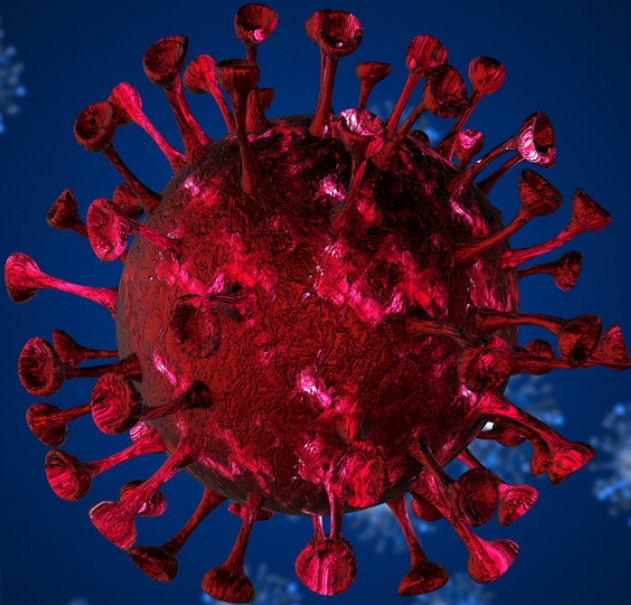


PENGANTAR IMUNOLOGI DASAR



**Analekta Tiara Perdana, Nurmasita,
Nur Indang, Haerani Harun,
Angga Aditya Permana, Rizka Mulya Miranti,
Nur Syamsi, Ni Ketut Yuliana Sari**

PENGANTAR IMUNOLOGI DASAR

Analekta Tiara Perdana

Nurmasita

Nur Indang

Haerani Harun

Angga Aditya Permana

Rizka Mulya Miranti

Nur Syamsi

Ni Ketut Yuliana Sari



PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

PENGANTAR IMUNOLOGI DASAR

Penulis :

Analekta Tiara Perdana
Nurmasita
Nur Indang
Haerani Harun
Angga Aditya Permana
Rizka Mulya Miranti
Nur Syamsi
Ni Ketut Yuliana Sari

ISBN : 978-623-198-461-6

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

Penyunting : Rantika Maida Sahara, S.Tr.Kes

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

Penerbit : PT GLOBAL EKSEKUTIF TEKNOLOGI

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Pasir Sebelah No. 30 RT 002 RW 001
Kelurahan Pasie Nan Tigo Kecamatan Koto Tengah
Padang Sumatera Barat
Website : www.globaleksekutifteknologi.co.id
Email : globaleksekutifteknologi@gmail.com

Cetakan pertama, Juli 2023

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

KATA PENGANTAR

Segala Puji 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 Pengantar Immunologi Dasar ini.

Buku Ini Membahas Konsep dasar imunologi dasar, Organ imunologi, Respon imun spesifik, Respon imun humoral, Respon imun, Sel imuno, Anti bodi, Dasar imunitas mukosa.

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 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	v
BAB 1 KONSEP DASAR IMUNOLOGI DASAR.....	1
1.1 Sejarah Imunologi	1
1.1.1 Vaksinasi.....	1
1.1.2 Serologi	3
1.2 Sistem Imun	5
1.3 Imunitas	6
1.3.1 Imunitas Bawaan (Alami) atau Non-spesifik.....	8
1.3.2 Imunitas yang Didapat (Adaptif) atau Spesifik.....	9
1.3.3 Pengenalan Antigen.....	11
1.3.4 Imunitas pasif.....	12
1.3.5 Imunitas Lokal.....	13
1.3.6 Imunitas Kawanan (<i>Herd Immunity</i>).....	14
DAFTAR PUSTAKA	15
BAB 2 ORGAN IMUNOLOGI	17
2.1 Pendahuluan.....	17
2.2 Organ Imunologi	18
2.2.1 Organ Limfoid Primer	18
2.2.2 Organ Limfoid Sekunder	25
DAFTAR PUSTAKA	31
BAB 3 RESPON IMUN SPESIFIK.....	33
3.1 Pendahuluan.....	33
3.2 Jenis-jenis Respon Imun Spesifik.....	34
DAFTAR PUSTAKA	43
BAB 4 RESPON IMUN HUMORAL	45
4.1 Pendahuluan.....	45
4.2 Komponen Sel Imun Pada Imunitas Humoral	46
4.2.1 Sel Limfosit B.....	47
4.2.2 Sel Plasma	49

4.2.3 Imunoglobulin	50
4.3 Cara Kerja Imunitas Humoral.....	54
4.3.1 Aktivasi Sel B	54
4.3.2 Cara Kerja Antibodi	56
4.3.3 Sel B Memori	59
DAFTAR PUSTAKA	60
BAB 5 RESPONS IMUN	63
5.1 Gambaran Umum	63
5.2 Sejarah.....	64
5.3 Sifat-sifat Respons Imun.....	65
5.4 Jenis-jenis Respons Imun	68
5.4.1 Respons Imun Bawaan.....	69
5.4.2 Respons Imun Adaptif	72
5.5 Regulasi Respons Imun.....	72
DAFTAR PUSTAKA	75
BAB 6 SEL IMUNO.....	77
6.1 Sel Imun Non spesifik.....	77
6.1.1 Sistem fagosit mononuklear	77
6.1.2 Sel Dendritik	80
6.1.3 Neutrofil	81
6.1.4 Natural Killer Cell (Sel NK)	82
6.1.5 Eosinofil.....	82
6.1.6 Basofil dan Sel Mast.....	83
6.2 Sel-Sel Imun Spesifik.....	84
6.2.1 Limfosit T.....	84
6.2.2 Sel Limfosit B.....	85
DAFTAR PUSTAKA	87
BAB 7 ANTIBODI	89
7.1 Pendahuluan.....	89
7.2 Pembentukan Antibodi	90
7.3 Struktur Antibodi.....	93
7.4 Reseptor Antibodi	94
7.5 Fungsi Antibodi.....	95

7.6 Imunodefisiensi.....	98
7.7 Penggunaan Antibodi Sebagai Terapi.....	100
DAFTAR PUSTAKA	102
BAB 8 DASAR IMUNITAS MUKOSA	105
8.1 Pendahuluan.....	105
8.2 Sistem Kekebalan Mukosa Melindungi Permukaan Internal Tubuh.	106
8.3 <i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissues</i>	107
8.3.1 <i>Gut-Associated Lymphoid Tissue</i>	109
8.3.2 <i>Nasopharynx -Associated Lymphoid Tissue</i>	109
8.3.3 <i>Bronchus-Associated Lymphoid Tissue</i>	109
8.3.4 <i>Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue</i>	110
8.3.5 <i>Lacrimal Duct-Associated Lymphoid Tissue</i>	110
8.3.6 <i>Larynx-Associated Lymphoid Tissue</i>	111
8.3.7 <i>Salivary Duct-Associated Lymphoid Tissue</i>	111
8.4 Pengambilan dan Penyajian Antigen pada Sistem Imunitas Mukosa	111
8.5 Imunitas <i>Innate</i> dan <i>Adaptive</i> pada Sistem Imunitas Mukosa.....	113
8.6 IgA Sekretori pada Sistem Imunitas Mukosa.....	114
8.7 Sitokin pada Sistem Imunitas Mukosa	117
8.8 Imunitas Mukosa dan Homeostasis	118
DAFTAR PUSTAKA	119
BIODATA PENULIS	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Struktur sumsum tulang	19
Gambar 2.2. Jenis sumsum tulang.....	20
Gambar 2.3. Ilustrasi pembentukan sel-sel darah.....	21
Gambar 2.4. Kelenjar timus pada tubuh.....	22
Gambar 2.5. Histologi timus pada tubuh manusia	23
Gambar 2.6. Organ limfoid sekunder.....	25
Gambar 2.7. Anatomi organ limfa	26
Gambar 2.8. Letak tonsila lingualis, palatina dan faringea.....	29
Gambar 2.9. Struktur nodus limfatikus.....	30
Gambar 3.1. Presentasi antigen merangsang sel T untuk.....	35
Gambar 3.2. Respon Limfosit T	36
Gambar 3.3. Respon Limfosit B	38
Gambar 3.4. Bentuk Antibodi	40
Gambar 4.1. Struktur reseptor Sel B dan Sel T.	46
Gambar 4.2. Struktur Sel Limfosit B.	48
Gambar 4.3. Struktur Sel Plasma.	49
Gambar 4.4. Struktur Skematik Immunoglobulin.....	51
Gambar 4.5. Struktur Skematik Tetramer IgM.....	52
Gambar 4.6. Struktur Skematik dimer IgA.....	53
Gambar 4.7. Aktivasi Sel Limfosit B.	56
Gambar 4.8. Aktivasi Sel Limfosit B.	57
Gambar 4.9. Antibodi berikatan dengan protein spike dari virus SARS CoV-2 dan mencegahnya masuk ke sel host. Kompleks virus- antibodi dapat dikenali oleh sel imun dan dihancurkan oleh sel fagosit.....	59
Gambar 5.1. Infeksi Patogen Ekstraseluler dan Intraseluler	68
Gambar 5.2. Tiga Fase Pertahanan Imun Inang.....	74

Gambar 6.1. Sel Monosit	79
Gambar 6.2. Sel Makrofag	79
Gambar 6.3. Sel Dendritik	80
Gambar 6.4. Sel Neutrofil	81
Gambar 6.5. Eosinofil	82
Gambar 6.6. Basofil	83
Gambar 6.7. Sel Mast	84
Gambar 7.1. Antigen disajikan dan dikenali oleh sel T atau B spesifik yang mengarah ke <i>cell</i> <i>priming</i> , aktivasi, dan diferensiasi	91
Gambar 7.2. Sel T yang teraktivasi meninggalkan jaringan limfoid dan kembali ke tempat penyakit juga pelepasan antibodi dari sel B yang teraktivasi (sel plasma) ke dalam darah dan cairan jaringan, dan kemudian ke fokus infeksi	92
Gambar 7.3. Struktur dasar antibodi manusia	93
Gambar 7.4. Antibodi memediasi respon imun humoral melalui netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen	96
Gambar 8.1. Sistem Imunitas Mukosa Pada Jaringan Tubuh Manusia	107
Gambar 8.2. Penangkapan Antigen Pada Lumen Usus	112
Gambar 8.3. <i>Class switching</i> IgA Mekanisme <i>T-dependent</i>	116
Gambar 8.4. <i>Class switching</i> IgA Mekanisme <i>T-independent</i>	117

BAB 1

KONSEP DASAR IMUNOLOGI DASAR

Oleh Analekta Tiara Perdana

1.1 Sejarah Imunologi

Imunologi sebagai ilmu pengetahuan modern berasal dari tahun 1880-an. Sejarahnya terbagi menjadi dua periode, sebelum dan sesudah Perang Dunia II. Imunologi dimulai dengan serologi: identifikasi bakteri, aplikasi klinis vaksin dan serum untuk penyakit menular, dan masalah spesifisitas kimia dan keberagaman antibodi. Tidak seperti biosains lainnya, imunologi bukanlah reduksionis. Pertumbuhan utama imunologi terjadi pada 1960-an dan 1970-an, dan ada banyak memoar oleh ahli imunologi dari periode itu. Namun, dengan munculnya antibodi monoklonal, ketertarikan pada spesifisitas diperbarui, dan serologi memasuki periode baru pertumbuhan yang didukung oleh biologi molekuler dan industri farmasi (Paul and McHeyzer-williams, 2003).

1.1.1 Vaksinasi

Inokulasi cacar paling awal terjadi di Cina di abad ke-5 Masehi. Metode Cina dilaporkan ke Royal Society oleh John Lister, pada tahun 1700. Seorang pendeta Yesuit, Pastor d'Entrecolles menyediakan rincian metodenya dengan mengumpulkan bekas luka dan meniup bubuk yang dibuat ke dalam hidung bayi. Metode yang sama digunakan di Jepang mulai tahun 1747. Metode Turki dikomunikasikan ke Royal Society oleh Dr Emmannuel Timoni pada 1714. Seperti yang biasa dilakukan di Konstantinopel, perforasi dibuat di kulit, dan bercak nanah dari kasus jinak dimasukkan ke dalam jarum. Pada tahun 1715, metode ini menjadi perhatian Lady Mary Montagu, istri dari duta besar Inggris di Konstantinopel, yang menggunakannya pada putranya sendiri, dan

kemudian membicarakannya dengan pengaruh besar di kalangan aristokrat di rumah di Inggris. Meskipun keberatan nasionalistik, etis, dan religius terhadap rakyat non-Eropa ini berlimpah, Royal Society dengan minatnya pada empiris mencatat banyak metode inokulasi. Dr James Jurin, sekretarisnya, menggunakan metode kuantitatif, mengumpulkan sejumlah besar kasus dalam upaya untuk membandingkan risiko dari inokulasi dan dari penyakit. Menurut angkanya, cacar bersifat universal dan seringkali fatal: Dia berasumsi bahwa hampir semua orang di atas usia 2 tahun mengidapnya, dan untuk setiap orang yang meninggal, 7 atau 8 sembuh; inokulasi, pada sisi lain, memiliki tingkat kematian sekitar 1 dari 50. Ahli matematika Daniel Bernoulli menghitung dengan cara yang sama bahwa jika seseorang mengabaikan sudut pandang individu, inokulasi akan berguna. Di Prancis abad ke-18, menurut Anne-Marie Moulin, metodenya dibahas, misalnya oleh Encyclopédistes, tetapi tidak dipraktikkan; metode tersebut dibuat ilegal oleh keputusan tahun 1763, dan hanya diizinkan setelah revolusi. Di Inggris, sebaliknya, tampaknya mungkin itu cukup sering digunakan pada akhir abad ke-18 untuk mempengaruhi kejadian dan tingkat keparahan cacar (Whelan and P, 2004).

