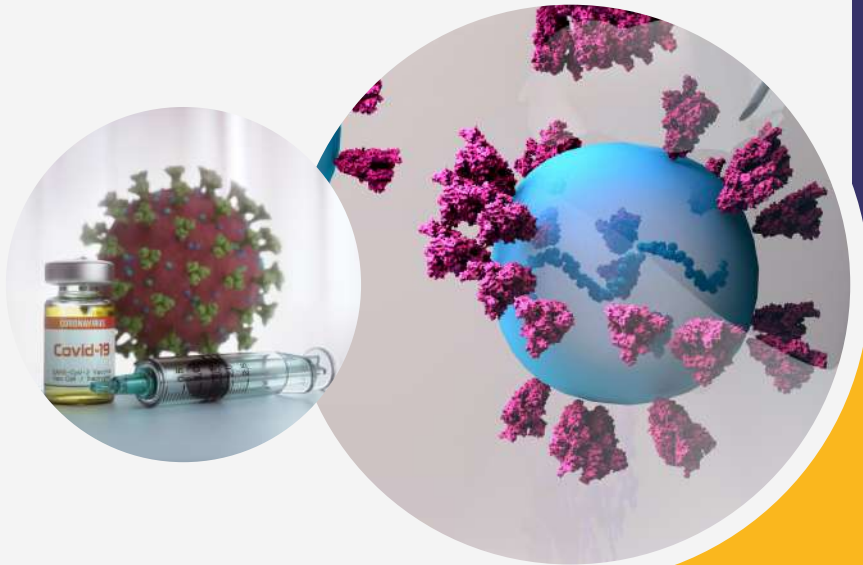




IMUNOSEROLOGI PADA TLM



PENULIS :

- Doni Setiawan
- Anak Agung Ayu Eka Cahyani
- Siti Nuryani
- Renowati
- Cici Farhana
- Ni Ketut Yuliana Sari

IMUNOSEROLOGI PADA TLM

**Doni Setiawan
Anak Agung Ayu Eka Cahyani
Siti Nuryani
Renowati
Cici Farhana
Ni Ketut Yuliana Sari**



GET PRESS INDONESIA

IMUNOSEROLOGI PADA TLM

Penulis :

Doni Setiawan
Anak Agung Ayu Eka Cahyani
Siti Nuryani
Renowati
Cici Farhana
Ni Ketut Yuliana Sari

ISBN : 978-623-125-273-9

Editor : Diana Purnama Sari., S.E., M.E

Penyunting : Ari Yanto., M.Pd

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

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www.getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Juli 2024

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 dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Immunoserologi Pada TLM ini.

Buku Ini Membahas Syarat Syarat Immunogenitas, Respon Imun Non Spesifik, Respon Imun Spesifik, Antigen Dan Antibodi, Immunologi Transplantasi, Immunologi Infeksi.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Juli 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	iv
DAFTAR TABEL	vi
BAB 1 SYARAT-SYARAT IMUNOGENITAS.....	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Keterasingan (<i>Foreignness</i>)	1
1.3 Ukuran molekul	2
1.4 Kompleksitas struktur kimia	3
1.5 Agregasi Protein	4
1.6 Sistem biologis dari host.....	5
1.7 Dosis dan cara pemberian	5
1.8 Genetik	6
1.9 Adjuvan.....	7
DAFTAR PUSTAKA	10
BAB 2 RESPON IMUN NON SPESIFIK.....	13
2.1 Pengertian Sistem Imun Non Spesifik	13
2.2 Mekanisme Sistem Imun Non Spesifik.....	14
2.3 Komponen Sistem Imun Non Spesifik.....	18
DAFTAR PUSTAKA	22
BAB 3 RESPON IMUN SPESIFIK.....	23
3.1 Pendahuluan.....	23
3.2 Sel limfosit.....	23
3.3 Perkembangan sel B.....	24
3.4 Perkembangan Sel T	27
3.5 Pematangan Sel T dalam Timus	31
DAFTAR PUSTAKA	46
BAB 4 ANTIGEN DAN ANTIBODI.....	47
4.1 Pendahuluan.....	47
4.2 Antigen.....	48
4.2 Antibodi.....	52
4.2.1 Defenisi	52
4.2.2 Struktur Antibodi.....	52
4.2.3 Macam-Macam Antibodi	55
DAFTAR PUSTAKA	60

BAB 5 IMUNOLOGI TRANSPLANTASI	61
5.1 Respon Imun Terhadap Transplantasi	61
5.2 Sejarah Transplantasi	62
5.3 Syarat-Syarat Transplantasi.....	62
5.4 Jenis Transplantasi	63
5.5 Kategori Donor Transplantasi	67
5.6 Tujuan Transplantasi.....	68
5.7 Reaksi Penolakan Transplantasi pada sistem Imun	69
5.8 Proses Penolakan	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
BAB 6 IMUNOLOGI INFEKSI.....	73
6.1 Pendahuluan	73
6.2 Imunitas Bawaan dan Adaptif.....	74
6.3 Imunitas Terhadap Virus.....	76
6.4 Imunitas Terhadap Bakteri	78
6.4.1 Imunitas terhadap bakteri intraseluler	79
6.4.2 Imunitas terhadap bakteri ekstraseluler	81
6.5 Imunitas Terhadap Fungi	82
6.6 Imunitas Terhadap Parasit	84
DAFTAR PUSTAKA.....	87
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Mekanisme kerja adjuvan.....	8
Gambar 2.1. Mekanisme Utama Sistem Imun	13
Gambar 2.2. Eliminasi Patogen oleh Sistem imun non spesifik.....	14
Gambar 2.3. Jalur masuknya Patogen.....	14
Gambar 2.4. Fungsi sel NK.....	16
Gambar 2.5. <i>Pathway</i> aktivasi komplemen	17
Gambar 3.1. Perkembangan Sel T	28
Gambar 3.2. Organisasi seluler timus manusia	29
Gambar 3.3. Sel-sel epitel timus membentuk jaringan yang mengelilingi timosit yang sedang berkembang.....	30
Gambar 3.4. Timosit pada berbagai tahap perkembangan ditemukan di berbagai bagian timus	31
Gambar 3.5. Langkah-langkah enzimatik dalam penataan ulang segmen gen immunoglobulin	33
Gambar 3.6. Timus sangat penting untuk pematangan sel-sel yang berasal dari sumsum tulang menjadi sel T	35
Gambar 3.7. Sel T yang sedang berkembang dan mengalami apoptosis dicerna oleh makrofag di korteks timus.....	37
Gambar 3.8. Perubahan molekul permukaan sel memungkinkan populasi timosit pada berbagai tahap pematangan dibedakan	38
Gambar 3.9. Sinyal melalui $\gamma:\delta$ TCR dan reseptor pra-sel T bersaing untuk menentukan nasib timosit.....	41
Gambar 3.10. Korelasi tahapan perkembangan sel T $\alpha:\beta$ dengan penataan ulang gen reseptor sel T dan ekspresi protein permukaan sel.....	43
Gambar 3.11. Penghapusan gen tertentu dapat dilakukan melalui rekombinasi homolog	44

Gambar 4.1. Struktur primer dari antigen.....	49
Gambar 4.2. Bentuk epitop dan pr atop	50
Gambar 4.3. Satu antigen bisa memiliki lebih dari satu epitope.....	50
Gambar 4.4. Berbagai Jenis Antigen dan Epitop.....	51
Gambar 4.5. Struktur antibodi.....	53
Gambar 4.6. Struktur antibodi.....	54
Gambar 4.7. Struktur Dasar Molekul IgG.....	56
Gambar 4.8. Bentuk imunoglobulin M.....	57
Gambar 4.9. Struktur IgA	58
Gambar 4.10. Struktur IgE	58
Gambar 4.11. Struktur IgD	59
Gambar 4.12. Pembagian immunoglobulin berdasarkan Kelas, Subkelas dan Rantai Ringan.....	59
Gambar 5.1. Jenis-Jenis Transplantasi	64
Gambar 5.2. Perkembangan Sirosis Hati.....	65
Gambar 5.3. Perkembangan Sirosis Hati.....	67
Gambar 5.4. Reaksi penolakan terhadap jaringan	69
Gambar 6.1. Mekanisme Utama Imunitas Bawaan dan Adaptif.....	76
Gambar 6.2. Respon Imun Bawaan dan Adaptif Terhadap Virus	79
Gambar 6.3. Kerja Sama Antara Sel T CD4 ⁺ dan CD8 ⁺ Dalam Pertahanan Terhadap Bakteri Intraseluler	80
Gambar 6.4. Respon Imun Adaptif Terhadap Bakteri Ekstraseluler	82
Gambar 6.5. Fungsi Sel Th2 Dalam Eliminasi Cacing	86

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Berat molekul antigen	3
Tabel 1.2. Klasifikasi adjuvan.....	9
Tabel 2.1. Komponen Sistem Imun Non Spesifik.....	18

BAB 1

SYARAT-SYARAT IMUNOGENITAS

Oleh Doni Setiawan

1.1 Pendahuluan

Imunogenitas diartikan sebagai kemampuan zat atau substansi untuk memicu respons imun sel seluler adaptif dan humoral. Respons imun atau imunogenitas dapat dipicu oleh substansi yang berpotensi menimbulkan kejadian klinis, termasuk reaksi hipersensitivitas, penurunan efektivitas molekul terapeutik dan induksi proses imun (Sauna *et al.*, 2023). Substansi yang dapat menimbulkan respon imun itu sendiri disebut dengan imunogen (Pandey *et al.*, 2022). Sedangkan antigenisitas adalah kemampuan untuk dikenali secara spesifik oleh antibodi yang dihasilkan karena respon imun terhadap zat yang diberikan. Meskipun semua zat imunogenik bersifat antigenik, tidak semuanya zat antigenik bersifat imunogenik (Schellekens, 2005). Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi imunogenitas suatu substansi yaitu keterasingan, ukuran molekul, kompleksitas struktur kimia, genetik, sistem biologis dari host, dosis dan cara pemberian, dan adjuvan (Darwin, 2021).

1.2 Keterasingan (*Foreignness*)

Sistem imun biasanya dapat membedakan antara diri sendiri (*self*) dan bukan dirinya sendiri (*non-self*), sehingga hanya molekul yang asing bagi inangnya saja yang dapat bersifat imunogenik. Oleh karena itu, jika albumin diisolasi dari serum kelinci dan disuntikkan kembali ke kelinci yang sama atau yang lain tidak menghasilkan respon imun, setiap kelinci toleran terhadap protein endogen. Namun protein yang sama, jika disuntikkan ke dalam spesies vertebrata lainnya, kemungkinan besar akan menimbulkan respons imun. Dalam banyak kasus, pengenalan suatu substansi sebagai sesuatu yang asing yang dapat menghasilkan respon imun merupakan respon yang sangat penting untuk bertahan hidup,

misalnya ketika molekul asing yang merupakan bagian agen infeksi jika tidak menimbulkan respon imun, maka akan menyakiti atau membunuh host(Leach et al., 2014).

Toleransi terhadap protein sendiri merupakan ciri dasar sistem imun. Reaksi imun terhadap protein asing lebih mungkin terjadi karena probabilitas yang lebih tinggi untuk sel T mengenali epitop asing. Namun, respons serupa dapat terjadi pada orang yang tidak memiliki toleransi terhadap protein manusia tertentu. Misalnya, pada pasien hemofilia A berat yang melibatkan delesi besar atau mutasi pada gen Faktor VIII lebih mungkin memiliki respon antibodi terhadap Faktor VIII eksogen dibandingkan pasien dengan penyakit ringan atau sedang. Alasannya adalah pasien dengan bentuk penyakit yang parah tidak mengekspresikan antigen fungsional Faktor VIII sehingga tidak memiliki toleransi imun. Produk terapi yang digunakan yaitu penggantian enzim untuk gangguan penyimpanan lisosom yang cenderung menghasilkan *anti-drug antibody* (ADA) karena alasan yang sama. Dalam hal ini, pembentukan ADA dapat dianggap sebagai reaksi terhadap protein yang asing bagi pasien. Seperti pada vaksin, responnya tergantung pada sejumlah faktor seperti frekuensi, dosis yang diberikan, lamanya pengobatan, rute pemberian, dan adanya adjuvan. Hasil pengujian menunjukkan bahwa "*self protein*" dapat menginduksi respons imun bahkan pada individu yang tidak mengalami defisiensi protein namun hanya menghasilkan jumlah yang tidak mencukupi untuk mencapai efek biologis yang diinginkan. Protein asing dapat menginduksi antibodi setelah satu suntikan, sedangkan "*self protein*" manusia memerlukan waktu yang lebih lama(Jarvi and Balu-Iyer, 2021).

1.3 Ukuran molekul

Ukuran molekul berdampak pada penyerapan dan pemrosesan antigen. Molekul yang sangat kecil seperti asam amino atau monosakarida biasanya tidak imunogenik menunjukkan bahwa ukuran minimum tertentu diperlukan untuk imunogenitas. Biasanya Imunogen harus memiliki berat molekul setidaknya 10.000 untuk dikenali oleh sistem kekebalan tubuh, dan yang terbaik Imunogen biasanya memiliki berat molekul lebih 100.000

dalton. Namun, ada pengecualian, karena beberapa zat dengan berat molekul kurang dari 1000 telah dikenali untuk menginduksi respons imun. Untuk Sebagian besar, aturan praktisnya adalah bahwa semakin besar berat molekul, semakin kuat molekulnya sebagai imunogen(Christine, 2010). Hapten adalah determinan antigen dengan berat molekul rendah (<1000 Da) yang bergabung dengan molekul pembawa untuk membentuk atau meningkatkan antigenisitas(Yu et al., 2023). Berat molekul dari beberapa antigen yang umum digunakan dalam pengujian imunologi terlihat pada tabel 1.1.

Tabel 1.1. Berat molekul antigen

Antigen	Perkiraan massa molekul (Da)
Bovine gamma globulin (BGG)	150,000
Bovine serum albumin (BSA)	69,000
Flagellin (monomer)	40,000
Ovalbumin (OVA)	44,000
Sperm whale myoglobin (SWM)	17,000

Sumber:(Mir, 2020)

Pada penggunaan imunogen sebagai vaksin, ukuran antigen vaksin yang terkecil adalah <10nm merupakan vaksin antigen subunit protein. Seringkali, antigen tersebut diformulasikan dengan adjuvan (seperti tawas) untuk membentuk partikel atau agregat yang lebih besar. Antigen partikulat supramolekul, seperti *virus-like particles* dan nanopartikel, berukuran lebih besar yaitu berkisar 20–200nm. Antigen disajikan dalam bentuk mikropartikel, liposom, emulsi air dalam minyak, emulsi minyak dalam air, garam mineral (tawas). Sedangkan sel utuh vaksin terbesar berukuran 100nm–20µm (Bachmann and Jennings, 2010).

1.4 Kompleksitas struktur kimia

Protein makromolekul berukuran besar adalah yang paling imunogen. Polisakarida dan polipeptida pendek bisa juga menjadi imunogenik dalam keadaan tertentu. Lipid murni dan asam nukleat belum terbukti imunogenik, sehingga lipid dan asam nukleat

merupakan contoh molekul yang bersifat antigenik tapi tidak imunogenik. Suatu molekul harus memiliki tingkat kimia tertentu kompleksitas menjadi imunogenik. Misalnya polipeptida sederhana yang mengandung tirosin adalah imunogen yang lebih baik daripada polipeptida serupa tanpa tirosin, dimana imunogenitas polimer tersebut berbanding lurus dengan kandungan tirosin(Eales, 2003).

Multivalensi merupakan salah satu karakteristik struktural yang dapat dimanipulasi yang dapat meningkatkan imunogenitas. Susunan antigen dapat menimbulkan aktivasi sel B di tidak adanya *antigen presenting cells* (APC) atau bantuan sel T. Studi tentang respons imun terhadap imunisasi dengan virus stomatitis vesikular glikoprotein G menunjukkan bahwa susunan glikoprotein G berulang sangat imunogenik. Semakin besar imunogenitas antigen multivalen mencerminkan adaptasi sistem kekebalan untuk mengenali struktur berulang yang menjadi ciri khas banyak mikroorganisme. Strategi lain untuk meningkatkan imunogenitas antigen seperti pada vaksin glikokonjugat, yang berikatan dengan protein yang mengandung epitop sel T yang dapat meningkatkan imunogenitas antigen karbohidrat bakteri. Menghubungkan antigen dengan epitop sel B yang dikenali oleh antibodi sangat lazim untuk meningkatkan imunogenitas, misalnya menghubungkan domain dengan toksoid tetanus terhadap domain yang sudah ada sebelumnya yang dapat mendorong opsonisasi. Karena manusia tidak menghasilkan oligosakarida yang diakhiri dengan α -galaktosida, yang merupakan glikan umum pada protein organisme lain yang dikenali sebagai antigen asing. Pada uji hewan coba yang meniru kekebalan manusia, penambahan α -galaktosida pada antigen dapat meningkatkan imunogenitas dengan cara mendorong opsonisasi (Dormitzer, Ulmer and Rappuoli, 2008).

1.5 Agregasi Protein

Molekul protein mempunyai kecenderungan kuat untuk beragregasi. Agregasi melibatkan beberapa molekul protein dalam bentuk parsial atau keseluruhan yang menimbulkan kekhawatiran besar dapat menyebabkan imunogenitas produk biologis. Agregasi dapat terjadi karena banyaknya variasi interaksi antara molekul

protein termasuk interaksi hidrofobik serta karena perubahan struktural yang disebabkan oleh modifikasi kimia seperti oksidasi atau deaminasi. Pembentukan agregat dapat menyebabkan imunogenitas melalui jalur sel-T (*T-independent antigens*). Hal ini disebabkan karena agregat terdiri dari sejumlah besar molekul protein yang dapat menyerupai permukaan eksternal patogen (epitop), sehingga berpotensi dikenali oleh sistem imun (Singh, 2011).

1.6 Sistem biologis dari host

Antigen dapat diposisikan dalam kategori yang luas menurut hubungan dengan host. Autoantigen adalah antigen milik host, antigen ini tidak menimbulkan respons imun dalam keadaan normal. Alloantigen adalah antigen yang berasal dari anggota spesies host lainnya, dan ini mampu menimbulkan respons imun. Hal ini penting untuk pertimbangan dalam tindakan transplantasi jaringan dan transfusi darah. Heteroantigen adalah antigen yang berasal dari spesies lain, seperti hewan, tumbuhan, atau mikroorganisme lain. Antigen heterofil adalah heteroantigen yang ada di dalam tumbuhan atau hewan yang tidak berkerabat tetapi identik dalam strukturnya sehingga antibodi akan bereaksi silang dengan antigen yang lain. Contohnya pada antigen golongan darah A dan B manusia, yang terkait dengan polisakarida bakteri. Dimana antibodi anti-A, yang biasanya ditemukan hanya pada individu dengan golongan darah selain A misalnya golongan darah B dan golongan darah O, akan terbentuk pada individu golongan darah A setelah terpapar pneumokokus (Christine, 2010).

1.7 Dosis dan cara pemberian

Suatu substansi dapat merangsang respons imun tergantung pada dosis dan cara pemberiannya. Dosis imunogen yang tidak berpengaruh bila disuntikkan secara intravena, dapat membangkitkan respons antibodi ketika disuntikkan secara subkutan terutama jika disertai dengan adjuvan. Sebagian besar vaksin yang digunakan pada tahun pertama kehidupan yaitu 3-4 dosis diberikan pada usia 12 bulan. Secara konvensional, dalam vaksinologi manusia, dosis "*priming*" adalah dosis yang diberikan

dengan dosis yang lebih rendah dari usia 6 bulan dan dosis 'penguat' diberikan pada usia 9–12 bulan. Jadi misalnya standar WHO jadwal vaksinasi yang mengandung difteri-tetanus-pertusis terdiri dari 3 dosis priming pada umur 6, 10 dan 14 minggu dengan tanpa adjuvan. Jadwal ini dipilih agar dapat disediakan lebih awal perlindungan sebelum tingkat antibodi ibu turun (antibodi ibu memiliki waktu paruh sekitar 30–40 hari, sehingga sangat sedikit perlindungan yang diberikan bayi dari ibu yang berusia lebih dari 8–12 minggu) dan diketahui vaksin lebih baik diberikan ketika dosis berdekatan. Imunisasi pada usia 8–12 minggu dan memiliki jarak antar dosis yang lebih lama (8 minggu) akan lebih imunogenik (Pollard and Bijker, 2021). Frekuensi dan durasi pemberian penting dalam imunogenitas karena dapat memerlukan waktu berbulan-bulan untuk memecah toleransi imunitas (Xu et al., 2023).

Setiap individu memiliki dosis ambang batas terhadap imunogen. Hal ini memungkinkan disebabkan respons imun bawaan menjaga patogen dalam jumlah kecil dan meninggalkan respons adaptif terhadap patogen yang ada dalam jumlah besar. Umumnya semakin besar dosis suatu imunogen, maka semakin besar respons imunnya. Namun, dosis yang sangat besar dapat mengakibatkan toleransi sel T dan B. Hal ini di karenakan sel memori mengalami kewalahan sehingga tidak responsif. Jumlah imunogen sebenarnya yang dibutuhkan untuk menghasilkan respons imun berbeda dengan rute inokulasi. Rute tersebut termasuk intravena (ke dalam vena), intradermal (ke dalam kulit), subkutan (di bawah kulit), dan pemberian oral. Dimana imunogennya memasuki tubuh menentukan sel mana yang akan ada terlibat dalam respons imun dan berapa banyak yang diperlukan untuk memicu respons imun tersebut(Christine, 2010).

1.8 Genetik

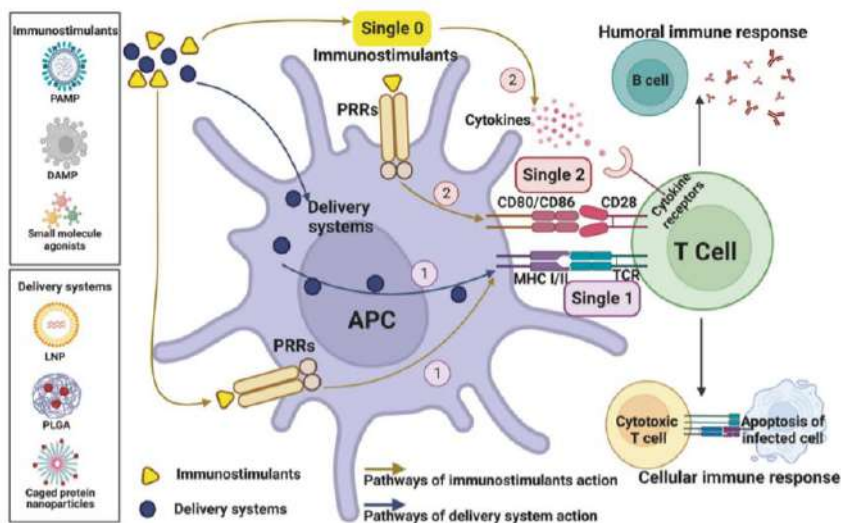
Kecenderungan genetik mungkin terlibat dalam imunogensitas hal ini dimungkinkan karena setiap individu merespons imunogen tertentu. Predisposisi ini terkait dengan MHC dan reseptor yang dihasilkan selama limfosit T dan B perkembangan. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa produk gen MHC, yang berfungsi menyajikan hasil olahan antigen ke sel T,

memainkan peran sentral dalam menentukan sejauh mana suatu hewan bereaksi terhadap imunogen. Respons hewan terhadap antigen juga dipengaruhi oleh gen yang mengkode reseptor sel B dan sel T dan gen yang mengkode berbagai protein yang terlibat dalam mekanisme regulasi sistem imun. Variabilitas genetik pada semua gen ini mempengaruhi imunogenitas makromolekul tertentu pada hewan coba yang berbeda. Genotipe hewan yang diimunisasi mempengaruhi jenis dan tingkat respons imun yang ditunjukkan hewan tersebut. Misalnya, dua strain tikus bawaan yang berbeda akan memberikan respons yang sangat berbeda terhadap imunogen polipeptida sintetik. Setelah terpapar imunogen, satu strain menghasilkan antibodi serum tingkat tinggi, sedangkan strain lainnya menghasilkan antibodi serum tingkat tinggi level rendah. Ketika kedua strain tersebut disilangkan, muncullah generasi F1 dengan respons imun intermediet terhadap imunogen (Mir, 2020).

1.9 Adjuvan

Respons terhadap suatu imunogen sering kali meningkat jika diberikan sebagai campuran dengan zat yang disebut adjuvan. Adjuvan berfungsi dalam satu atau lebih cara, yaitu (1) memperpanjang retensi imunogen, (2) meningkatkan ukuran efektif imunogen, dan (3) merangsang masuknya makrofag lokal dan atau jenis sel kekebalan lainnya ke tempat suntikan. Adjuvan yang paling banyak digunakan bagi manusia adalah tawas dan suspensi aluminium hidroksida. Adjuvan ini dapat meningkatkan ukuran efektif imunogen sehingga mendorong penyerapannya dan penyajian oleh makrofag. Adjuvan atau imunomodulator telah digunakan selama beberapa dekade untuk memperbaiki keadaan respons imun terhadap antigen vaksin. Penggabungan adjuvan ke dalam formulasi vaksin ditujukan untuk meningkatkan, mempercepat dan memperpanjang respons imun spesifik menuju respons yang diinginkan terhadap antigen vaksin. Keuntungan dari adjuvan meliputi peningkatan imunogenitas antigen, modifikasi sifat respons imun, pengurangan jumlah antigen yang diperlukan untuk keberhasilan imunisasi, pengurangan frekuensi imunisasi *booster* yang diperlukan dan peningkatan respons imun pada orang lanjut usia dan penerima imunokompromais. Secara selektif, adjuvan

dapat digunakan untuk mengoptimalkan respons imun yang diinginkan, misalnya sehubungan dengan kelas imunoglobulin dan induksi respons sitotoksik atau limfosit T helper. Selain itu adjuvan tertentu dapat digunakan meningkatkan respons antibodi pada permukaan mukosa (Makwana *et al.*, 2018).



