On-Line Textbook. USC Scholl of Medicine.
- Murray, J. A. and Wilton, J. M. A., 2003. LPS from Periodontal Pathogen *P. gingivalis* Prevents Apoptosis of HL60-Derived Neutrophils In Vitro, Infect Immun ; 71(12): 7232-723.
- Popa C, Netea MG, M van Riel PL, M van der Meer JW, Stalenhoef AF, 2007. The role of TNF- α in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. J Lipid Res 48: 751-762.
- Radji, Maksum, 2015. Imunologi dan Virologi, PT ISFI Penerbitan.
- Subowo, 2009. Imunobiologi , Edisi 2., CV Sagung Seto Jakarta.

BAB IX

SISTEM IMUN DAN PENYAKIT DEGENERATIF

Oleh Irlina R. Irawan

9.1 Pendahuluan

Sistem imun memiliki fungsi utama sebagai pelindung tubuh dari berbagai serangan yang berasal dari luar tubuh seperti bakteri, virus, jamur dan racun yang dihasilkan oleh mikroba yang dapat menyebabkan penyakit. Sistem imun terbentuk dari kerja sama berbagai organ tubuh, sel-sel dan protein.

Ada 2 jenis sistem imun utama yang terdapat dalam tubuh seseorang, yaitu sistem imun bawaan yang diperoleh seseorang sejak lahir dan sistem imun adaptif yang dibangun tubuh saat terpapar mikroba atau zat kimia yang dihasilkan oleh mikroba (John Hopkins Medicine, 2022).

Organ tubuh yang menghasilkan sistem imun antara lain adalah:

- Adenoid, kelenjar yang terletak di bagian belakang saluran hidung
- Sumsum tulang, terletak dalam rongga tulang
- Kelenjar getah bening, terletak di seluruh tubuh dan terhubung melalui pembuluh limfatik
- Pembuluh limfatik, jaringan saluran di seluruh tubuh yang membawa limfosit ke organ limfoid dan aliran darah.
- *Patch Peyer*, jaringan limfoid di usus kecil.
- Limpa, terletak di rongga perut.

- Timus, terletak di depan tenggorokan (trakea) di belakang tulang dada.
- Amandel, terletak di belakang tenggorokan.

Fungsi utama sistem imun tubuh adalah (InformedHealth.org, 2020):

- Memerangi kuman yang menyebabkan penyakit (patogen) seperti bakteri, virus, parasit dan jamur, serta mengeluarkannya dari tubuh
- Mengenali dan menetralkan zat-zat berbahaya dari dalam tubuh, dan
- Melawan perubahan-perubahan jaringan tubuh yang menyebabkan penyakit, seperti sel kanker.

9.1.1 Sistem imun dan Antibodi

Kerja sama antara berbagai organ tubuh yang menghasilkan sistem kekebalan yang didapat dan sistem kekebalan bawaan, membentuk protein khusus (antibodi) untuk melindungi tubuh dari serangan zat tertentu yang dikembangkan oleh sel tubuh saat terpapar zat asing yang disebut limfosit B. Antibodi ini akan bertahan di dalam tubuh Anda (John Hopkins Medicine, 2022).

Terdapat lima kategori antibodi berdasarkan tempat produksinya dan dinamai dengan abjad yang dilekatkan dengan penamaan **Immunoglobulin** (disingkat Ig) (Cleveland Clinics, 2022).

Tabel 9.1 Lima Tipe Antibodi dan Fungsinya

Tipe Antibodi	Fungsi Antibodi
IgA	Antibodi IgA berfungsi melindungi tubuh dari patogen yang terhirup maupun tertelan, ditemukan dalam cairan air liur, air mata, cairan usus, Air Susu Ibu (ASI) dan lendir.

Tipe Antibodi	Fungsi Antibodi
IgD	Fungsi dari antibodi IgD yang dapat ditemukan pada permukaan sel B belum jelas, tetapi para pakar memperkirakan bahwa antibodi IgD berfungsi sebagai faktor yang mendukung pematangan dan aktivasi sel B.
IgE	Antibodi IgE membantu melawan reaksi alergi dimana antibodi IgE menyebabkan sel mastosit melepaskan histamin dan bahan kimia lainnya ke dalam aliran darah. Antibodi IgE dapat ditemukan di kulit, paru-paru dan selaput lendir.
IgG	Antibodi IgG utamanya ditemukan dalam darah dan cairan dalam jaringan. Antibodi IgG membantu melindungi tubuh dari infeksi virus dan bakteri. Antibodi IgG merupakan antibodi yang paling umum ditemukan dalam tubuh dan merupakan antibodi yang membuat sekitar 70-75 persen <i>immunoglobulin</i> yang ada dalam tubuh.
IgM	Antibodi IgM berfungsi sebagai garis depan pada saat tubuh terpapar infeksi, juga memiliki fungsi penting dalam pengaturan kekebalan tubuh. Antibodi ini dapat ditemukan dalam darah dan getah bening.

Sumber: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22971-antibodies>

Bagaimana antibodi melindungi tubuh melawan infeksi

- Setiap mikroorganisme mempunyai antigen yang berbeda dan menimbulkan antibodi yang berbeda pula dimana antibodi berperan sebagai opsonin, bakteriolisin, antitoksin, antibodi netralising virus dan antibodi monoklonal.

- Opsonin membuat bakteri lebih mudah dikenali oleh fagosit. IgG dan IgM berperan dalam proses ini.
- Bakteriolisin mengaktifkan komplemen untuk melisis bakteri. IgM lebih berperan daripada IgG.
- Antitoksin menetralkan toksin dari bakteri. IgG lebih banyak perannya dibanding IgA.
- Antibodi menetralkan virus. IgA di membran mukus, IgG di aliran darah.
- Antibodi monoklonal adalah antibodi yang spesifik untuk satu macam antigen.

Antibodi monoklonal belum dikenal secara umum hingga mulai ditemukan dan dikembangkan pada pertengahan tahun 1970-an hingga 1980-an. Saat ini ada sekitar 30 jenis antibodi monoklonal yang telah mendapat persetujuan FDA (Badan Pengawas Obat Dan Makanan Amerika Serikat) untuk digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit dan kondisi tertentu (Liu, 2014).

Setiap jenis antibodi monoklonal menyasar antigen yang khusus atau spesifik dan sebagai hasilnya, antibodi monoklonal dapat mengatasi beberapa kondisi atau masalah kesehatan, seperti (Cleveland Clinics, 2022):

- Kanker
- Penyakit jantung
- Lupus
- *Psoriasis*
- Penyakit Crohn's (Radang Usus Kronis)
- Radang usus besar (Kolitis Ulseratif/ *Ulcerative Colitis*)
- *Multiple sclerosis* (MS)
- Arthritis rheumatoid/ *Rheumatoid arthritis* (RA)
- Reaksi penolakan terhadap organ tubuh hasil transplantasi.