Penggunaan *Vaccinia* (cacar sapi) sebagai inokulum disarankan beberapa kali pada akhir 1700-an; dokter desa dan inokulator Edward Jenner mencobanya pada tahun 1798. Dia melakukannya karena mendengar bahwa pemerah susu yang menderita cacar sapi, tidak pernah terkena cacar, dan itu melanda kepadanya bahwa dia mungkin dapat menyebarkan penyakit seperti yang biasa dia lakukan dengan inokulumnya yang biasa. Tidak jelas apakah dalam praktiknya bahan yang benar-benar digunakan selalu *Vaccinia*. Ahli demografi Alex Mercer membuat penjelasan mengenai efektivitas vaksinasi: Dia berpendapat bahwa inokulasi dan selanjutnya vaksinasi kunci dalam penurunan umum tingkat kematian yang terjadi dari akhir abad ke-18 hingga abad ke-19, karena kejadian cacar mengalami penurunan. Namun, tidak

boleh dianggap bahwa karena vaksinasi telah diterima, dan teori kekebalan resistensi penyakit adalah kesimpulan yang jelas (Paul and Mccheyzer-williams, 2003).

Kata vaksin awalnya hanya diterapkan pada *Vaccinia*. Anne-Marie Moulin menunjukkan bahwa Louis Pasteur, melakukan inokulasi profilaksis oleh vaksin virus yang dilemahkan. Organisme yang dilemahkan dengan melewati spesies lain atau dengan perawatan dengan oksigen atau antiseptik disiapkan dengan cara ini untuk melawan antraks (1881) yang merupakan masalah pertanian umum, dan rabies (1885) yang merupakan fatal dari gigitan hewan rabies. Vaksin ini sangat efektif, meskipun tidak pernah jelas apakah korban gigitan anjing benar-benar telah terinfeksi. Pada tahun 1891, Robert Koch juga membuat pengumuman yang dramatis, yang juga membuka jalan pendirian sebuah lembaga di bawah arahnya. "Koch's lymph" tentang tuberkulosis. Tuberkulin Koch terus dibuat hingga tahun 1940-an untuk digunakan sebagai pengobatan tuberkulosis kronis tulang, kelenjar getah bening, dan kulit. Bahannya adalah ekstrak protein basil tuberkel, dianggap Koch sebagai eksotoksin yang mirip dengan yang dihasilkan oleh basil difteri. Dulu digunakan dengan nama reaksi Mantoux sebagai tes kulit untuk tuberkulosis (Whelan and P, 2004).

1.1.2 Serologi

Pada paruh pertama abad ke-20, aspek praktis kekebalan, vaksinasi, dan terapi serum mendefinisikan penelitian di lapangan. Serologi dan imunokimia berusaha keras memberikan landasan teoritis untuk praktik-praktik ini. Publikasi dari Koch dan rekan-rekannya di Berlin masih diperangi oleh pihak lain. Sebagai ahli bakteriologi, kelompok Berlin lebih menyukai kekebalan humoral daripada seluler: Mereka berfokus pada serum imun untuk mengidentifikasi spesifisitas bakteri, dan mengabaikan sel-sel, yang tampaknya membawa noda vitalisme kuno. Namun, sistem

vaksinasi berbasis sel terbukti populer dan sangat menguntungkan, terutama di Perancis. Setelah Perang Dunia II, serum berhasil dan menguntungkan dipasarkan melalui Institut Pasteur sebagai stimulator kekebalan nonspesifik (Paul and McHeyzer-williams, 2003).

Periode ini ditandai dengan perkembangan terapi serum, yang paling terkenal yaitu antitoksin difteri dan tetanus, yang menyerang anak-anak, prajurit lain di lapangan, keduanya sangat menggugah dan penting bagi pemerintah. Hasil dari studi sifat spesifisitas dan kimia dari reaksi antigen-antibodi, yang mendominasi lapangan sampai setelah Perang Dunia II. Pokok bahasan imunologi sering secara tidak sadar dibatasi antibodi titer tinggi yang dihasilkan oleh imunisasi kuda atau kelinci dengan toksin difteri atau beberapa antigen klasik lainnya. Antisera semacam itu bereaksi dengan antigen dengan agregasi dalam tabung reaksi dan dengan netralisasi fungsi biologis antigen. Sebagian besar aplikasi praktis dari serologi menggunakan antisera semacam itu, dan semua karya klasik di dalam imunologi didasarkan pada sifatnya. Hewan diimunisasi pada awalnya dengan organisme hidup, kemudian sebagai konsep kekebalan digeneralisasikan, dengan organisme yang dibunuh dengan toksin tetanus atau difteri. Kekebalan antitoksik dapat ditransfer melalui serum ke individu kedua. Antara tahun 1888 dan 1894, Emil von Behring dan Shibasaburo Kitasato, bekerja di Koch's Institute for Infectious Disease, meletakkan dasar eksperimental terapi serum. Antitoksin membuktikan dirinya secara klinis dalam kasus difteri pada musim dingin tahun 1892. Setelah pengenalan terapi serum, epidemi difteri masih berlanjut, namun angka kematian akibat penyakit tersebut menurun drastis. Hasil klinis terapi serum, bagaimanapun, tidak dapat diprediksi. Produksi yang handal serta pengukuran masih diperlukan: pertama dosis toksin imunisasi, dan kemudian kuantifikasi serum (Whelan and P, 2004).

1.2 Sistem Imun

Sistem imun adalah mekanisme pertahanan luar biasa yang dapat menghasilkan respons dengan cepat, spesifik dan protektif terhadap patogen (Paul and McHeyzer-williams, 2003). Selain itu, sistem imun dapat melindungi kita dari serangan mikroba. Perlindungan ini didapatkan melalui organ khusus yang dirancang khusus untuk menyaring serta merespons mikroba yang masuk ke jaringan tubuh melalui kekuatan seluler molekul dan sel dalam aliran darah. Respons ini memiliki mekanisme yang cukup rumit dan canggih (Whelan and P, 2004). Sistem imun dapat bertindak dalam berbagai kondisi klinis, termasuk pemulihan dari infeksi penyakit, tumor, transplantasi jaringan dan organ, autoimun, alergi serta berbagai kondisi imunopatologi lainnya (Paul and McHeyzer-williams, 2003).

Sistem imun terdiri dari sejumlah jenis sel, jaringan dan organ yang berbeda. Banyak dari sel ini disusun menjadi organ limfoid atau kelenjar yang terpisah. Serangan terhadap sistem imun dapat terjadi pada berbagai tempat di dalam tubuh, sehingga sistem imun memiliki kekuatan seluler sel dalam darah yang siap melawan serangan ke mana pun kapan pun dari mana pun . Meskipun banyak sel pada sistem imun terpisah satu sama lain, namun mereka tetap menjaga komunikasi melalui kontak sel dan molekul (Whelan and P, 2004). Disfungsi sistem imun seperti yang terjadi pada kasus penderita *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) atau pun tumor sangat bergantung pada kekebalan tubuh (imunitas). Imunitas merupakan respons imun yang memiliki peran penting dalam melindungi tubuh dari infeksi mikroba, perlindungan terhadap tumor serta membantu memberikan efek penting dalam mengatur sistem tubuh (Paul and McHeyzer-williams, 2003). Dalam hal ini sistem imun harus mencapai keseimbangan antara menghasilkan respons yang menyelamatkan dan respons yang menyebabkan kerusakan jaringan seperti pada kasus disfungsi sistem imun (Whelan and P, 2004). Prinsip utama

respons imun adalah (Paul and McHeyzer-williams, 2003): (1) sistem penghapusan agens mikroba melalui mekanisme perlindungan nonspesifik, (2) sistem pengenalan antigen asing dengan sangat spesifik serta mekanisme kuat untuk eliminasi mikroba yang mengandung antigen tersebut, (3) sistem pengenalan antigen dengan spesifisitas antigenik berkapasitas besar, (4) sistem perekaman memori imunologi, dan (5) sistem toleransi *self-antigen*.

1.3 Imunitas

Imunitas merupakan suatu proses perlawanan tubuh terhadap penyakit menular. Konsep sistem imun muncul sejak abad ke-15. Sistem imun berevolusi sebagai hasil seleksi alam dari tekanan organisme, yang mengakibatkan perkembangan pertahanan mekanisme yang memiliki kapasitas untuk melindungi organisme inang dengan menghancurkan mikroorganisme penyerang dan akibatnya menghilangkan efek virulensi mereka (Yumatra, 2018).

Istilah imunitas berasal dari kata Latin "immunis" (dikecualikan), yang semula disebut perlindungan dari tuntutan hukum ditawarkan kepada para senator Romawi selama mereka memiliki masa jabatan di kantor. Istilah ini diadopsi kemudian untuk menunjukkan perlindungan yang diperoleh secara alami terhadap penyakit, seperti campak atau cacar. Ini menunjukkan bahwa seseorang dapat mengembangkan resistensi seumur hidup terhadap penyakit tertentu setelah tertular hanya sekali. Sel dan molekul yang bertanggung jawab untuk imunitas merupakan sistem imun, dan respons terkoordinasi kolektif terhadap zat asing disebut respons imun (Los, 2012).

Konsep imunitas sudah ada sejak zaman kuno. Contohnya adalah kebiasaan Cina membuat anak tahan terhadap cacar dengan membuat mereka menghirup bubuk yang terbuat dari lesi kulit pasien yang sembuh dari penyakit. Pertama, penyebutan imunitas dicatat oleh Thucydides di Athena selama abad kelima SM, bahwa

hanya mereka yang sembuh dari wabah yang dapat merawat orang sakit, karena mereka tidak akan tertular penyakit untuk kedua kalinya. Begitu konsep keberadaan imunitas didirikan, tidak lama kemudian manipulasi imunitas dalam kondisi yang terkendali diikuti (Miller and Sadelain, 2015).

Karya eksperimental Emil von Behring dan Shibasaburo Kitasato pada tahun 1890 memberikan wawasan pertama tentang mekanisme imunitas, menghasilkan von Behring Hadiah Nobel dalam Kedokteran pada tahun 1901. Von Behring dan Kitasato mendemonstrasikan serum tersebut (cairan, komponen nonseluler dari darah yang membeku) dari hewan yang sebelumnya diimunisasi difteri dapat mentransfer keadaan kekebalan ke hewan yang tidak diimunisasi (Los, 2012).

Imunitas sebagai suatu proses sistem pertahanan bawaan terhadap invasi fisik, kimia dan biologis yang tidak diinginkan. Imunitas merupakan kemampuan tubuh untuk melawan organisme berbahaya dari mana pun yang masuk ke dalam tubuh dan membantu melawan infeksi. Imunitas berkaitan dengan fungsi fisiologis sistem imun baik dalam keadaan sehat maupun sakit. Imunitas adalah kapasitas untuk melihat mekanisme respons terhadap bahan asing bagi tubuh dan menyebarkan sel dan sel produk untuk membantu menghilangkan bahan asing tertentu. Sistem imun telah berkembang sebagai kumpulan yang kuat dari mekanisme pertahanan untuk melindungi kita dari patogen (Yumatra, 2018).

Fungsi sistem imun terdiri dari dua langkah sebagai berikut: (1) Pengenalan antigen dan (2) Pemberantasan antigen. Pada langkah pertama klonal seleksi melibatkan pengenalan antigen oleh klon tertentu, yaitu limfosit, yang mengarah ke ekspansi klon klon spesifik sel T dan B serta diferensiasi ke efektor dan sel memori. Di efektor, limfosit ini mengkoordinasikan respons imun yang menghilangkan sumber antigen (Los, 2012).

Sistem imun mampu membedakan antara sel pada tubuh sendiri dan molekul dari sel asing. Selain itu, mampu mengenali perbedaan kimia halus yang membedakan satu patogen asing dari yang lain (Yumatra, 2018). Fungsi utama sistem imun adalah mencegah atau membatasi infeksi oleh mikroorganisme patogen seperti bakteri, virus, parasit, dan jamur. Pengenalan mikroorganisme dan zat asing adalah peristiwa pertama dalam respons imun dari inang (Los, 2012). Imunitas secara luas dibagi menjadi dua jenis: (1) imunitas bawaan (alami) atau non-spesifik dan (2) imunitas yang didapat (adaptif) atau spesifik (Yumatra, 2018; Los, 2012).