Gambar 1.1. Mekanisme kerja adjuvan
Sumber: (Zhao *et al.*, 2023)

Adjuvan telah banyak digunakan dalam vaksin untuk mempromosikan keberhasilan vaksinasi. Konsepnya adalah adjuvan mendorong pembentukan sinyal penyajian antigen (sinyal 1) dan sinyal co-stimulasi (sinyal 2) dengan mengaktifkan APC (Gbr. 1). Sinyal penyajian antigen adalah antigen utama peptida MHC yaitu disajikan pada permukaan APC setelah antigen diambil sampai diproses. Sinyal co-stimulasi termasuk co-stimulasi molekul (misalnya, CD40, CD80, CD86) diekspresikan pada permukaan APC dan sitokin inflamasi yang disekresikan (misalnya, IL-6, IL-10, IL-12, dan TNF- α). Produksi kedua sinyal ini bisa sangat kuat untuk menginduksi aktivasi sel T naif, yang mengarah ke peningkatan respons imun adaptif. Immunostimulan, seperti *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs), *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), dan sintesis kimia molekul kecil agonis TLR, dapat

menghasilkan sinyal 1 dan produksi sinyal 2 oleh APC. Sistem pengiriman, seperti *lipid nanoparticles* (LNPs), poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) dan nanopartikel protein, berperan dengan memfasilitasi penyajian antigen pada molekul MHC (sinyal 1). Khususnya, beberapa penelitian telah melakukannya menunjukkan bahwa banyak sistem pengiriman nanopartikel dapat langsung menargetkan sel B untuk menginduksi respons antibodi yang efektif secara optimal (Zhao *et al.*, 2023). Klasifikasi adjuvan berdasarkan mekanisme kerja utamanya dapat dilihat pada tabel 1.2.

Tabel 1.2. Klasifikasi adjuvan

Kelompok Adjuvan	Jenis Adjuvan
Sistem pengiriman Garam Mineral Emulsi Mikropartikel	Garam aluminium Adjuvan Freund's MF59 AS03 <i>Virus-like particles</i> Virosom PLA/PLGA
Imunostimulan Agonis TLR1/2 Agonis TLR3 Agonis TLR4 Agonis TLR5	L-pampo, MALP-2, Pam2CSK4 dan Pam3CSK4 Poly(I:C) (polyinosinic:polycytidylic acid) Poly-ICLC Monophosphoryl lipid A (MPL) Flagellin
Adjuvan Gabungan	AS01 dan AS02 AS04
Adjuvan mukosa	Enterotoksin yang tidak tahan panas (LTK3 dan LTR72) Kitosan

Sumber:(Facciola *et al.*, 2022)

DAFTAR PUSTAKA

- Bachmann, M.F. and Jennings, G.T. (2010) 'Vaccine delivery: A matter of size, geometry, kinetics and molecular patterns', *Nature Reviews Immunology*, pp. 787–796. Available at: <https://doi.org/10.1038/nri2868>.
- Christine, D.S. (2010) *Clinical immunology and serology : a laboratory perspective*. 3rd edn. Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Darwin, E.D.E. and, E.F.E. (2021) *Imunologi dan Infeksi*. Pertama. Padang: Andalas University Press.
- Dormitzer, P.R., Ulmer, J.B. and Rappuoli, R. (2008) 'Structure-based antigen design: a strategy for next generation vaccines', *Trends in Biotechnology*, pp. 659–667. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2008.08.002>.
- Eales, L.-J. (2003) *Immunology for Life Scientists*.
- Facciola, A. *et al.* (2022) 'An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives', *Vaccines*. MDPI. Available at: <https://doi.org/10.3390/vaccines10050819>.
- Jarvi, N.L. and Balu-Iyer, S. V. (2021) 'Immunogenicity Challenges Associated with Subcutaneous Delivery of Therapeutic Proteins', *BioDrugs*. Adis, pp. 125–146. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00465-4>.
- Leach, M.W. *et al.* (2014) 'Immunogenicity/Hypersensitivity of biologics', *Toxicologic Pathology*, 42(1), pp. 293–300. Available at: <https://doi.org/10.1177/0192623313510987>.
- Makwana, P. *et al.* (2018) 'Role of Adjuvants in Vaccine Preparation: A Review', *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7(11), pp. 972–988. Available at: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.711.113>.
- Mir, M.A. (2020) *Basics and Fundamentals of Immunology*. New York: Nova Science Publishers. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/348555568>.
- Pandey, S. *et al.* (2022) 'Antigen and Immunogen: An Investigation into the Heterogeneity of Immunology Terminology in Learning Resources', *ImmunoHorizons*, 6(5), pp. 312–323. Available at: <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2200004>.

- Pollard, A.J. and Bijker, E.M. (2021) 'A guide to vaccinology: from basic principles to new developments', *Nature Reviews Immunology*. Nature Research, pp. 83–100. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>.
- Sauna, Z.E. *et al.* (2023) 'Understanding preclinical and clinical immunogenicity risks in novel biotherapeutics development', *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1151888>.
- Schellekens, H. (2005) 'Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20(SUPPL. 6). Available at: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh1092>.
- Singh, S.K. (2011) 'Impact of product-related factors on immunogenicity of biotherapeutics', *Journal of Pharmaceutical Sciences*. John Wiley and Sons Inc., pp. 354–387. Available at: <https://doi.org/10.1002/jps.22276>.
- Xu, Q. *et al.* (2023) 'Factors affecting the immunogenicity of influenza vaccines in human', *BMC Infectious Diseases*, 23(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08158-3>.
- Yu, B. *et al.* (2023) 'Awaken Immune Cells by Hapten Enhanced Intratumoral Chemotherapy with Penicillin Prolong Pancreatic Cancer Survival', *Journal of Cancer*, 14(8), pp. 1282–1292. Available at: <https://doi.org/10.7150/jca.82985>.
- Zhao, T. *et al.* (2023) 'Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms', *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01557-7>.

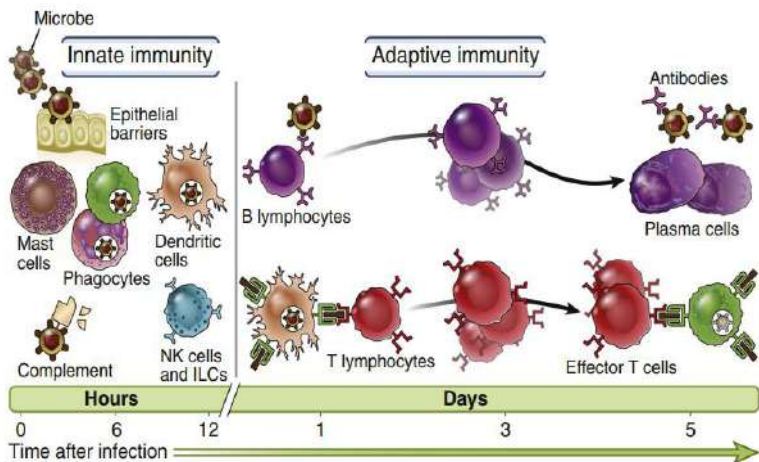
BAB 2

RESPON IMUN NON SPESIFIK

Oleh Anak Agung Ayu Eka Cahyani

2.1 Pengertian Sistem Imun Non Spesifik

Sistem imun adalah sistem tubuh manusia yang berperan dalam pertahanan diri. Sistem imun terdiri atas sistem imun alamiah atau non spesifik (*natural/innate/native*) dan didapat atau spesifik (*adaptive/acquired*). Keduanya punya kelebihan dan kekurangan namun melakukan kerjasama yang erat. Sistem imun non spesifik adalah respon imun bawaan atau *innate immunity*.



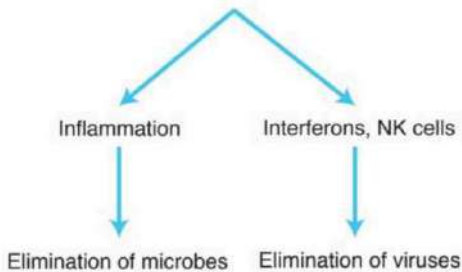
Gambar 2.1. Mekanisme Utama Sistem Imun
(Sumber: Abbas *et al.*, 2020)

Beberapa komponen yang terlibat di dalam sistem imun non-spesifik antara lain fisik, enzim, humoral dan seluler. Sistem ini dapat menimbulkan berbagai respon imun yang bersifat tidak spesifik seperti rekrutmen sel imun ke tempat infeksi, aktivasi kaskade komplemen, fagositosis, presentasi sel antigen, reaksi Inflamasi dan aktivasi sistem imun spesifik (Bratawijaja and Renggainis, 2018).

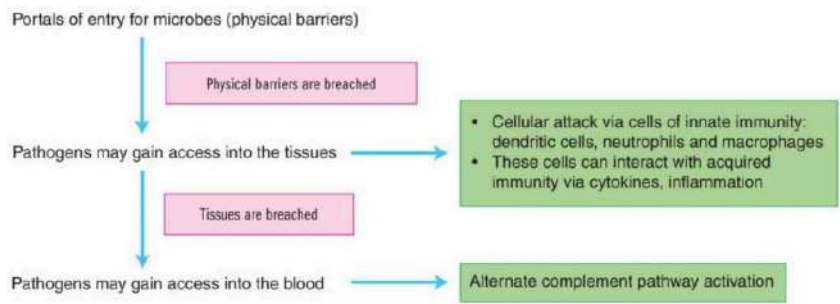
Pada sistem imun non spesifik, pertahanan pertama yaitu epitel pada kulit dan jaringan mukosa serta sel dan antibiotik alami yang terdapat dalam epitel. Semuanya berfungsi untuk menghalangi masuknya mikroba. Jika mikroba menembus epitel dan memasuki jaringan atau sirkulasi, beberapa komponen sistem imun bawaan lainnya akan bertahan melawan mikroba tersebut, termasuk fagosit dan sel limfoid bawaan, serta beberapa protein plasma, seperti sistem komplemen. Makrofag dan neutrofil berperan penting dalam mengendalikan infeksi bakteri secara umum. Sel-sel sistem imun non spesifik menjadi dasar dalam inisiasi respons imun spesifik selanjutnya (Janeway *et al.*, 2001; Helbert, 2017; Abbas *et al.*, 2020).

2.2 Mekanisme Sistem Imun Non Spesifik

Sistem imun non spesifik menangani pathogen dengan 2 cara umum, yaitu inflamasi dan pertahanan anti-virus (Abbas *et al.*, 2020).



Gambar 2.2. Eliminasi Patogen oleh Sistem imun non spesifik
(Sumber: Alley, 2023)



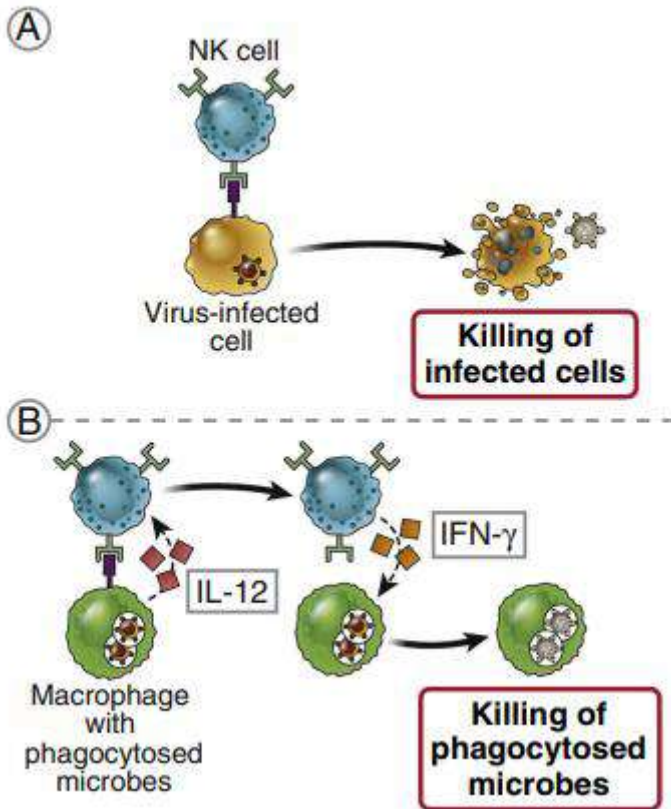
Gambar 2.3. Jalur masuknya Patogen
(Sumber: Alley, 2023)

Mikroba dapat menembus jaringan jika sudah melewati lapisan barrier fisik. Di dalam jaringan, mikroba dihalangi oleh sel fagosit seperti neutrofil, makrofag, dan sel dendritik, yang akan menghasilkan "*chemical messengers*" yaitu sitokin yang selanjutnya menginisiasi respons inflamasi.

Setelah terpapar agen infeksi dan melibatkan molekul antimikroba larut yang bersirkulasi dalam darah, ditemukan dalam cairan jaringan ekstraseluler, dan disekresi oleh sel epitel. Termasuk: enzim dan peptida antimikroba; sistem protein komplemen; Dan sistem barrier fisik terhadap infeksi, serta peran flora normal.

Imunitas bawaan yang diinduksi secara dini dimulai 4 - 96 jam setelah terpapar agen infeksi dan melibatkan sistem sel pertahanan sebagai akibat dari pola molekuler terkait patogen atau *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPS) yang berikatan dengan reseptor pengenalan pola atau *pattern-recognition receptors* (PRRs). Sel pertahanan yang terlibat meliputi:

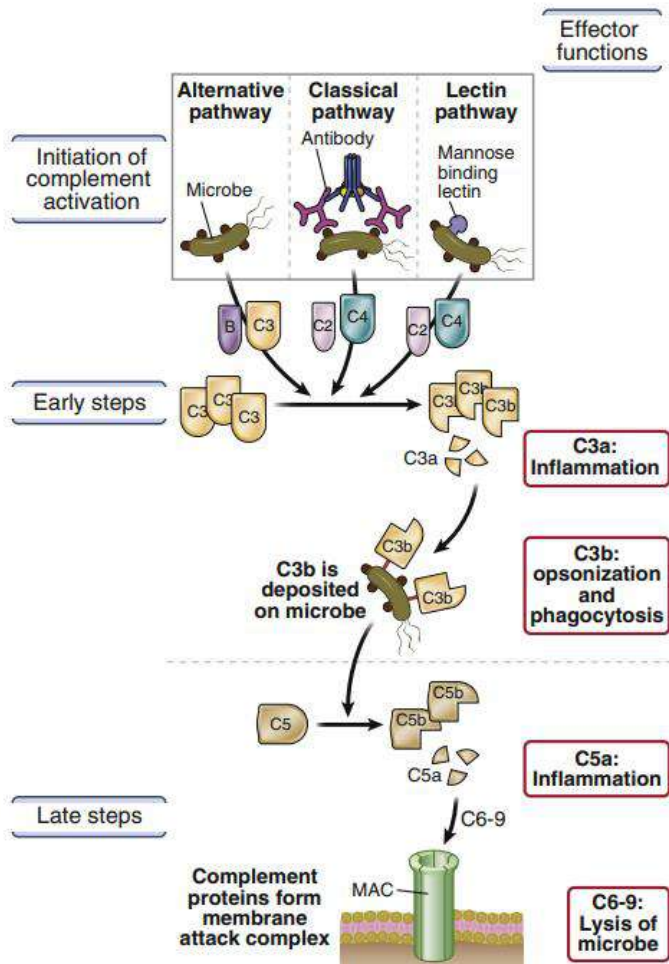
1. **Sel fagosit:** leukosit seperti neutrofil, eosinofil, dan monosit; sel fagosit jaringan dalam jaringan seperti makrofag;
2. **Sel yang melepaskan mediator inflamasi:** sel inflamasi pada jaringan seperti makrofag dan sel mast; leukosit seperti basofil dan eosinofil; dan
3. **Natural Killer Cells (sel NK).** Sel NK mengenali sel yang terinfeksi dan merespons dengan membunuh sel-sel ini serta mengeluarkan sitokin pengaktif makrofag IFN- γ .



Gambar 2.4. Fungsi sel NK (Abbas, 2020)

A, sel NK membunuh sel inang yang terinfeksi mikroba intraseluler, sehingga mengeliminasi reservoir infeksi. B, sel NK merespons interleukin-12 (IL-12) yang diproduksi oleh makrofag dan mengeluarkan interferon- γ (IFN- γ), yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba yang difagositosis

Komponen sistem imun non spesifik mampu dan cukup untuk mengeliminasi patogen, namun tidak selalu. Patogen dapat meningkatkan akses ke aliran darah, di mana jalur alternatif untuk aktivasi komplemen dapat memberikan bantuan tambahan (Alley, 2023).



Gambar 2.5. *Pathway* aktivasi komplemen (Abbas, 2020)

Aktivasi komplemen terjadi melalui 3 *pathway*, yaitu *pathway* alternatif, klasik dan lektin. Ketiga jenis *pathway* aktivasi komplemen memiliki persamaan terbentuknya C3 *convertase* yang membelah molekul C3 menjadi C3b (fragmen yang besar) dan C3a (fragmen yang kecil). Fungsi komplemen sebagai anaphylatoxins diperankan oleh fragmen C3a C4a dan C5a. Fragmen tersebut berperan sebagai induksi inflamasi melalui aktivasi sel mast dan neutrofil. Ketiga fragmen berikatan dengan sel mast dan

menginduksi degranulasi dengan pelepasan mediator-mediator vasoaktif seperti histamin.

2.3 Komponen Sistem Imun Non Spesifik

Sistem imun non spesifik melibatkan sistem barier fisik dan biokimia serta sistem seluler, *antimicrobial peptides*, sistem humoral, dan reseptor sel yang dirinci dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Komponen Sistem Imun Non Spesifik

KOMPONEN	FUNGSI
Sistem Barrier	
Kulit	Proteksi infeksi patogen
Mukosa	Proteksi infeksi patogen, mengeluarkan protein dan enzim, menyerap substrat metabolisme
Sistem seluler	
Granulosit	Fagositosis, produksi sitokin, sekresi protein dan enzim, penghancuran patogen
Monosit/makrofag	Fagositosis, produksi sitokin, sekresi protein dan enzim, penghancuran patogen
Sel Dendritik	Fagositosis, produksi sitokin, sekresi protein dan enzim, penghancuran patogen
Natural killer (NK) cells	Lisis sel yang terinfeksi dan tumor, aktivasi makrofag melalui produksi sitokin
Sel limfoid bawaan	Mediasi respons imun, mengatur homeostasis jaringan dan inflamasi
Sel endotel/epitel	Pengenalan mikroba, produksi sitokin
Antimicrobial peptides	
	Penghancuran pathogen yang menyerang
Sistem humoral	
Sitokin	

KOMPONEN	FUNGSI
TNF- α , kemokin	IL-1, Mediasi respons imun dan inflamasi
IFN- α	Terlibat dalam resistensi terhadap infeksi virus
IFN- γ	Terlibat dalam resistensi terhadap infeksi patogen intraseluler dan aktivasi makrofag
IL-12	Stimulasi produksi IFN- γ oleh sel NK and limfosit - T
IL-15	Stimulasi sel NK proliferasi
IL-10	Mengatur dan mengontrol proses inflamasi
TGF- β	Mengatur dan mengontrol proses inflamasi
Protein	
Sistem Komplemen	Opsonisasi, penghancuran patogen, dan aktivasi limfosit T
<i>Collectins</i>	Opsonisasi patogen dan aktivasi komplemen
C reactive protein (CRP)	Opsonisasi patogen dan aktivasi komplemen
Sistem Koagulasi	Lokalisasi kerusakan atau jaringan yang terinfeksi
Reseptor seluler	
TLRs	Mengenali variasi komponen mikroba
NLRs	Mengenali komponen bakteri yang ada di sitoplasma
CLRs	Mengenali susunan gugus gula pada bakteri dan jamur

KOMPONEN	FUNGSI
RLRs	Mengenali RNA virus

Sumber: (Aristizábal and González, 2013)

Keterangan: *TNF*: *Tumor necrosis factor*; *IFN*: *interferon*; *IL*: *interleukin*; *TGF*: *transforming growth factor*; *TLR*: *Toll-like receptor*; *NLR*: *Nod-like receptor*; *CLR*: *C-type lectin receptor*; *RLR*: *RIG-I-like receptor*.

Kulit dan mukosa menjadi imunitas yang efektif antara lingkungan internal dan eksternal. Kulit tidak hanya berfungsi sebagai penghalang fisik tetapi juga sebagai perisai kimia. Lapisan paling luar dari epidermis terutama terdiri dari keratinosit, yang dihubungkan erat oleh desmosom dan terletak dalam lapisan protein matriks ekstraseluler. Keratinosit tidak hanya bertindak sebagai penghalang fisik tetapi juga mengekspresikan reseptor pengenalan pola dan mampu memproduksi sitokin dan peptida antimikroba yang pada gilirannya, menginduksi kaskade inflamasi dan penghancuran mikroba. Selain itu, kelenjar sebaceous yang berhubungan dengan folikel rambut menghasilkan asam lemak dalam jumlah besar yang menciptakan lingkungan asam yang tidak bersahabat dengan mikroorganisme. Selaput lendir pada saluran pencernaan, pernapasan, dan genitourinari memiliki epitel yang mencegah mikroorganisme memasuki inang. Sel-sel epitel ini menghasilkan peptida antimikroba seperti defensin. Produksi defensin juga ditingkatkan oleh aksi sitokin inflamasi termasuk *interleukin-1* (IL-1) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) yang diproduksi oleh makrofag dan sel imun lainnya sebagai respons terhadap serangan patogen.

Kerusakan pada epidermis dapat menyebabkan respon tubuh yang tidak memadai terhadap patogen atau keadaan inflamasi yang persisten. Dermatitis atopik adalah kelainan kulit inflamasi yang paling umum. Hal ini ditandai dengan kelainan pada struktur barier kulit (yaitu, stratum korneum dan *tight junctions*), respons TH2 yang kuat terhadap antigen lingkungan, kerusakan pada imunitas bawaan, dan perubahan flora normal. Banyak dari kelainan ini mungkin terjadi sebagai akibat dari disfungsi epidermis

melalui reseptor pengenalan pola. Sel epitel pada mukosa saluran cerna dan saluran pernafasan mempunyai silia yang merupakan perpanjangan dari permukaan sel memiliki kemampuan untuk bergerak maju mundur sehingga menjaga mukosa bersih dari lendir, debu, dan kemungkinan mikroorganisme yang menyerang.

Limfosit intraepitel terletak di epitel kulit dan mukosa. Limfosit tersebut adalah limfosit T gamma/delta (LT- $\gamma\delta$), yang terlibat dalam pertahanan inang melalui produksi sitokin, aktivasi fagosit, dan penghancuran sel yang terinfeksi dan tumor. Terdapat subpopulasi limfosit B (LB-1) di kompartemen ini yang mengeluarkan imunoglobulin M (IgM), yang juga dikenal sebagai antibodi alami. Antibodi alami ini melindungi terhadap mikroba patogen melalui pengenalan epitop dan menggunakan fungsi homeostatis aliran pembuluh darah paru. Alveoli dihubungkan satu sama lain melalui beberapa lubang di dalam septa, yang disebut pori-pori Kohn. Sel imun yang direkrut ke permukaan alveoli dapat bermigrasi melalui pori-pori ini (Aristizábal and González, 2013).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pillai, S. (2020) *Basic Immunology: Functions and Disorders of The Immune System*. 6th edn. Elsevier Inc.
- Alley, T.L. (ed.) (2023) *Preclinical Immunology and Microbiology Review 2023*. Florida: Kaplan Medical.
- Aristizábal, B. and González, Á. (2013) *Autoimmunity from Bench to Bedside: Innate Immune System, Encyclopedia of Immunotoxicology*. Colombia: CREA Texts Collection. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-642-54596-2_200813.
- Bratawijaja, K.G. and Renggainis, I. (2018) *Imunologi Dasar*. 12th edn. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Helbert, M. (2017) *Immunology for Medical Students*. 3rd edn. Elsevier. Available at: <https://www.amazon.com/Immunology-Medical-Students-Matthew-Helbert/dp/0702068012>.
- Janeway, C.A. et al. (2001) *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edn. New York: Garland Science. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>.