Kondisi kesehatan yang disebutkan diatas termasuk kedalam kelompok penyakit degeneratif. Penyakit degeneratif umumnya dikenal sebagai penyakit yang menyerang orangtua, tetapi dalam beberapa tahun terakhir penyakit degeneratif juga mulai diderita oleh kalangan usia yang lebih muda. Definisi dari penyakit degeneratif sendiri adalah penyakit yang ditandai dengan memburuknya kondisi akibat penurunan fungsi dan struktur bagian tubuh yang terkena seiring berjalannya waktu (usia) yang dapat menyebabkan kecacatan, kematian, dan kesakitan bahkan dapat terjadi di usia dini yang diakibatkan oleh penurunan fungsi sel (Biology Online, 2022).

9.1.2 Penyakit Degeneratif

Dari data WHO pada tahun 2022 (World Health Organization, 2022b), diketahui bahwa penyakit degeneratif merupakan bagian dari kelompok penyakit tidak menular (PTM) yang menyebabkan kematian pada 41 juta orang di seluruh dunia setiap tahun atau setara dengan 74% dari total kematian dengan 77% persen kematian berasal dari negara dengan pendapatan rendah dan menengah dan 17 juta orang meninggal dunia yang disebabkan oleh PTM berusia dibawah 70 tahun. Ada empat besar kelompok penyakit yang menyumbang lebih dari 80% kematian dini akibat PTM yaitu penyakit jantung dan pembuluh darah (17,9 juta kematian), kanker (9,3 juta kematian), penyakit pernafasan akut (4,1 juta kematian), dan diabetes (2 juta kematian termasuk kematian akibat penyakit ginjal terkait diabetes).

Penyakit degeneratif merupakan bagian dari penyakit tidak menular yang dapat disebabkan oleh berbagai faktor seperti dampak langsung dari proses penuaan pada organ tubuh, kondisi kesehatan yang buruk atau gaya hidup yang tidak sehat (merokok, penyalahgunaan alkohol, tidak aktif bergerak). Kebanyakan penyakit degeneratif dapat

disembuhkan, namun ada beberapa kasus yang tidak dapat disembuhkan. Dalam kasus tersebut, pilihan pengobatan yang ada hanya mampu membantu meringankan gejala sehingga pasien dapat hidup normal.

Penuaan adalah salah satu faktor risiko yang sangat umum ditemukan sebagai penyebab penyakit degeneratif, termasuk perubahan biologis yang beragam dimana:

- Pada tingkat sel, kehilangan kemampuan membelah diri pada sel menyebabkan sel menua meskipun secara metabolik sel tersebut tetap aktif.
- Pada tingkat jaringan dan organ, jaringan/ organ yang menua yang akhirnya akan habis terpakai karena struktur dan fungsinya tidak lagi sekuat saat muda (Budiman, 2022).

Penuaan mengubah fungsi sistem imun, dan pada saat terjadi inflamasi, imunitas bawaan membentuk perubahan minimal, sedangkan imunitas adaptif menunjukkan efek penurunan, dan dengan perkembangan imunosenesensi adaptif, mekanisme antiinflamasi tidak memadai dan tidak mampu untuk mencegah kekebalan bawaan aktif yang tidak tepat. Peradangan ditandai dengan peradangan kronis dan meningkatnya kehadiran sel-sel inflamasi, seperti neutrofil, monosit dan makrofag, dan protein C-reaktif (CRP) bahkan tanpa adanya infeksi terbuka. Peradangan kronis dikaitkan dengan berbagai penyakit degeneratif terkait usia dan kronis, yaitu Alzheimer, Parkinson, penyakit kardiovaskular, demensia, osteoporosis, diabetes, dan kanker (Leyane, Jere and Houreld, 2022).

9.1.3 Gangguan terhadap sistem imun

Pengetahuan imunologi klasik berfokus pada sistem imun adaptif, di mana organ imun menghasilkan ekspansi klonal limfosit dan kemudian dibawa oleh darah ke jaringan yang terganggu. Dari temuan terbaru berdasarkan penelitian pada penyakit Alzheimer ditemukan adanya keunggulan baru sistem kekebalan bawaan yang jauh lebih tua secara filogenetik dan beroperasi di sebagian besar jaringan tubuh. Hampir semua perantara yang ditemukan terkait dengan peradangan saraf terbukti diproduksi di lokasi tempat bermasalahnya dan meningkat di pusat penyakit Alzheimer. Hal ini juga ditemukan dari penelitian terkait jaringan dalam proses degeneratif seperti aterosklerosis dan infark miokard yang menunjukkan bahwa reaksi serupa terkait sistem kekebalan bawaan (McGeer and McGeer, 2002).

Banyak faktor yang dapat menekan kekebalan tubuh, antara lain: (Harvard T.H Chan School of Public Health, 2022)

- Usia tua: Sejalan dengan meningkatnya usia, organ dalam tubuh mengalami penurunan fungsi; organ tubuh yang berkaitan dengan kekebalan tubuh seperti sumsum tulang belakang menghasilkan lebih sedikit sel imun yang dibutuhkan untuk melawan infeksi. Penuaan seringkali berhubungan dengan kekurangan zat gizi mikro, yang dapat memperburuk fungsi kekebalan tubuh yang menurun.
- Pencemaran lingkungan (asap dan partikel lainnya yang menyebabkan polusi udara, penggunaan alkohol yang berlebihan): Zat-zat ini menimbulkan kerusakan atau menekan aktivitas normal dari sel imun.
- Berat badan berlebih: Obesitas seringkali dikaitkan dengan peradangan kronis tingkat rendah, karena jaringan lemak menghasilkan adipositokin yang dapat meningkatkan proses peradangan(Childs, Calder and Miles, 2019).

Meskipun masih tahap awal, tetapi penelitian juga menunjukkan bahwa obesitas teridentifikasi sebagai faktor risiko bebas terhadap virus flu, yang dimungkinkan karena kegagalan fungsi sel T, yang merupakan salah satu bentuk dari sel darah putih (Green and Beck, 2017).

- Penyakit kronis: Penyakit autoimun dan gangguan defisiensi imun dapat menyerang dan melumpuhkan sel imun.
- Stres mental kronis: Stres menyebabkan pelepasan hormon seperti kortisol yang menekan peradangan (peradangan awalnya muncul untuk memulai aktivasi sel imun) dan aksi dari sel darah putih.
- Kurangnya waktu tidur dan istirahat: Tidur dibutuhkan oleh tubuh untuk memulihkan diri, dimana pada saat tidur akan terjadi pelepasan sejenis hormon sitokin yang berguna untuk melawan infeksi; kurang tidur dapat menurunkan jumlah sitokin ini dan juga sel imun lainnya.