1.3.1 Imunitas Bawaan (Alami) atau Non-spesifik

Imunitas bawaan juga dikenal sebagai kekebalan asli atau alami hadir sejak lahir dan terdiri dari banyak faktor yang relatif tidak spesifik yaitu, beroperasi melawan hampir semua molekul asing dan patogen. Hal ini juga tidak bergantung pada paparan patogen sebelumnya dan respons ini berfungsi sejak lahir serta tidak memiliki ingatan. Dengan demikian, untuk menyediakan garis pertahanan pertama melawan patogen, respons imun bawaan bergantung pada bahan kimia antimikroba yang berbeda dan sel fagositik yang menyediakan perlindungan terhadap patogen. Mekanisme pertahanan non-spesifik serupa untuk sebagian besar jenis infeksi melawan infeksi dengan memblokir masuknya patogen ke dalam tubuh atau dengan menghancurkan mikroba melalui sarana selain antibodi. Jenis imunitas ini diwarisi oleh organisme dari orang tua dan melindunginya sejak lahir sepanjang hidup (Yumatra, 2018).

Imunitas bawaan adalah resistensi yang dimiliki seseorang berdasarkan kelahiran. Imunitas bawaan dapat diklasifikasikan sebagai (1) imunitas individu, (2) imunitas rasial, dan (3) imunitas spesies. **Imunitas individu** menunjukkan resistensi terhadap infeksi, yang bervariasi dalam individu yang berbeda ras dan spesies yang sama dan ditentukan secara genetis. Misalnya, jika

salah satu kembar homozigot mengembangkan tuberkulosis, terdapat kemungkinan yang sangat tinggi bahwa kembaran lainnya juga akan berkembang tuberkulosis. Namun pada kembar heterozigot, ada yang sangat rendah kemungkinan kembar lainnya menderita tuberkulosis. **Imunitas rasial** menunjukkan perbedaan dalam kerentanan atau resistensi terhadap infeksi di antara ras yang berbeda dalam satu spesies yang sama. Misalnya, ras dengan anemia sel sabit yang lazim di pantai Mediterania kebal terhadap infeksi disebabkan oleh parasit malaria *Plasmodium falciparum*. Ini disebabkan oleh kelainan genetik eritrosit, menghasilkan eritrosit berbentuk sabit yang mencegah parasitisasi oleh *P. falciparum*. Demikian pula, individu dengan defisiensi dehidrogenase glukosa-6-fosfatase hereditas juga kurang rentan terhadapnya infeksi oleh *P. falciparum*. **Imunitas spesies** menunjukkan resistensi total atau relatif terhadap patogen yang ditunjukkan oleh semua anggota spesies tertentu. Misalnya, ayam tahan terhadap *Bacillus anthracis*, tikus tahan terhadap *Corynebacterium diphtheriae*, sedangkan manusia rentan terhadap bakteri ini. Alasan yang tepat untuk jenis tersebut tidak diketahui (Los, 2012).

1.3.2 Imunitas yang Didapat (Adaptif) atau Spesifik

Imunitas adaptif mampu mengenali dan menghilangkan antigen patogen spesifik. Jika patogen dapat melewati imunitas non-spesifik, sistem imun bereaksi dengan serangkaian imunitas spesifik dan selektif yang akan menyerang agens penyebab penyakit. Sistem respons imun untuk patogen spesifik disebut imunitas spesifik dan merupakan garis pertahanan yang dikembangkan oleh hewan dalam menanggapi penyakit yang disebabkan oleh infeksi mikroba. Hal ini dilakukan dengan membuat sel-sel khusus dan antibodi yang dapat melemahkan patogen (Yumatra, 2018).

Imunologi memiliki berbagai aplikasi dalam beberapa disiplin ilmu. Imunologi klasik, adalah studi tentang molekul dan

seluler komponen yang terdiri dari sistem imunitas, termasuk fungsi dan interaksi yang merupakan pusat ilmu imunologi. Imunologi klinis adalah studi tentang penyakit yang disebabkan oleh kelainan sistem imunitas (kegagalan, tindakan menyimpang, dan pertumbuhan ganas dari elemen seluler dari sistem). Imunologi evolusioner adalah studi tentang sistem imun yang masih ada dan spesies punah sehingga mampu memberi kita pemahaman kunci evolusi spesies dan sistem imun (Miller and Sadelain, 2015).

Imunitas adaptif juga disebut kekebalan yang didapat, karena potensi respons imun diperoleh hanya melalui pengalaman. Imunitas yang didapat terhadap mikroba dapat diinduksi oleh respons inang terhadap mikroba atau dengan transfer antibodi atau limfosit spesifik untuk mikroba. Imunitas adaptif terdiri dari dua jenis: (1) imunitas aktif dan (2) imunitas pasif. **Imunitas aktif** yaitu imunitas yang diinduksi oleh paparan antigen asing. Imunitas aktif adalah resistensi yang dikembangkan oleh individu setelah kontak dengan antigen asing, misalnya, mikroorganisme. Kontak ini dapat berupa infeksi klinis atau subklinis; imunisasi dengan agens infeksius hidup atau mati atau antigen mereka, atau paparan produk mikroba, seperti toksin dan toksoid. Dalam semua keadaan ini, sistem imun inang akan distimulasi untuk mendapatkan respons imun yang terdiri dari antibodi dan sel T (TH) penolong teraktivasi dan limfosit/sel T sitotoksik (CTL). Imunitas aktif berkembang setelah periode laten, selama imunitas inang diarahkan untuk bertindak melawan mikroorganisme. Oleh karena itu onsetnya lambat, terutama selama ini terkait respons primer. Namun, begitu imunitas aktif berkembang serta tahan lama yang menjadi keuntungan utama dari imunitas aktif. Imunitas aktif terdiri dari dua jenis, yaitu imunitas aktif alami dan imunitas aktif buatan. Imunitas aktif alami diperoleh secara klinis alami atau infeksi subklinis. Imunitas alami seperti itu bersifat tahan lama. Misalnya, individu yang menderita cacar menjadi kebal terhadap

serangan kedua penyakit. Imunitas aktif buatan diinduksi oleh vaksin. Ada berbagai macam vaksin yang tersedia untuk melawan banyak mikroba patogen, seperti vaksin hidup, vaksin mati, atau vaksin yang mengandung produk bakteri (Los, 2012).

Imunitas aktif dimediasi oleh imunitas humoral dan imunitas diperantarai sel (*cell-mediated*). Dua imunitas ini dimediasi oleh komponen yang berbeda pada sistem imun dan juga berfungsi dengan cara yang berbeda untuk membunuh berbagai jenis patogen. (1) Imunitas humoral dimediasi oleh molekul dalam sekresi darah dan mukosa yang disebut antibodi. Antibodi disekresikan oleh subset limfosit yang dikenal sebagai sel B. Antibodi mengenali antigen mikroba, menggabungkan dengan antigen, menetralkan infektivitas mikroba, dan mikroba target untuk dihilangkan dengan berbagai mekanisme efektor. Imunitas humoral merupakan mekanisme pertahanan utama melawan mikroba ekstraseluler. (2) Imunitas yang diperantarai sel (*cell-mediated*) dimediasi oleh sel TH dan CTL. Sitokin yang disekresikan oleh sel TH mengaktifkan berbagai sel fagosit serta memungkinkan mereka untuk melakukan fagositosis dan membunuh mikroorganisme. Jenis kekebalan ini memiliki respons sangat penting terhadap sejumlah bakteri dan protozoa patogen. CTL memainkan peranan penting dalam membunuh sel yang terinfeksi virus dan sel tumor. Mereka bertindak dengan membunuh sel-sel diri yang berubah (Yumatra, 2018; Los, 2012).

1.3.3 Pengenalan Antigen

Antigen yang umumnya berukuran sangat besar dan kompleks, tidak dikenali secara keseluruhan oleh limfosit. Sebaliknya, limfosit B dan T mengenali diskrit situs pada antigen yang disebut determinan antigenik, atau epitop. Epitop adalah daerah yang aktif secara imunologis pada antigen kompleks, daerah yang benar-benar berikatan dengan reseptor sel-B atau sel-T. Sel B dan sel T berbeda dalam mekanisme pengenalan antigen.

Sel B mengenali antigen dengan cara berinteraksi dengan epitop sendiri, sedangkan sel T mengenali antigen hanya ketika epitop "disajikan" oleh salah satu yang terspesialisasi oleh sel penyaji antigen (*antigen-presenting cells*). Setelah antigen dikenali, sel-sel ini kemudian melakukan diversifikasi melalui beberapa mekanisme yang rumit. Diversifikasi ini membantu dalam memberikan spesifisitas, yang merupakan salah satu karakteristik utama dari sistem imunitas (Yumatra, 2018).

Major Histocompatibility Complex (MHC) merupakan kompleks genetik dengan banyak lokus. Lokus MHC menyandikan dua kelas utama glikoprotein yang terikat membran, yaitu MHC kelas I dan kelas II. Molekul kelas II menyajikan antigen untuk sel TH, sedangkan molekul kelas I melakukan hal yang sama untuk CTL. Agar antigen protein asing dikenali oleh sel T, maka harus terdegradasi menjadi peptida antigenik kecil yang terbentuk kompleks dengan molekul MHC kelas I atau kelas II. Konversi protein ini menjadi fragmen peptida terkait MHC disebut pemrosesan dan presentasi antigen (Los, 2012).

1.3.4 Imunitas pasif

Ketika kekebalan diberikan melalui transfer serum atau limfosit dari individu yang diimunisasi khusus, maka dikenal sebagai imunitas pasif. Imunitas pasif berguna untuk memberikan perlawanan dengan cepat, yaitu tanpa menunggu perkembangan suatu respons imun aktif. Imunitas pasif mungkin terbagi menjadi imunitas alami atau imunitas buatan. Imunitas pasif alami dapat dialami saat IgG diturunkan dari ibu ke janin selama kehamilan. Ini menjadi dasar pencegahan tetanus neonatal pada neonatus dengan imunisasi aktif ibu hamil. Hal ini dapat dicapai dengan mengelola toksin tetanus kepada ibu hamil selama trimester terakhir kehamilan. Ini dilakukan untuk menginduksi produksi antibodi tingkat tinggi pada ibu terhadap toksin tetanus, yang selanjutnya ditularkan dari ibu ke janin melalui plasenta. Antibodi selanjutnya

melindungi neonatus setelah lahir dari risiko tetanus. Imunitas alami juga diamati oleh perjalanan IgA dari ibu ke bayi baru lahir selama menyusui. Kekebalan pasif buatan diinduksi pada individu dengan pemberian antibodi yang dibentuk sebelumnya, umumnya dalam bentuk antiserum, dinaikkan untuk melawan agen penginfeksi. Pemberian antisera ini menghasilkan antibodi dalam jumlah yang besar di inang penerima untuk menetralkan aksi racun. Antibodi yang dibentuk sebelumnya terhadap rabies dan hepatitis, Virus A dan B, dan lain-lain yang diberikan selama masa inkubasi dapat mencegah replikasi virus, dan mengubah perjalanan infeksi. Ketersediaan sejumlah besar antibodi adalah keuntungan utama dari imunitas pasif. Namun, umur antibodi ini pendek dan memungkinkan terjadinya reaksi hipersensitivitas. Jika antibodi disiapkan pada spesies hewan lain kemudian diberikan kepada individu yang hipersensitif terhadap hewan ini globulin (misalnya, penyakit serum), adalah dua kelemahan kekebalan pasif yang dicatat. Kekebalan pasif-aktif gabungan dilakukan dengan memberi antibodi yang dibentuk sebelumnya (antiserum) dan vaksin untuk diberikan perlindungan segera dan perlindungan jangka panjang, masing-masing, terhadap suatu penyakit. Pendekatan ini diikuti untuk pencegahan kondisi infeksi tertentu, yaitu, tetanus, rabies, dan hepatitis B (Miller and Sadelain, 2015).

1.3.5 Imunitas Lokal

Imunitas di situs tertentu, umumnya di situs invasi dan multiplikasi patogen, disebut sebagai imunitas lokal. Imunitas lokal diberikan oleh sekretori antibodi IgA dalam berbagai sekresi tubuh. Antibodi ini diproduksi secara lokal oleh sel plasma yang ada pada permukaan mukosa atau di kelenjar sekretori. Infeksi alami atau virus hidup yang dilemahkan baik vaksin yang diberikan secara oral atau intranasal dapat menginduksi kekebalan lokal pada mukosa usus dan mukosa hidung, masing-masing.

1.3.6 Imunitas Kawanan (*Herd Immunity*)

Kekebalan kawanan mengacu pada tingkat kekebalan keseluruhan dalam suatu komunitas. Pemberantasan penyakit menular tergantung pada perkembangan tingkat kekebalan kawanan yang tinggi terhadap patogen. Epidemi suatu penyakit sangat mungkin terjadi ketika *herd immunity* terhadap penyakit tersebut sangat rendah yang menunjukkan adanya semakin banyak orang yang rentan di masyarakat.