BAB 3

RESPON IMUN SPESIFIK

Oleh Siti Nuryani

3.1 Pendahuluan

Respon imun alamiah adalah pertahanan terdepan yang mengawali terjadinya respon imun spesifik atau adaptif. Dikatakan sistem imun adaptif karena “ingat” akan penyebab kuman yang infeksius yang pernah dikenalnya dan melindunginya agar tidak menimbulkan penyakit jika suatu saat terpapar dengan kuman yang sama. Dalam respon imun spesifik, perlu adanya pengenalan benda yang dianggap asing bagi tubuh. Kemudian terjadi sensitisasi sel-sel imun dalam tubuh. Bila dikemudian hari tubuh berpapasan dengan benda asing yang sama sel-sel dalam tubuh sudah dengan cepat mengenalnya dan mampu menghancurkannya. Oleh karena system ini hanya mampu mengenal benda asing yang sudah dikenalnya maka disebut sistem imun spesifik atau sistem imun adaptif. Sistem imun spesifik dapat bekerja sendiri tanpa bantuan sistem imun non spesifik, tetapi pada umumnya terjalin kerja sama yang baik antara antibodi, komplemen, fagosit dan sel T, makrofag untuk menghilangkan benda asing yang berbahaya bagi tubuh. Dua tipe sistem imun ini adalah sistem imun spesifik humoral dan sistem imun spesifik seluler.

3.2 Sel limfosit

Limfosit ditemukan dalam darah dan limfonodi. Beberapa jenis limfosit adalah sel T dan sel B, selain sel pembunuh alami (NK). Masing-masing sel ini menjalankan fungsi penting dalam sistem kekebalan tubuh. Sebagai prekursor sel penghasil antibodi, sel plasma, sel B memainkan peran penting dalam respon imun. Penemuan baru-baru ini menunjukkan bahwa fungsi sel B lebih dari sekedar menghasilkan antibodi. Berbagai subtipe sel limfosit B memiliki berbagai fungsi, baik pada respons innate maupun adaptif, termasuk pengenalan antigen, pemrosesan, dan penyebaran antigen

pada sel T, dan pembuatan sitokin yang mempengaruhi dan mengontrol respons terhadap patogen. Sel limfosit B tidak memiliki kemampuan fagositik, yang memungkinkan mereka untuk menginternalisasi, memproses, atau bahkan terinfeksi oleh bakteri patogen (Prakoeswa, 2020).

Berdasarkan data terbaru menunjukkan bahwa sel B dapat dengan mudah terinfeksi oleh bakteri patogen dan merespons infeksi. Sel T berpartisipasi dalam respon imun sitotoksik dan termasuk dalam sistem imun adaptif. Mereka juga menjalankan berbagai peran dalam regulasi sistem imun, peradangan, dan respons imun perlindungan. Akhir-akhir ini, telah ditemukan bahwa sel T berpartisipasi dalam hampir semua fisiologi dan patologi jaringan. Mereka tidak hanya terlibat dalam reaksi atau penyakit yang dianggap sebagai respons imun, tetapi juga terlibat dalam metabolisme, perbaikan, dan metabolisme. Era baru imunoterapi dimulai dengan penelitian dasar pada sel T. Banyak peneliti sekarang berusaha menemukan obat untuk kanker. Tujuan dari ulasan artikel ini adalah untuk meningkatkan pemahaman kita tentang penemuan terbaru tentang pembentukan limfosit dan cara mereka bekerja, khususnya pada sistem kekebalan adaptif (Prakoeswa, 2020).

3.3 Perkembangan sel B

Sebagian besar sel imun alami terdiri dari lini myeloid, termasuk neutrofil, eosinofil, basofil, sel mast, sel monosit/makrofag, dan sel dendritik. Sel imun dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan asal perkembangannya di sumsum tulang belakang (bone marrow) yaitu lini myeloid dan limfoid. Hanya sel NK (sel pembunuh alami) berasal dari lini limfoid, sementara semua sel imun adaptif berasal dari lini limfoid, termasuk sel limfosit Th (T helper), sel limfosit Tc (T cytotoxic), dan sel limfosit B. Sel limfosit B adalah populasi sel yang mengekspresikan berbagai reseptor imunoglobulin (Ig) di permukaan selnya untuk mengenali berbagai macam epitop antigen tertentu (Prakoeswa, 2020).

Di dalam kandungan, fetal liver—juga dikenal sebagai hati janin—membuat sel limfosit B di sumsum tulang belakang dan di dalam kandungan. Selanjutnya, sel limfosit B berkembang menjadi

sel plasma atau sel limfosit B memori di organ limfoid sekunder seperti kelenjar getah bening (lymph node), limpa (spleen), jaringan limfoid sekunder pada mukosa (mucosal Associated Lymphoid Tissue/MALT), jaringan limfoid sekunder pada usus (jaringan limfoid terkait usus /GALT), dan amandel/ tonsil. Antibodi Ig-A, Ig-D, Ig-E, Ig-M, dan Ig-G merupakan lima kelas antibodi yang dimiliki oleh sel limfosit B (Prakoewa, 2020).

Diperlukan beberapa tahapan untuk sel limfosit B berkembang menjadi sel limfosit B yang matur di sumsum tulang belakang, dimulai dari progenitor sel limfoid (juga dikenal sebagai CLP atau progenitor sel limfoid). CLP dapat berkembang menjadi sel limfosit T, sel limfosit B, dan sel dendritik (DC). CLP sendiri berasal dari sel stem hematopoietik (HSC) yang sudah tidak memiliki potensi lini myeloid. Reseptor sel limfosit B memiliki dua jenis rantai yaitu rantai H (heavy chain/rantai berat) dan rantai L (light chain / rantai ringan) yang memiliki berbagai lokus gen. Immunoglobulin yang lengkap (Ig) memiliki dua rantai H dan dua rantai L. Pada tahap awal perkembangan sel limfosit B, lokus gen V, D, dan J di rantai H (VDJH) dan rantai ringan (VJL) perlu direkombinasikan. Rekombinasi segmen gen ini menghasilkan sel limfosit B yang memproduksi antibodi yang dapat mengenali lebih dari 5×10^{13} jenis antigen yang berbeda (Levani, 2008).

Perkembangan sel limfosit B terdiri dari tiga tahap rekombinasi dan penyusunan gen yang membentuk rantai L dan H. Sel pro B merekombinasi segmen gen D dan J pada rantai H, dan kemudian melakukan rekombinasi kedua pada segmen V untuk menggabungkan dengan segmen DJ. SLC, atau rantai L pengganti, terdiri dari dua protein, $\lambda 5$ dan VpreB, yang berikatan dengan protein μ pada rantai H dan membentuk pre BCR. Ini mengontrol perkembangan sel limfosit B. Pro sel limfosit B yang mengkonversi pre BCR di permukaan selnya membentuk prekursor sel B atau pre sel B. Perkembangan sel limfosit B berikutnya membutuhkan gen Bruton tyrosine kinase (Btk) dan sitokin IL-7. Mutasi pada gen Btk dapat menyebabkan penyakit X-linked agammaglobulinemia. Klinisi sangat memperhatikan jalur sinyal BCR dalam pertumbuhan sel limfosit B ini. Inhibisi jalur BCR in dapat digunakan sebagai terapi baru yang menjanjikan untuk mengobati limfoma sel limfosit B 7

dan penyakit autoimun. Ini juga dapat digunakan untuk membedakan agammaglobulinemia dari jenis hipoglobulinemia lainnya. Jika reseptor pre BCR tidak dapat ditemukan di permukaan sel karena kesalahan rekombinasi gen VHDJH pada rantai H, perkembangan sel limfosit B akan berhenti dan sel akan mati atau apoptosis. Namun, jika sinyal pre BCR berfungsi dengan baik, maka RAG1/2 diproduksi dan rekombinasi gen terjadi pada rantai L. Reseptor IgM akan muncul pada permukaan sel limfosit B yang imatur setelah rekombinasi rantai L berhasil. Kegagalan saat rekombinasi gen di rantai L akan menyebabkan terjadinya proses apoptosis. Sel limfosit B imatur dapat keluar dari sumsum tulang belakang dan bergerak ke limpa. Di sana, mereka berdiferensiasi menjadi sel limfosit B tidak berwarna, folikuler, atau marginal zone (MZ). Salah satu tantangan yang dihadapi sel imun adalah untuk menyeimbangkan spesifisitas antibodi terhadap berbagai patogen sambil menghindari autoreaktivitas. Reseptor sel B (B cell receptor/BCR) pada sel limfosit B imatur diuji oleh tubuh untuk mengetahui apakah mereka dapat berikatan dengan antigen tubuh atau tidak. BCR yang dapat berikatan dengan antigen atau memiliki sifat autoreaktif dapat mati atau diubah pada reseptor rantai L nya oleh RAG1 (Levani, 2008).

Limfosit B yang telah imatur memiliki IgM yang fungsional, tetapi tidak memiliki Ig lainnya. Ekspresi molekul pada permukaan sel membedakan dua jenis sel limfosit B yang imatur. Sel tersebut dinamakan sel transisi T1 dan T2. Sel transisi T1 menunjukkan ekspresi IgM yang tinggi dan IgD yang rendah, sedangkan sel transisi T2 menunjukkan ekspresi IgD yang lebih tinggi. Sebagian besar sel transisi T1 berubah menjadi sel transisi T2, yang kemudian menjadi sel limfosit B yang mature. Namun, 25% sel transisi T2 dapat pergi dari sumsum tulang belakang ke sirkulasi darah dan sampai ke kelenjar getah bening dan limpa. Tanpa bantuan dari antigen MHC kelas 2, sel limfosit B yang imatur sudah dapat berinteraksi dengan antigen seperti lipopolisakarida dan menghasilkan antibodi dengan cepat. IgM dan IgD ditemukan di permukaan sel limfosit B yang telah matang. Kemudian sel tersebut keluar dari sumsum tulang belakang dan menuju organ limfoid sekunder untuk berkembang lebih jauh (Levani, 2008).

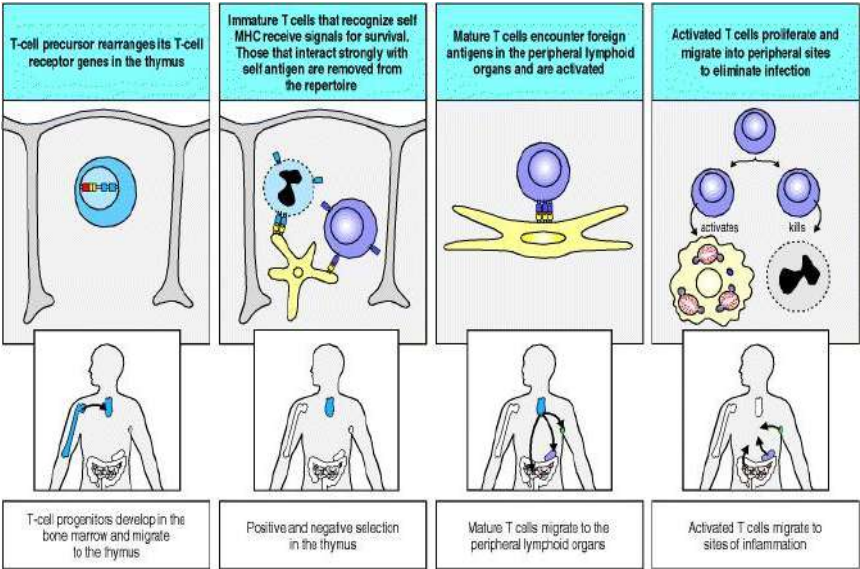
Tantangan pertama sel imun adalah untuk menemukan keseimbangan antara spesifisitas antibodi dalam melawan berbagai patogen tetapi dapat menghindari autoreaktivitas. Reseptor sel B (B cell receptor/BCR) pada sel limfosit B imatur diuji tubuh apakah dapat berikatan dengan antigen tubuh atau tidak. BCR yang dapat berikatan dengan tubuh atau memiliki sifat autoreaktif dapat mengalami apoptosis atau mengalami proses edit ulang pada reseptor rantai L nya oleh RAG1. Ekspresi molekul pada permukaan sel membedakan dua jenis sel limfosit B yang imatur. Sel tersebut dinamakan sel transisi T1 dan T2. Sel transisi T1 menunjukkan ekspresi IgM yang tinggi dan IgD yang rendah, sedangkan sel transisi T2 menunjukkan ekspresi IgD yang lebih tinggi. Sebagian besar sel transisi T1 berubah menjadi sel transisi T2, yang kemudian menjadi sel limfosit B yang mature. Namun, 25% sel transisi T2 dapat pergi dari sumsum tulang belakang ke sirkulasi darah dan sampai ke kelenjar getah bening dan limpa. Tanpa bantuan dari antigen MHC kelas 2, sel limfosit B yang imatur sudah dapat berinteraksi dengan antigen seperti lipopolisakarida dan menghasilkan antibodi dengan cepat. IgM dan IgD ditemukan di permukaan sel limfosit B yang telah matang. Kemudian sel tersebut keluar dari sumsum tulang belakang dan menuju organ limfoid sekunder untuk berkembang lebih jauh (Levani, 2008).

3.4 Perkembangan Sel T

Sel T (juga dikenal sebagai limfosit T) adalah sel darah putih yang membantu melindungi tubuh dari infeksi dan kanker. Ada beberapa jenis sel T yang dikhususkan untuk menjalankan fungsi kekebalan tertentu dalam menghadapi patogen atau virus. Sel T adalah bagian dari imunitas adaptif, yang memberikan pertahanan yang ditargetkan dan spesifik terhadap penyerang asing seperti bakteri, allergen, dan sel endogen berbahaya seperti sel kanker. Sel T juga berasal dari sumsum tulang, namun semua peristiwa penting dalam perkembangannya terjadi di timus (Janeway CA, 2001).

Limfosit T berkembang dari progenitor limfoid umum di sumsum tulang yang juga menghasilkan limfosit B, namun keturunan tersebut ditakdirkan untuk menghasilkan sel T meninggalkan sumsum tulang dan bermigrasi ke timus. Limfosit T

berkembang dari progenitor limfoid umum di sumsum tulang yang juga menghasilkan limfosit B, namun keturunan tersebut ditakdirkan untuk menghasilkan sel T meninggalkan sumsum tulang dan bermigrasi ke timus (Janeway CA, 2001).

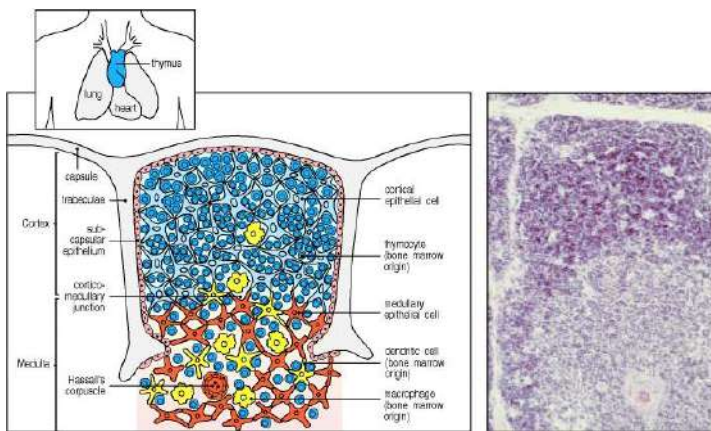


Gambar 3.1. Perkembangan Sel T (Janeway CA , 2001)

Perkembangan sel T mengikuti garis yang mirip dengan sel B. Prekursor sel T bermigrasi dari sumsum tulang ke timus di mana gen reseptor sel T disusun ulang (panel pertama), reseptor sel T $\alpha\beta$ yang kompatibel dengan molekul MHC sendiri mengirimkan sinyal bertahan hidup saat berinteraksi dengan epitel timus, mengarah pada seleksi positif dari sel-sel yang mengandungnya. Reseptor yang reaktif sendiri mengirimkan sinyal yang menyebabkan kematian sel dan dengan demikian dikeluarkan dari repertoar dalam proses seleksi negatif (panel kedua). Sel T yang bertahan dari seleksi menjadi matang dan meninggalkan timus untuk bersirkulasi di pinggiran; mereka berulang kali meninggalkan darah untuk bermigrasi melalui organ limfoid perifer di mana mereka mungkin bertemu dengan antigen asing spesifik dan menjadi aktif (panel ketiga). Aktivasi menyebabkan perluasan klon dan diferensiasi menjadi sel T efektor. Bakteri ini tertarik ke tempat infeksi dimana

mereka dapat membunuh sel yang menginfeksi atau mengaktifkan makrofag (panel keempat); yang lain tertarik ke area sel B di mana mereka membantu mengaktifkan respons antibodi (Janeway CA, 2001).

Inilah alasan mengapa mereka disebut limfosit atau sel T yang bergantung pada timus (T). Timus terletak di dada anterior atas, tepat di atas jantung. Terdiri dari banyak lobulus, masing-masing berdiferensiasi jelas menjadi daerah kortikal bagian luar korteks timus dan medula bagian dalam.

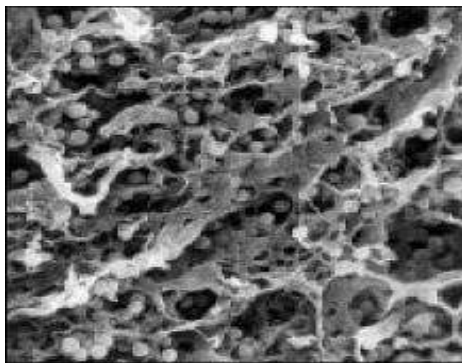


Gambar 3.2. Organisasi seluler timus manusia (Janeway CA , 2001)

Timus, yang terletak di garis tengah tubuh, di atas jantung, terdiri dari beberapa lobulus, yang masing-masing berisi daerah kortikal (luar) dan medula (tengah) yang terpisah. Seperti yang ditunjukkan pada diagram di sebelah kiri, korteks terdiri dari timosit yang belum matang (biru tua), sel epitel kortikal cabang (biru pucat), yang berhubungan erat dengan timosit kortikal yang belum matang, dan makrofag yang tersebar (kuning), yang terlibat dalam membersihkan timosit apoptosis. Medula terdiri dari timosit matang (biru tua), dan sel epitel meduler (oranye), bersama dengan makrofag (kuning) dan sel dendritik (kuning) yang berasal dari sumsumtulang. Sel-sel Hassall mungkin juga merupakan tempat berjemur sel. Timosit pada lapisan sel kortikal bagian luar merupakan sel-sel imatur yang sedang berproliferasi, sedangkan timosit kortikal yang lebih dalam sebagian besar merupakan sel T

imatur yang menjalani seleksi timus. Foto tersebut menunjukkan bagian yang setara dari timus manusia, diwarnai dengan hematoxylin dan eosin. Korteksnya berwarna gelap; medulanya sedikit ternoda. Tubuh besar di medula adalah sel darah Hassall (Janeaway CA, 2001).

Pada individu muda, timus mengandung sejumlah besar prekursor sel T yang sedang berkembang yang tertanam dalam jaringan epitel yang dikenal sebagai stroma timus, yang menyediakan lingkungan mikro unik untuk perkembangan sel T yang serupa dengan yang disediakan oleh sel stroma sumsum tulang. Stroma timus muncul pada awal perkembangan embrio dari lapisan endodermal dan ektodermal struktur embrio yang dikenal sebagai kantong faring ketiga dan celah brankial ketiga. Bersama-sama jaringan epitel ini membentuk timus yang belum sempurna, atau timus anlage . Anlage timus kemudian menarik sel-sel asal hematopoietik, yang menjajahnya; ini menimbulkan sejumlah besar timosit, yang terikat pada garis keturunan sel T, dan sel dendritik intratimik. Timosit bukan sekadar penumpang di dalam timus; mereka mempengaruhi susunan sel epitel timus yang menjadi tempat bergantungnya mereka untuk bertahan hidup, menginduksi pembentukan struktur epitel retikuler yang mengelilingi timosit yang sedang berkembang Timus dikolonisasi secara independen oleh banyak makrofag, juga berasal dari sumsum tulang (Janeway CA, 2001).

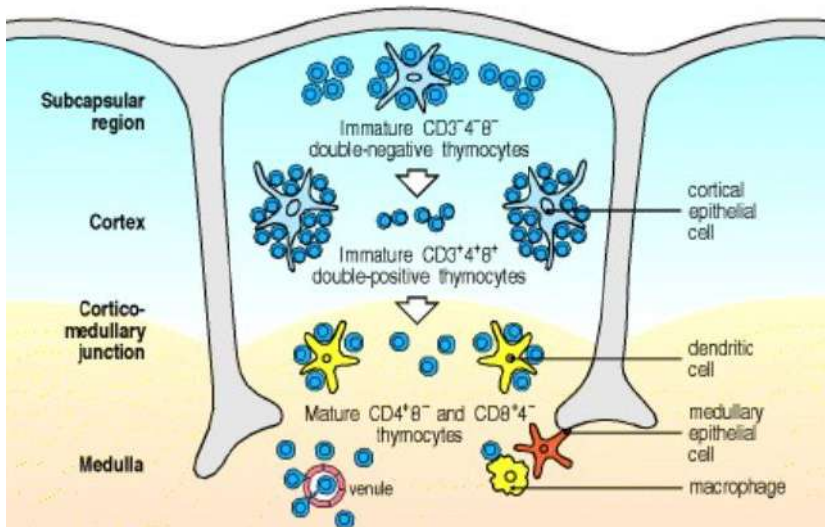


Gambar 3.3. Sel-sel epitel timus membentuk jaringan yang mengelilingi timosit yang sedang berkembang

Dalam pemindaian mikrograf elektron timus ini, timosit yang sedang berkembang (sel bulat) menempati celah jaringan sel epitel yang luas (Janeway CA, 2001).

3.5 Pematangan Sel T dalam Timus

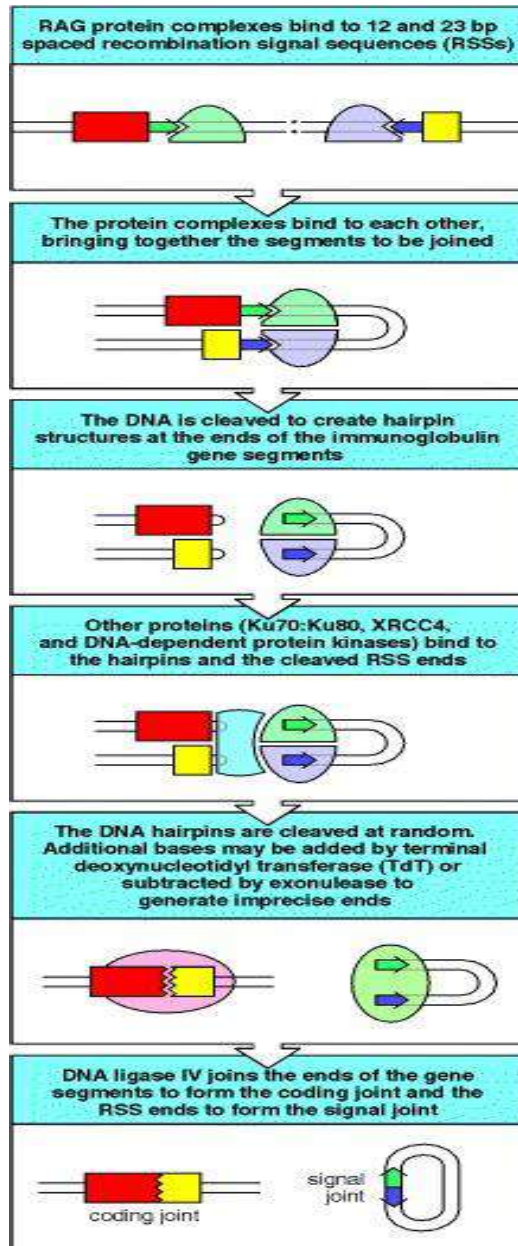
Sel-sel yang berasal dari sumsum tulang didistribusikan secara berbeda antara korteks timus dan medula; korteks hanya mengandung timosit yang belum matang dan makrofag yang tersebar, sedangkan timosit yang lebih matang, bersama dengan sel dendritik dan makrofag, ditemukan di medula. Hal ini mencerminkan peristiwa perkembangan berbeda yang terjadi dalam kedua kompartemen ini.



Gambar 3.4. Timosit pada berbagai tahap perkembangan ditemukan di berbagai bagian timus (Janeway CA, 2001)

Sel paling awal yang memasuki timus ditemukan di daerah subkapsular korteks. Ketika sel-sel ini berproliferasi dan matang menjadi timosit positif ganda, mereka bermigrasi lebih dalam ke korteks timus. Terakhir, medula hanya berisi sel T positif tunggal yang matang, yang akhirnya meninggalkan timus dan memasuki aliran darah (Janeway CA, 2001).