Sistem kekebalan memiliki peran utama dalam banyak proses yang terkait penyakit kronis. Pengetahuan terkini mengenai fungsi sistem kekebalan tubuh yang terkait penyakit kronis telah terbukti menjadi kemajuan penting dalam penelitian biomedis selama dekade terakhir. Perubahan aktivitas kekebalan ini ditandai sebagai peradangan pada banyak penyakit akibat gangguan metabolisme, namun perlu untuk mengumpulkan bukti yang mendukung temuan ini dan menunjukkan bahwa sistem imun dapat meningkatkan respons adaptif terhadap stresor kronis (Bagatini *et al.*, 2018).

9.2 Sistem Imun dan Hipertensi

Hipertensi merupakan kondisi medis serius yang meningkatkan risiko penyakit jantung, otak, ginjal dan penyakit lainnya secara signifikan dan merupakan penyebab

utama kematian dini di seluruh dunia. Dari data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada 2021, diketahui bahwa di seluruh dunia diperkirakan ada 1,28 juta orang dewasa usia 30 hingga 79 tahun yang menderita hipertensi, dimana 2/3 nya berasal dari negara dengan pendapatan rendah dan menengah. Ada sekitar 46% orang dewasa yang tidak menyadari bahwa mereka menderita hipertensi, dimana hanya 42% orang dewasa penderita hipertensi yang terdiagnosis dan mendapatkan pengobatan dan hanya 1 dari 5 orang dewasa dengan hipertensi yang berhasil mempertahankan tekanan darahnya dengan baik. Salah satu target global terkait penanganan penyakit tidak menular (PTM) adalah menurunkan prevalensi hipertensi hingga 33% antara tahun 2010 hingga 2030 (World Health Organization, 2021).

Seseorang didiagnosis mengalami hipertensi jika hasil pengukuran, pada dua hari yang berbeda, menunjukkan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg pada kedua hari tersebut dan atau tekanan darah diastolik menunjukkan ≥ 90 mmHg pada kedua hari tersebut. Tekanan darah sistolik sendiri merupakan gambaran tekanan pada pembuluh darah saat jantung berdenyut sedangkan tekanan darah diastolik menggambarkan tekanan pada pembuluh darah saat jeda antar denyut jantung (World Health Organization, 2021).

Tekanan darah tinggi merupakan dampak dari berbagai gangguan yang ditimbulkan dari peradangan yang menyebabkan ketidakseimbangan pada tekanan terkait proses ekskresi natrium dalam urin, disfungsi proses relaksasi vaskular, dan aktivitas sistem saraf simpatik yang berlebihan. Proses ini berasal dari adanya rangsangan yang mengaktifkan imunitas bawaan, diawali dengan yang bersifat sementara kemudian berubah menjadi permanen, bersamaan dengan respon imunitas adaptif terhadap neoantigen. Dengan adanya kerusakan ginjal kronis dan arteriosklerosis dapat

meningkatkan keparahan hipertensi dan komplikasinya (Rodriguez-Iturbe, Pons and Johnson, 2017).

Pada penyakit hipertensi, proses peradangan yang terjadi dikaitkan dengan respon imun bawaan dan adaptif, termasuk adanya stres oksidatif dan sitokin proinflamasi yang kemudian direspon oleh sistem kekebalan tubuh terhadap molekul endogen selain patogen eksogen yang dilepaskan oleh sel-sel yang rusak. Stres oksidatif dan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh sistem kekebalan tubuh juga memainkan peran penting terhadap terjadinya hipertensi (Fauzan, Irawati and Fadli, 2020), dimana peningkatan produksi sitokin menyebabkan perubahan miogenik dan struktur pembuluh darah sehingga menyebabkan peningkatan tekanan darah yang pada akhirnya kelainan sel imun bawaan dan molekul penentu aktivasi sel tersebut dapat menentukan keparahan peradangan pada hipertensi (Singh *et al.*, 2014).

9.3 Sistem Imun dan Diabetes Melitus

Diabetes melitus didefinisikan sebagai gangguan metabolik dari berbagai penyebab, ditandai dengan berlebihnya kandungan gula dalam darah dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein akibat kerusakan sekresi insulin dan kerja insulin dimana dapat berdampak secara jangka panjang termasuk gangguan hingga kegagalan fungsi berbagai organ tubuh (Khatib, 2006). Gangguan dari fungsi insulin ini disebabkan oleh gangguan atau defisiensi produksi insulin oleh sel-sel beta Langerhans kelenjar pankreas (Direktorat P2PTM, 2021)

Resistensi insulin akibat terhambatnya proses sinyal insulin menimbulkan serangkaian respons imun yang memperburuk keadaan inflamasi yang menyebabkan kondisi hiperglikemia. Adanya gangguan atau cacat respon dari sistem imun bawaan (termasuk disfungsi neutrofil dan makrofag) dan

disfungsi dari respon imun adaptif (termasuk sel T) dianggap sebagai penyebab atas kelemahan sistem imun terhadap patogen yang menyerang pada penderita diabetes melitus (Berbudi *et al.*, 2019).

Penderita diabetes melitus lebih sering mengalami infeksi dibandingkan orang yang tidak menderita diabetes melitus, hal tersebut dapat diakibatkan oleh adanya gangguan pada sistem imun dimana ditemukan bahwa beberapa mikroorganisme menjadi lebih ganas pada lingkungan yang tinggi gula dengan kemungkinan komposisi karbohidrat pada reseptor berperan pada fenomena ini (Geerlings and Hoepelman, 1999), hal tersebut umumnya terjadi pada penderita diabetes yang tidak terkontrol yang lebih rentan terhadap paparan pertumbuhan bakteri terutama bakteri anaerobic, mikobakteri dan infeksi jamur (Khatib, 2006). Salah satu penyakit infeksi yang rentan diderita oleh pasien diabetes melitus adalah penyakit tuberkulosis, dimana ditemukan bahwa pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami penurunan sistem imun sehingga rentan terinfeksi (Tiara and Tri, 2021).