DAFTAR PUSTAKA

- Los, U.M.D.E.C.D.E. 2012. 'No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における 健康関連指標に関する共分散構造分析 Title', 2010.
- Miller, J.F.A.P. and Sadelain, M. 2015. 'The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy', *Cancer Cell*, 27(4), pp. 439–449. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.007>.
- Paul, W.E. and Mcheyzer-williams, M. 2003. 'Fundamental Immunology 5th edition (August 2003): by William E., Md. Paul (Editor) By Lippincott Williams & Wilkins Publishers; By OkDoKeY', *Biochemistry and Cell Biology* [Preprint], (August).
- Whelan, A. and P, L. 2004. *Instant note of immunogy*.
- Yumatra. 2018. 'Complimentary Contributor Copy', *Protests and Riots Past: Present and future perspectives*, (January), pp. 47–75. Available at: <https://mail.google.com/mail/u/0/?pli=1%5Cnpapers3://publication/uuid/D84FC782-E317-4880-B951-0697213436E1>.
- 杜彬陶沙 卢静 李媛媛 马磊磊 王翠翠 and Amaliyyah, R. (2021) 'No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における 健康関連指標に関する共分散構造分析Title', *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents*, 3(February), p. 6.

BAB 2

ORGAN IMUNOLOGI

Oleh Nurmasita

2.1 Pendahuluan

Tubuh manusia setiap harinya sangat rentan terhadap berbagai serangan patogen berupa virus, parasit, zat polutan, maupun paparan sinar matahari. Hal ini merupakan ancaman tersendiri dalam menjaga keseimbangan tubuh (Arif SN & Anasagi, 2019).

Syariffudin menyatakan bahwa, salah satu sistem yang amat dibutuhkan oleh setiap individu adalah sistem kekebalan tubuh atau sistem imunitas. Sistem kekebalan tubuh merupakan suatu sistem yang memainkan peran dalam upaya pertahanan tubuh dengan cara melakukan penyerangan terhadap benda-benda asing yang bersifat patogen, menghancurkan sel-sel yang telah mengalami mutasi, serta menjaga keseimbangan tubuh dengan mempertahankan homeostasis (Simatupang, Elysabeth; Purba, Pahotkon; Juliana, Sherina; Ayustin, Yohana; Irawati, Wahyu, 2022). Sistem imun menurut Irianto adalah suatu sistem yang mengatur kemampuan pertahanan tubuh individu dengan menangkis bibit penyakit agar terhindar dari infeksi (Hidayat & Syahputra, 2020).

Sistem imun menurut Fox dapat dikategorikan dalam dua bagian yaitu, sistem imun yang bersifat khusus atau spesifik berupa sistem imun adaptif dan sistem imun yang tidak spesifik yang merupakan sistem imun bawaan (*innate*). Sistem kekebalan tubuh yang bersifat tidak khusus (non-spesifik) merupakan sistem pertahanan tubuh tanpa harus mengidentifikasi terlebih dahulu jenis bibit penyakit yang masuk ke dalam tubuh, sedangkan sistem

kekebalan tubuh yang spesifik adalah sistem pertahanan tubuh yang hanya mengenali jenis bibit penyakit tertentu dengan melakukan identifikasi terlebih dahulu lalu kemudian menghasilkan sel limfosit tertentu yang dapat bereaksi dengan jenis bibit penyakit tersebut (Hidayat & Syahputra, 2020).

2.2 Organ Imunologi

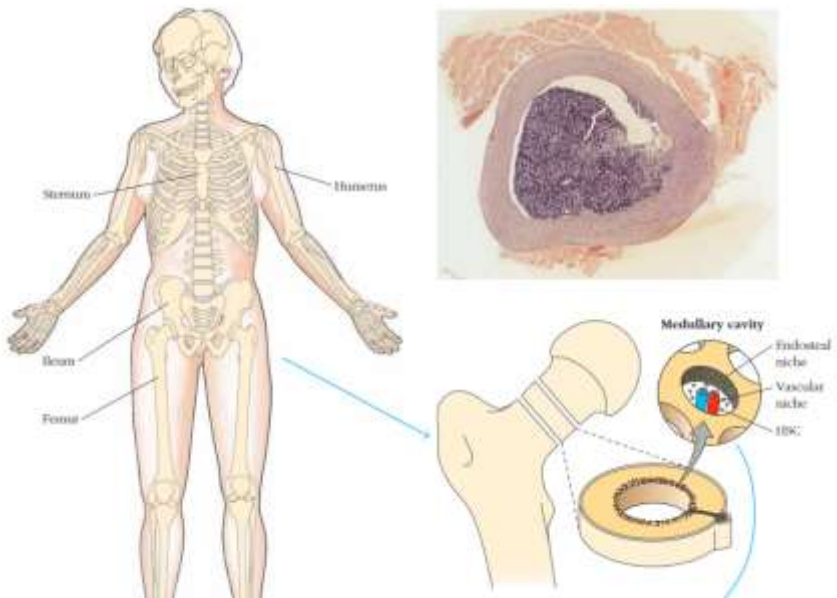
Organ imunologi atau organ limfoid tersebar di seluruh bagian tubuh dan menurut fungsinya dibagi menjadi dua kelompok, yaitu organ limfoid utama atau primer yang terdiri dari sumsum tulang dan kelenjar timus, serta organ limfoid cadangan atau sekunder yang terdiri dari limpa, nodus dan nodulus limfatikus.

Organ limfoid utama berperan dalam proses embriogenesis dari sel-sel imunologik, sedangkan organ limfoid perifer atau sekunder berperan dalam mengidentifikasi dan menghancurkan antigen berupa benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Suardana, 2017).

2.2.1 Organ Limfoid Primer

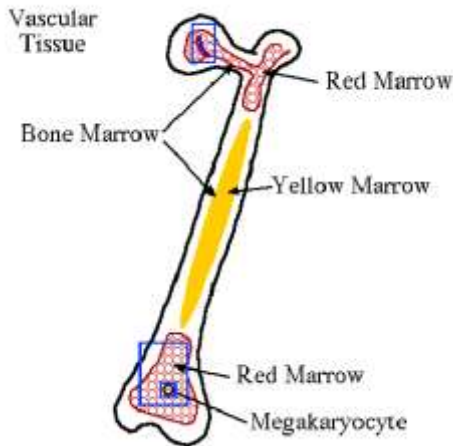
A. Sumsum Tulang

Sumsum tulang adalah organ limfoid yang mengandung sel-sel induk yang berperan dalam produksi eritrosit dan leukosit. Sel-sel imun dihasilkan pada daerah seperti tulang rusuk, tulang belakang, tulang panggul, dan tulang dada. Berat sumsum tulang adalah sekitar 4 % dari berat tubuh individu (Arif SN & Anasagi, 2019).



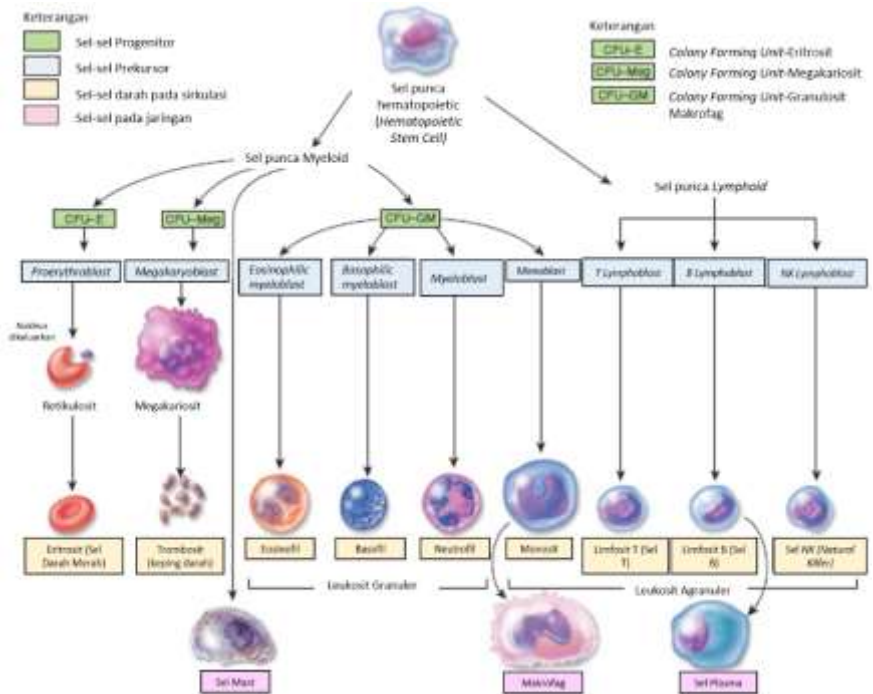
Gambar 2.1. Struktur sumsum tulang
Sumber : (Owen & Punt, 2013)

Daerah inti pada tulang terdiri dari sumsum merah dan sumsum kuning. Sumsum merah adalah bagian yang berperan dalam produksi eritrosit. Sejalan dengan tahapan pertumbuhan dan perkembangan manusia, sumsum merah akan berubah menjadi sumsum kuning. Sumsum merah terdiri dari jaringan ikat khusus yang teravaskularisasi baik dan terdapat diantara trabekula dari daerah spons pada tulang. Sel-sel yang terkandung dalam sumsum merah berasal dari jaringan mesenkim sebanyak 0,05-0,1% yang disebut *pluripotent stem cells* atau *hemocytoblasts*. Sel-sel tersebut kemudian melakukan proliferasi dan diferensiasi menjadi sel yang diperlukan dalam proses penyusunan seluruh bagian tubuh manusia (Linda & Pramana, 2019).



Gambar 2.2. Jenis sumsum tulang
Sumber : (Arif SN & Anasagi, 2019)

Saladin menyatakan bahwa sumsum tulang berfungsi tidak hanya dalam sistem sirkulasi darah tapi juga berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Pada fungsi sirkulasi, sumsum tulang berperan sebagai tempat produksi sel-sel darah. Setiap hari sumsum tulang pada tubuh manusia dapat menghasilkan sekitar 500 juta eritrosit yang kemudian akan masuk ke dalam sistem peredaran darah dan mengalir ke seluruh tubuh melalui pembuluh darah. Eritrosit berperan dalam pengangkutan nutrisi dan oksigen ke sel-sel tubuh. Sedangkan pada sistem pertahanan tubuh, sumsum tulang berfungsi untuk memproduksi limfosit yang merupakan salah satu komponen sel darah putih yang berfungsi menyerang bakteri, kuman, dan benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Arif SN & Anasagi, 2019).

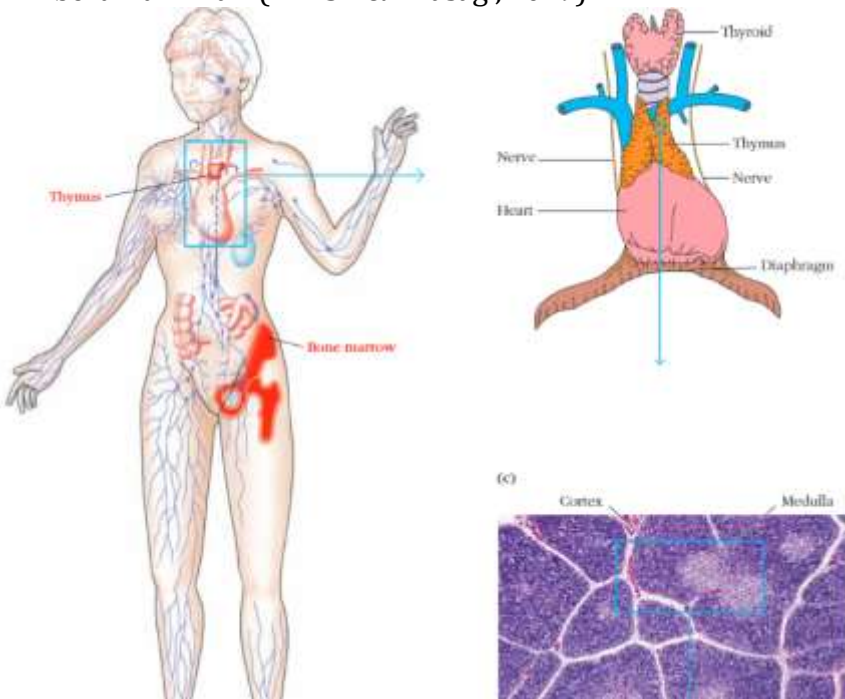


Gambar 2.3. Ilustrasi pembentukan sel-sel darah
Sumber : (Linda & Pramana, 2019)

Sel-sel darah berasal dari sel induk hematopoetik bersifat pluripotent yang selanjutnya mengalami diferensiasi menjadi *Myeloid stem cell* dan *Lymphoid stem cell*. *Myeloid stem cells* kemudian berkembang menjadi sel darah merah, sel darah putih, trombosit atau keping darah, monosit, dan granulosit. Sedangkan *Lymphoid stem cells* selanjutnya berkembang menjadi limfosit T, limfosit B dan sel *natural killer*. Limfosit yang dihasilkan dari sumsum tulang kemudian akan dibawa ke organ limfoid lain seperti timus, limpa dan nodus limfatikus untuk mengalami diferensiasi dan maturasi (Linda & Pramana, 2019).