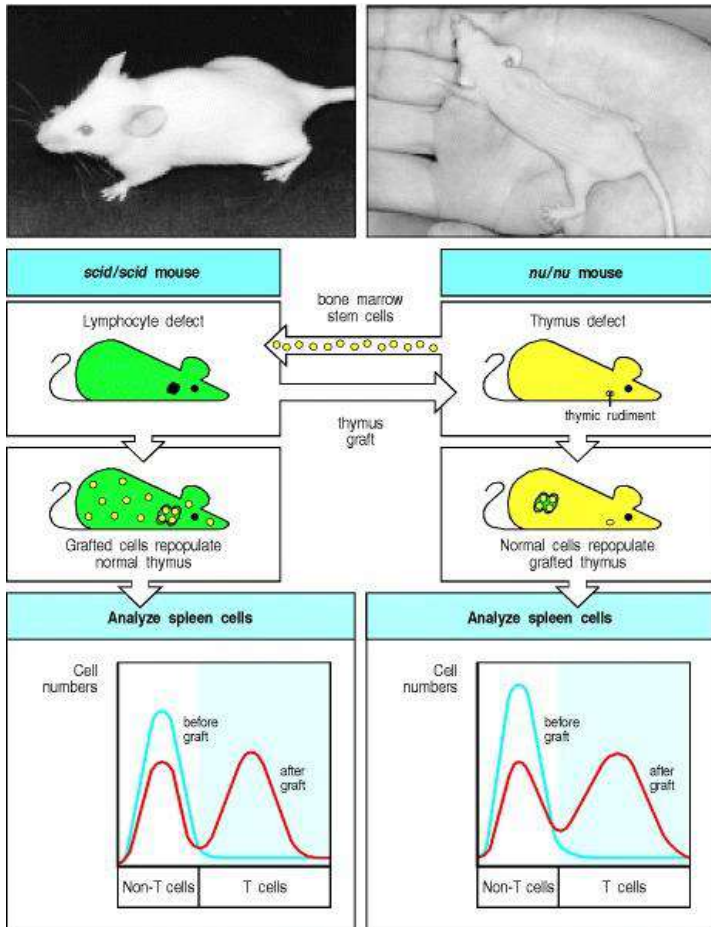
Pentingnya timus dalam imunitas pertama kali ditemukan melalui percobaan pada tikus, dan memang, sebagian besar pengetahuan kita tentang perkembangan sel T dalam timus berasal dari tikus. Ditemukan bahwa operasi pengangkatan timus (timektomi) saat lahir mengakibatkan tikus mengalami defisiensi imun, memusatkan perhatian pada organ ini pada saat perbedaan antara limfosit T dan B pada mamalia belum diketahui. Banyak bukti telah terkumpul sejak pentingnya timus dalam perkembangan sel T, termasuk pengamatan pada anak-anak yang mengalami defisiensi imun. Jadi, misalnya, pada sindrom DiGeorge pada manusia, dan pada tikus dengan mutasi *telanjang* (yang juga menyebabkan tidak adanya rambut), timus gagal terbentuk dan individu yang terkena menghasilkan limfosit B tetapi sedikit limfosit T. Peran penting stroma timus dalam menginduksi diferensiasi sel prekursor yang berasal dari sumsum tulang dapat ditunjukkan dengan cangkok jaringan antara dua tikus mutan, yang masing-masing kekurangan sel T matang karena alasan yang berbeda. Pada tikus *telanjang*, epitel timus gagal berdiferensiasi, sedangkan pada tikus *scid*, limfosit B dan T gagal berkembang karena adanya kerusakan pada penataan ulang gen reseptor sel T (Janeway CA, 2001).



Gambar 3.5. Langkah-langkah enzimatik dalam penataan ulang segmen gen immunoglobulin (Janeway CA, 2001)

Penataan ulang dimulai dengan pengikatan protein RAG-1, RAG-2, dan kelompok mobilitas tinggi (HMG) (tidak diperlihatkan). Kompleks RAG-1:RAG-2 ini (kubah, berwarna hijau atau ungu untuk kejelasan meskipun identik di setiap lokasi rekombinasi) mengenali rangkaian sinyal rekombinasi (panah) yang mengapit rangkaian pengkodean yang akan digabungkan (persegi panjang merah dan kuning). Ini kemudian disatukan (panel kedua), setelah itu kompleks RAG diaktifkan untuk memotong satu untai DNA beruntai ganda tepat di akhir rangkaian heptamer (panel ketiga). Ujung potongan 5' dari untai DNA ini kemudian bereaksi dengan untai komplementer yang belum dipotong, memutusnya sehingga meninggalkan putusnya untai ganda pada akhir rangkaian heptamer, dan membentuk jepit rambut dengan bergabung ke ujung potongan untai komplementernya pada bagian tersebut. sisi lain dari istirahat. Selanjutnya, melalui aksi protein esensial tambahan seperti Ku70:Ku80 (ditunjukkan dengan warna biru) yang bergabung dengan kompleks (panel keempat) bersama dengan protein RAG, jepit rambut DNA dibelah di tempat acak untuk menghasilkan ujung DNA beruntai tunggal. Tujuan ini kemudian dimodifikasi oleh aksi TdT dan eksonuklease (ditunjukkan dalam warna merah jambu, panel kelima), yang secara acak menciptakan tujuan yang beragam dan tidak tepat. Terakhir (panel keenam) kedua rangkaian heptamer, yang tidak dimodifikasi, diikat untuk membentuk sambungan sinyal yang tepat, sedangkan sambungan pengkode juga diikat, keduanya melalui aksi DNA ligase IV (Janeway CA, 2001).

Cangkok timbal balik timus dan sumsum tulang antara strain imunodefisiensi ini menunjukkan bahwa prekursor sumsum tulang telanjang *berkembang secara normal di timus scid*. Jadi, cacat pada tikus *telanjang* ada pada sel stroma timus . Transplantasi *scid* thymus ke tikus *telanjang* mengarah pada pengembangan sel T. Namun, sumsum tulang *scid* tidak dapat mengembangkan sel T bahkan pada penerima tipe liar (Janeway CA , 2001).



Gambar 3.6. Timus sangat penting untuk pematangan sel-sel yang berasal dari sumsum tulang menjadi sel T (Janeway CA, 2001)

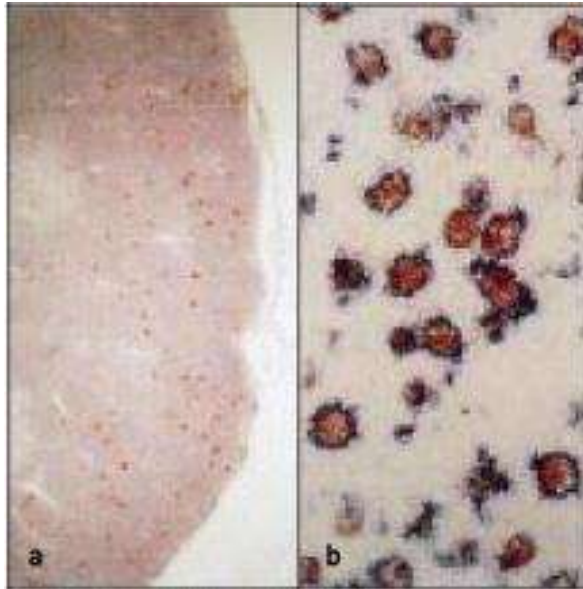
Tikus dengan mutasi *scid* (foto kiri atas) memiliki cacat yang menghambat pematangan limfosit, sedangkan tikus dengan mutasi *telanjang* (foto kanan atas) memiliki cacat yang mempengaruhi perkembangan epitel kortikal timus. Sel T tidak berkembang pada salah satu strain tikus: hal ini dapat ditunjukkan dengan pewarnaan sel limpa dengan antibodi spesifik untuk sel T matang dan menganalisisnya dalam *flow cytometer*, seperti yang ditunjukkan oleh garis biru dalam grafik di panel bawah. Sel sumsum tulang dari tikus *telanjang* dapat mengembalikan sel T ke tikus *scid* (garis

merah pada grafik di sebelah kiri), menunjukkan bahwa, di lingkungan yang tepat, sel sumsum tulang telanjang secara intrinsik normal, dan mampu memproduksi sel T. Sel epitel timus dari tikus scid dapat menginduksi pematangan sel T pada tikus telanjang (garis merah pada grafik di sebelah kanan), menunjukkan bahwa timus menyediakan lingkungan mikro yang penting untuk pengembangan sel T (Janeway CA, 2001).

Pada tikus, timus terus berkembang selama 3 sampai 4 minggu setelah lahir, sedangkan pada manusia sudah berkembang sempurna saat lahir. Tingkat produksi sel T oleh timus paling tinggi sebelum masa pubertas. Setelah pubertas, timus mulai menyusut dan produksi sel T baru pada orang dewasa menjadi lebih rendah, meskipun hal ini terus berlanjut sepanjang hidup. Baik pada tikus maupun manusia, pengangkatan timus setelah pubertas tidak disertai dengan hilangnya fungsi sel T. Dengan demikian, nampaknya setelah repertoar sel T terbentuk, kekebalan dapat dipertahankan tanpa produksi sel T baru dalam jumlah yang signifikan; kumpulan sel T perifer dipertahankan oleh pembelahan sel T dewasa (Janeway CA, 2001).

Rekursor sel T yang tiba di timus dari sumsum tulang menghabiskan waktu hingga satu minggu untuk berdiferensiasi di sana sebelum memasuki fase proliferasi intensif. Pada tikus dewasa muda, timus mengandung sekitar 10^8 hingga 2×10^8 timosit. Sekitar 5×10^7 sel baru dihasilkan setiap hari; namun, hanya sekitar 106 hingga 2×106 (kira-kira 2–4%) di antaranya yang akan meninggalkan timus setiap hari sebagai sel T matang. Meskipun terdapat perbedaan antara jumlah sel T yang dihasilkan setiap hari di timus dan jumlah sel T yang keluar, timus tidak terus bertambah baik dalam ukuran maupun jumlah sel. Hal ini karena sekitar 98% timosit yang berkembang di timus juga mati di dalam timus. Tidak ada kerusakan luas yang terlihat, hal ini menunjukkan bahwa kematian terjadi karena apoptosis dan bukan karena nekrosis. Perubahan pada membran plasma sel yang mengalami apoptosis menyebabkan fagositosisnya cepat, dan badan apoptosis, yang merupakan sisa kromatin terkondensasi dari sel apoptosis, terlihat di dalam makrofag di seluruh korteks timus. Limbah timosit yang tampaknya boros ini merupakan bagian penting dari

pengembangan sel T karena mencerminkan penyaringan intensif yang dialami setiap timosit baru untuk kemampuan mengenali MHC diri dan toleransi diri (Janeway CA, 2001).

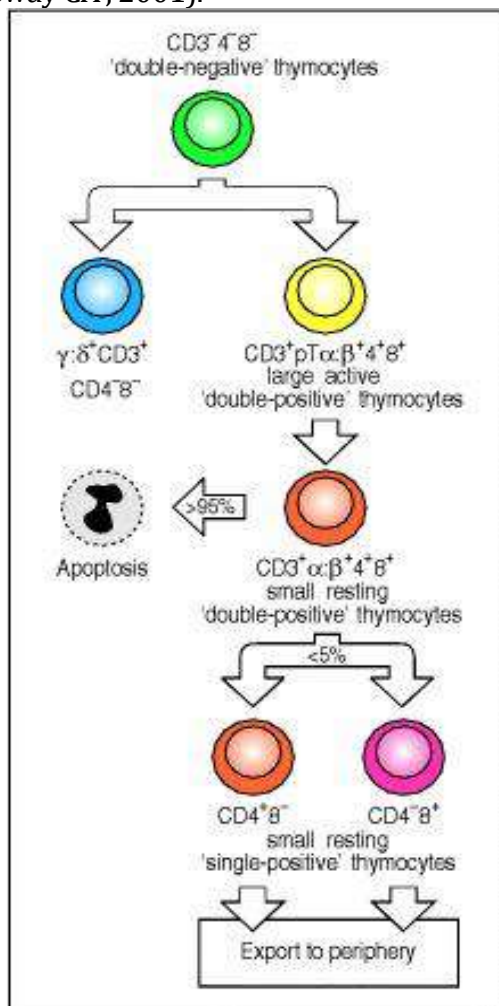


Gambar 3.7. Sel T yang sedang berkembang dan mengalami apoptosis dicerna oleh makrofag di korteks timus (Janeway CA, 2001)

Panel a menunjukkan bagian korteks timus dan bagian medula di mana sel-sel telah diwarnai untuk apoptosis dengan pewarna merah. Korteks timus ada di sebelah kanan foto. Sel-sel apoptosis tersebar di seluruh korteks tetapi jarang di medula. Panel b menunjukkan bagian korteks timus pada perbesaran lebih tinggi yang telah diwarnai merah untuk sel apoptosis dan biru untuk makrofag. Sel-sel apoptosis dapat dilihat di dalam makrofag (Janeway CA, 2001).

Timosit yang sedang berkembang melewati serangkaian fase berbeda yang ditandai dengan perubahan status gen reseptor sel T dan ekspresi reseptor sel T, serta perubahan ekspresi protein permukaan sel seperti kompleks CD3 dan sel T. protein koreseptor CD4 dan CD8 . Perubahan permukaan ini mencerminkan keadaan

pematangan fungsional sel. Kombinasi tertentu dari protein permukaan sel dapat digunakan sebagai penanda sel T pada berbagai tahap diferensiasi. Dua garis keturunan sel T yang berbeda— $\alpha:\beta$ dan $\gamma:\delta$, yang memiliki tipe reseptor sel T berbeda—diproduksi pada awal perkembangan sel T. Kemudian, sel T $\alpha:\beta$ berkembang menjadi dua subset fungsional yang berbeda, sel T CD4 dan CD8 (Janeway CA, 2001).



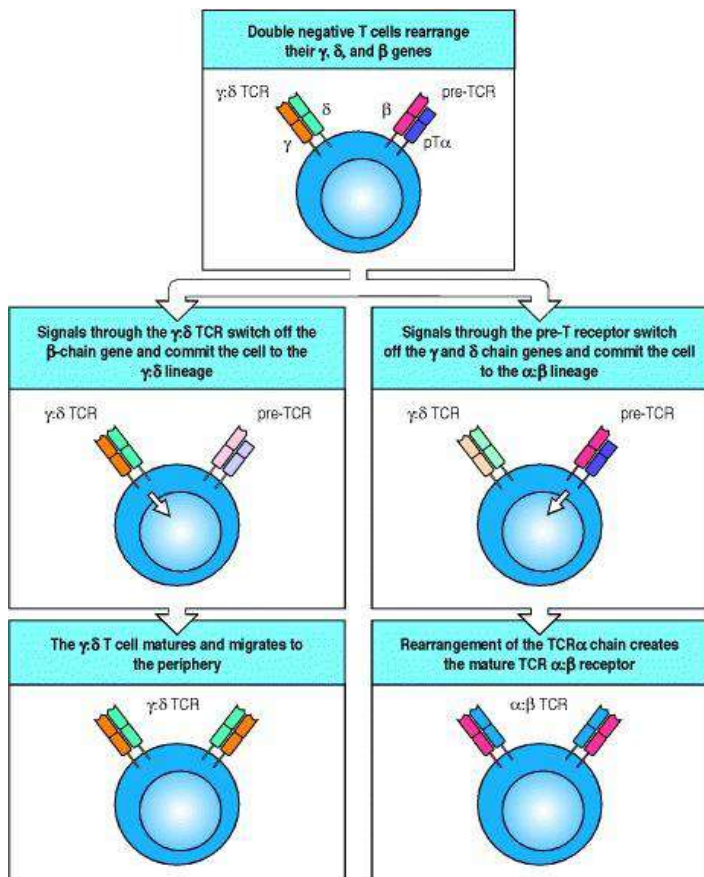
Gambar 3.8. Perubahan molekul permukaan sel memungkinkan populasi timosit pada berbagai tahap pematangan dibedakan (Janeway CA, 2001)

Molekul permukaan sel yang paling penting untuk mengidentifikasi subpopulasi timosit adalah molekul kompleks reseptor CD4, CD8, dan sel T (CD3, serta rantai α dan β reseptor sel T). Populasi sel paling awal di timus tidak menunjukkan gejala-gejala tersebut. Karena sel-sel ini tidak mengekspresikan CD4 atau CD8, maka disebut timosit 'negatif ganda'. Sel-sel prekursor ini memunculkan dua garis keturunan sel T, populasi minoritas sel T $\gamma:\delta$ (yang kekurangan CD4 atau CD8 bahkan ketika sudah matang), dan mayoritas garis keturunan sel T $\alpha:\beta$. Perkembangan calon sel T $\alpha:\beta$ berlangsung melalui tahapan dimana CD4 dan CD8 diekspresikan oleh sel yang sama; ini dikenal sebagai timosit 'positif ganda'. Pada awalnya, sel positif ganda mengekspresikan reseptor pra-sel T (pT $\alpha:\beta$). Sel-sel ini membesar dan membelah. Kemudian, mereka menjadi sel-sel kecil positif ganda yang beristirahat dimana tingkat rendah dari reseptor sel T ($\alpha:\beta$) itu sendiri diekspresikan. Kebanyakan timosit (~97%) mati di dalam timus setelah menjadi sel kecil positif ganda. Sel-sel yang reseptornya dapat berinteraksi dengan molekul MHC sendiri kehilangan ekspresi CD4 atau CD8 dan meningkatkan tingkat ekspresi reseptor sel T. Hasil dari proses ini adalah timosit 'positif tunggal', yang, setelah matang, dikeluarkan dari timus sebagai sel T CD4 atau CD8 positif tunggal yang matang (Janeway CA, 2001).

Ketika sel progenitor pertama kali memasuki timus dari sumsum tulang, mereka kekurangan sebagian besar molekul permukaan yang merupakan karakteristik sel T matang dan gen reseptornya tidak tersusun ulang. Sel-sel ini menghasilkan populasi utama sel T $\alpha:\beta$ dan populasi kecil sel T $\gamma:\delta$. Jika disuntikkan ke sirkulasi perifer, progenitor limfoid ini bahkan dapat membentuk sel B dan sel NK (lihat Bagian 1-1). Interaksi dengan stroma timus memicu fase awal diferensiasi sepanjang jalur garis keturunan sel T diikuti oleh proliferasi sel, dan ekspresi molekul permukaan sel pertama yang spesifik untuk sel T, misalnya CD2 dan (pada tikus) Thy-1. Pada akhir fase ini, yang dapat berlangsung sekitar satu minggu, timosit mempunyai penanda khas dari garis keturunan sel T, namun mereka tidak mengekspresikan satu pun dari tiga penanda permukaan sel yang menentukan sel T matang. Ini adalah CD3: kompleks reseptor sel T dan koreseptor CD4 atau CD8 . Karena

tidak adanya CD4 dan CD8, sel-sel tersebut disebut timosit 'negatif ganda' (Janeway CA, 2001).

Dalam timus yang sudah berkembang sempurna, sel T double-negatif yang belum matang ini membentuk sekitar 60% dari kumpulan sel CD4⁻ CD8⁻ yang kecil dan sangat heterogen (sekitar 5% dari total timosit), yang juga mencakup dua populasi sel T yang lebih matang yang termasuk dalam garis keturunan minoritas. Salah satunya, mewakili sekitar 20% dari seluruh sel negatif ganda di timus, atau 1% dari total timosit, terdiri dari sel-sel yang telah menata ulang dan mengekspresikan gen yang mengkode reseptor sel T $\gamma\delta$. Yang kedua, mewakili 20% dari seluruh negatif ganda, mencakup sel-sel yang mengandung reseptor sel T $\alpha\beta$ dengan keragaman yang sangat terbatas; sel-sel ini juga mengekspresikan reseptor NK1.1 yang biasa ditemukan pada sel NK, oleh karena itu mereka dikenal sebagai 'sel NK1.1⁺ T' (kadang-kadang disebut sel T NK). Sel T NK diaktifkan sebagai bagian dari respons awal terhadap banyak infeksi; mereka berbeda dari garis keturunan utama sel T $\alpha\beta$ dalam mengenali molekul CD1 daripada molekul MHC kelas I atau MHC kelas II. Dalam diskusi ini dan selanjutnya, kami akan menggunakan istilah timosit negatif ganda untuk timosit yang belum matang yang belum mengekspresikan molekul reseptor sel T yang lengkap. Sel-sel ini menghasilkan sel T $\gamma\delta$ dan $\alpha\beta$. Kebanyakan dari mereka berkembang sepanjang jalur $\alpha\beta$ (Janeway CA, 2001).

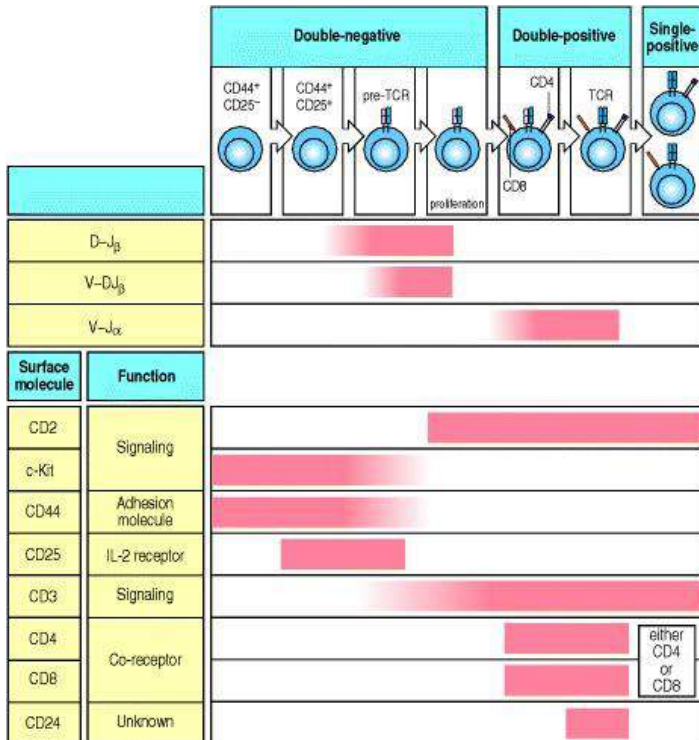


Gambar 3.9. Sinyal melalui $\gamma\delta$ TCR dan reseptor pra-sel T bersaing untuk menentukan nasib timosit (Janeway CA, 2001)

Selama diferensiasi sel T di timus, pada tahap negatif ganda di mana mereka tidak mengekspresikan CD4 atau CD8, timosit yang sedang berkembang mengekspresikan reseptor sel T $\gamma\delta$ dan reseptor pra-sel T yang terdiri dari rantai TCR β dan rantai pra-T α (pT α —panel atas). Pada tahap ini, jika timosit menerima sinyal melalui reseptor $\gamma\delta$, sel berkomitmen pada garis keturunan $\gamma\delta$, mematikan ekspresi gen rantai β dan dengan demikian juga reseptor pra-T α (panel kiri tengah). Sel ini kemudian matang menjadi sel T $\gamma\delta$ dan bermigrasi keluar dari timus ke sirkulasi perifer (panel kiri bawah). Di sisi lain, jika timosit yang sedang berkembang menerima sinyal melalui pra-TCR (panel kanan

tengah) maka sel mematikan ekspresi TCR $\gamma:\delta$, menghapus gen rantai δ sebagai awal untuk menata ulang lokus rantai TCR α , dan selanjutnya mengekspresikan reseptor sel T $\alpha:\beta$ yang matang (panel kanan bawah) (Jnaeway CA, 2001).

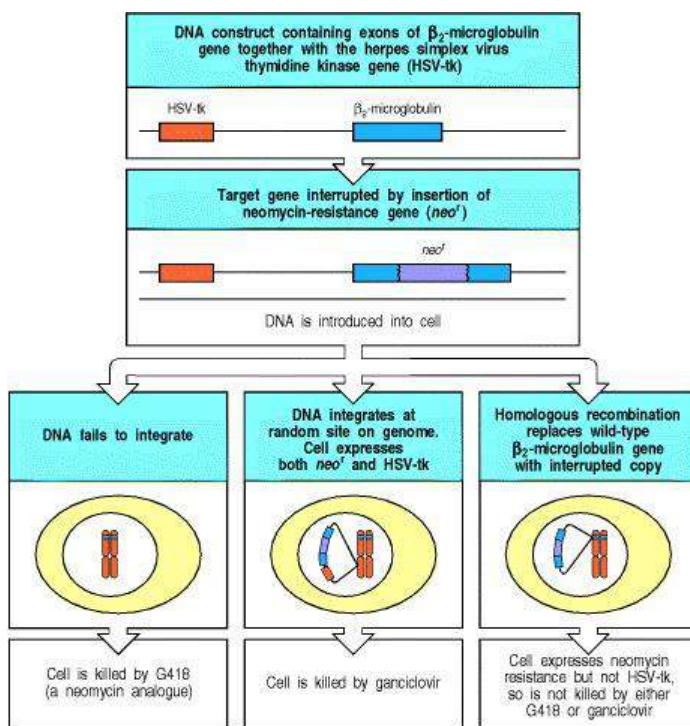
Tahap negatif ganda dapat dibagi lagi berdasarkan ekspresi molekul adhesi CD44, CD25 (rantai α dari reseptor IL-2), dan c-Kit, reseptor sitokin hematopoietik, faktor sel induk. Pada awalnya, timosit negatif ganda mengekspresikan c-Kit dan CD44 tetapi tidak mengekspresikan CD25; dalam sel-sel ini, gen yang mengkode kedua rantai reseptor sel T berada dalam konfigurasi germline. Ketika timosit semakin matang, mereka mulai mengekspresikan CD25 pada permukaannya dan, kemudian, ekspresi CD44 dan c-Kit berkurang. Dalam sel-sel terakhir ini, yang dikenal sebagai sel CD44^{rendah} CD25⁺, terjadi penataan ulang lokus rantai β reseptor sel T. Sel yang gagal melakukan penataan ulang lokus β akan tetap berada pada tahap CD44^{rendah} CD25⁺ dan segera mati, sedangkan sel yang melakukan penataan ulang gen rantai β yang produktif dan mengekspresikan rantai β akan kehilangan ekspresi CD25 sekali lagi. Signifikansi fungsional dari ekspresi sementara CD25 tidak jelas; Sel T berkembang secara normal pada tikus yang gen IL-2 telah terhapus melalui gen knockout; namun, sitokin lain, IL-15, juga berikatan dengan reseptor IL-2 dan mungkin dapat mengkompensasi hilangnya IL-2. Sebaliknya, c-Kit cukup penting untuk pengembangan timosit negatif ganda paling awal karena tikus yang kekurangan c-Kit memiliki jumlah sel T negatif ganda yang sangat berkurang. Selain itu, reseptor IL-7 juga penting untuk perkembangan awal sel T, karena sel T tidak berkembang pada manusia atau tikus jika reseptor ini rusak (Janeway CA, 2001).