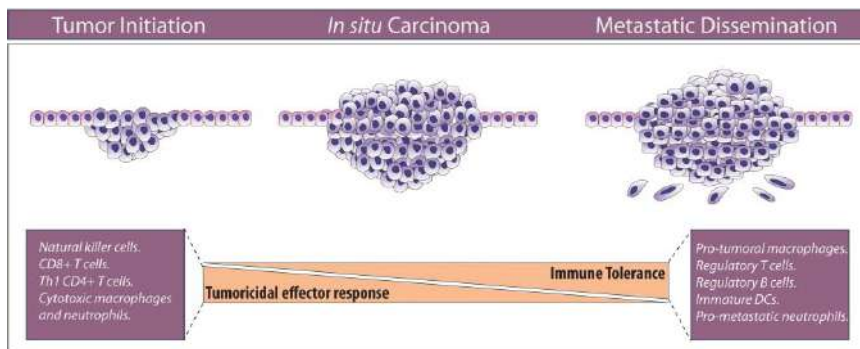
9.4 Sistem Imun Dan Kanker

Kanker merupakan penyakit yang dapat timbul di hampir seluruh organ tubuh atau jaringan tubuh ketika sel abnormal tumbuh tanpa kendali, dapat menyebar atau menyerang bagian tubuh yang berdekatan atau menyebar ke organ tubuh lainnya. Tahap akhir kondisi kanker yang dapat menyebabkan kematian disebut sebagai metastasis. Kanker seringkali juga disebut sebagai neoplasma atau tumor ganas (Fidarova and Ilbawi, 2022).

Dari (World Health Organization, 2022a) diketahui bahwa kanker merupakan penyebab utama kematian di dunia, dengan hampir 10 juta kematian pada 2020 dan merupakan penyebab 1 dari 6 kematian dimana 1/3 kematian akibat

kanker disebabkan oleh penggunaan tembakau, indeks massa tubuh yang berlebih, konsumsi alkohol, rendahnya konsumsi buah dan sayur serta kurangnya aktifitas fisik. Kanker sendiri merupakan penyakit sistemik yang menyebabkan banyak perubahan pada fungsi dan komposisi sistem kekebalan tubuh secara keseluruhan karena terkait dengan pengaturan interaksi berbagai sel antar jaringan tubuh (Hiam-Galvez, Allen and Spitzer, 2021).

Dari berbagai penelitian yang sudah dilakukan, muncul satu pertanyaan, bagaimana sel kanker dapat menghindar dari serangan dari sitem kekebalan tubuh? Secara prinsip, perkembangan sel tumor dapat dikendalikan oleh sel imun bawaan dan sel imun adaptif yang bersifat sitotoksik, tetapi saat terjadi perubahan dari jaringan neoplastik menjadi tumor yang terdeteksi secara klinis maka sel kanker akan mengembangkan mekanisme berbeda yang meniru toleransi kekebalan perifer (Gonzalez, Hagerling and Werb, 2018).



Gambar 9.1 Keseimbangan antara respon imun efektor dan tolerogenik menentukan nasib tumor
(Sumber : (Gonzalez, Hagerling and Werb, 2018))

Selama tahap awal perkembangan tumor, sel imun efektor membunuh sel kanker imunogenik. Sel kanker yang bertahan akan berkembang menjadi tumor yang dapat dideteksi secara klinis dan akan mengadopsi strategi yang berbeda meniru toleransi imun perifer dan sel imun imunosupresif yang dapat menaklukkan sel tumorisidal lainnya (Gonzalez, Hagerling and Werb, 2018).

9.5 Memperbaiki Sistem Imun Tubuh

Respons imun tubuh dipengaruhi antara lain oleh kekurangan zat gizi tertentu. Dari penelitian yang menggunakan hewan ujicoba ditemukan bahwa kekurangan mikronutrien seperti seng, besi, tembaga, asam folat dan vitamin A, B6, C, D, and E dapat mempengaruhi respons imun (Chandra, 1997). Berbagai cara mikronutrien mendukung sistem imun adalah sebagai antioksidan yang melindungi sel yang sehat, mendukung pertumbuhan dan aktifitas sel imun, dan menghasilkan antibodi bahkan hasil studi epidemiologi menunjukkan bahwa individu yang mengalami kurang gizi berisiko lebih besar terpapar berbagai jenis infeksi (Harvard T.H Chan School of Public Health, 2022).

Mengonsumsi makanan sehat seperti yang tercantum dalam **Isi Piringku** (Rachmi *et al.*, 2019) dapat mencegah terjadinya masalah kekurangan gizi, karena didalamnya terdapat panduan konsumsi dengan ragam bahan makanan sumber zat gizi, tetapi ada beberapa kondisi dimana seseorang tidak dapat mengonsumsi ragam makanan sumber gizi karena kondisi tertentu. Pada kondisi seperti ini, diperlukan tambahan vitamin dan mineral yang diperoleh melalui suplemen. Penelitian juga membuktikan bahwa suplemen vitamin dapat memperbaiki respon imun pada kelompok orang yang mengalami gangguan gizi (Chandra, 1997; Hemilä and Louhiala, 2013; Martineau *et al.*, 2017).

Beberapa kelompok masyarakat yang termasuk berisiko mengalami masalah pada sistem imun adalah ibuhamil dan menyusui, bayi dan balita, keluarga miskin dan penderita penyakit tertentu bahkan kaum lanjut usia juga termasuk dalam kelompok berisiko tinggi karena dengan meningkatnya usia, imun respon mengalami penurunan yang disebabkan oleh produksi antibodi dan kualitas sel imun mengalami penurunan. Hal tersebut diperburuk apabila orangtua memiliki penyakit akut atau kronis dan bahkan sepertiga lanjut usia di negara industri juga mengalami kekurangan gizi (Chandra, 1997).

9.5.1 Peran Zat Gizi Terhadap Sistem Imun

Zat gizi memiliki peran penting dalam fungsi kekebalan tubuh dimana seluruh sel imun termasuk sel T dan limfosit B membutuhkan beragam vitamin dan mineral serta asam lemak esensial untuk dapat menjalankan fungsinya (Mason and Jenkins, 2021). Karbohidrat, protein dan lemak, serta mikronutrien berinteraksi dengan sel imun secara sistemik dalam darah, kelenjar getah bening dan dalam sistem kekebalan khusus pada sistem pencernaan (Kussmann, 2010), mikronutrien sendiri memiliki peran penting dalam menghasilkan dan membangun seluruh sel dan jaringan tubuh yang baru, termasuk sel imun (Linus Pauling Institute, 2019). Terdapat 2 pengelompokan besar dari zat gizi yaitu zat gizi makro (makronutrien) dan zat gizi mikro (mikronutrien). Zat gizi makro merupakan zat gizi yang dibutuhkan dalam jumlah besar, seperti karbohidrat, protein dan lemak yang biasanya dihitung menggunakan satuan gram. Zat gizi mikro merupakan zat gizi yang dibutuhkan tubuh dalam jumlah kecil seperti vitamin (vitamin A, B, C, D, E, K) dan mineral dan berbagai jenis mineral (zat besi, yodium, dan seng) yang biasanya dihitung menggunakan satuan mg untuk sebagian besar mineral dan vitamin (BUANASITA, 2020).