B. Kelenjar Timus

Organ limfoid primer selain sumsum tulang adalah timus. Dalam sistem imunitas, timus berperan sebagai tempat perkembangan dan pematangan sel limfosit T. Peran timus dalam pemeliharaan daya tubuh untuk pertama kalinya diungkapkan oleh Jacques Miller pada tahun 1961 dengan melakukan pembedahan kelenjar timus pada tikus yang baru berumur 1 hari (Arif SN & Anasagi, 2019).

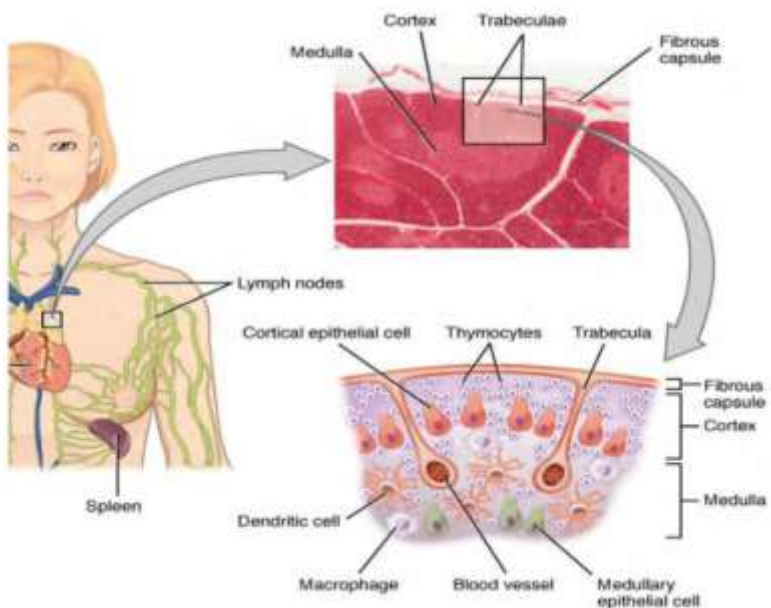


Gambar 2.4. Kelenjar timus pada tubuh

Sumber : (Owen & Punt, 2013)

Timus terletak di belakang tulang dada (sternum), di depan jantung, dan diantra oleh kedua paru. Timus secara histologis terdiri dari dua lobus dengan berat sekitar 30-40 gram. Setiap

lobus pada timus dibagi menjadi bagian sentral yang disebut medula dan bagian perifer yang disebut korteks yang dibungkus oleh kapsul pada bagian luar. Dalam perkembangan sel limfosit T, bagian korteks dan medula melakukan peran yang berbeda. Kelenjar timus terdiri dari sel-sel stroma yang merupakan sel penyusun jaringan timus sendiri dan sel-sel yang berasal dari sel induk hematopoetik pada sumsum tulang (Arif SN & Anasagi, 2019).



Gambar 2.5. Histologi timus pada tubuh manusia
(Sumber : Arif & Anasagi, 2019)

Korteks adalah bagian kelenjar timus yang paling luar yang terdiri atas sel epitel retikular yang terhubung dengan medula pada bagian sentral. Pada korteks berlangsung diferensiasi dan proliferasi sel limfosit T. Limfosit yang diproduksi pada korteks

terdiri dari ukuran yang bervariasi. Pada daerah tepi dari korteks terkandung limfosit yang berukuran besar dan semakin ke bagian dalam dari korteks ukuran limfosit akan semakin kecil dan jumlahnya semakin bertambah. Di dalam korteks juga terdapat makrofag dan biasanya ditemukan sedikit sel plasmit yang terkumpul dalam jaringan parenkim. Pada bagian dalam dari korteks yakni pada bagian sentral dari kelenjar timus terdapat bagian yang disebut medula. Medula merupakan tempat pematangan atau proses maturasi dari sel limfosit T. Secara histologi, sel retikular pada bagian medula terkumpul pada struktur yang menyerupai anyaman. Sel retikular pada bagian ini memiliki bentuk yang agak kasar serta jumlah sel limfosit yang lebih sedikit (Arif SN & Anasagi, 2019).

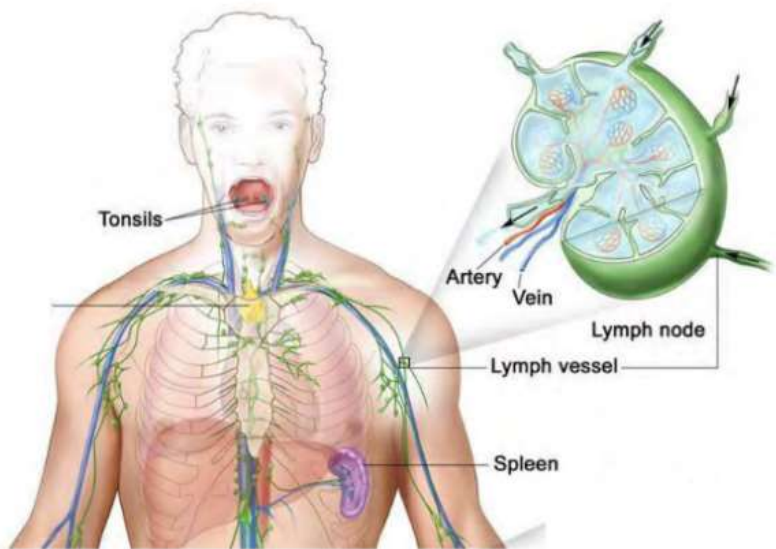
Cikal bakal sel limfosit dengan ukuran lebih besar yang telah mencapai timus akan mengalami proliferasi di bagian tepi pada korteks, kemudian berkembang menjadi limfosit yang berukuran kecil dan berkumpul di bagian dalam korteks. Proses proliferasi limfosit pada timus dilindungi oleh blood thymus barrier, sehingga aman dari paparan antigen. Sel limfosit yang telah matang kemudian akan meninggalkan timus menuju ke organ limfoid sekunder seperti nodus limfatikus, limpa, daerah plaques peyer dan apendiks (Abbas, 2011).

Limfosit T yang dibentuk pada tahap awal kehidupan kemudian mengalami degradasi fungsi ketika individu telah mencapai usia lanjut. Hubungan timus dikaitkan dengan penurunan daya tahan tubuh pada lansia serta menyebabkan terjadi peningkatan kasus infeksi dan kejadian kanker (Arif SN & Anasagi, 2019).

Walupun terjadi penurunan fungsi pada timus seiring dengan bertambahnya usia, jaringan ini tetap menghasilkan timosin, yaitu suatu hormon yang berfungsi untuk mempertahankan dan tetap memperkuat kemampuan imunologi generasi sel T yang ada (Sherwood, 2002).

2.2.2 Organ Limpoid Sekunder

Organ limfoid sekunder merupakan bagian dari sistem limfatik yang secara fungsional akan melakukan interaksi langsung dengan molekul asing (antigen) baik berupa bakteri, virus, ataupun parasit lainnya dalam rangka menjaga dan melindungi tubuh dari kerusakan. Beberapa organ limfosit sekunder yang terdapat pada tubuh antara lain limfa, tonsil, nodus limfatikus, dan jaringan limfoid mukosal (MALT) (Arif & Anasagi, 2019).



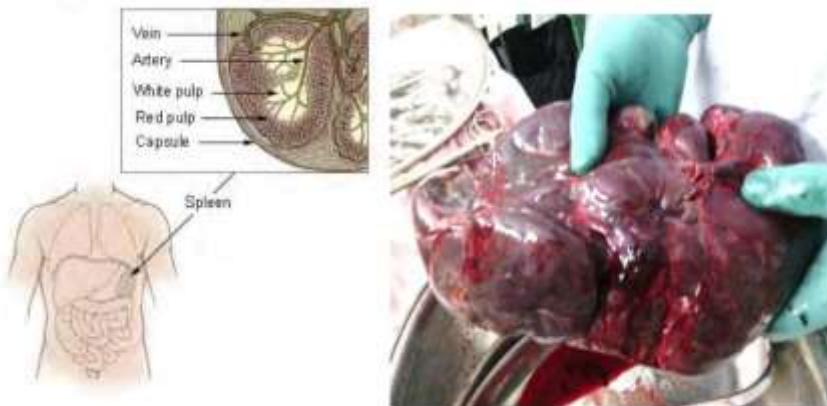
Gambar 2.6. Organ limfoid sekunder
(Sumber : Arif & Anasagi, 2019)

A. Limfa

Limfa merupakan salah satu organ yang berperan dalam sistem kekebalan tubuh. Limfa terdiri dari kumpulan jaringan limfoid terbesar dari tubuh organisme. Limfa mengandung banyak sel fagositik, sehingga merupakan bagian dari sistem

pertahanan terhadap serangan mikroorganisme yang masuk ke dalam sistem sirkulasi dengan membentuk suatu antibodi. Selain itu, limfa juga merupakan organ yang berfungsi dalam regulasi sel-sel darah merah yang telah mati .

Bellanti (1993) menyatakan bahwa, limfa merupakan salah satu organ limfoid sekunder yang terletak di bawah diafragma bagian kiri yang berfungsi untuk meregulasi sel darah merah yang sudah tua dengan cara destruksi serta menyimpan cadangan darah jika terjadi syok hemoragik. Selain itu limfa juga berperan dalam regulasi hemoglobin untuk dikeluarkan dari sel darah merah yang sudah tua, dimana bagian globin diubah menjadi asam amino dan bagian heme diurai menjadi bilirubin yang selanjutnya akan dibawa ke organ hati (Arif SN & Anasagi, 2019).



Gambar 2.7. Anatomi organ limfa
Sumber : (Arif SN & Anasagi, 2019)

Limfa terdiri dari 2 bagian yaitu, bagian yang berwarna putih disebut pulpa alba dan berwarna merah disebut pulpa rubra. Pulpa alba merupakan bagian limfa yang berfungsi untuk melawan benda asing yang dapat menyebabkan infeksi pada

tubuh, sedangkan pulpa rubra berfungsi dalam proses daur ulang sel darah merah yang rusak serta mengurangi kandungan lemak pada darah yang dilakukan oleh sel-sel makrofag. Sebagian besar limfosit yang terkandung di dalam limfa adalah limfosit T dan Sebagian lainnya berupa limfosit B yang berasal dari kantong *vitelinus* pada organ hati atau yang disebut *medulla oseum* (Arif SN & Anasagi, 2019).

Adanya peningkatan infeksi oleh bakteri yang terjadi tidak hanya pada bayi dan anak-anak tapi juga pada orang dewasa sangat berkaitan dengan ada tidaknya kehadiran organ limfa di dalam tubuh (Hidayah & Makiyah, 2005).

B. Tonsil

Tonsil merupakan organ limfoid yang terletak di daerah belakang mulut pada tenggorokan bagian atas. Tonsil berperan dalam proses filtrasi bakteri dan kuman agar mencegah terjadi infeksi pada tubuh. Terdapat 3 macam tonsil yakni tonsil faringeal, tonsil palatina, dan tonsil lingual yang membentuk cincin waldeyer dengan ciri khas epitel yang tertekan pada permukaannya.

1. Tonsil lingualis

Tonsil lingualis terletak di dasar lidah. Sel-sel epitel pada permukaan tonsil lingualis memiliki bentuk gepeng dan mengalami invaginasi disebut kriptas serta dikelilingi oleh kumpulan nodus limfatikus. Di dalam kriptas dapat ditemukan sejumlah limfosit yang telah mengalami degenerasi yang terkumpul bersama bakteri dan sel epitel yang telah terlepas membentuk detritus (Arif SN & Anasagi, 2019).

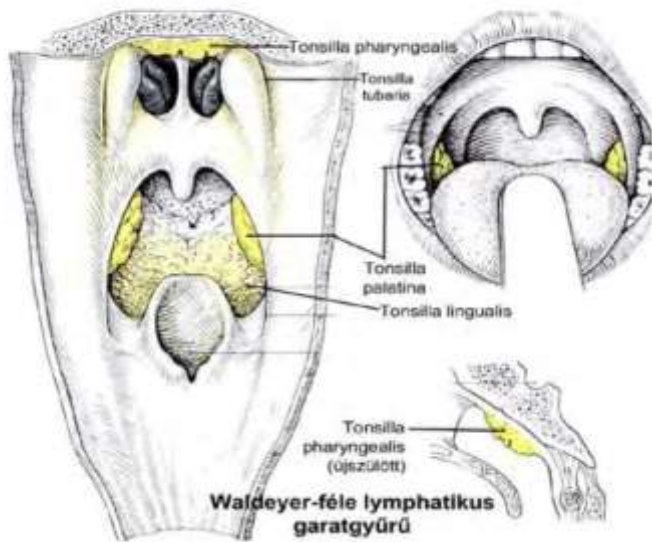
2. Tonsil faringea

Tonsil faringea terletak pada bagian atas dan dinding dorsal nasofaring. Jaringan limfoid yang terdapat pada tonsil faringea terdiri dari sel epitel yang berbentuk piala dan memiliki silia. Sel epitel pada tonsil faringea tidak

mengalami invaginasi membentuk kriptas tetapi saling melipat. Pada lipatan epitel paling atas terdapat banyak limfosit (Arif SN & Anasagi, 2019).