Gambar 3.10. Korelasi tahapan perkembangan sel T $\alpha:\beta$ dengan penataan ulang gen reseptor sel T dan ekspresi protein permukaan sel (Janeway CA, 2001)

Prekursor limfoid dipicu untuk berproliferasi dan menjadi timosit yang terikat pada garis keturunan sel T melalui interaksi dengan stroma timus. Sel-sel negatif ini mengekspresikan CD44 dan c-Kit dan, pada tahap selanjutnya, rantai α dari reseptor IL-2, CD25. Setelah ini, sel CD44 + CD25 + mulai mengatur ulang lokus rantai β , menjadi CD44 rendah dan c-Kit rendah saat hal ini terjadi. Sel-sel tersebut ditahan pada tahap CD44 rendah CD25 + sampai sel-sel tersebut secara produktif mengatur ulang lokus rantai β ; rantai β dalam bingkai kemudian berpasangan dengan rantai pT α pengganti dan diekspresikan pada permukaan sel, yang memicu masuknya ke dalam siklus sel. Ekspresi pT $\alpha:\beta$ pada permukaan sel dikaitkan dengan sejumlah kecil CD3, dan menyebabkan hilangnya CD25, terhentinya penataan ulang gen rantai β , proliferasi sel, dan ekspresi

CD4 dan CD8. Setelah sel berhenti berproliferasi dan kembali menjadi sel kecil CD4 + CD8 + positif ganda, sel tersebut mulai menata ulang di lokus rantai α . Sel-sel tersebut kemudian mengekspresikan reseptor sel T $\alpha:\beta$ tingkat rendah dan kompleks CD3 terkait dan siap untuk diseleksi. Sebagian besar sel mati karena gagal diseleksi secara positif atau sebagai akibat dari seleksi negatif, namun beberapa di antaranya diseleksi untuk matang menjadi sel tunggal CD4 atau CD8 positif dan akhirnya meninggalkan timus (Janeway CA, 2001).



Gambar 3.11. Penghapusan gen tertentu dapat dilakukan melalui rekombinasi homolog (Janeway CA , 2001)

Ketika potongan DNA dimasukkan ke dalam sel, mereka dapat berintegrasi ke dalam DNA seluler dengan dua cara berbeda. Jika mereka dimasukkan secara acak ke dalam lokasi kerusakan DNA, keseluruhan bagiannya biasanya terintegrasi, seringkali dalam

beberapa salinan. Namun, DNA ekstrakromosomal juga dapat mengalami rekombinasi homolog dengan salinan seluler gen tersebut, dalam hal ini hanya wilayah pusat yang homolog yang dimasukkan ke dalam DNA seluler. Memasukkan gen penanda yang dapat dipilih seperti resistensi terhadap neomycin (neo r) ke dalam wilayah pengkodean suatu gen tidak mencegah rekombinasi homolog, dan hal ini mencapai dua tujuan. Pertama, setiap sel yang telah mengintegrasikan DNA yang disuntikkan dilindungi dari antibiotik mirip neomisin, G418. Kedua, ketika gen tersebut bergabung kembali dengan DNA seluler homolog, gen neo r mengganggu urutan pengkodean gen seluler yang dimodifikasi. Rekombinan homolog dapat dibedakan dari penyisipan acak jika gen virus herpes simpleks timidin kinase (HSV-tk) ditempatkan pada salah satu atau kedua ujung konstruksi DNA, yang sering dikenal sebagai 'konstruksi penargetan' karena menargetkan gen seluler. Dalam integrasi DNA acak, HSV-tk dipertahankan. HSV-tk menjadikan sel sensitif terhadap agen antivirus gansiklovir. Namun, karena HSV-tk tidak homolog dengan DNA target, maka HSV-tk hilang dari rekombinan homolog. Dengan demikian, sel-sel yang telah mengalami rekombinasi homolog secara unik resisten terhadap G418 dan gansiklovir, dan bertahan dalam campuran kedua antibiotik tersebut. Kehadiran gen yang terganggu harus dikonfirmasi dengan Southern blotting atau PCR menggunakan primer pada gen neo r dan DNA seluler yang terletak di luar wilayah yang digunakan dalam konstruksi penargetan. Dengan menggunakan dua gen resistensi yang berbeda, seseorang dapat mengganggu dua salinan seluler suatu gen, sehingga menghasilkan mutan penghapus (tidak diperlihatkan) (Janeway CA, 2001).

DAFTAR PUSTAKA

- Levani, Y. (2008). *Perkembangan Sel Limfosit B dan Penandanya untuk Flowcytometry. Makna Medika*,1(5),pp.50–57. Available:<https://jurnal.unimus.ac.id/index.php/APKKM/article/view/4560/4131>.
- Prakoeswa, F.R. (2020). *Peranan Sel Limfosit Dalam Immunologi: Artikel Review. Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(4), pp. 525–537. Available:<https://doi.org/10.25026/jsk.v2i4.212>.
- Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, dkk. (2001). *Imunobiologi: Sistem Kekebalan Tubuh dalam Kesehatan dan Penyakit*. edisi ke-5. New York: Ilmu Karangan Bunga.

BAB 4

ANTIGEN DAN ANTIBODI

Oleh Renowati

4.1 Pendahuluan

Dalam mempelajari Imunologi ataupun serologi sangat erat kaitannya dengan antigen dan antibodi yang mempunyai peranan besar dalam mekanisme imun, dimana imunologi didefinisikan sebagai ilmu yang mempelajari respon imun yang terjadi didalam tubuh yang disebut peristiwa seluler dan molekuler setelah adanya paparan oleh mikroba atau benda asing (antigen) yang tidak dikenali oleh tubuh sehingga merangsang sistem imun melibatkan sel-sel imun untuk menghasilkan kekebalan padatan yang disebut dengan antibodi, fungsi sistem imun adalah mempertahankan tubuh terhadap mikroba, sementara itu serologi melibatkan reaksi antigen antibodi yang terdapat dalam cairan tubuh, yang diamati dengan menggunakan berbagai metode dilaboratorium (Kresno, 2010).

ketidak tepat istilah antigen disinonimkan dengan imunogen, bawah Sebuah imunogen merupakan suatu antigen yang mampu menimbulkan respon imun. sistem kekebalan tubuh mampu mengenali antigen dan memberikan respons yang berbeda setiap individu, bahkan bervariasi dalam suatu individu pada waktu-waktu tertentu. begitu penting karakteristik suatu molekul yang berkontribusi terhadap tingkat suatu imunogenisitas (Blaney D K, Howard R P, 2013).

Produksi antibodi yang berbeda. Setiap sel B mempunyai kekhususan yang unik, yaitu “dipilih” oleh determinan antigenik untuk berkembang menjadi klon sel plasma yang identik membuat antibodi dengan spesifisitas yang sama dengan reseptor sel B asli.

Antigen protein dan polisakarida ini mungkin terletak pada permukaan membran sel atau mungkin merupakan bagian integral dari membran sel. Antigen terletak pada virus, bakteri, jamur, protozoa, sel darah, organ, dan jaringan (Rittenhouse-O K, 2017).

4.2 Antigen

Antigen merupakan suatu substansi atau protein dengan berat molekul besar yang dapat dikenali dengan baik oleh tubuh dan mampu bereaksi dengan sistem imun, berasal dari suatu mikroba (Virus, jamur, bakteri, parasit, dan molekul lainnya (Rantam A F, 2003), termasuk protein terkonjugasi seperti glikoprotein, lipoprotein, nukleoprotein, dan polisakarida (termasuk lipopolisakarida) yang terletak pada bagian integral dari membran permukaan sel yaitu virus, bakteri, jamur, protozoa, sel darah, organ, dan jaringan, pengikatan antigen dapat terjadi secara *invivo* (dalam tubuh) dan *invitro* (uji laboratorium), molekul ini mampu bereaksi atau berikatan pada reseptor sel T (Blaney D Kathy, Howard R Paula, 2013) dan B, yang berinteraksi dengan produk respon imun atau lainnya yang disebut hapten contoh dinitrofenol atau golongan obat antibiotik lainnya (Bratawijaya G K, 2014).

Ciri antigen sebagian besar menentukan imunogenitas respon imun :

1. Keasingan (berbeda dari diri sendiri)

Pada dasarnya molekul disebut penjamu atau diri sendiri (self) yang merupakan bagian dari tubuh dan tidaklah bersifat imunogenik, agar mempunyai sifat imunogenik haruslah dikenal sebagai non self (bukan diri sendiri), sehingga dianggap benda asing yang tidak dikenali oleh penjamu (Adelberg et al, 2010). Semakin jauh hubungan antara penjamu dan antigen semakin baiklah respon imun tubuh. Jarak hubungan tersebut dapat dibagi menjadi 3 bagian yaitu autoantigen : antigen diri bagian dari penjamu dan tidak termasuk imunogenik, alloantigen : antigen lain yang berasal dari spesies yang sama dan dapat menimbulkan respon imun, heteroantigen : antigen yang berasal dari spesies berbeda seperti hewan, mikroba, atau tanaman (Rittenhouse-O K, 2017).

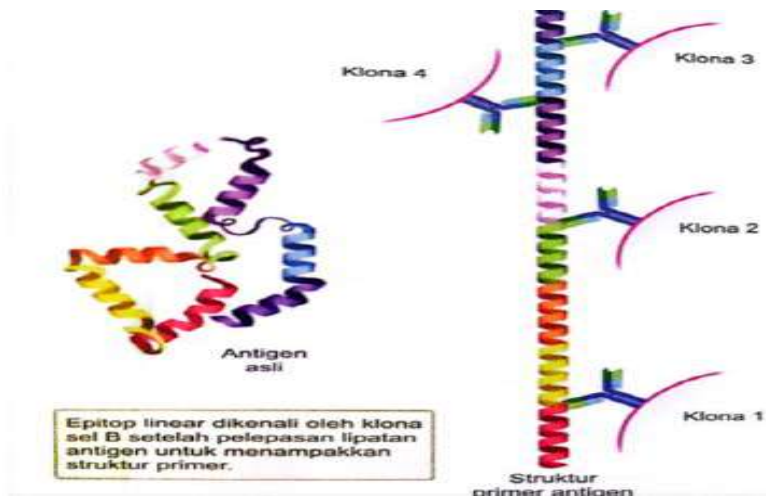
2. Ukuran Molekul

Semakin besar ukuran suatu molekul maka semakin imunogenik, antigen < 1000 dalton tidak imunogenik, 1000-6000 dalton terkadang bisa imunogenik, > 6000

dalton umumnya bersifat imunogenik jika asing (Rittenhouse-O K, 2017) molekul kecil disebut hapten merupakan senyawa kecil yang tidak menimbulkan respon imun dan dapat menjadi imunogenik jika berikatan dengan protein karier (Adelberg et al, 2010 ; Rittenhouse-O K, 2017).

3. Kompleksitas struktur dan kimiawi

Kompleksitas berhubungan dengan ukuran yang berpengaruh terhadap imunogenitas suatu antigen, kekompleksan suatu unsur kimia antigen dapat berpeluang besar pada epitop yang berada pada permukaan antigen dikenali oleh sel T h dan lebih rentan terhadap fagositosis (Rittenhouse-O K, 2017)

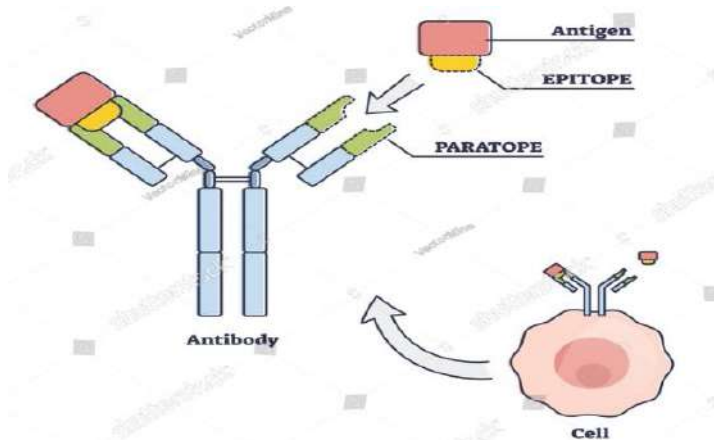


Gambar 4.1. Struktur primer dari antigen (Rittenhouse-O K, 2017)

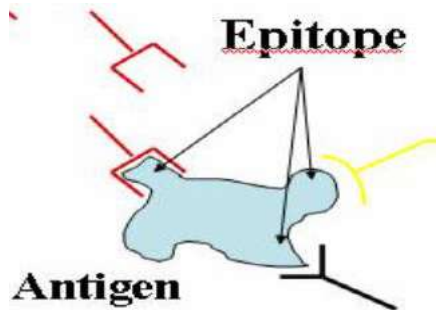
4. Determinan antigen (epitop), pratop

Bagian terkecil dari antigen kompleks dapat berikatan dengan suatu antibodi yang disebut dengan epitop atau determinan antigen yang mempunyai lebih dari satu determinan yang terdiri dari lima asam amino (Adelberg et al, 2010; Rittenhouse-O K, 2017). Epitop merupakan bagian

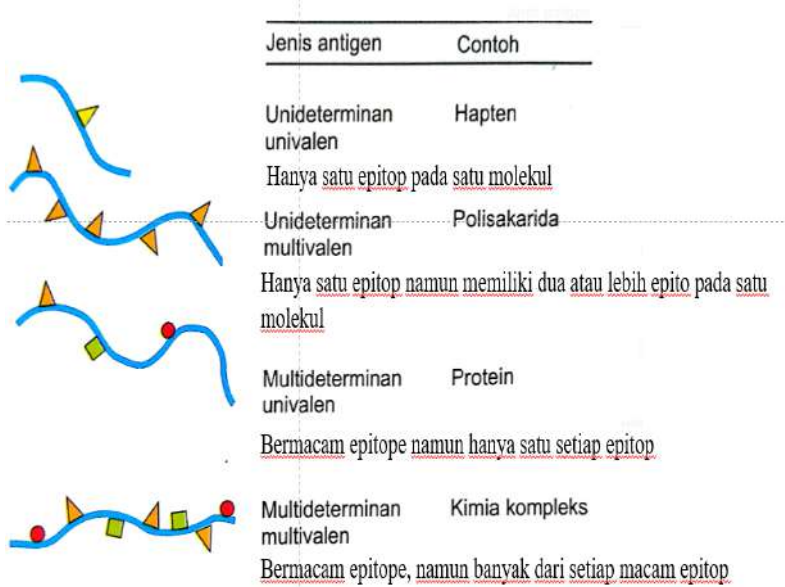
yang berada dipermukaan antigen yang kontak dengan suatu reseptor antibodi, sel T atau B, dan menginduksi terbentuknya suatu antibodi, prator bagian dari antibodi yang berikatan dengan epitope atau (TCR) (Bratawijaya G K, 2014).



Gambar 4.2. Bentuk epitop dan prator
<https://www.google.com>



Gambar 4.3. Satu antigen bisa memiliki lebih dari satu epitope
<https://www.google.com>



Gambar 4.4. Berbagai Jenis Antigen dan Epitop
(Bratawijaya G K, 2014).

5. Konstitusi genetik penjamu
Dua spesies hewan sama dapat memberikan respon beda pada antigen yang sama, disebabkan oleh komposisi gen yang terlihat oleh respon imun ex : alel MHC berbeda (Adelberg et al, 2010).
6. Dosis, Rute, dan waktu pemberian antigen
Respon imun tergantung dari dosis antigen yang diberikan, baik jumlah, alur dan waktu (Adelberg et al, 2010).
7. Spesifisitas antigen
Suatu antigen ditentukan berdasarkan spsifisitasnya yaitu heterogen yang memiliki banyak spesies, xenoantigen hanya dimiliki oleh spesies tertentu, alloantigen/isoantigen spesifik untuk satu individu pada satu spesien, antigen organ spsifik yang hanya dimiliki oleh organ tertentu, autoantigen yang dimiliki oleh oleh alat tubuh sendiri
8. Ketergantungan pada limfosit T
T dependen membutuhkan pengenalan terlebih dahulu pada sel T agar dapat memberikan respon dan independent

menstimulus sel B atau sel plasma untuk membentuk antibodi tanpa membutuhkan bantuan limfosit T.

4.2 Antibodi

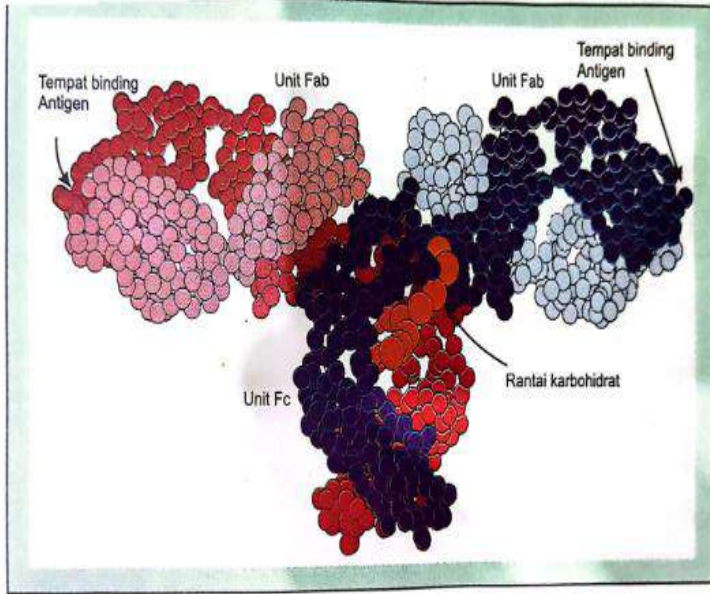
Antibodi merupakan bagian terpenting dalam sistim imun adaptif untuk memberikan respon terhadap adanya suatu patogen yang masuk kedalam tubuh, guna menetralkan atau eliminasi (Warsito R. Wuryastuti H, 2014). Bila darah dikeluarkan dari tubuh melalui proses flebotomi kemudian diendapkan melalui sentrifugasi, maka terpisahkan antara sel dari cairannya (plasma) yang disebut serum dan jika diendapkan melalui elektroforesis akan menghasilkan banyak protein imunoglobulin gamma, alfa, beta dengan fungsi utama untuk mengikat antigen sehingga dibawa ketempat efektor pemusnahan atau penghancuran (Bratawijaya G K, 2014; Rittenhouse-O K, 2017). Antibodi mengikat permukaan partikel antigen secara spesifik.

4.2.1 Definisi

Antibodi merupakan suatu protein imunoglobulin yang disekresikan oleh sel plasma (sel B) akibat diaktivasi oleh antigen dengan melalui proses stimulus, sehingga menghasilkan suatu padatan yang disebut antibodi (Rantam A F, 2003;) yang disekresikan kedalam cairan ekstraseluler (Kresno B S, 2010).

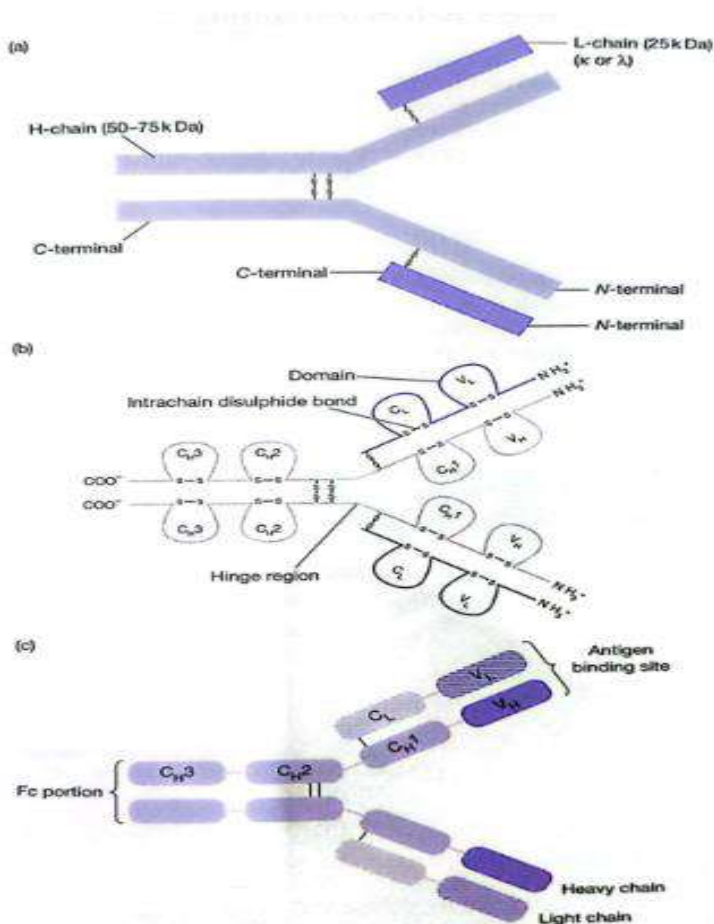
4.2.2 Struktur Antibodi

Struktur imunoglobulin terdiri dari fragmen ab (fab), fc keduanya dirangkai oleh untaian disulfida(s-s), mempunyai asam amino dengan tugas mengikat antigen dikenali pada area binding side antigen, Fc dari karbohidrat yang berikatan dengan komplemen (Rantam A F, 2003).



Gambar 4.5. Struktur antibodi (Rantam A F, 2003).

Dasar molekul antibodi berbentuk struktur Y dengan empat subunit protein. 2 subunit lebih panjang adalah rantai calle (H), memiliki molekul 50-75 kDa. 2 subunit lebih pendek sama identik satu sama lain, disebut rantai ringan (L) dan memiliki massa molekul sekitar 25 kDa. 2 jenis rantai ringan disebut k dan 2; mempunyai struktur yang mirip satu sama lainnya dan dikode oleh gen yang berbeda. Molekul antibodi individu akan memiliki dua rantai H dan dua rantai k atau dua rantai λ ; Rantai κ - dan - terlihat bersama dalam molekul antibodi yang sama. Rantai berat dihubungkan satu sama lain, dan rantai ringan dihubungkan dengan jembatan disulfida (wood P, 2006).



Gambar 4.6. Struktur antibodi (Wood P, 2006)

(a) Setiap molekul antibodi mengandung dua rantai identik yang lebih besar (berat) dan dua rantai identik yang lebih kecil (ringan). (b) Rantai berat dan ringan mengandung domain yang merupakan bagian struktural protein, berukuran sekitar 110 asam amino, diapit oleh ikatan disulfida intrarantai. Daerah engsel mengandung beberapa prolin yang memberikan fleksibilitas pada bagian molekul tersebut. (c) Domain terminal-N bertanggung jawab

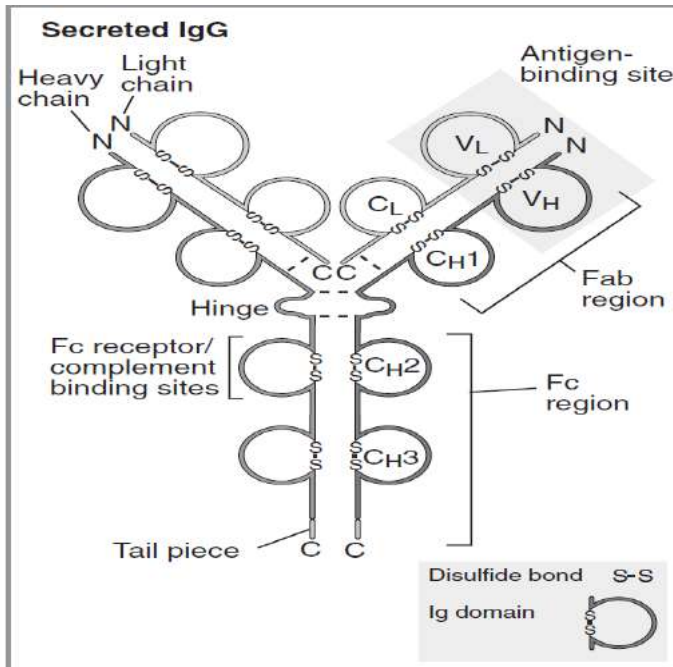
untuk mengikat antigen, dan domain terminal-C dari rantai berat disebut bagian Fc dari molekul.