Tabel 9.2 Beberapa Zat Gizi Mikro yang Berperan Penting dalam Sistem Imun

Peran Dalam Sistem Imun	Jenis Zat Gizi Mikro
Membuat penghalang secara fisik dan biokimia	
Memelihara integritas struktur dan fungsi mukosa sel sebagai pelindung bawaan (kulit, saluran pernafasan, saluran pencernaan, dll)	Vitamin A
	Vitamin D
	Vitamin C
	Vitamin E
	Vitamin B6, B12 dan folat
	Besi (Fe)
	Seng (Zn)
Sel Imun	
Berfungsi untuk mengidentifikasi, mengembangkan, menjalankan fungsi dan pergerakan dari sel imun bawaan	Vitamin A
	Vitamin D
	Vitamin C
	Vitamin E
	Vitamin B6
	Vitamin B12
	Folat
	Seng (Zn)
	Besi (Fe)
Efek antimikrobia	Tembaga
	Selenium
	Magnesium
	Vitamin A
	Vitamin D
	Vitamin C
	Seng (Zn)
	Besi (Fe)
	Tembaga
	Selenium

Peran Dalam Sistem Imun	Jenis Zat Gizi Mikro
Berperan saat terjadi peradangan, memiliki efek antioksidan dan efek ledakan oksidatif	Vitamin A
	Vitamin D
	Vitamin C
	Vitamin E
	Vitamin B6
	Seng (Zn)
	Besi (Fe)
	Tembaga
	Selenium
	Magnesium
Mengidentifikasi, mengembangkan dan memastikan fungsi normal dari sel T	Vitamin A
	Vitamin D
	Vitamin C
	Vitamin E
	Vitamin B6
	Vitamin B12
	Folat
	Seng (Zn)
	Besi (Fe)
	Tembaga
	Selenium
Antibodi	
Memberi respon terhadap antigen	Vitamin A
	Vitamin D
	Vitamin E
	Folat
	Seng (Zn)
	Magnesium

Peran Dalam Sistem Imun	Jenis Zat Gizi Mikro
Memproduksi dan membangun antibodi	Vitamin A
	Vitamin D
	Vitamin C
	Vitamin E
	Vitamin B6
	Folat
	Seng (Zn)
	Selenium
	Magnesium

Sumber: Gombart, Pierre and Maggini, 2020

9.5.2 Makanan Untuk Meningkatkan Kekebalan Tubuh

Mengoptimalkan produksi dan fungsi sel-sel tubuh, khususnya sel imun dapat diperoleh melalui konsumsi cukup zat gizi yang diperoleh melalui pola konsumsi yang beragam. Pola konsumsi dari makanan tertentu dapat membantu tubuh menghadapi serangan mikrobial dan peradangan, meskipun bukan berarti suatu makanan secara khusus dapat memberikan perlindungan tertentu karena kondisi tubuh yang dapat menghasilkan respon imun yang baik akan bergantung pada banyak zat gizi mikro (Harvard T.H Chan School of Public Health, 2022). Terdapat beberapa zat gizi yang terbukti memiliki peran penting dalam pertumbuhan dan fungsi dari sel imun seperti vitamin C, vitamin D, seng, selenium, besi dan protein (termasuk asam amino glutamin) (Wessels, Maywald and Rink, 2017; Guillin *et al.*, 2019) yang ditemukan dalam beragam makanan yang bersumber hewani dan nabati.

Pola konsumsi yang tidak beragam dan rendah kandungan gizi, seperti banyak mengandung makanan ultra-proses, dapat berdampak negatif pada kesehatan sistem imun seperti pola konsumsi tipe Barat (*Western Diet*) yang mengandung tinggi gula rafinasi dan daging merah serta

mengandung buah dan sayur yang rendah kandungan mikrobiom dapat menimbulkan gangguan pada kesehatan mikroorganisme dalam saluran pencernaan, yang berdampak pada radang kronis pada saluran cerna dan berkaitan dengan tekanan pada sistem imun (Molendijk, Van Der Marel and Maljaars, 2019).

Mikrobiom adalah gabungan dari jutaan mikroorganisme yang hidup dalam tubuh kita terutama di usus. Temuan dari berbagai penelitian bahwa mikrobiom memiliki peran kunci dalam sistem imun dimana usus merupakan lokasi utama aktifitas kekebalan tubuh dan produksi protein antimikroba (Caballero and Pamer, 2015; Li, Leonardi and Iliev, 2019). Makanan yang kita konsumsi akan menentukan jenis mikroba yang hidup di usus kita, seperti konsumsi tinggi serat yang kaya buah, sayur, biji-bijian dan kacang-kacangan dapat mendukung pertumbuhan dan pemeliharaan mikroba yang baik.

Mikroba tertentu bermanfaat untuk memecah serat makanan menjadi asam lemak rantai pendek yang berguna untuk merangsang aktifitas sel imun, serat ini yang disebut prebiotik karena dianggap memberi makan mikroba. Makanan probiotik mengandung bakteri hidup yang bermanfaat, dan makanan prebiotik mengandung serat dan oligosakarida yang memberi makan dan memelihara koloni sehat dari bakteri tersebut (Harvard T.H Chan School of Public Health, 2022).

Yang termasuk dalam makanan probiotik adalah kefir, yogurt dengan kandungan mikroba aktif, sayuran fermentasi, acar timun, tempe, teh kombucha, kimchi dan miso sedangkan yang termasuk makanan prebiotik antara lain adalah bawang putih, bawang merah, daun bawang, asparagus, pisang dan rumput laut tetapi bagaimanapun lebih baik mengonsumsi beragam buah, sayur, kacang-kacangan dan biji-bijian untuk mendapatkan diet tinggi prebiotik.