3. Tonsil palatina

Bazigou (2014) mengemukakan bahwa tonsil palatina terletak diantara *arcus glossopalatinus* dan *arcus pharyngopalatinus*. Jaringan epitel beserta jaringan pengikat yang menyelubungi tonsil palatina melakukan invaginasi menjadi kriptas sebanyak 10-20 buah. Bagian dasar kriptas yang merupakan batas antara jaringan epitel dan jaringan limfoid menjadi tidak jelas akibat terjadi infiltrasi oleh limfosit dalam epitel. Terdapat *nodulus lymphaticus* dengan ukuran sekitar 1-2 mm dengan bagian tepi pada bagian tengahnya tersusun berderet dalam jaringan limfoid yang difus. Antara *nodulus lymphaticus* yang satu dengan yang lain dipisahkan oleh jaringan pengikat yang mengandung limfosit, sel mast dan plasmasit. Jika terdapat granulosit, maka menjadi pertanda terjadi adanya peradangan (Arif SN & Anasagi, 2019).

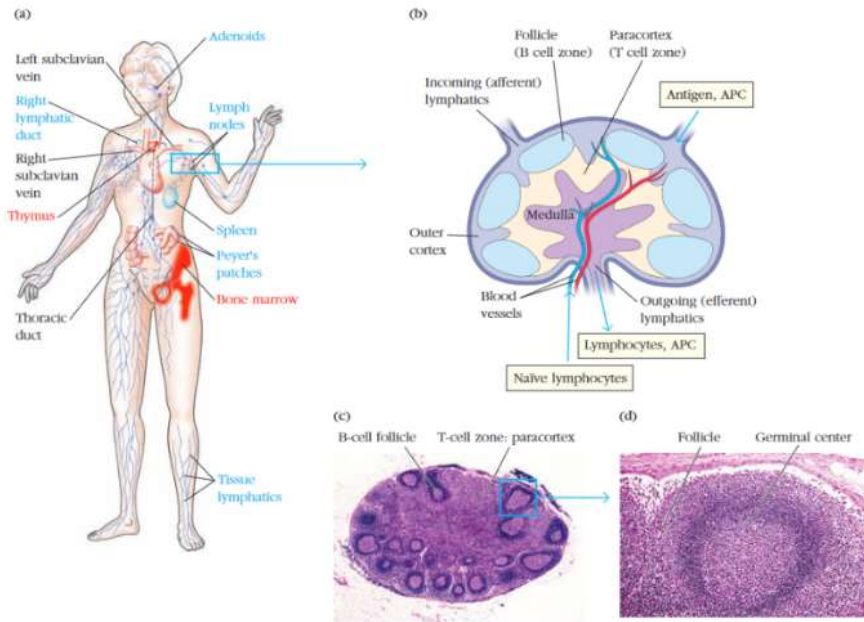


Gambar 2.8. Letak tonsila lingualis, palatina dan faringea
 Sumber : (Arif SN & Anasagi, 2019)

C. Nodus Lymphaticus

Nodus *lymphaticus* (nodus limpid) merupakan organ limpid perifer yang berperan dalam sistem imun yang tersebar di seluruh tubuh dengan bentuk menyerupai biji kacang yang dapat membesar dan mengecil sepanjang usia tetapi tidak mampu mengalami regenerasi jika terjadi kerusakan. Nodus limpid tersebar di daerah-daerah tertentu seperti lengan bawah, bagian ketiak, mulut, leher, dan sela paha. Sedangkan jaringan limpid mukosa terstruktur yang disebut sebagai *plak peyer* terdapat pada usus kecil, tonsil pada faring, dan folikel yang terselebung (Wardhani & Kentjono, 2011).

Nodus limfoid yang tersebar di seluruh tubuh berjumlah sekitar 600 nodus yang berisi limfosit T dan limfosit B yang berperan dalam sistem pertahanan tubuh serta menyaring cairan limfe yang mengalir di dalam pembuluh limfatik (Wardani, 2019).



Gambar 2.9. Struktur nodus limfatikus
Sumber : (Owen & Punt , 2013)

DAFTAR PUSTAKA

- Arif SN, M. S. & Anasagi, T., 2019. *Immunologi*. s.l.:s.n.
- Hidayah, F. N. & Makiyah, S. N. N., 2005. Gambaran histologis limfa (lien) setelah paparan madu pada tikus. *JURNAL KEDOKTERAN YARS*, 13(1), pp. 01-06.
- Hidayat, S. & Syahputra, A. A., 2020. Sistem Imun Tubuh Pada Manusia. *Visual Heritage: Jurnal Kreasi Seni dan Budaya*, 2(3), pp. 144-149.
- Linda, R. & Pramana, A., 2019. *Hematologi Dasar*. 1 ed. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Owen, J. & Punt, J., 2013. *Immunology Seventh Edition*. 7 ed. united state of america: W. H. Freeman and Company.
- Simatupang, Elysabeth; Purba, Pahotkon; Juliana, Sherina; Ayustin, Yohana; Irawati, Wahyu, 2022. Terapi Sel Punca Sebagai Inovasi dalam Pengobatan Penyakit. *JURNAL BIOLOGI PAPUA*, 14(1), pp. 78-86.
- Soraya, A. A. D., 2012. *Hubungan antara tonsilitis kronik dengan penurunan kualitas hidup di rsud dr. Moewardi surakarta*, Surakarta: UNS-F. Kedokteran- G0008193-2012.
- Suardana, I. B. K., 2017. *Diktat Immunologi Dasar Sistem Imun*. Denpasar: Fakultas Kedokteran Universitas Udayana.

BAB 3

RESPON IMUN SPESIFIK

Oleh Nur Indang

3.1 Pendahuluan

Sistem kekebalan tubuh berfungsi untuk melindungi kulit, saluran pernapasan, saluran usus dan area lain dari antigen asing, seperti mikroba (organisme seperti bakteri, jamur, dan parasit), virus, kanker sel, dan toksin. Pada umumnya sistem kekebalan tubuh terbagi menjadi dua yaitu sistem kekebalan yang didapatkan secara alami/bawaan atau biasa disebut sistem kekebalan non-spesifik dan sistem kekebalan spesifik. sistem kekebalan non-spesifik dan spesifik bukanlah mekanisme pertahanan yang berkerja secara individu, melainkan saling melengkapi, dengan cacat pada salah satu sistem yang mengakibatkan kerentanan inang atau respons yang tidak sesuai (Turvey SE & Broide DH, 2010).

Sistem kekebalan alami/bawaan adalah mekanisme imunologis pertama dengan respon imun yang cepat untuk melawan patogen yang dapat menyebabkan infeksi. Respon imun bawaan tidak memiliki memori sehingga tidak dapat mengenali atau "menghafal" patogen yang sama jika tubuh terpapar kembali untuk kedua kalinya. Sistem kekebalan spesifik adalah sistem kekebalan kedua, yang dapat memberikan respon imun terhadap antigen yang spesifik, dan merupakan suatu sistem yang kompleks. Ada beberapa contoh antigen spesifik, diantaranya yaitu Virus, Bakteri, Toksin, dan zat lainnya yang dianggap benda asing.

Sistem kekebalan tubuh spesifik memiliki memory yang berfungsi untuk mengenali patogen atau benda asing yang sudah pernah terpapar sebelumnya. Benda asing yang pertama kali

terpapar oleh tubuh, akan segera dikenal dan menimbulkan sensitisasi (Terjadinya kontak pertama kali), sehingga jika antigen yang sama masuk ke dalam tubuh untuk kedua kalinya, maka akan sudah dikenali dan dapat dimusnahkan atau dihancurkan lebih cepat. (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, 2020).

3.2 Jenis-jenis Respon Imun Spesifik

Respons imun spesifik terjadi setelah respons non-spesifik dan merupakan serangan yang ditujukan pada antigen tertentu. Ini melibatkan aktivasi dua jenis sel kekebalan: Limfosit T dan Limfosit B.

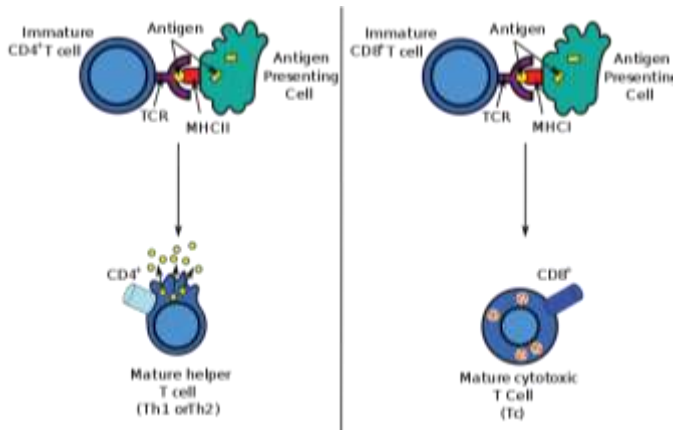
1) Respon Limfosit T

Limfosit T atau **Sel T** merupakan Sel darah putih yang mampu mengenali dan membedakan jenis antigen/petogen spesifik, yang memainkan peran utama pada kekebalan seluler. Limfosit T atau Sel T mempunyai kelebihan yang mampu membedakan beberapa jenis patogen setiap kali tubuh terpapar benda asing/patogen yang dapat menyebabkan infeksi. Hal ini, dikarenakan, sebagian dari sel T teraktivasi menjadi sel T memori dengan kemampuan untuk berproliferasi dengan cepat untuk melawan penyebab infeksi yang terjadi kedua kalinya dengan patogen yang sama. Respon yang dilakukan oleh sel T adalah interaksi yang terjadi antara reseptor sel T dan peptida yang terikat pada MHC pada permukaan APC. (Gutcher. I & Becher. B, 2006).

Sel penyaji antigen (APC) atau **sel aksesoris** adalah sel-sel yang menyajikan antigen yang membentuk kompleks dengan MHC pada permukaan sel. Limfosit T atau Sel T dapat mengenali kompleks dengan menggunakan reseptor sel T (TCR). Sel-sel ini memproses antigen dan menghubungkan ke sel T. APC profesional

yaitu sel dendritik, makrofag, dan sel B yang menyajikan antigen untuk sel T pembantu, sementara jenis sel yang lain menghubungkan antigen ke sel T CD8+. (Vyas JM, Van der Veen AG & Ploegh HL, 2008).

Aktivasi antigen, selain menggunakan protein MHC, salah satunya dengan mengandalkan molekul sinyal yang terdapat pada permukaan APC atau Limfosit T. Sel penyaji antigen penting untuk respon imun adaptif yang efektif. Aktivasi antigen memberi peluang secara spesifitas dari imunitas adaptif dan bisa berkontribusi untuk respon imun terhadap patogen intraseluler dan ekstraseluler.



Gambar 3.1. Presentasi antigen merangsang sel T untuk menjadi sel sitotoksik CD8+ atau sel pembantu CD4+

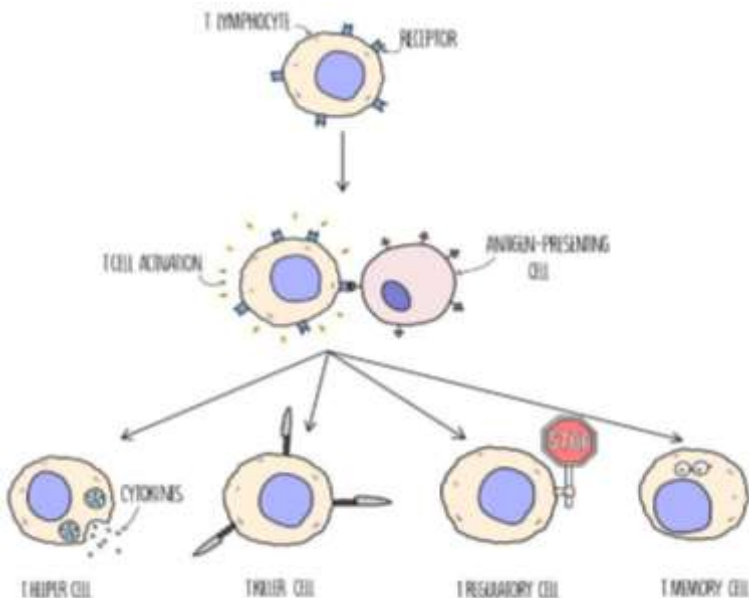
Sumber : [https://id.wikipedia.org/wiki/Berkas:](https://id.wikipedia.org/wiki/Berkas:Antigen_presentation.svg)

[Antigen_presentation.svg](https://id.wikipedia.org/wiki/Berkas:Antigen_presentation.svg)

Menurut Weinstein, Hernandez & Craft, pada tahun 2012, ada beberapa jenis sel T yang berperan dalam respon imun, yaitu:

- a. ***T helper cells*** melepaskan bahan kimia untuk mengaktifkan limfosit B.

- b. ***T killer cells*** menghancurkan sel yang telah terinfeksi patogen.
- c. ***T regulatory cells*** mencegah terjadinya penyerangan terhadap sel (inang) kita sendiri.
- d. ***T memory cells*** berada dalam aliran darah pada tingkat rendah jika terjadi infeksi ulang.