4.2.3 Macam-Macam Antibodi

Jenis antibodi yang terdapat pada manusia ada lima kelas yang disebut IgM, IgG, IgA, IgE, dan IgD yang berdasarkan pada perbedaan rantai berat pada molekul

1. Immunoglobulin G (IgG)

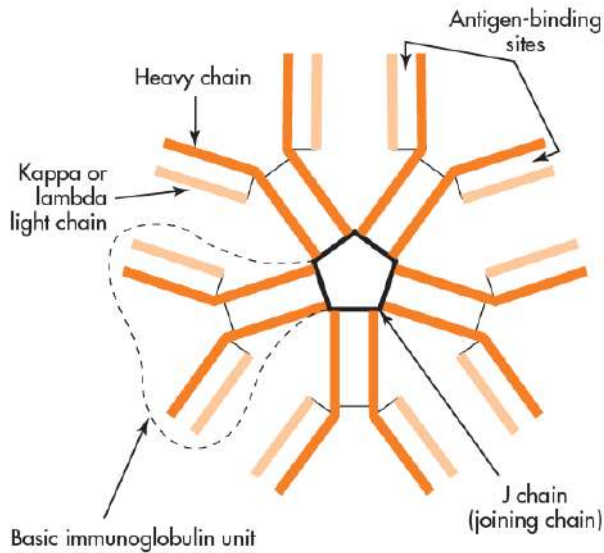
Antibodi IgG paling banyak terdapat dalam serum dan merupakan komponen utama dengan BM 160.000 dalton, bentuk monomer dengan kadarnya dalam serum sekitar 13 mg/mL (75%) dari total Immunoglobulin dan ditemukan pada berbagai cairan seperti darah, CSF (cerebrospinal), urin, cairan peritoneal menembus placenta sampai ke janin berfungsi pada imunitas bayi sampai umur 6-9 bulan berkerjasama dengan komplemen dalam eliminasi mikroba dan mampu menetralkan toksin dan virus, mampu melapisi mikroorganisme untuk difagosit, mudah berdifusi ke jaringan ekstrasvaskuler dan melakukan aktivitas di jaringan, mempunyai sifat opsonisasi (Bratawijaya G K, 2014; Wood P, 2006; Kresno, 2010)). Antigen dapat berikatan pada rantai berat dan ringan. Wilayah variabel (VL dan VH) merupakan bagian dari Fab (fragmen, pengikatan antigen). Fc merupakan rantai berat (fragmen, dapat dikristalkan), yang menentukan fungsi antibodi dan dapat mengikat komplemen serta mengaktivasi sel (Blaney D K, Howard R P, 2013)



Gambar 4.7. Struktur Dasar Molekul IgG. (Blaney D K, Howard R P, 2013)

2. Antibodi IgM

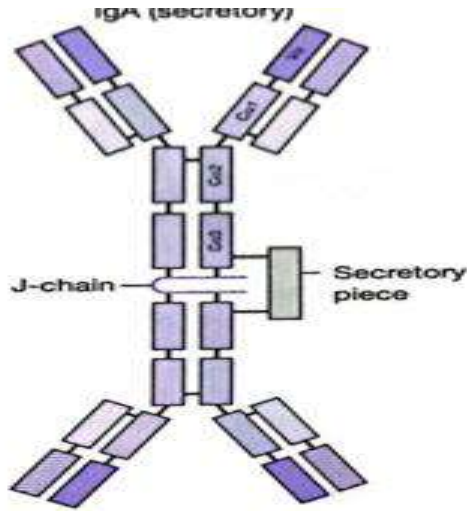
Pada awal sekresi antibodi akibat terstimulus oleh antigen pada respon imun primer, maka yang terbentuk pertama kali adalah Imunoglobulin M mempunyai struktur berbentuk pentamer, berat molekul 900.000 dalton memiliki 10 pengikat antigen dengan 10 valensi, paling efisiensi pada reaksi aglutinasi, fiksasi komplemen dan reaksi antigen antibodi serta penting dalam pertahanan terhadap bakteri dan virus, memiliki aviditas tertinggi dari semua imunoglobulin. Karena strukturnya yang besar dan valensi yang tinggi. (Adelberg et al, 2010; Rittenhouse-O K, 2017; Blaney D K, Howard R P, 2013) Antibodi IgM membentuk sekitar 10% dari total serum



Gambar 4.8. Bentuk imunoglobulin M (Blaney D K, Howard R P, 2013)

3. Antibodi IgA

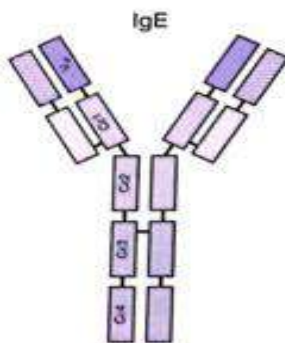
IgA merupakan golongan antibodi utama yang ditemukan dalam serum dan berbagai sekret seperti lendir di usus dan saluran pernapasan, air liur, keringat, ASI, dan kolostrum. Dua subkelas IgA pada manusia, IgA1 dan IgA2, berfungsi sama. IgA memiliki struktur yang berbeda tergantung pada keberadaan dalam serum atau sekresi. Dalam serum, IgA mengadopsi struktur dasar Ig rantai berat 2 berat + 2 rantai ringan dalam sekresi memiliki struktur yang berbeda dan terdiri dari dua molekul Ig yang dihubungkan oleh rantai J (seperti pada IgM) dan protein tambahan yang disebut protein IgA. Mempunyai berat molekul 165.000 dalton berada dalam serum dalam jumlah kecil, banyak terdapat pada cairan sekresi saluran nafas, cerna, kemih, air mata, keringat, saliva dan air susu, melindungi dari patogen, sebagai opsonisasi, menetralkan toksin, mengaktifkan komplemen (Bratawijaya G K, 2014; Wood P, 2006).



Gambar 4.9. Struktur IgA (Wood P, 2006)

4. Antibodi IgE

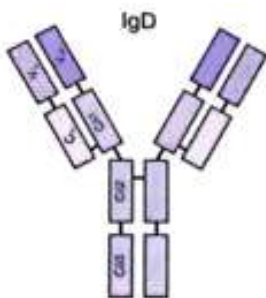
IgE hadir pada konsentrasi terendah dari semua kelas antibodi dalam serum. Berbentuk monomer terdiri dari dua struktur dasar Ig rantai berat dan dua rantai ringan. Seperti IgM, rantai beratnya juga memiliki empat domain. IgE mempunyai fungsi yang sangat khusus dan terlibat dalam asma, alergi, infeksi kecacingan atau parasit, mudah ikat oleh sel mast, basofil, eosinofil berada pada saluran cerna dan nafas (Bratawijaya G K, 2014; Wood P, 2006)



Gambar 4.10. Struktur IgE (Wood P, 2006)

5. Antibodi IgD

IgD memiliki konsentrasi rendah dalam serum dan tidak stabil, sehingga cepat terdegradasi oleh plasmin serum. struktur dasar berbentuk monomer dari Ig namun fungsional IgD serum belum jelas. Merupakan komponen utama sel B, 1% dari total imunoglobulin, dapat mencegah teloransi imun namun belum jelas sampai sekarang (Bratawijaya G K, 2014; Wood P, 2006)



Gambar 4.11. Struktur IgD (Wood P, 2006)

Kelas	Struktur	Subkelas	Fungsi	Berat Molékul	Pengikatan Komplemen	Opsonik	Aglutinasi/ Presipitasi
IgG		IgG1 IgG2 IgG3 IgG4	Imunoglobulin predominan di dalam serum. Diturunkan dari ibu ke bayi melalui plasenta	150.000	Ya	Ya	Ya
IgA		IgA1 IgA2	Perlindungan di permukaan mukosa Dimer-dimer terikat bersama oleh rantai J Rantai sekresi dibungkus di sekitar regio Fc, membuat IgA kurang rentan terhadap pembelahan proteolitik	445.000 dimer, 160.000 monomer	Tidak-Jalur klasik Ya-Jalur alternatif	Ya	Ya
IgM		IgM	Antibodi pertama yang diproduksi afinitas rendah, tetapi lokasi pengikatan multipel memungkinkan peningkatan aviditas	900.000 pentamer serum 180.000 permukaan sel B monomer	Ya	Ya	Ya
IgD		IgD	Sel B Penanda maturasi	180.000	Tidak	Tidak	Tidak
IgE		IgE	Respons antiparasitik Alergi	190.000	Tidak	Tidak	Tidak

Gambar 4.12. Pembagian immunoglobulin berdasarkan Kelas, Subkelas dan Rantai Ringan (Rittenhouse-O K, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Blaney D Kathy, Howard R Paula, 2013. Basic & Applied Concepts Of Blood Banking And Transfusion Practices
- Rantam A. Fedik, 2003. Metode Imunologi. Air langga Press. Cerakan pertama
- Bratawijaya G k, 2014. Imunologi Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Adelberg, Melnick, jawetz, 2010. Mikrobiologi kedokteran 25 Ed. Penerbit Buku Kedokteran EGC
- Rittenhouse-Olso Kate, 2017. Imunologi dan Serologi Klinis Modern. Untuk Kedokteran & Analisis Kesehatan. Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Warsito R. Wuryastuti Hastari, 2014. Antibodi & imunohistokimia kumpas tuntas
- Wood P, 2006. Understanding Immunology Ed 5, University of Manchester
- Kresno B S, 2010. Imunologi diagnosis dan prosedur Laboratorium Ed 5 Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta

BAB 5

IMUNOLOGI TRANSPLANTASI

Oleh Cici Farhana

5.1 Respon Imun Terhadap Transplantasi

Pada abad ini, imunologi sudah menjadi disiplin ilmu biomedis yang umum, imunologi menjadi suatu cabang ilmu yang setiap aspeknya berkembang dari segala aspek-aspek dasar menjadi sebuah ilmu terapan. Imunologi merupakan suatu kajian yang sangat menarik untuk dipelajari lebih lanjut dan merupakan penting pada bidang penelitian. Imunologi sangat erat kaitanya dengan respon imun. Seperti yang telah kita ketahui bahwa tubuh memiliki sistem imun yang berfungsi sebagai kekebalan tubuh. Bab sebelumnya sudah dibahas mengenai fungsi-fungsi respon imun yang dapat melindungi kita dari bakteri, jamur, parasit dan virus.

Transplantasi adalah suatu proses pemindahan baik sel, organ dari suatu pendonor ke penerima. Terdapat beberapa pengertian tentang transplantasi organ. Dalam medis, transplantasi atau pencangkokan diartikan sebagai suatu pemindahan jaringan maupun organ dari suatu tempat ke tempat lainnya yang dapat dilakukan hanya individu maupun antar dua individu. Transplantasi dapat diartikan juga sebagai rangkaian suatu tindakan dalam dunia medis untuk memindahkan organ atau jaringan tubuh manusia yang berasal dari tubuhnya sendiri atau dari tubuh orang lain dimana tujuannya untuk pengobatan apabila organ atau jaringan tubuh orang tersebut dalam kondisi yang tidak berfungsi dengan baik, sehingga perlu dilakukan tindakan transplantasi (Murphy, 2012).

Saat ini perkembangan ilmu pengetahuan dan berbagai penelitian sangatlah berkembang dengan pesat terutama di bidang kedokteran dan medis. Dalam bidang kedokteran transplantasi organ terus dilakukan penelitian dan pengembangan dan sudah terbukti secara nyata dengan perkembangan teknik transplantasi organ tubuh manusia. Transplantasi organ tubuh manusia

merupakan alternatif untuk menolong pasien atau seseorang yang mengalami kegagalan organ apabila tindakan pengobatan medis dan terapoikonservatif sudah tidak dapat lagi menolong keadaan pasien (Faizal, 2012).

5.2 Sejarah Transplantasi

Beberapa sumber menyebutkan bahwa transplantasi organ sudah dilakukan sejak lama, sejak 600 SM. Kalau untuk transplantasi kulit, Susruta yang berasal dari India. Seorang dokter dari Tiongkok melakukan pertukaran atau transplantasi jantung. Kemudian pada tahun 1728-1793 John Hunter yang merupakan pionir bedah eksperimental melakukan bedah transplantasi untuk menghasilkan jaringan transplantasi yang tumbuh di tempat baru, yang menetapkan kriteria teknik bedah. Pada awal abad ke-20, Wiener dan Landsteiner melakukan pengembangan transplantasi dengan menemukan sistem golongan darah ABO dan sistem Rhesus yang hingga saat ini terus berkembang dalam ilmu imunitas yang berperan penting dalam keberhasilan transplantasi (Faizal, 2012).

Transplantasi pertama yang berhasil adalah transplantasi ginjal dari donor ke pasien gagal ginjal. Keberhasilan pada tahun 1954 inilah yang menjadi cikal bakal perkembangan di bidang transplantasi sehingga perkembangannya semakin pesat. Kemajuan ini diawali dengan ditemukannya obat anti penolakan yang semakin baik sehingga berbagai organ dan jaringan berhasil ditransplantasikan. Beberapa jenis transplantasi yang telah dilakukan adalah cangkok arteri mammae interna oleh Dr. George, transplantasi jantung kera ke jantung manusia oleh Dr. Bernard, dan transplantasi organ seperti jantung, ginjal, dan sumsum tulang belakang (Faizal, 2012).

5.3 Syarat-Syarat Transplantasi

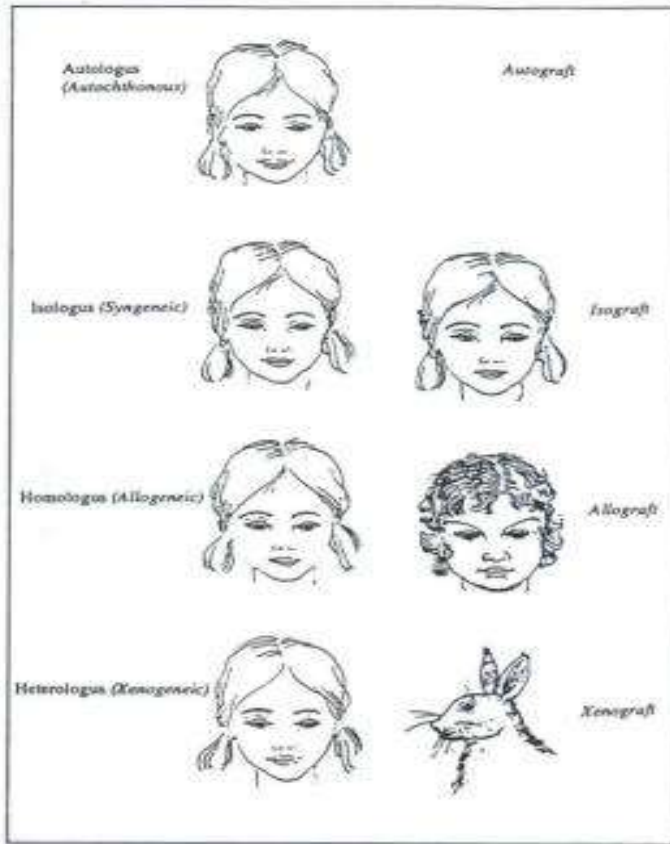
Terdapat persyaratan yang harus dipenuhi dalam donor organ maupun jaringan, sebagai berikut:

1. Memiliki DNA
2. Memiliki golongan darah
3. Jenis antigen harus sesuai antara donor dan penerima

4. Tidak ada reaksi penolakan antigen dan antibodi oleh penerima
5. Memperhatikan sirkulasi, metabolisme organ harus bekerja dengan baik
6. Tidak ada kematian (nekrosis) pada organ donor dan resipien
7. Terdapat saksi yang sah secara hukum yang mengidentifikasi pendonor atau keluarga pendonor dengan keluarga lain sehingga di kemudian hari tidak timbul permasalahan hukum.
8. Memiliki surat keterangan yang menyatakan bahwa organ atau jaringan yang didonorkan adalah sah.

5.4 Jenis Transplantasi

Transplantasi organ atau jaringan merupakan prosedur medis yang penting untuk menggantikan fungsi organ atau jaringan yang rusak akibat proses patologis yang tidak dapat diperbaiki lagi seperti kerusakan pada ginjal, hati, jantung, paru-paru atau pankreas pendonor. Namun, sistem kekebalan tubuh merupakan penghalang untuk transplantasi karena sistem kekebalan tubuh memiliki mekanisme yang kompleks dan efektif untuk menolak agen asing.



Gambar 5.1. Jenis-Jenis Transplantasi
Sumber: (Faizal, 2012).

Berdasarkan sumber organ cangkok, dikenal beberapa macam transplantasi yaitu sebagai berikut:

1. Autotransplantasi

Merupakan pemindahan organ atau jaringan pada tempat yang lain (dari atau kepada tubuhnya sendiri), yang dilakukan pada individu sama, disebut transplantasi autolog. Organ yang dapat dilakukan autotransplantasi pada umumnya adalah ginjal, kulit, pankreas, tulang, limpha, kulit. Contohnya pada kasus seseorang yang bagian pipinya dilakukan operasi untuk pemulihan bentuk, daging untuk operasi diambil dari bagian tubuhnya untuk bagian pipinya.

2. Isotransplantasi

Merupakan transplantasi isolog atau syngene yaitu adalah transplantasi antara dua individu dengan genetik yang sama. Transplantasi tersebut masih dilakukan dalam tahapan eksperimen.

Contohnya pada hewan percobaan tikus yang diterkkan dengan saudara kandungnya sampai genetiknya 99% antigen yang dimiliki sudah cukup identik. Jika pada manusia, transplantasi ini dapat dilakukan pada organ saudara dengan kembar identik.

3. Alotransplantasi

Merupakan transplantasi yang dilakukan antara dua individu dengan spesies sama. Secara klinis dilakukan antara dua individu yang tidak memiliki hubungan kekerabatan atau tidak memiliki hubungan keluarga baik pendonor hidup maupun dari orang yang mati.

Contohnya yaitu pada organ atau jaringan dengan syarat memiliki sistem HLA (Human Lymphocyte Antigen System A) dan ABO dari kedua individu.

4. Xenotransplantasi

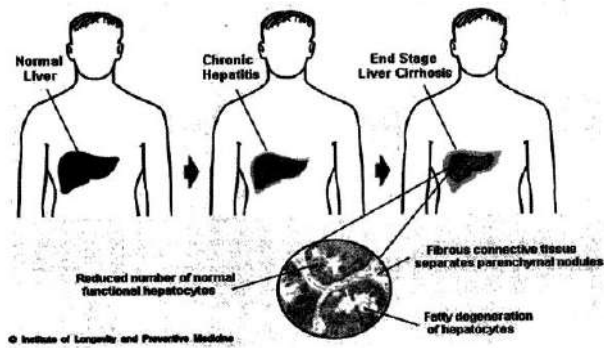
Merupakan heterotransplantasi atau transplantasi yang dilakukan antara dua individu dengan spesies yang berbeda. Contohnya dari hewan ke manusia. Heterotransplantasi pada manusia dari spesies simpanse, pencangkakan atau transplantasi ini dapat dilakukan pada setiap organnya namun masih dalam tahap eksperimental.

Berdasarkan jenis transplantasi, dikenal beberapa macam transplantasi yaitu sebagai berikut:

1. Transplantasi organ

Ini adalah transplantasi organ seperti hati, jantung dan ginjal. Transplantasi organ dilakukan untuk pengobatan atau mempertahankan hidup pasien. Banyak kasus penyakit yang tidak dapat lagi diobati dengan obat-obatan sehingga diperlukan tindakan transplantasi, karena jika tidak dilakukan transplantasi maka akan membahayakan kelangsungan hidup pasien. Contohnya pada pasien

transplantasi hepatosit. Baru baru ini terapi hepatosit merupakan terapi yang menjanjikan untuk pasien penderita penyakit hati, transplantasi ini berpotensi untuk mengatasi kekurangan organ donor karena menggunakan hanya sebagian kecil jaringan hati dari donor. Kondisi transplantasi ini pada pengembangan sirosis. Sirosis merupakan proses dari jaringan hati yang mengalami difus, ditandai adanya fibrosis dan konservasi gambaran hati dari yang awalnya normal menjadi abnormal (Gambar 5.1).



Gambar 5.2. Perkembangan Sirosis Hati
Sumber: Hendrawan dkk, 2010

Transplantasi hati adalah prosedur yang menggunakan penggantian sebagian maupun seluruh hati yang mengalami sirosis dengan donor hati yang sehat. Transplantasi hati direkomendasikan untuk kasus gagal hati total. Meskipun perkembangan besar telah dicapai namun tetap ada beberapa kesulitan yang terjadi seperti peningkatan resiko efek samping (seperti infeksi dan pembentukan adanya tumor baru) (Hendrawan dkk, 2010).

2. Transplantasi Jaringan

Ini adalah transplantasi jaringan seperti pencangkokan kornea dan pengisian bibir sumbing. Transplantasi jaringan perbaikan bibir sumbing dilakukan melalui pembedahan pada bibir sumbing dan langit-langit mulut sumbing (CLP) yang merupakan kelainan kraniofasial kongenital, unilateral

atau bilateral (Gambar 5.2). Ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan kasus ini, antara lain: teratogen, lingkungan dan genetik.



Gambar 5.3. Perkembangan Sirosis Hati
Sumber: Widodo dkk., 2012

5.5 Kategori Donor Transplantasi

Terdapat beberapa kategori donor transplantasi yaitu sebagai berikut:

1. Donor hidup dan sehat

Kategori pendonor hidup dan dalam kondisi yang sehat terdapat beberapa syarat dan seleksi yang cermat sebelum dapat menjadi pendonor, diantaranya harus dilakukan general check up baik terhadap donor dan resipien. Mengapa perlu dilakukan demikian? Hal tersebut untuk menghindari kegagalan pada proses transplantasi yang disebabkan karena adanya penolakan resipien juga untuk menghindari hal yang tidak diinginkan pada pendonor

2. Donor kondisi koma

Kategori donor pada kondisi koma yang kemungkinan atau dugaan kuat akan meninggal segera, pengambilan organnya memerlukan suatu alat kontrol dalam menunjang kehidupan seperti alat bantu untuk pernafasan khusus.

3. Donor kondisi meninggal

Kategori donor pada kondisi meninggal maka organ tubuh yang akan diambil perlu pengakuan yuridis dan ketentuan medis. Tinjauan yuridis mencakup tinjauan di bidang hukum yang kaitanya erat dengan hak dan kewajiban orang yang berpotensi menimbulkan masalah agar tidak terjadi dilema etik.

Di Indonesia, hukum positif yang mengatur masalah transplantasi organ tubuh adalah UU Kesehatan Tahun 2009 Pasal 64 ayat (1) berbunyi : “Penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan dapat dilakukan melalui transplantasi organ dan/atau jaringan tubuh, implan obat dan/atau alat kesehatan, bedah plastik dan rekonstruksi, serta penggunaan sel punca.”

5.6 Tujuan Transplantasi

Tujuan dilakukanya transplantasi di bidang medis yaitu untuk penyembuhan atau usaha terakhir jika pengobatan biasa tidak dapat dilakukan. Berikut merupakan beberapa tujuan dilakukanya transplantasi yaitu (Yusriadi, 2021):

1. Penyembuhan dari suatu penyakit

Penyembuhan penyakit misalkan dalam kasus kebutaan, bisa dengan menggunakan donor kornea atau donor lainnya. Kemudian pada kasus jantung, ginjal dan lainnya bisa dilakukan dengan cara cangkok atau transplantasi.

2. Pemulihan suatu organ atau jaringan

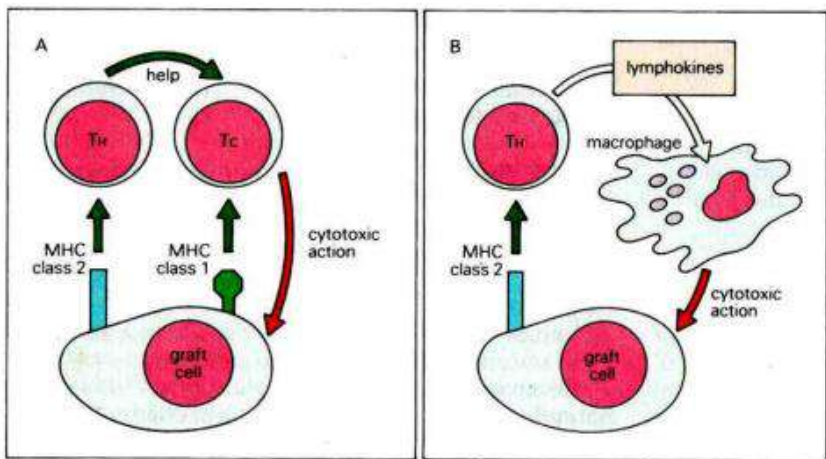
Pemulihan tersebut merupakan pemulihan apabila kondisinya sudah rusak atau mengalami kelainan tetapi sudah tidak terjadi kesakitan. Misalnya pada kasus bibir sumbing yang diperukan operasi.

3. Mengurangi penderitaan dan upaya peningkatan kualitas hidup seseorang.

Kondisi yang memerlukan transplantasi merupakan kondisi yang sangat perlu penanganan medis apabila sudah tidak dapat terselamatkan dengan pengobatan biasa.

5.7 Reaksi Penolakan Transplantasi pada sistem Imun

Reaksi penolakan terhadap jaringan yang akan ditransplantasikan sangat mungkin terjadi jika penerima sebelumnya pernah terpapar antigen pada jaringan yang ditransplantasikan atau pernah mengalami sensitisasi sebelumnya. Jaringan transplantasi yang tidak memiliki aliran darah getah bening umumnya tidak akan ditolak. Walaupun mekanisme penolakan terhadap jaringan yang ditransplantasikan belum diketahui secara pasti, namun banyak bukti yang menyatakan peran limfosit T, baik limfosit CD4+ maupun CD8+, limfosit B dan berbagai produk yang dihasilkannya. IL-1, IL-2, IFN dan TNF berinteraksi satu sama lain menghasilkan reaksi penolakan.