Informasi umum yang tersebar bahwa tanaman herbal dapat dijadikan suplemen untuk meningkatkan fungsi kekebalan tubuh. Dari berbagai penelitian diperoleh hasil sebagai berikut:

- Echinacea: Studi pada sel menunjukkan bahwa echinacea dapat menghancurkan virus influenza, tetapi masih sedikit bukti dari hasil yang menggunakan sampel manusia terkait komponen aktif pada echinacea dan diketahui bahwa konsumsi echinacea setelah menderita flu tidak menunjukkan bahwa hal tersebut dapat memperpendek durasi penyakit, tetapi jika rutin mengonsumsi saat sehat memungkinkan untuk mencegah penyakit flu (Karsch-Völkl *et al.*, 2014; National Center for Complementary and Integrative Health, 2020).
- Bawang putih: *Allicin sativum* merupakan kandungan aktif pada bawang putih yang dikatakan memiliki efek antivirus dan antimikroba pada penyakit flu tetapi uji coba klinis yang membandingkan suplemen bawang putih dan plasebo masih sangat sedikit dan hanya satu yang ditemukan dari tinjauan Cochrane adalah uji coba yang melibatkan 146 sampel, dimana mereka yang mengonsumsi suplemen bawang putih selama 3 bulan memiliki peluang yang lebih rendah untuk tertular flu dibandingkan yg mengonsumsi plasebo, tetapi pada waktu telah terkena flu, kedua kelompok memiliki durasi sakit yang sama (Lissiman, Bhasale and Cohen, 2014).
- Katekin teh: Studi sel menunjukkan bahwa katekin teh (seperti dalam teh hijau) dapat mencegah replikasi flu dan beberapa virus flu serta dapat meningkatkan aktivitas kekebalan tubuh. Uji coba pada manusia masih terbatas, dan dari dua uji coba terkontrol secara acak menemukan bahwa kapsul teh hijau menghasilkan lebih sedikit gejala pilek/flu atau kejadian flu daripada plasebo; namun kedua

studi tersebut didanai atau memiliki afiliasi dengan industri teh (Furushima, Ide and Yamada, 2018).

9.6.3 Langkah-langkah untuk Memperbaiki Sistem Imun

Dari (Harvard T.H Chan School of Public Health, 2022), disampaikan bahwa ada beberapa langkah yang dapat dilakukan untuk mendapatkan sistem imun tubuh yang optimal, yaitu:

- Konsumsi makanan seimbang yang bersumber buah segar, sayuran, protein rendah lemak, biji-bijian utuh dan cukup air, diet tipe mediterania adalah salah satu jenis diet yang mengandung komposisi makanan seperti ini.
- Jika konsumsi gizi seimbang tidak mudah diperoleh, mengonsumsi multivitamin yang mengandung zat gizi sesuai angka kecukupan gizi minimal dapat dijadikan alternatif.
- Jangan merokok atau hentikan kebiasaan merokok.
- Kurangi atau hentikan konsumsi alkohol.
- Lakukan olahraga ringan dengan rutin.
- Biasakan tidur nyenyak selama 7-9 jam per hari, usahakan memiliki waktu rutin untuk tidur (mulai tidur hingga jam bangun tidur setiap hari di waktu yang sama), karena rutinitas tersebut membantu keseimbangan ritme jantung sehingga bisa dapat mengistirahatkan tubuh dengan baik.
- Usahakan mengatur stres. Lakukan aktifitas olahraga, meditasi, hobi atau berbincang dengan teman yang dapat dipercaya, atau lakukan latihan pernafasan saat muncul rasa stres.
- Rutin mencuci tangan. Setiap selesai beraktifitas diluar rumah, sebelum dan setelah menyiapkan dan mengonsumsi makanan, setelah menggunakan kamar mandi, setelah batuk atau bersin/ membersihkan hidung.

DAFTAR PUSTAKA

- Bagatini, M. D. *et al.* 2018. Immune system and chronic diseases 2018. *Journal of Immunology Research*, 2018. doi: 10.1155/2018/8653572.
- Berbudi, A. *et al.* 2019. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, 16(5), pp. 442–449. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
- Biology Online. 2022. *Degenerative disease*, *Biology Online Editors*. Available at: <https://www.biologyonline.com/dictionary/degenerative-disease> (Accessed: 2 November 2022).
- BUANASITA, A. 2020. *Peran Zat Gizi Untuk Sistem Imun Tubuh*, *Laboratorium Gizi*. Available at: <https://laboratoriumgizi.jatimprov.go.id/peran-zat-gizi-untuk-sistem-imun-tubuh/> (Accessed: 12 November 2022).
- Budiman. 2022. *Penyakit Degeneratif*. *Kementerian Kesehatan RI, Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan*. Available at: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1714/penyakit-degeneratif (Accessed: 2 November 2022).
- Caballero, S. and Pamer, E. G. 2015. Microbiota-Mediated Inflammation and Antimicrobial Defense in the Intestine. *Annual Review of Immunology*, 33, pp. 227–256. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120238.
- Chandra, K. R. 1997. Nutrition and the immune system: an introduction. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66, pp. 460–463. Available at: <https://academic.oup.com/ajcn/article/66/2/460S/4655769?login=false>.
- Childs, C. E., Calder, P. C. and Miles, E. A. 2019. Diet and immune function. *Nutrients*, 11(1933), pp. 1–9. doi: 10.3390/nu11081933.

- Cleveland Clinics. 2022. *Antibodies, Cleveland Clinics*. Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/body/22971-antibodies> (Accessed: 5 November 2022).
- Direktorat P2PTM. 2021. *Penyakit Diabetes Melitus, Kementerian Kesehatan RI*. Available at: <https://p2ptm.kemkes.go.id/informasi-p2ptm/penyakit-diabetes-melitus> (Accessed: 18 November 2022).
- Fauzan, D. R., Irawati, N. A. V. and Fadli, M. Y. 2020. Hipertensi dan Inflamasi: Sebuah Perspektif Ke Depan Untuk Target Terapi Baru. *JK Unila*, 4(2), pp. 135–146. Available at: <https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0CAQQw7AJahcKEwjA2IrzuLL7AhUAAAAAHQAAAAAQAw&url=https%3A%2F%2Fjoke.kedokteran.unila.ac.id%2Findex.php%2FJK%2Farticle%2Fdownload%2F2876%2F2806&psig=AOvVaw0giw7EgJK0npMbdq0HkT>.
- Fidarova, E. and Ilbawi, A. 2022. *Cancer, World Health Organization*. Available at: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (Accessed: 7 November 2022).
- Furushima, D., Ide, K. and Yamada, H. 2018. Effect of tea catechins on influenza infection and the common cold with a focus on epidemiological/clinical studies. *Molecules*, 23(7), pp. 1–8. doi: 10.3390/molecules23071795.
- Geerlings, S. E. and Hoepelman, A. I. M. 1999. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM)', *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 26(3–4), pp. 259–265. doi: 10.1016/S0928-8244(99)00142-X.
- Gombart, A. F., Pierre, A. and Maggini, S. 2020. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*, 12(1). doi: 10.3390/nu12010236.
- Gonzalez, H., Hagerling, C. and Werb, Z. 2018. Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to