Gambar 3.2. Respon Limfosit T

Sumber :

<https://www.thesciencehive.co.uk/immuneresponse-a-level>

2) Respon Limfosit B

Limfosit B atau **Sel B** Berfungsi membentuk antibodi untuk melawan antigen. Sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma (produksi antibodi) dan sel memori (berfungsi dalam respon imunitas sekunder). Sel B dibuat di sumsum

tulang dan kemudian matang di sana untuk menjadi sel sistem kekebalan khusus. Sel B diaktifkan oleh sel T helper, dimana Sel T helper akan memberikan sinyal kepada sel B yang cocok dengan mikroorganisme penyebab infeksi. Kemudian, sel B diaktifkan untuk berkembang biak dan akan terjadi perubahan menjadi sel plasma. (Brandes, Lang & Schmidt, 2019).

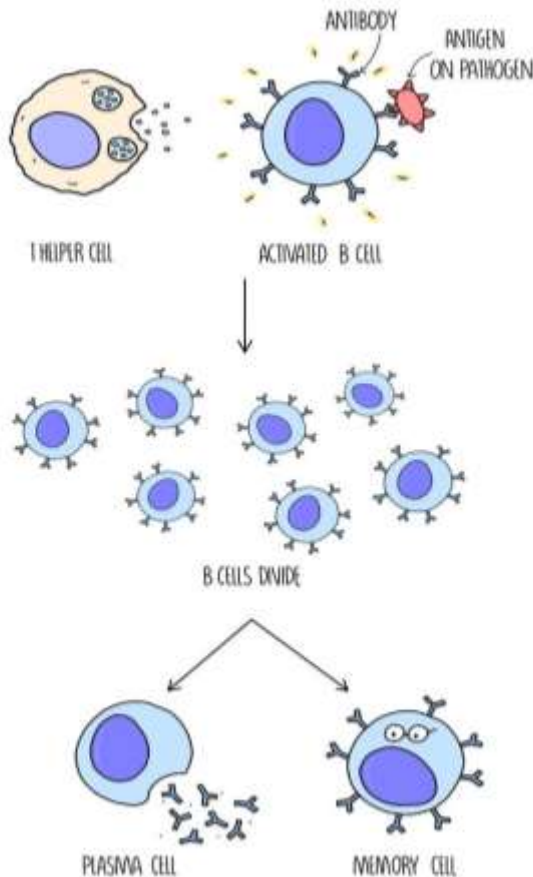
Limfosit B atau Sel B dihasilkan dari prekursor bersama antara Limfosit T atau sel T, sel natural killer (NK), dan beberapa sel dendritik lainnya. Ketika sel B aktif, sel-sel ini akan berpindah ke tempat berbeda yaitu di sumsum tulang. Aktivasi sel B bergantung pada faktor-faktor tertentu yang dapat larut. Proses diferensiasi atau perkembangan diawali dengan langkah penataan kembali gen-gen yang dapat mengkode rantai mulai yang ringan sampai yang berat dari antibodi yang nantinya akan diproduksi. (Lebien & Tedder, 2009).

Sel penghasil antibodi merupakan Sel plasma atau limfosit efektor B, yang dapat melakukan sirkulasi dalam plasma darah dan dapat memproduksi ratusan ribu antibodi per detik. Namun, mereka memiliki sebagian kecil reseptor antigenik yang terkait dengan membran plasma mereka. Sel-sel ini dapat menghasilkan molekul dalam jumlah yang banyak dengan waktu yang singkat. (Mauri & Bosma, 2012).

Setelah diaktifkan, Limfosit B atau sel B membelah dengan mitosis dan berdiferensiasi menjadi dua jenis sel-sel plasma dan sel memori.

1. **Sel plasma** menghasilkan antibodi dengan bentuk pelengkap antigen.
2. **Sel-sel memori** tetap berada dalam aliran darah pada tingkat rendah jika terjadi infeksi ulang. Jika antigen terdeteksi lagi di kemudian hari, mereka akan segera

membelah menjadi sel plasma. Limfosit B memiliki memori memiliki waktu paruh yang lebih lama daripada sel efektor dan, karena mereka adalah klon dari sel B yang diaktivasi oleh antigen, mereka mengekspresikan reseptor atau antibodi yang sama dengan sel yang melahirkannya.



Gambar 3.3.Respon Limfosit B

Sumber: <https://www.thesciencehive.co.uk/immune-response-a-level>

Molekul antigen yang telah diikat ke antibodi (imunoglobulin) yang terikat dengan membran sel B, merupakan langkah untuk mengaktifasi limfosit B. Interaksi antigen-antibodi dapat memicu dua respons, yakni :

- a. Antibodi yang berperan sebagai reseptor membran, dapat berfungsi memberikan sinyal biokimia internal yang memicu terjadinya proses aktivasi limfosit.
- b. Antigen dapat diinternalisasi.

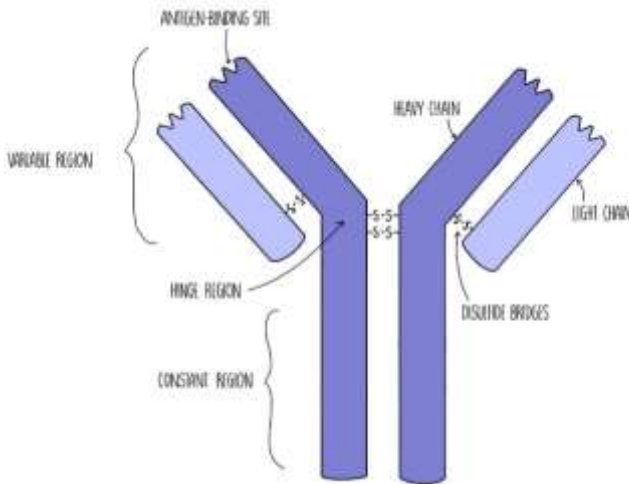
Spesifisitas Antigen dapat ditentukan berdasarkan susunan rantai dari gen-gen secara acak yang dapat memberikan kode terhadap molekul antibodi membran yang terletak di permukaan sel. Proses pematangan gen yaitu terletak disusut tulang. Ketika Gen telah matang atau siap untuk melakukan pertahanan terhadap tubuh, gen ini hanya mampu memberikan kode terhadap rantai yang ringan maupun berat dari antibodi tertentu.

Pada sel yang sudah matang atau dewasa akan memproduksi antibodi yang memiliki spesifisitas antigen yang serupa atau sama. Pada proses pematangan berlangsung, beberapa limfosit B yang mengenali komponen ekstraseluler atau membran organisme yang telah diproduksi akan dihilangkan secara selektif, dan dipastikan bahwa populasi “auto-antibodi” tidak menyebar. (Tarlington, D. 2018).

3. Antibodi

Antibodi (Ab) biasa dikenal dengan sebutan Imunoglobulin (disingkat Ig) merupakan protein yang memiliki ukuran besar dengan bentuk seperti huruf “Y”. Protein tersebut digunakan oleh sistem imun yang memiliki fungsi untuk mengidentifikasi dan memberikan netralisasi benda asing penyebab infeksi seperti bakteri,

toksin dan virus patogen. Antibodi dapat berperan dalam mengenali molekul unik yang terdapat dari benda asing atau patogen, disebut antigen. antibodi memiliki spesifisitas antigenik yang lebih besar, afinitasnya terhadap antigen jauh lebih tinggi. (Hoffman, W., Lakkis, FG, & Chalasani, G. 2015).



Gambar 3.4. Bentuk Antibodi

Sumber: <https://www.thesciencehive.co.uk/immune-response-a-level>

4. Jenis-jenis Antibodi

Antibodi manusia diklasifikasikan menjadi lima *isotipe* (**IgM, IgD, IgG, IgA, dan IgE**) menurut rantai H mereka, yang memberikan karakteristik dan peran yang berbeda pada setiap isotipe, seperti yang digambarkan dalam table.

Tabel 3.1. Struktur dan karakteristik isotype antibodi

Kelas	Subkelas	Deskripsi
IgA	2	IgA terdapat sekitar 10-15% dari immunoglobulin yang ada dalam tubuh manusia. IgA biasa ditemukan di cairan usus, serum, lendir, air liur dan ASI. Pada ASI berfungsi untuk melindungi saluran pencernaan neonatus dari berbagai infeksi yang diakibatkan oleh patogen.
IgD	1	IgD terdapat sekitar kurang dari 1% imunoglobulin manusia. IgD berperan dalam proses produksi antibodi dalam sel B yang belum terpapar antigen, serta dapat menghasilkan antimikroba yang berperan dalam mengaktifkan sel mast dan basofil.
IgE	1	IgE merupakan imunoglobulin dengan jumlah yang paling sedikit, yakni hanya sekitar 0,001% imunoglobulin manusia. IgE memiliki fungsi untuk melawan dan melindungi dari infeksi yang bersumber parasit. IgE berperan penting dalam reaksi Alergi.
IgG	4	IgG adalah isotype antibodi dengan jumlah yang paling banyak terdapat di dalam darah (plasma) yaitu sekitar 70-75% dari imunoglobulin manusia. IgG merupakan antibodi yang paling kuat untuk melawan infeksi yang

Kelas	Subkelas	Deskripsi
		disebabkan oleh bakteri dan virus. Antibodi ini juga dapat berfungsi untuk melindungi janin dari berbagai patogen, melalui plasenta ibu hamil.
IgM	1	IgM terdapat sekitar 10% dari imunoglobulin dalam tubuh manusia. IgM merupakan jenis antibodi pertama yang melakukan perlawanan terhadap antigen yang masuk, sebagai penanda bahwa adanya infeksi yang masuk ke dalam tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Brandes R, Lang F, Schmidt R. 2019. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin.
- Gutcher I, Becher B. 2007. "APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation". *J Clin Invest*. 117 (5):1119–27. doi:10.1172/JCI31720. PMC 1857272
- Hoffman, W., Lakkis, FG, & Chalasani, G. 2015. Sel B, Antibodi, dan Lainnya. *Clinical Journal of American Society of Nephrology*, 11, 1–18.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*. 2020. The innate and adaptive immune systems. *National library of Medicine*. Germany.
- Lebien, TW, & Tedder, TF 2009. Limfosit B: Bagaimana Mereka Berkembang dan Berfungsi. *Blood*, 112 (5), 1570–1580.
- Mauri, C., & Bosma, A. 2012. Fungsi Pengaturan Kekebalan Sel B. *Annu. Pdt. Immunol.*, 30, 221–241.
- Tarlinton, D. 2018. Sel B masih terdepan dan terpusat dalam imunologi. *Nature Reviews Immunology*, 1–2. Turvey SE & Broide DH. 2010. *Innate immunity*. *J Allergy Clin Immunol*. (Suppl 2): S24–32.
- Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL. 2008. "The known unknowns of antigen processing and presentation". *Nat Rev Immunol*. 8 (8):607–18. doi:10.1038/nri2368. PMC 2735460. PMID 18641646
- Walsh, ER, & Bolland, S. 2014. Sel B: Pengembangan, Diferensiasi, dan Regulasi oleh Fcγ Receptor IIB dalam Respon Kekebalan Humoral. Dalam Antibodi Fc: Menghubungkan Imunitas Adaptif dan bawaan (hlm. 115–129).

Weinstein JS, Hernandez SG, Craft J. 2012. *T cells that promote B-Cell maturation in systemic autoimmunity". Immunological Reviews. 247* (1):160–71. [doi:10.1111/j.1600-065x.2012.01122.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2012.01122.x). (NIH Public Access).

BAB 4

RESPON IMUN HUMORAL

Oleh Haerani Harun

4.1 Pendahuluan

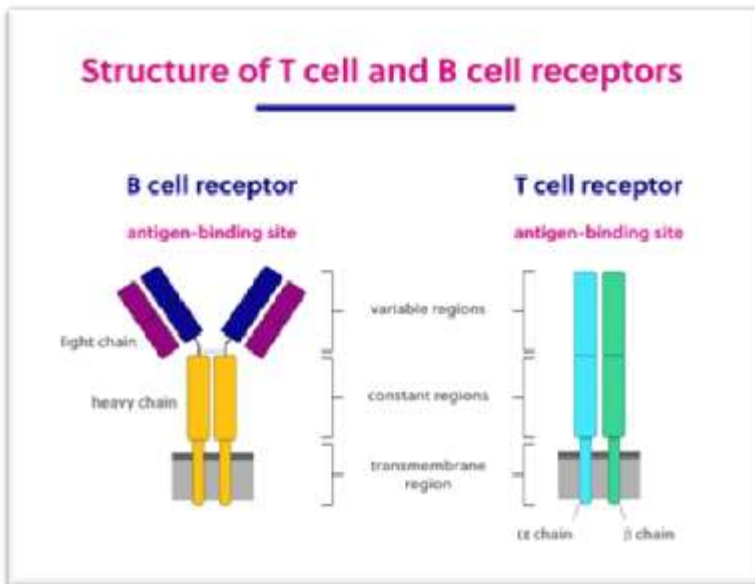
Sel darah putih dan berbagai komponen imunitas dalam tubuh manusia mempunyai satu fungsi spesifik sebagai sistem pertahanan tubuh atau sistem imun terhadap berbagai agen infeksi seperti virus, bakteri, parasit dan jamur. Selain itu sistem imun sel darah putih juga berperan dalam inflamasi yang berhubungan dengan kanker, transplantasi, alergi dan sebagainya. Sistem imun mempunyai sistem yang kompleks dan terdiri dari beberapa klasifikasi berdasarkan fungsinya.