Gambar 5.4. Reaksi penolakan terhadap jaringan
Sumber: Yusriadi, 2021

Pembuktian mengenai reaksi penolakan dapat dilihat dari faktor:

1. Umur jaringan yang ditransplantasikan dapat diperpanjang dengan defisiensi limfosit CD8+
2. Klon limfosit T CD8+ dapat merusak jaringan atau tumor yang mempunyai aloantigen spesifik

3. Limfosit T CD8+ yang juga berperan penting dalam penolakan jaringan seperti disebutkan di atas, limfosit T CD8+ yang belum tersensitisasi

5.8 Proses Penolakan

Proses penolakan jaringan dapat dibagi menjadi beberapa fase yaitu sebagai berikut:

1. Fase aferen
Fase ini merupakan fase dimana partikel antigen yang dilepaskan oleh jaringan transplantasi memasuki pembuluh limfe dan membuat limfosit T menjadi peka. Partikel tersebut kemudian akan ditangkap oleh fagosit untuk dipresentasikan melalui MHC II ke limfosit CD4+.
2. Fase Tengah
Fase ini melibatkan aktivasi sel efektor. Fase ini akan melihat peningkatan aktivitas pergerakan limfosit melalui endotel, proliferasi limfosit T di daerah parakortikal dan pembentukan folikel limfoid primer.
3. Fase Eferen
Setelah melalui dua fase di atas pada kelenjar limfoid limfosit B dan T, monosit masuk ke jaringan transplantasi melalui pembuluh darah dan merusak jaringan dengan cara:
 - a. Tergantung pada sifat ketidakcocokan
 - b. Jenis jaringan: jaringan transplantasi primer atau sekunder

DAFTAR PUSTAKA

- Faizal, Zulkarnaen. 2012. Implementasi Medikolegal Transplantasi Organ Dari Donor Jenazah Untuk Peningkatan Kesehatan Masyarakat. *Jurnal Hukum Dan Dinamika Masyarakat*, 9(2), 181-191.
- Hendrawan dkk. 2010. Transplantasi Hepatositis: Terapi menjanjikan untuk Sepsis Hepatik. *Papyrus*, 16(2), 115-124.
- Murphy, K. 2012. *Janeway's Immunobiology*. 8th Edition. New York: Garland Science.
- Widodo dkk. 2019. Tatalaksana komprehensif prosedur Millard modifikasi dengan nasoalveolar molding pada labiognatopalatoskizis komplis bilateral. *OLRI*. 48(1), 88-94.
- Yusriadi. 2021. Transplantasi Pencangkokan Organ Tubuh Menurut Hukum Islam. *Jurnal Syariah Indonesia*. 10(1), 113-130

BAB 6

IMUNOLOGI INFEKSI

Oleh Ni Ketut Yuliana Sari

6.1 Pendahuluan

Manusia hidup di lingkungan yang juga merupakan tempat hidup banyak mikroba patogen, sehingga sangat mungkin adanya paparan dari mikroba patogen yang masuk ke dalam tubuh dan menyebabkan infeksi. Masuknya mikroba patogen ke dalam tubuh dapat mengganggu fungsi normal tubuh sebagai inangnya (Chaplin, 2010).

Patogen yang dapat menyebabkan infeksi dapat berupa bakteri, virus, fungi (ragi, jamur), atau mikroorganisme lainnya. Infeksi dapat dimulai di mana saja di dalam tubuh dan dapat menyebar ke seluruh tubuh. Infeksi dapat menyebabkan demam dan masalah kesehatan lainnya, tergantung di mana infeksi itu terjadi di dalam tubuh. Ketika sistem kekebalan tubuh kuat, seringkali dapat melawan kuman dan menyembuhkan infeksi (www.cancer.gov, 2024).

Penyakit infeksi merupakan penyakit menular adalah penyakit yang disebabkan oleh organisme berbahaya (patogen) yang masuk ke dalam tubuh. Penyakit dapat ditularkan dari orang lain, gigitan serangga, dan makanan, air, atau tanah yang terkontaminasi (my.clevelandclinic.org, 2022). Penularan mikroba patogen dapat terjadi dengan cara kontak secara langsung melalui kulit, tinja, cairan tubuh, maupun partikel di udara, dan menyentuh permukaan yang terkontaminasi (Longhurst, 2019).

Sistem kekebalan akan teraktivasi saat patogen masuk ke dalam tubuh (Chaplin, 2010). Dalam perjalanan infeksi yang normal, agen penular pertama-tama memicu respon kekebalan bawaan. Antigen asing dari agen infeksius, yang diperkuat oleh sinyal dari sel kekebalan bawaan, kemudian menginduksi respon kekebalan adaptif yang pada akhirnya membersihkan infeksi dan membentuk kondisi kekebalan yang protektif (Murphy & Weaver, 2017).

6.2 Imunitas Bawaan dan Adaptif

Sistem kekebalan tubuh melawan kuman pada kulit, dalam jaringan tubuh, dan dalam cairan tubuh seperti darah. Sistem kekebalan tubuh terdiri dari sistem kekebalan tubuh bawaan (umum) dan sistem kekebalan tubuh adaptif (khusus). Kedua sistem ini bekerja sama secara erat dan melakukan tugas yang berbeda (InformedHealth.org, 2023).

Pengenalan patogen yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh bawaan menggunakan reseptor patogen yang dikodekan oleh gen patogen, yang memfasilitasi respon kekebalan tubuh yang cepat selama paparan infeksi primer. Pengenalan patogen yang dimediasi oleh sistem kekebalan tubuh adaptif menggunakan reseptor yang dihasilkan oleh pengaturan ulang dan mutasi gen somatik acak. Pengenalan patogen oleh reseptor adaptif selama infeksi primer memungkinkan pemilihan dan retensi reseptor tersebut untuk digunakan selama infeksi sekunder (Gilchrist & MacLennan, 2021).

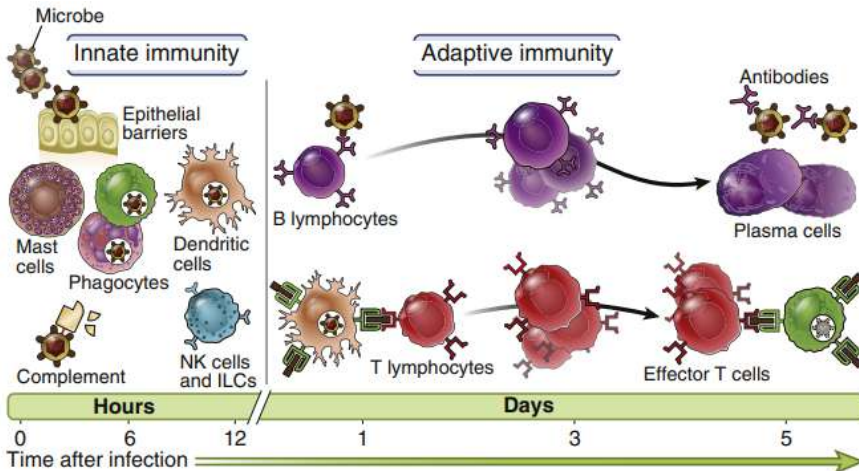
Sistem kekebalan tubuh bawaan adalah garis pertahanan pertama tubuh terhadap penyusup. Sistem ini merespon dengan cara yang sama terhadap semua kuman dan zat asing, itulah sebabnya mengapa sistem ini kadang-kadang disebut sebagai sistem kekebalan “non-spesifik”. Sistem ini bekerja sangat cepat, misalnya, sistem ini memastikan bahwa bakteri yang masuk ke dalam kulit melalui luka kecil terdeteksi dan dimusnahkan di tempat dalam waktu beberapa jam. Tetapi sistem kekebalan tubuh bawaan tidak selalu dapat menghentikan penyebaran kuman (InformedHealth.org, 2023).

Kekebalan bawaan terdiri dari berbagai komponen termasuk penghalang fisik (persimpangan yang ketat di kulit, permukaan epitel dan selaput lendir, lendir itu sendiri); penghalang anatomis; enzim sel epitel dan sel fagosit (yaitu lisozim), fagosit (yaitu neutrofil, monosit, makrofag), protein serum yang berhubungan dengan inflamasi (misalnya, komplemen, protein C-reaktif, lektin seperti lektin pengikat manosa, dan ficolin); peptida antimikroba permukaan dan granula fagosit (misalnya, defensin, cathelicidin, dll.); reseptor sel yang merasakan mikroorganisme dan memberi sinyal respon defensif (misalnya, reseptor seperti Toll); dan sel yang melepaskan sitokin dan mediator inflamasi (misalnya,

makrofag, sel mast, sel pembunuh alami). Begitu patogen penyerang masuk, sebuah kaskade pensinyalan dimulai yang meningkatkan respon imun dan mengaktifkan mekanisme spesifik. Respon imun alami ini dirancang untuk: a) mencegah infeksi, b) menghilangkan patogen penyerang, dan c) merangsang respon imun yang didapat (Aristizábal & González, 2013).

Jika sistem kekebalan tubuh bawaan (umum) gagal menghancurkan kuman, sistem kekebalan tubuh adaptif (khusus) akan mengambil alih. Sistem kekebalan adaptif secara khusus menargetkan jenis kuman yang menyebabkan infeksi. Tetapi untuk melakukan itu, pertama-tama sistem kekebalan adaptif harus mengenali kuman tersebut. Ini berarti bahwa sistem ini lebih lambat merespon daripada sistem kekebalan bawaan, tetapi lebih akurat ketika merespon. Sistem kekebalan adaptif juga memiliki keuntungan karena mampu “mengingat” kuman. Jadi, pada saat sistem kekebalan adaptif menghadapi kuman yang telah ditemuinya, sistem kekebalan adaptif dapat mulai melawan kuman tersebut dengan lebih cepat. Memori ini juga merupakan alasan mengapa ada beberapa penyakit yang hanya bisa didapatkan sekali dalam hidup, karena setelah itu tubuh akan menjadi “kebal” terhadap penyakit tersebut. Mungkin diperlukan beberapa hari bagi sistem kekebalan adaptif untuk merespon saat pertama kali bersentuhan dengan kuman, tetapi di lain waktu tubuh dapat langsung bereaksi. Infeksi kedua biasanya tidak diketahui, atau setidaknya lebih ringan (InformedHealth.org, 2023).

Imunitas adaptif terdiri dari imunitas seluler yang dimediasi oleh limfosit T dan imunitas humoral melalui antibodi yang dibentuk oleh limfosit B (Paul *et al.*, 2020). Sel T pada imunitas seluler mengaktifkan makrofag sebagai efektor untuk menghancurkan mikroba atau mengaktifkan sel T sitotoksik sebagai efektor yang menghancurkan sel terinfeksi. Sel B pada imunitas humoral melepaskan antibodi untuk mengeliminasi mikroba ekstraselular. (Marshall *et al.*, 2018; Rafika, 2022).



Gambar 6.1. Mekanisme Utama Imunitas Bawaan dan Adaptif
(Sumber: Abbas *et al.*, 2020)

6.3 Imunitas Terhadap Virus

Virus berukuran sangat kecil, dengan diameter sekitar 20 hingga 400 nanometer. Beberapa virus berbentuk batang; yang lain bulat dan memiliki 20 sisi; dan yang lainnya memiliki bentuk yang aneh, dengan “kepala” bersisi banyak dan “ekor” berbentuk silinder. Virus hanyalah sekumpulan asam nukleat, baik DNA maupun RNA, yang dikelilingi oleh selubung protein dan terkadang bahan lemak yang disebut lipid. Di luar sel hidup, virus adalah partikel yang tidak aktif, tidak memiliki bahan mentah untuk bereproduksi. Hanya ketika memasuki sel inang, virus mulai beraksi, membajak mesin metabolisme sel untuk menghasilkan salinan dirinya sendiri yang dapat keluar dari sel yang terinfeksi atau hanya bertunas dari membran sel. Kurangnya kemandirian ini berarti bahwa virus tidak dapat dibudidayakan di media buatan untuk penelitian ilmiah atau pengembangan vaksin; virus hanya dapat ditumbuhkan dalam sel hidup, telur yang telah dibuahi, kultur jaringan, atau bakteri (Drexler, 2010).

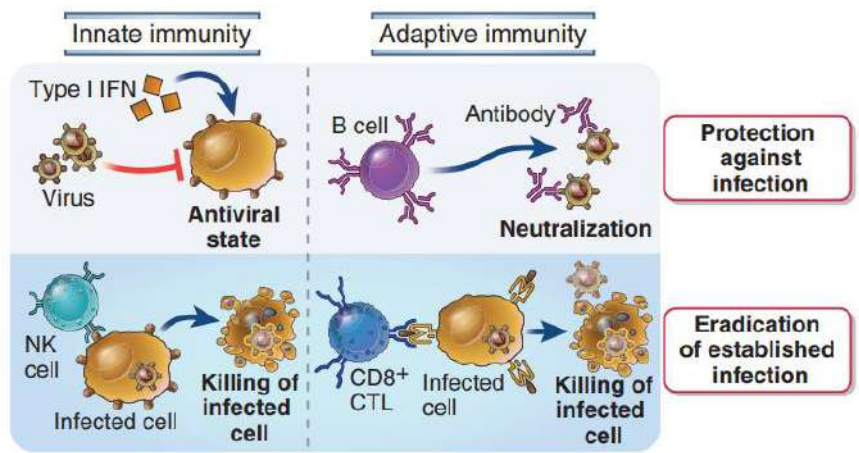
Banyak virus yang menginfeksi manusia dan sebagian besar dapat dikendalikan dengan baik oleh sistem kekebalan tubuh dengan kerusakan yang terbatas pada jaringan inang. Namun, beberapa virus dapat menyebabkan kerusakan yang nyata pada

inang, baik dalam kasus-kasus yang terisolasi atau sebagai reaksi yang umumnya terjadi setelah infeksi. Hasilnya dipengaruhi oleh sifat-sifat virus yang menginfeksi, keadaan infeksi, dan beberapa faktor yang dikendalikan oleh inang. Hampir semua infeksi virus menyebabkan perekrutan dan aktivasi jenis sel inflamasi, terutama makrofag dan neutrofil. Pelepasan berbagai molekul seperti sitokin sitotoksik, protein kationik, mediator lipid, metaloproteinase, dan komponen oksigen reaktif dapat menyebabkan kerusakan atau kegagalan fungsi jaringan (Rouse & Serahwat, 2010).

Komponen yang paling penting dari pertahanan kekebalan antivirus termasuk kekebalan bawaan (sebagian besar sistem interferon dan sel pembunuh alami (NK : *natural killer*) dan kekebalan adaptif (sel T CD4⁺ dan CD8⁺). Aktivasi sistem interferon (IFN) dapat meningkatkan ekspresi gen yang dirangsang interferon, yang secara langsung menghambat replikasi virus. Limfosit T-sitotoksik CD8⁺ dan sel pembunuh alami dapat menghancurkan sel yang terinfeksi dan dengan demikian berkontribusi pada pembersihan virus (Brezgin *et al.*, 2021).

Pertahanan bawaan berperan untuk memblokir atau menghambat infeksi awal, melindungi sel dari infeksi, atau menghilangkan sel yang terinfeksi virus, dan terjadi jauh sebelum timbulnya kekebalan adaptif. Sistem pertahanan bawaan terdiri dari beberapa komponen seluler dan banyak protein khusus. Protein antivirus yang paling lama dikenal dan paling banyak dipelajari adalah α/β IFN. Salah satu konsekuensi dari 'keadaan antivirus' ini adalah penghambatan sintesis protein sel dan pencegahan replikasi virus. IFN tipe I juga mengaktifkan sel pembunuh alami (NK) dan menginduksi sitokin lain seperti interleukin (IL)-12 yang mendorong respon NK. Sel-sel NK menghasilkan sitokin proinflamasi, yang dapat membunuh sel yang terinfeksi dan berinteraksi dengan DC, dan merupakan komponen penting dari pertahanan bawaan terhadap virus. Sel yang tidak terinfeksi biasanya terlindungi dari sitolisis sel NK karena mereka memberikan sinyal negatif seperti ekspresi molekul MHC yang tinggi. Sebaliknya, sel yang terinfeksi virus akan dibunuh baik karena mereka memberikan sinyal positif atau karena mereka tidak memiliki sinyal MHC-negatif yang memadai. Banyak leukosit lain

yang terlibat dalam pertahanan bawaan, termasuk makrofag, DC, neutrofil, dan mungkin sel T yang mengekspresikan reseptor sel T $\gamma\delta$ untuk antigen (Mueller & Rouse, 2008).



Gambar 6.2. Respon Imun Bawaan dan Adaptif Terhadap Virus
(Sumber: Abbas *et al.*, 2018)

Imunitas adaptif terhadap infeksi virus diperantarai oleh *cytotoxic T lymphocytes* (CTL) dan antibodi. Sel yang terinfeksi akan dieliminasi oleh CTL. Sel T CD8⁺ merupakan CTL spesifik virus yang disintesis secara endogen dan mengenali peptida virus sitosolik yang disajikan oleh molekul MHC kelas I. Antibodi menghalangi perlekatan dan invasi virus ke dalam sel inang. Antibodi efektif melawan virus ekstraseluler. Virus dapat berada di luar sel saat sebelum menginfeksi sel inang atau ketika dilepaskan dari sel yang terinfeksi dan jika sel yang terinfeksi mati. Kapsid atau antigen selubung virus diikat oleh antibodi antivirus sebagai netralisasi yang mencegah perlekatan dan masuknya virus ke dalam sel inang (Kiboneka, 2021).

6.4 Imunitas Terhadap Bakteri

Bakteri adalah organisme purba yang telah ada dari lebih dari 3 miliar tahun yang lalu. Bakteri telah berevolusi dengan berbagai perilaku yang berbeda di berbagai habitat, belajar melekat pada sel, membuat racun yang melumpuhkan dan racun lainnya,

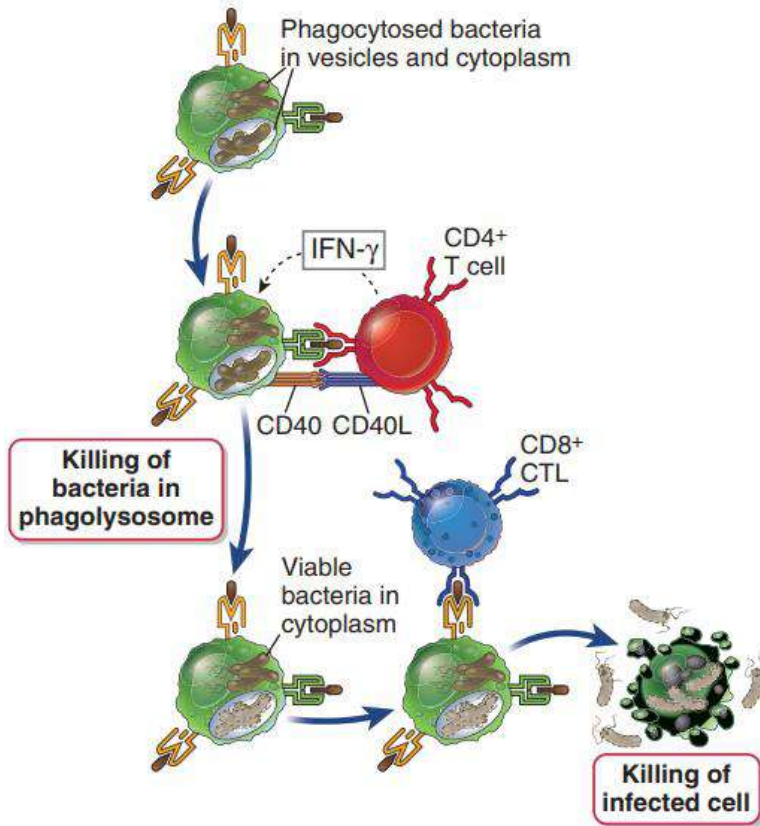
menghindari atau menekan pertahanan tubuh kita, dan melawan obat-obatan dan antibodi sistem kekebalan tubuh. Infeksi bakteri dikaitkan dengan penyakit seperti radang tenggorokan, tuberkulosis, infeksi kulit, dan infeksi saluran kemih dan aliran darah (Drexler, 2010).

Bakteri diketahui dapat menyebabkan sejumlah besar infeksi yang berbeda pada manusia dan hewan, mulai dari yang tidak bergejala hingga yang bergejala dalam berbagai tingkatan. Infeksi terjadi ketika mikroorganisme menyerang inang dan berkembang biak pada atau di dalam jaringan inang. Perkembangbiakan dapat terjadi di tempat infeksi, misalnya melalui pembentukan granuloma, atau menyebar dan menjadi fulminan. Konsekuensi infeksi terhadap inang bergantung pada interaksi antara patogen dan respon imun inang, dan interaksi ini dapat mengakibatkan terganggunya homeostasis seluler dan organ normal (Christodoulides, 2022).

Bakteri dibedakan menjadi bakteri intraseluler dan ekstraseluler berdasarkan cara replikasinya. Setiap antigen bakteri dapat menginduksi respon imunitas. Susunan dinding sel bakteri menjadi pembeda antara bakteri Gram-positif dan Gram-negatif. Patogenesis bakteri serta mekanisme pertahanan tubuh terhadap infeksi bakteri dapat dipengaruhi oleh struktur dinding sel tersebut (Darwin *et al.*, 2021).

6.4.1 Imunitas terhadap bakteri intraseluler

Bakteri intraseluler terutama diatasi oleh fagosit dan sel pembunuh alami (NK). Bakteri intraseluler mengaktifkan sel NK dengan menginduksi ekspresi ligan pengaktif sel NK pada sel yang terinfeksi dan dengan merangsang produksi sel dendritik dan makrofag IL-12 dan IL-15, yang keduanya merupakan sitokin pengaktif sel NK. Sel-sel NK menghasilkan IFN- γ , yang pada gilirannya mengaktifkan makrofag dan mendorong pembunuhan bakteri yang difagositosis (Abbas *et al.*, 2018).



Gambar 6.3. Kerja Sama Antara Sel T CD4⁺ dan CD8⁺ Dalam Pertahanan Terhadap Bakteri Intraseluler
(Sumber: Abbas *et al.*, 2018)

Respon imun adaptif utama terhadap bakteri intraseluler adalah perekrutan dan aktivasi fagosit yang diperantarai sel T (imunitas yang diperantarai sel). Sel T menyediakan pertahanan terhadap infeksi melalui dua jenis reaksi: (1) Sel T CD4⁺ mengaktifkan fagosit melalui aksi CD40 ligan dan IFN-γ, menghasilkan pembunuhan mikroba yang tertelan dan bertahan hidup di dalam fagolisosom fagosit, dan (2) Sel T CD8⁺ (CTL) membunuh sel yang terinfeksi, menghilangkan mikroba yang lolos dari pembunuhan mekanisme fagosit (Abbas *et al.*, 2018).

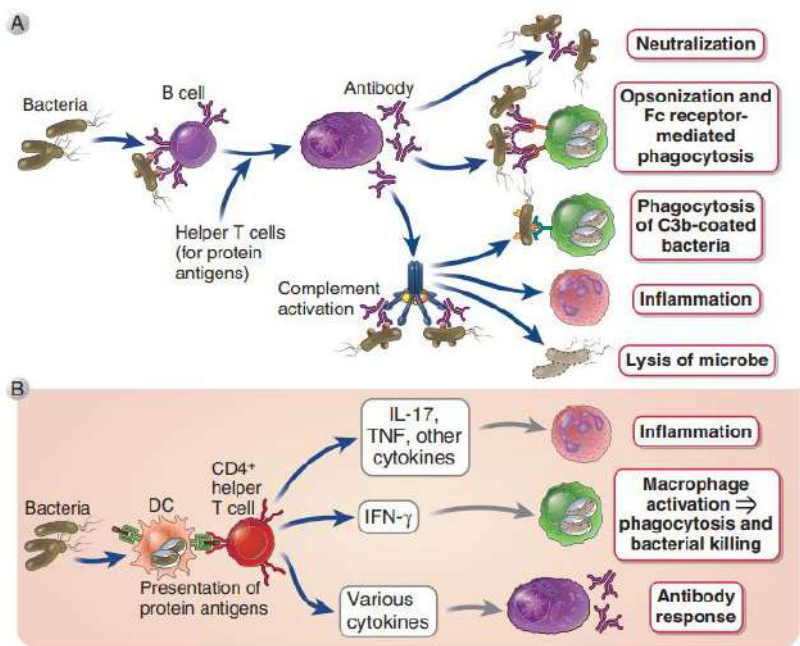
6.4.2 Imunitas terhadap bakteri ekstraseluler

Bakteri patogen sebagian besar merupakan bakteri ekstraseluler, seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, dan *Bordetella pertusis*, yang ditularkan dari satu individu ke individu lain melalui kontak dekat. Patogen bakteri “ekstraseluler” lainnya, seperti *Clostridium spp.*, *Vibrio cholerae*, *Shigella dysenteriae*, *Escherichia coli* yang bersifat enteropatogenik, dan *Bacillus anthracis*, ditularkan melalui makanan, air, hewan, atau kontak lingkungan lainnya. *Staphylococcus aureus* adalah patogen ekstraseluler yang penting bagi manusia dan dapat ditularkan dari manusia lain, hewan, atau melalui kontak lingkungan (Schechter *et al.*, 2019).