- metastatic progression. *Genes and Development*, 32(19–20), pp. 1267–1284. doi: 10.1101/GAD.314617.118.
- Green, W. D. and Beck, M. A. 2017. Obesity impairs the adaptive immune response to influenza virus. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(November), pp. S406–S409. doi: 10.1513/AnnalsATS.201706-447AW.
- Guillin, O. M. et al. 2019. *Selenium, selenoproteins and viral infection*, *Nutrients*. doi: 10.3390/nu11092101.
- Harvard T.H Chan School of Public Health. 2022. *Nutrition and Immunity_The Nutrition Source, The President and Fellows of Harvard College*. Available at: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/nutrition-and-immunity/> (Accessed: 7 November 2022).
- Hemilä, H. and Louhiala, P. 2013. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(8). doi: 10.1002/14651858.CD005532.pub3.
- Hiam-Galvez, K. J., Allen, B. M. and Spitzer, M. H. 2021. Systemic immunity in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 21(6), pp. 345–359. doi: 10.1038/s41568-021-00347-z.
- InformedHealth.org. 2020. *How does the immune system work?, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279364/> (Accessed: 17 October 2022).
- John Hopkins Medicine. 2022. *The Immune System, The Johns Hopkins University, The Johns Hopkins Hospital, and Johns Hopkins Health System*. Available at: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/the-immune-system> (Accessed: 17 October 2022).
- Karsch-Völkl, M. et al. 2014. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(2). doi: 10.1002/14651858.CD000530.pub3.

- Khatib, O.M.N. 2006. *Guidelines for the Prevention, Management and Care of Diabetes Mellitus*, *Journal of Chemical Information and Modeling*. Edited by O. M. N. Khatib. World Health Organization. Available at: <https://applications.emro.who.int/dsaf/dsa664.pdf>.
- Kussmann, M. 2010. Nutrition and Immunity', *RSC Food Analysis Monographs*, 9(March), pp. 268–309. doi: 10.4324/9781003278603-3.
- Leyane, T. S., Jere, S. W. and Houreld, N. N. 2022. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13). doi: 10.3390/ijms23137273.
- Li, X. V, Leonardi, I. and Iliev, I. D. 2019. Gut mycobiota in immunity and inflammatory disease. *Immunity*, 50(6), pp. 1365–1379. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.023.Gut.
- Linus Pauling Institute. 2019. *Nutrition and Key Features of the Immune Response*, *Linus Pauling Institute*. Available at: <https://lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/lpi-immunity-infographic.pdf>.
- Lissiman, E., Bhasale, A. L. and Cohen, M. 2014. Garlic for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(11). doi: 10.1002/14651858.CD006206.pub4.
- Liu, J. K. H. 2014. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Annals of Medicine and Surgery*, 3(4), pp. 113–116. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001.
- Martineau, A. R. *et al.* 2017. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data', *BMJ (Online)*, 356. doi: 10.1136/bmj.i6583.

- Mason, P. and Jenkins, G. 2021. Nutrition and Immune Function:
A Science Review of the Role of Micronutrients in the Immune System. *Nutrition and Food Technology: Open Access*, 8(1), pp. 1–12. doi: 10.16966/2470-6086.175.
- McGeer, P. L. and McGeer, E. G. 2002. Innate Immunity , Local Inflammation, and Degenerative Disease. *SAGE KE (Science Of Aging Knowledge Environment)*, 29(July), pp. 1–10. doi: 10.1126/sageke.2002.29.re3.
- Molendijk, I., Van Der Marel, S. and Maljaars, P. W. J. 2019. 'Towards a food pharmacy: Immunologic modulation through diet. *Nutrients*, 11(1239), pp. 1–11. doi: 10.3390/nu11061239.
- National Center for Complementary and Integrative Health. 2020. *Echinacea, NCCIH*. Available at: <https://www.nccih.nih.gov/health/echinacea> (Accessed: 25 November 2022).
- Rachmi, C. N. *et al.* 2019. Buku Panduan Siswa AKSI BERGIZI', *Kemenkes RI*, pp. 1–188.
- Rodriguez-Iturbe, B., Pons, H. and Johnson, R. J. 2017. Role of the immune system in hypertension. *Physiological Reviews*, 97(3), pp. 1127–1164. doi: 10.1152/physrev.00031.2016.
- Singh, M. V. *et al.* 2014. The immune system and hypertension', *Immunologic Research*, 59(1–3), pp. 243–253. doi: 10.1007/s12026-014-8548-6.
- Tiara, R. and Tri, A. 2021. Hubungan Antara Diabetes Mellitus Tipe 2 Dengan Risiko Peningkatan Kejadian Tuberkulosis Paru. *Seminar Nasional Riset Kedokteran 2 (SENSORIK)*, 2(1), p. 95.
- Wessels, I., Maywald, M. and Rink, L. 2017. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients*, 9(12), pp. 9–12. doi: 10.3390/nu9121286.

- World Health Organization. 2021. *Hypertension, World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> (Accessed: 15 November 2022).
- World Health Organization. 2022a. *Cancer, Fact sheets, World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Accessed: 7 November 2022).
- World Health Organization. 2022b. *Noncommunicable diseases, World Health Organization*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (Accessed: 15 November 2022).

BIODATA PENULIS



Dr. Risnawati, S.Si.T., M.Kes.
Dosen & Peneliti

Penulis lahir di Tanjung pinang 8 Maret 1983, merupakan dosen dan aktif sebagai peneliti. Pendidikan terakhir penulis adalah S3 Prodi Doktor Ilmu Kedokteran dan Kesehatan (DIKK) Universitas Diponegoro di Semarang, Jawa Tengah. Beberapa artikel internasional dan nasional sudah dipublikasikan penulis, selain itu penulis juga aktif dalam kegiatan ilmiah sebagai pembicara dan sebagai moderator. Penulis juga merupakan *reviewer* di beberapa jurnnal nasional dibidang kebidanan dan kesehatan. ***Motto: terus semangat menebar manfaat.*** Email: risna080383@gmail.com

BIODATA PENULIS



Anjar Briliannita, S.Gz, M.Sc

Dosen Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Sorong

Penulis lahir di Sorong tanggal 12 Juli 1987. Penulis adalah dosen tetap pada Jurusan Gizi. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Ilmu Gizi Universitas Hasanuddin Makassar dan melanjutkan S2 pada Universitas Gadjah Mada. Penulis menekuni bidang menulis terkait ilmu gizi, kesehatan dan pangan.

Penulis merupakan staf dosen dan sekretaris jurusan gizi di Poltekkes Kemenkes Sorong serta aktif pada kegiatan penelitian dan pengabdian kepada masyarakat bidang gizi, kesehatan dan pangan hingga sekarang.

BIODATA PENULIS



dr. Eko Sudarmo Dahad Prihanto, SpPD, FINASIM

Dosen tetap pada Program Studi Profesi Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Khairun Ternate

Penulis lahir di Semarang tanggal 25 Juli 1966. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Khairun Ternate. Menyelesaikan pendidikan Dokter umum tahun 1992 dan Spesialis Penyakit Dalam (Sp.PD) tahun 2001 di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Saat ini menjabat Kaprodi Profesi Dokter dan sedang menyelesaikan pendidikan doctoral. Publikasi telah dilakukan baik nasional (Sinta) secara mandiri maupun internasional (Scopus) yang merupakan kolaborasi multisenter.

BIODATA PENULIS



DR. Rondius Solfaine, drh, MP, APVet.

Rondius dilahirkan oleh ibu Siti Salamah dan ayah Suryono Wignyowinoto, di Klaten Jawa Tengah. Sebelum menjadi dosen di FKH UWKS pada tahun 2008, bekerja di pusat budidaya ayam Broiler *Grand Parent Stock* di Pingku Bogor dan Representative perusahaan vaksin unggas *Bioteke* Tangerang tahun 2001-2005. Selanjutnya beralih dibidang riset sebagai *Medical Technologist* di US Namru-2 Jakarta dan Pusat Veterinaria Farma (Pusvetma), Surabaya antara tahun 2005-2008. Lulus S1 dan S2 dari FKH Universitas Gadjah Mada Yogyakarta tahun 1999 & 2008 dan gelar Doktor diperoleh dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya tahun 2017 dengan predikat *cumlaude*. Mendapat sertifikasi Ahli Patologi Veteriner Asosiasi Patologi Veteriner Indonesia (APVI-PDHI) tahun 2011 dan Sertifikat Dosen dari Kemenristekdikti 2015.

Aktif mengikuti kegiatan ilmiah nasional, antara lain Pertemuan dan Pelatihan Patologi Veteriner Di Maros Sulawesi, BBV Subang Jabar 2012, pertemuan internasional dalam *Conggres Asian Veterinary Pathology* di Kuala Lumpur 2014, *Visiting Laboratory* di *Department Of Veterinary Medicine, Osaka Prefecture University Japan* 2013 dan *Academic Visiting* di

Fakulti Perubatan Veteriner Universiti Malaysia Kelantan 2019, Pelatihan *Pathology for wild animal* di Chulalongkorn University Thailand, 2019, Pelatihan Wawasan Kebangsaan Bagi Dosen- LEMHANNAS RI 2021 dan Pelatihan Anti Korupsi Dosen-KPK RI 2022.

Mendapat penghargaan *Best Presenter* dalam *Global Health and Life Science Conference* di Melbourne, Australia 2018. Aktif menulis pada Jurnal Nasional Makara Kesehatan UI, Jurnal Sain Veteriner UGM, Jurnal Kedokteran Hewan USK dan Jurnal Internasional *Vet World*, *Preventive Nutrition&Food Science*, *World Poultry*, *Ruminant*, *Tropical Journal Animal Science* dan Media Indonesia. Sejak 2018 menjadi editor di jurnal nasional, reviewer penelitian-pengmas internal UWKS, pewancara program beasiswa nasional, juri lomba karya tulis mahasiswa FKH Unair dan narasumber pada talkshow mengenai vaksin Covid-19 dan Virus Cacar Monyet di RRI Surabaya 2020 dan 2022. Hasil karya penelitian dan pengabdian kepada masyarakat yang sudah di patenkan berupa, 3 hak cipta (No.EC00202175509, EC00202152862, EC00202154366, 1 paten riset obat antidiabetes (No.S00202109994, masa pengumuman HAKI). Karya buku berupa 1 Buku Ajar Patologi Dasar Veteriner dan Petunjuk Pratikum Patologi Veteriner (ISBN).

BIODATA PENULIS



Menik kasiyati, S.ST, M.Imun

Dosen Program Studi D.III Teknologi Laboratorium Medis
Jurusan TLM, Poltekkes Kemenkes Yogyakarta

Penulis lahir di Bantul tanggal 19 Oktober 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi DIII Teknologi Laboratorium Medis Jurusan Teknologi Laboratorium Medis Poltekkes Kemenkes Yogyakarta. Menyelesaikan pendidikan D4 pada Jurusan Analis Kesehatan Poltekkes Depkes Yogyakarta dan melanjutkan S2 pada Sekolah Pasca Sarjana Universitas Airlangga. Penulis menekuni bidang menulis dan melakukan penelitian dibidang imunologi. Mulai mengajar di Poltekkes sejak tahun 2020.

BIODATA PENULIS



Rika Rachmawati, SP, MPH

Peneliti Ahli Muda di Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi
Badan Riset dan Inovasi Nasional

Penulis lahir di Solo pada tanggal 7 Oktober 1978. Penulis adalah Peneliti di Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Badan Riset dan Inovasi Nasional (BRIN). Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Gizi Masyarakat dan Sumberdaya Keluarga, IPB. Penulis melanjutkan S2 pada Jurusan Gizi dan Kesehatan, Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, UGM. Penulis menekuni bidang menulis sejak tahun 2006 dengan menerbitkan Buku Hidangan Sehat Ibu Hamil (2006), Buku Makanan Favorit Balita (2007) dan Buku Metabolisme Zat Gizi (2022). Penulis juga aktif menulis hasil penelitian di jurnal nasional dan internasional hingga saat ini.

BIODATA PENULIS



Ni Made Susilawati, S.Si., M.Si

Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Poltekkes Kemenkes Kupang Universitas Press

Penulis lahir di Mataram tanggal 30 Juli 1977. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Kupang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Matematika Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Katolik Widya Mandira dan melanjutkan S2 pada Pasca Sarjana Ilmu Biologi pada Universitas Udayana Bali. Penulis menekuni bidang mikrobiologi klinik dan melakukan penelitian serta pengabmas terutama penyakit yang disebabkan oleh bakteri serta bahan herbal yang bersifat antimikroba.

BIODATA PENULIS



Irlina Raswanti Irawan, SKM, M. Epid.

Peneliti Gizi Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi,
Badan Riset dan Inovasi Nasional

Lahir di Bandung, Jawa Barat tahun 1977. Menyelesaikan pendidikan D3 dari Akademi Gizi Bandung kemudian melanjutkan pendidikan S1 Epidemiologi dan S2 Epidemiologi Klinik di Universitas Indonesia. Sejak tahun 2000, Irlina bekerja di Badan Litbang Kesehatan tepatnya di Pusat Penelitian dan Pengembangan Gizi dan Makanan hingga tahun 2011, kemudian karena terjadi restrukturisasi berpindah menjadi peneliti di Pusat Teknologi Terapan Kesehatan dan Epidemiologi Klinik hingga tahun 2016 berpindah lagi ke Pusat Penelitian dan Pengembangan Upaya Kesehatan Masyarakat hingga awal 2022 dan saat ini berdiskusi di Pusat Riset Kesehatan Masyarakat dan Gizi, Badan Riset dan Inovasi Nasional.