Pertahanan terhadap bakteri ekstraseluler bergantung pada mekanisme fagositosis yang berfungsi dengan baik, antibodi fungsional, komplemen, dan pembunuhan intraseluler. Secara khusus, opsonisasi dengan komponen komplemen, lektin, dan antibodi diperlukan untuk menghilangkan bakteri. Eliminasi akhir paling sering dilakukan oleh neutrofil. Bakteri yang diserap dibunuh secara intraseluler oleh produk oksidatif NADPH-oksidas, atau oleh beberapa mekanisme independen oksigen (protease lisosom, nuklease, lipase, pH yang lebih rendah) (www.wikilectures.eu, 2022).

Kekebalan tubuh adaptif terhadap bakteri ekstraseluler terdiri dari produksi antibodi dan aktivasi CD4⁺ yang bekerja melalui sitokin yang disekresikan (Gambar 6.4 bagian A). Antibodi menetralkan dan menghilangkan mikroba dan racun melalui beberapa mekanisme. Efektor mekanisme yang digunakan oleh antibodi untuk memerangi infeksi termasuk netralisasi, opsonisasi dan fagositosis, dan aktivasi komplemen melalui jalur klasik. Netralisasi dimediasi oleh isotipe IgG, IgM, dan IgA dengan afinitas tinggi. Opsonisasi dimediasi oleh subkelas IgG1 dan IgG3 dari IgG, dan pelengkap aktivasi diprakarsai oleh IgM, IgG1, dan IgG3. Antigen protein bakteri ekstraseluler juga mengaktifkan sel T helper CD4⁺ (Gambar 6.4 bagian B), yang menghasilkan sitokin dan mengekspresikan molekul permukaan sel yang menginduksi peradangan lokal, meningkatkan aktivitas fagositik dan mikrobisida

makrofag dan neutrofil, dan merangsang produksi antibodi (Abbas *et al.*, 2018).



Gambar 6.4. Respon Imun Adaptif Terhadap Bakteri Ekstraseluler (Sumber: Abbas *et al.*, 2018)

6.5 Imunitas Terhadap Fungi

Fungi adalah organisme eukariotik, saprofit dengan dinding sel yang kaku. Ragi membentuk sel bulat, oval, atau bola yang biasanya membelah secara aseksual dengan bertunas. Fungi membentuk spora aseksual (konidia) yang tersebar di lingkungan dan berkecambah menjadi filamen tubular, yang disebut hifa. Fungi dimorfik (misalnya *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, dan *Paracoccidioides brasiliensis*) dapat hidup sebagai sel ragi (di jaringan manusia) atau sebagai hifa (di tanah) dengan kondisi lingkungan (misalnya suhu) yang memandu transisi antara kondisi morfologi. Manusia terpapar oleh fungi setiap hari. Meskipun hanya beberapa ratus dari sekitar 10^5 spesies fungi yang menyebabkan penyakit pada manusia, kejadian infeksi fungi yang relevan secara klinis telah meningkat secara substansial dalam

3-4 dekade terakhir. Peningkatan ini sebagian besar disebabkan oleh pandemi AIDS dan munculnya transplantasi, kemoterapi, imunosupresi, dan akses pembuluh darah dalam pengobatan modern (LeibundGut-Landmann, 2012).

Mekanisme pertahanan inang terhadap fungi melibatkan kekebalan bawaan dan kekebalan adaptif. Kedua sistem ini terkait erat dan dikendalikan oleh sekumpulan molekul dan reseptor yang bertindak menghasilkan proses yang terkoordinasi dan terpadu untuk perlindungan terhadap fungi patogen (Romani, 2004).

Neutrofil, makrofag, dan DC semuanya penting dalam respon antifungi. Setelah infeksi, sel imun bawaan ini dengan cepat direkrut ke lokasi infeksi berdasarkan produksi sitokin inflamasi, kemokin, dan/atau unit komplemen. Pelepasan sitokin inflamasi, serta zat oksigen reaktif dan peptida antimikroba, kemudian dapat membersihkan fungi pada organ target. Neutrofil yang teraktivasi melepaskan sitokin IL-12 dan IL-18 dan memediasi respon antifungi melalui ekspresi reseptor seperti Toll-like receptor 4 (TLR4) dan/atau reseptor komplemen (misalnya CR1). Misalnya, *Candida albicans* dapat menginduksi zat oksidatif reaktif melalui komponen dinding selnya. Makrofag berperan dalam menyeimbangkan spesies sitokin efektor yang diperlukan untuk rekrutmen dan aktivasi neutrofil, serta meningkatkan atau menghambat imunitas bawaan. Setelah infeksi, makrofag dapat menghasilkan sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF- α dan IL-1 β . Namun, dapat juga merangsang produksi IL-10, yang merupakan sitokin anti-inflamasi. DC memiliki peran penting dalam memulai respon imun bawaan dan adaptif terhadap berbagai fungi termasuk *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, dan *C. albicans*. DC juga menangkap dan memproses antigen, mengekspresikan molekul kostimulasi limfosit, dan bermigrasi ke organ limfoid dan mengeluarkan sitokin untuk memulai respon imun termasuk IL-12 dan IL-10. Sel epitel juga sangat penting dalam pertahanan terhadap fungi. Misalnya, permukaan epitel mukosa adalah tempat awal kontak *C. albicans* dengan inang, dan sel epitel meningkatkan regulasi TLR4 dan kemudian melindungi terhadap kerusakan jaringan yang disebabkan oleh *C. albicans* (Jiang, 2016).

Sel Th1 dan Th17 adalah subset T helper utama yang berkontribusi terhadap kekebalan protektif terhadap beberapa fungi patogen (LeibundGut-Landmann, 2012). Sel Th1 dapat diaktifkan oleh DC melalui sinyal TLR, sebagai respon terhadap pengenalan molekul fungi yang tidak dapat diubah. Sel Th1 kemudian dapat membantu mengoptimalkan aktivasi fagosit di lokasi infeksi. Sel Th1 juga dapat mensekresi sitokin pro-inflamasi seperti IFN- γ dan TNF- α . Sel Th17 terutama bekerja pada permukaan mukosa, termasuk paru-paru. Sel Th17 menghasilkan IL-17 dan IL-22. Sel Th17 yang rusak membuat pasien rentan terhadap infeksi fungi mukosa, seperti sindrom hiperimmunoglobulin E, yang diakibatkan oleh mutasi pada gen stat1 pada kandidiasis mukokutaneus dominan autosomal. Subset T helper yang juga dalam respon antifungi yaitu Th2, Th17, and T_{Reg} cells. Sel Th2, yang diaktifkan oleh IL-4 dan IL-13, menghasilkan sitokin termasuk IL-5, yang dapat membatasi respon Th1, serta mengaktifkan makrofag M2. Sel TReg menghasilkan sitokin anti-inflamasi termasuk TGF- β dan IL-10. Sel T CD8⁺ juga dapat menghambat pertumbuhan fungi seperti *C. albicans* secara in vitro. Sel T CD8⁺ dapat memproduksi IFN γ untuk melawan infeksi *Pneumocystis carinii* dan menginduksi pembersihan infeksi fungi (Jiang, 2016).

Sejumlah penelitian telah menunjukkan peran penting antibodi alami dalam melawan infeksi fungi. Antibodi alami memiliki afinitas rendah hingga sedang dan bersifat polireaktif. Antibodi alami seperti golongan IgM, IgA, dan IgG terutama diproduksi oleh sel B1. Sifat antifungi antibodi alami ini mencakup pengurangan langsung perkembangan fungi dan peningkatan fagositosis kandida melalui opsonisasi yang dimediasi makrofag (Rabaan *et al.*, 2023).

6.6 Imunitas Terhadap Parasit

Parasit merupakan organisme eukariotik yang hidup pada organisme lain atau inang, untuk bertahan hidup. Beberapa diantaranya adalah protozoa bersel tunggal yang menyebabkan penyakit, misalnya, malaria; dan yang lainnya berukuran besar, organisme multiseluler (metazoa) contohnya, cacing yang dapat dilihat dengan mata telanjang (Paul *et al.*, 2020).

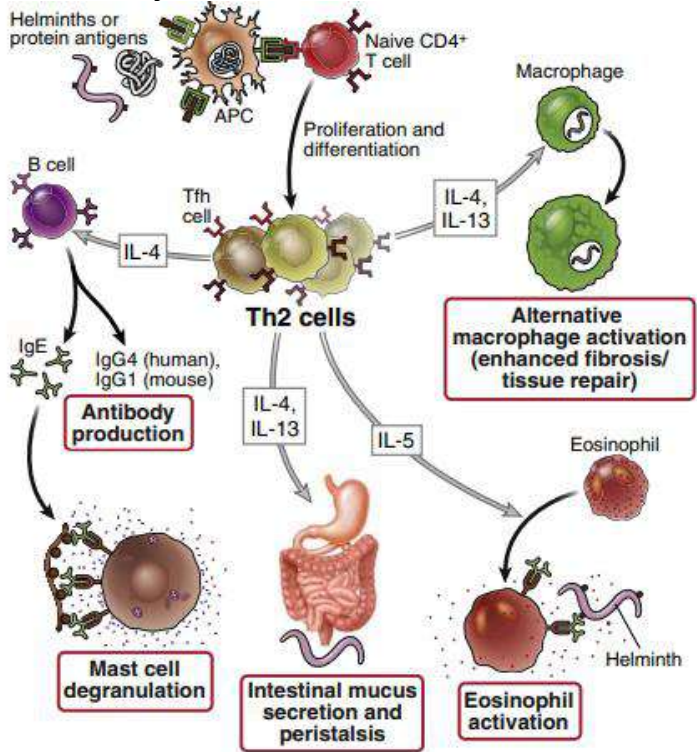
Secara umum, parasit protozoa sering kali bersifat intraseluler, sehingga respon yang diperantarai sel memainkan peran penting, sedangkan untuk parasit cacing bentuk larva atau dewasa yang cukup besar merupakan ekstraseluler, respon antibodi lebih mendominasi. Jika parasit berhasil mengatasi serangan mekanisme perlindungan, parasit dapat menyebabkan infeksi akut atau kronis. Parasit telah mengembangkan berbagai mekanisme untuk menghindari sistem kekebalan tubuh yang memungkinkannya bertahan hidup di inangnya. Selain itu, banyak parasit yang cenderung menimbulkan infeksi kronis pada inangnya dan menyebabkan kerusakan minimal pada inangnya melalui mekanisme imunoregulasi dan menurunkan respon imun dalam tubuh (Chaudhury, 2022).

Respon imun bawaan dan adaptif berevolusi bersama sehingga mamalia dapat mengidentifikasi dan membasmi parasit. Sistem kekebalan bawaan memberikan garis pertahanan kekebalan pertama dengan mendeteksi keberadaan dan sifat infeksi. Banyak sel berbeda yang terlibat dalam menghasilkan respon bawaan termasuk sel fagositik dan sel NK. Hal ini juga menjadi jelas bahwa pengenalan awal parasit oleh sel penyaji antigen (APC), misalnya sel dendritik, menentukan fenotipe respon adaptif. Pengenalan imun bawaan bergantung pada reseptor pengenalan pola (PRR) yang telah berevolusi untuk mengenali pola molekuler terkait patogen (PAMP) (www.oncohemakey.com, 2016).

Sistem imun bawaan dan adaptif merespon beragam patogen protozoa. Neutrofil, makrofag, dan sel pembunuh alami (NK) memediasi respon bawaan terhadap parasit protozoa ekstraseluler. Makrofag yang teraktivasi oleh sel NK dan sitokin merupakan pusat respon bawaan terhadap parasit intraseluler. Respon sitokin bawaan dan sel dendritik (DC) juga memainkan peran penting dalam induksi imunitas adaptif. Untuk patogen intraseluler (misalnya, *Plasmodium spp.*, *Leishmania spp.*, *T. cruzi*, *T. gondii*), produksi awal interleukin-12 (IL-12) dan IFN- γ mendorong diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi fenotipe T helper 1 (Th1). Sel T CD8⁺ juga dapat memainkan peran penting melalui produksi sitokin (misalnya *Plasmodium spp.*, *T. cruzi*, *T. gondii*) atau aktivitas sitotoksik langsung (misalnya *Cryptosporidium*). Untuk parasit yang

memiliki tahap ekstraseluler (misalnya *Plasmodium spp.*, *Trypanosoma spp.*, *Giardia*, dan *Trichomonas*), antibodi spesifik berperan dalam respon imun adaptif (Melby *et al.*, 2019).

Pada infeksi cacing, subset sel Th2 menghasilkan sitokin interleukin-4 (IL-4), IL-5, dan IL-13. IL-4 dan IL-13 bekerja pada sel B untuk merangsang produksi antibodi IgE, yang berikatan dengan sel mast. Bantuan untuk produksi antibodi dapat diberikan oleh sel T folikular helper yang memproduksi sitokin Th2 dan berada di organ limfoid dan bukan oleh sel Th2 klasik. IL-5 mengaktifkan eosinofil, sebagai respon yang penting dalam penghancuran cacing (Abbas *et al.*, 2018).



Gambar 6.5. Fungsi Sel Th2 Dalam Eliminasi Cacing
(Sumber: Abbas *et al.*, 2018)

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., & Pillai, S. 2018. *Cellular and Molecular Immunology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., & Pillai, S. 2020. *Basic Immunology Function and Disorders of The Immune System*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Aristizábal B, González Á. 2013. Innate immune system. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. Autoimmunity: From Bench to Bedside [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>
- Brezgin, Sergey, Anastasiya Kostyusheva, Ekaterina Bayurova, Elena Volchkova, Vladimir Gegechkori, Ilya Gordeychuk, Dieter Glebe, Dmitry Kostyushev, and Vladimir Chulanov. 2021. "Immunity and Viral Infections: Modulating Antiviral Response via CRISPR–Cas Systems" *Viruses* 13, no. 7: 1373. <https://doi.org/10.3390/v13071373>.
- Chaplin, D.D. 2010. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S3–S23.
- Chaudhury, A. 2022. Parasite Immunology. In: Parija, S.C., Chaudhury, A. (eds) Textbook of Parasitic Zoonoses. Microbial Zoonoses. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-16-7204-0_3.
- Christodoulides, M. 2022. Pathogenesis, Vaccines, and Immunity of Bacterial Infections. *Front. Bacteriol.* Volume 1 - 2022 | <https://doi.org/10.3389/fbrio.2022.1049307>.
- Darwin, E., Elvira, D., & Elfi, E.F. 2021. *Imunologi dan Infeksi*. Padang: Andalas University Press.
- Drexler M; Institute of Medicine (US). What You Need to Know About Infectious Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. I, How Infection Works. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209710/>.
- Gilchrist, J. J., & MacLennan, C. A. 2021. *The immunology of infection. Medicine*. doi:10.1016/j.mpmed.2021.07.

- InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. In brief: The innate and adaptive immune systems. [Updated 2023 Aug 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279396/>.
- Jiang S. 2016. Immunity against Fungal Infections. *Immunology and Immunogenetics Insights*. 2016;8. doi:10.4137/III.S38707
- Kiboneka, A. 2021. Principals of Innate and Adaptive Immunity. Immunity To Microbes & Fundamental Concepts in Immunology. *World Journal of Advanced Reasearch and Reviews*, 10 (03), 188-197.
- LeibundGut-Landmann, S., Wüthrich, M., & Hohl, T. M. 2012. Immunity to fungi. *Current opinion in immunology*, 24(4), 449–458. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2012.04.007>.
- Longhurst, A. S. 2019. What You Need to Know About Pathogens and the Spread of Disease. Available from: <https://www.healthline.com/health/what-is-a-pathogen>.
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. 2018. An Introduction to Immunology and Immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 14 (Suppl 2), 49. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>.
- Melby, P. C., Stephens, R., & Dann, S. M. 2019. *Host Defenses to Protozoa. Clinical Immunology*, 425–435.e1. doi:10.1016/b978-0-7020-6896-6.00030-2
- Mueller, S. N., & Rouse, B. T. 2008. Immune responses to viruses. *Clinical Immunology*, 421–431. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04404-2.10027-2>
- Murphy, K. & Weaver, C. 2017. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science.
- my.clevelandclinic.org. 2022. Infectious Diseases. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/17724-infectious-diseases>
- Paul, S., Hmar, E. L, & Sharma, H. K. 2020. Strengthening Immunity with Immunostimulants: A Review. *Current Trends in Pharmaceutical Research*, 7(1): 34-63.
- Rabaan, A. A., Alfaraj, A. H., Alshengeti, A., Alawfi, A., Alwarthan, S., Alhajri, M., Al-Najjar, A. H., Al Fares, M. A., Najim, M. A.,

- Almuthree, S. A., AlShurbaji, S. T., Alofi, F. S., AlShehail, B. M., AlYuosof, B., Alynbiawi, A., Alzayer, S. A., Al Kaabi, N., Abduljabbar, W. A., Bukhary, Z. A., & Bueid, A. S. 2023. Antibodies to Combat Fungal Infections: Development Strategies and Progress. *Microorganisms*, 11(3), 671. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030671>
- Rafika. 2022. "Sistem Imun". *Buku Ajar Anatomi Fisiologi*. Yogyakarta: Zahir Publishing.
- Romani, L. 2004. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* **4**, 11–24. <https://doi.org/10.1038/nri1255>.
- Rouse, B., Sehrawat, S. 2010. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome?. *Nat Rev Immunol* **10**, 514–526. <https://doi.org/10.1038/nri2802>
- Schechter, M. C., Satola, S. W., & Stephens, D. S. 2019. *Host Defenses to Extracellular Bacteria*. *Clinical Immunology*, 391–402.e1. doi:10.1016/b978-0-7020-6896-6.00027-2
- www.cancer.gov. 2024. Infection. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/infection>
- www.oncohemakey.com. 2016. Immunity to Protozoa and Worms. Available from: <https://oncohemakey.com/immunity-to-protozoa-and-worms/>
- www.wikilectures.eu. 2022. Immune Defense Against Extracellular Bacteria. Available from: https://www.wikilectures.eu/w/Immune_defense_against_extracellular_bacteria

BIODATA PENULIS



Doni Setiawan., S.Si., M.Biotek.

Dosen Program Studi D3 Analis Kesehatan
STIKes Muhammadiyah Ciamis

Penulis lahir di Ciamis, Jawa Barat pada tanggal 28 Maret 1987. Anak Kedua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Lili dan Ibu Ati. Memulai Pendidikan di SDN 2 Imbanagara Ciamis, melanjutkan Pendidikan di SMPN 2 Ciamis, kemudian melanjutkan ke SMAN 1 Ciamis. Melanjutkan Pendidikan tinggi pada Program Studi D3 Analis Kesehatan di STIKes BTH Tasikmalaya, S1-Kimia di Fakultas MIPA UNJANI dan Sekolah Pasca Sarjana (SPS) pada Program Studi Magister (S-2) Bioteknologi, dengan konsentrasi Bioteknologi Kesehatan, di Universitas Padjadjaran. Saat ini sebagai Dosen Program Studi D3 Analis Kesehatan (Teknologi Laboratorium Medis) STIKes Muhammadiyah Ciamis, Jawa Barat. Penulis aktif dalam organisasi profesi Persatuan Ahli Laboratorium Medik Indonesia (PATELKI) DPC Kabupaten Ciamis sebagai Koordinator Seksi Ilmiah, Penelitian dan Pengembangan IPTEK, serta menjadi Ketua Asosiasi Institusi Pendidikan Tinggi Teknologi Laboratorium Medis Indonesia (AIPTLMI) Regional III (DKI Jakarta, Jawa Barat dan Banten) periode 2022-2026. Beberapa buku yang sudah diterbitkan yaitu Buku Ajar Kendali Mutu, Pengetahuan Dasar Konseling Genetik pada Pasien Thalasemia, Bakteriologi Untuk Mahasiswa Kesehatan, dan Biokimia Dasar Untuk Mahasiswa Laboratorium Medis. Penulis dapat dihubungi melalui email: donizsetiawan@gmail.com atau HP/WA +6282218714206.

BIODATA PENULIS



Anak Agung Ayu Eka Cahyani, S.Si., M.Kes.
Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium
STIKES Wira medika Bali

Penulis lahir di Denpasar, 31 Agustus 1991. Menyelesaikan Pendidikan D3 Analis Kesehatan di STIKes Wira Medika Bali (2012). Pendidikan S1 Biologi di UNHI Denpasar (2016) dan S2 Ilmu Laboratorium Klinis di Universitas Muhammadiyah Semarang (2021). Saat ini bekerja sebagai dosen TLM di STIKes Wira Medika Bali. Penulis telah menerbitkan beberapa artikel, baik yang diterbitkan pada jurnal nasional-internasional, maupun dalam book chapter. Penulis dapat dihubungi melalui email: ekacahyani@stikeswiramedika.ac.id.

BIODATA PENULIS

Siti Nuryani

Penulis lahir di Magelang Jawa Tengah, 25 Maret 1965. Sekolah Dasar Negeri Magelang II tamat tahun 1977. Melanjutkan Sekolah Menengah Pertama Negeri VII Yogyakarta tamat tahun 1981. Selanjutnya Sekolah Menengah Analis Kesehatan Yogyakarta tamat tahun 1984. Kemudian Kuliah di Universitas Negeri Yogyakarta vakutas Biologi lulus pada tahun 2002. Melanjutkan S2 di Vakultas Kedokteran Dasar Prodi Ilmu Kedokteran Dasar lulus pada tahun 2010.

Pengalaman kerja setelah lulus Sekolah Menengah Analis Kesehatan (SMAK) adalah menjadi PNS bertugas menjadi pembimbing praktek/asisten di SMAK dan tidak lama diangkat menjadi guru. Tahun 2003 diangkat menjadi dosen di Kementerian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Yogyakarta sampai sekarang. Pengalaman jabatan menjadi Koordinator bidang Kemahasiswaan tahun 2005 sampai dengan 2010, Kepala Sub Unit PPM tahun 2013 sampai 2018 dan Ketua Program Studi Sarjana Terapan TLM 2018 – sekarang.

Sejak Menjadi Dosen banyak menulis artikel dari hasil penelitian dan pengabdian Masyarakat tentang Imunologi, Sitohistoteknologi dan beberapa bidang terkait Teknologi Laboratorium Medis (TLM).

BIODATA PENULIS



Renowati, S.SiT., M.Biomed

Dosen program Studi Teknologi Laboratorium Medik
Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia

Penulis lahir di Padang tanggal 01 Juli 1973. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Teknologi Laboratorium Medik Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Perintis Indonesia. Menyelesaikan pendidikan D4 pada Jurusan Analis Kesehatan atau sekarang Namanya sudah berubah menjadi teknologi laboratorium medik dan melanjutkan S2 pada Jurusan Ilmu Biologi Medik peminatan imunologi. Sekarang sedang melanjutkan pendidikan S3 biomedis di fakultas kedokteran unand dan penulis menekuni bidang imunologi, penanganan spesimen, imunoserologi/imunologi dasar, transfusi darah/imunohematologi, pengendalian mutu laboratorium, analisis klinis, mengajar bidang hematologi pada program studi TLM, Selain itu penulis juga aktif dalam menulis jurnal serta aktif menulis buku ajar dan *book chapter*.

Email Penulis : renowati73@gmail.com

BIODATA PENULIS



Cici Farhana A.M, S.Si, M.Si

Dosen Program Studi D IV Teknologi Laboratorium Medis
Politeknik Yakpermas Banyumas

Penulis lahir di Purwakarta, pada tanggal 03 September 1997. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D IV Teknologi Laboratorium Medis Politeknik Yakpermas Banyumas. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Biologi murni di Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto dan melanjutkan S2 Jurusan Biologi murni di Universitas Jenderal Soedirman Purwokerto. Penulis menekuni bidang Menulis.

BIODATA PENULIS



Ni Ketut Yuliana Sari, S.ST., M.Si., M.Imun.

Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Poltekkes Kemenkes Kupang

Penulis lahir di Sulawesi Tengah Tahun 1991. Penulis menyelesaikan pendidikan Diploma III Analis Kesehatan pada tahun 2011. Pada Tahun 2013, Penulis memperoleh gelar Sarjana Terapan setelah lulus dari Diploma IV Analis Kesehatan di Poltekkes Kemenkes Yogyakarta. Selama menyelesaikan pendidikan, Penulis aktif mengajar di Sekolah Menengah Kejuruan (SMK) Kesehatan Bantul Yogyakarta. Selanjutnya pada tahun 2013 hingga 2015, Penulis bekerja sebagai guru di SMK Kesehatan Bali Khresna Medika, Badung, Bali. Tahun 2015, Penulis bergabung di Poltekkes Kemenkes Kupang dan bekerja hingga saat ini sebagai Dosen di Prodi Teknologi Laboratorium Medis. Penulis menyelesaikan pendidikan Pascasarjana Program Studi Magister Biologi di Universitas Udayana, Bali pada tahun 2019. Pada tahun 2020, Penulis mendapatkan gelar Magister Imunologi setelah menyelesaikan pendidikan di Sekolah Pascasarjana Program Studi Magister Imunologi Universitas Airlangga, Surabaya.
Email Penulis: niketut_yuliana@yahoo.com