Sistem imun adaptif terdiri dari sistem imun seluler dan humoral yang diperankan oleh sel limfosit. Sistem imun adaptif secara spesifik berespon terhadap antigen dari agen infeksi untuk menghancurkan agen infeksi tersebut. Kebanyakan bakteri berkembang biak dalam tubuh manusia ekstraseluler, dan kebanyakan bakteri bergerak dari sel ke sel lainnya melalui cairan ekstraseluler. Respon imun humoral berperan melindungi area ekstraseluler (Charles A Janeway *et al.*, 2001),

Sistem imun humoral yang diperankan oleh sel limfosit B menghasilkan antibodi yaitu imunoglobulin yang menghancurkan mikroorganisme yang terdapat pada area ekstraseluler dan mencegah meluasnya infeksi. Antibodi dihasilkan oleh sel plasma yang merupakan sel limfosit B yang berdiferensiasi dan dipicu oleh sistem imun seluler yang diperankan oleh sel limfosit T (Charles A Janeway *et al.*, 2001)

4.2 Komponen Sel Imun Pada Imunitas Humoral

Perkembangan sel limfosit melibatkan proses yang kompleks. Prosesnya diatur oleh gen yang bekerja pada tingkat spesifik diferensiasi sel limfosit B ataupun T, mengkode faktor transkrip, faktor pertumbuhan, kemokin, rekombinan DNA dan deoksitransferase terminal yang spesifik lini. Proses ini mengatur dan menyebabkan berbagai bentuk gen reseptor dari sel limfosit B dan T (Aster, S and Rosmarin, 2021)



Gambar 4.1. Struktur reseptor Sel B dan Sel T.
(Sumber : Jenna, 2019)

Sel limfosit B diproduksi di sumsum tulang. Antibodi yang pertama kali diekspresikan adalah reseptor sel B permukaan sel (BCRs). Tiap sel limfosit B menghasilkan BCR unik melalui pengaturan random dari segmen gen variabel (V), segmen gen diversitas (D) dan segmen gen *joining* (J). Secara teori repertoar BCR mampu mengenali hampir semua target molekular atau

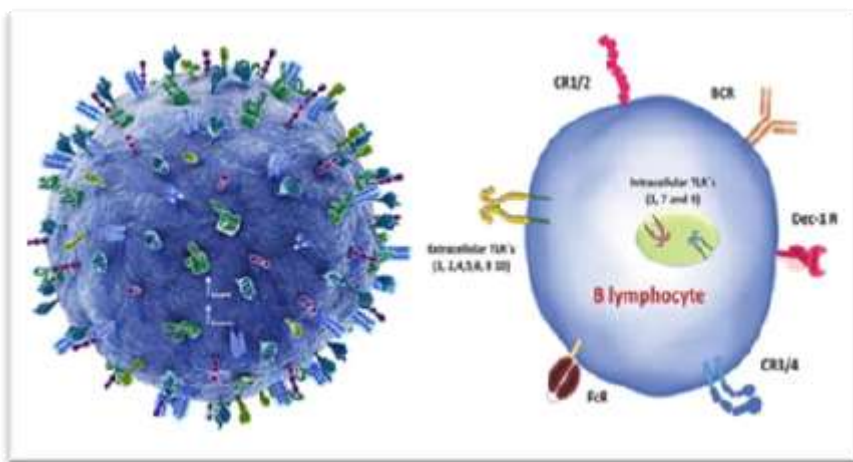
antigen. Fitur biologis sel B bersifat unik, memungkinkan imunoglobulin dapat berubah bentuk bermacam-macam oleh mutasi random pada struktur khusus yang disebut sentral germinal. Modifikasi genetik ini meningkatkan kekuatan dan spesifisitas ikatan antigen-antibodi atau disebut juga maturasi afinitas. (Romberg, Orange and Feldweg, 2022)

4.2.1 Sel Limfosit B

Sel limfosit B dan T adalah sel leukosit utama yang berperan dalam imunitas adaptif. Sel limfosit B disebut demikian karena pada burung ditemukan mengalami maturasi pada organ yang disebut Bursa Fabricus. Pada mamalia tidak ditemukan organ yang ekuivalen dengan bursa fabricus dan maturasi sel limfosit B terjadi di sumsum tulang (*bone marrow*), oleh karena itu sel B merujuk kepada limfosit B yang dihasilkan dan mengalami maturasi di sumsum tulang. Sel B merupakan prekursor dari sel plasma yang menghasilkan antibodi. Sel B mempunyai dua fungsi penting. Pertama sel B berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi. Kedua Sel B dapat berperan sebagai APC (*antigen presenting cells*) yang memperkenalkan antigen kepada sel T helper. Pembagian utama dari sel B yaitu sel B folikular, sel B zona margin dan sel B-1. Sel B folikular mempunyai diversitas tinggi dan secara klonal mendistribusikan serangkaian antibodi yang berperan sebagai reseptor antigen permukaan sel dan sebagai molekul efektor dari imunitas humoral. Sebaliknya sel B zona margin dan sel B-1 menghasilkan antibodi dalam ragam yang terbatas (Playfair and Chain, 2013; Aryal, 2019).

Sel B mengekspresikan imunoglobulin pada permukaannya yang disebut BCR. Selama fase perkembangan sel B mengekspresikan rantai μ intraselular kemudian IgM μ permukaan dengan satu rantai ringan (κ atau λ). Sel B juga dapat mengganti produksi antibodinya dari IgM menjadi salah satu dari kelas imunoglobulin lain pada fase matur. Sehingga sel B matur dapat mengekspresikan IgM, IgD dan akhirnya IgG, IgA dan IgE, suatu

proses yang disebut dengan pergantian isotipe (*isotype switching*). Kemampuan pergantian isotipe dimediasi interaksi beberapa protein penting. Contohnya CD40 (*cluster of differentiation 40*) pada permukaan sel B berinteraksi dengan ligannya (CD40L) pada sel T yang teraktivasi, dengan pengaruh dari IL4 (*interleukin 4*). Defisiensi CD40 atau CD40L dapat menyebabkan imunodefisiensi yang ditandai dengan ketidakmampuan untuk mengganti produksi IgM menjadi IgG yang menyebabkan rendahnya kadar IgG dan IgA dalam serum namun kadar IgM cenderung normal atau tinggi. Hal ini berpengaruh pada kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dalam tubuh (Chapel *et al.*, 2014).



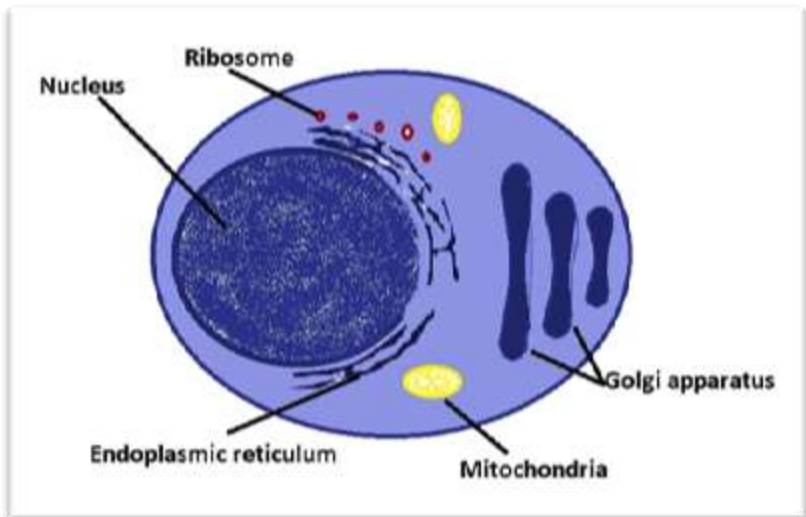
Gambar 4.2. Struktur Sel Limfosit B.
(Sumber : Aryal, 2019)

Sel limfosit B mengalami maturasi dalam dua fase. Pertama fase *antigen-independent* yang terdiri dari sel stem dan sel pre-B. Kedua, fase *antigen-dependent*, yang terdiri dari sel B teraktivasi dan sel plasma. Sel B mempunyai IgM permukaan yang bekerja sebagai reseptor antigen. Beberapa sel B juga membawa IgD

permukaan sel sebagai reseptor antigen. Banyak molekul lain yang diekspresikan pada permukaan sel B dan masing-masing mempunyai fungsi berbeda. Beberapa diantaranya adalah B220, molekul MHC kelas II, CR1 dan CR2, CD40 dan lain-lain (Aryal, 2019)

4.2.2 Sel Plasma

Sel plasma adalah bentuk sel limfosit yang berada pada fase sekresi antibodi yang tinggi. Sel plasma jarang ditemukan dalam darah kecuali pada keadaan tertentu. Sel plasma ditemukan di limpa, nodus limfatikus, dan tempat lain yang menghasilkan antibodi. Sel plasma adalah sel non-motil, sitoplasmanya terisi oleh retikulum endoplasmik yang besar yang berfungsi untuk memproduksi dan mengsekresi antibodi. Umumnya sel plasma berumur pendek, yaitu sekitar 1- 2 minggu, namun ada juga yang dapat bertahan lebih lama (Playfair and Chain, 2013)

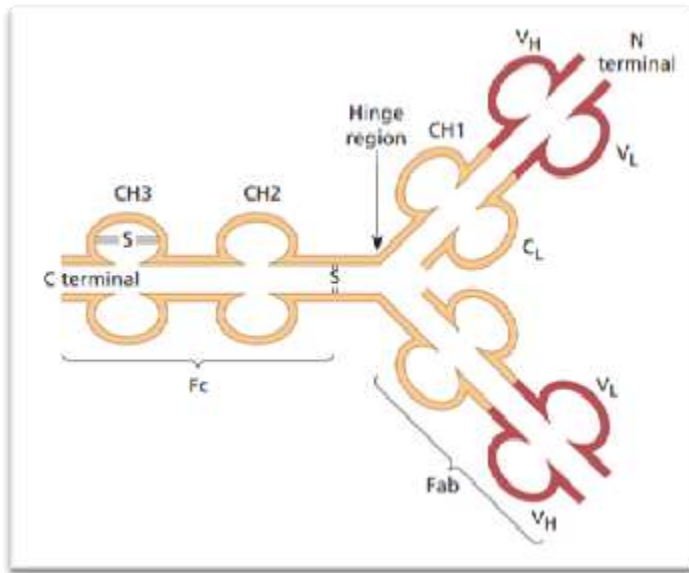


Gambar 4.3. Struktur Sel Plasma.
(Sumber : Anderson, 2021)

Sel plasma merupakan bagian dari sel limfosit meskipun terdapat perbedaan yang dapat dilihat untuk membedakan sel plasma dari sel limfosit. Umumnya sel plasma berukuran besar (antara 14 – 20 μm) dan mempunyai lebih banyak sitoplasma yang berwarna biru dengan perwarnaan histokimia. Sel plasma juga mempunyai inti sel eksentrik, inti sel yang mempunyai kromatin tebal tidak berada di tengah namun berada pada salah satu sisi sel dalam sitoplasma. Sel plasma dapat berinti satu maupun berinti banyak, namun sel berinti satu adalah sel plasma yang umumnya ditemukan. Sel plasma selain mempunyai retikulum endoplasma yang besar, juga mempunyai organela lain seperti mitokondria, ribosom dan lisosom. Satu sel plasma dapat melepaskan ribuan antibodi yang masuk ke dalam sirkulasi (Bohannon *et al.*, 2016; Pioli, 2019; Anderson, 2021).

4.2.3 Imunoglobulin

Imunoglobulin atau antibodi adalah efektor dari sel B dan dihasilkan dari sel plasma sebagai molekul terlarut dalam jumlah yang banyak. Terdapat lima isotipe utama antibodi yang masing-masing mempunyai fungsi sendiri.



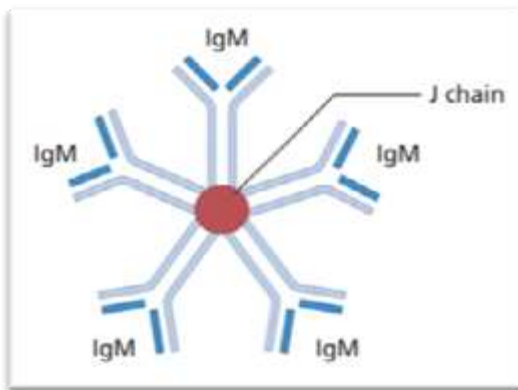
Gambar 4.4. Struktur Skematik Immunoglobulin. Struktur imunoglobulin dipertahankan oleh ikatan sulfida. CH1-3, domain konstan dari rantai berat (*heavy chain*); CL, domain konstan dari rantai ringan (*light chain*); VH, domain variabel dari rantai berat; VL, domain variabel dari rantai ringan, =S=, ikatan sulfida.
(Sumber : Chapel *et al.*, 2014)

Struktur dasar dari imunoglobulin terdiri dari empat rantai yaitu dua rantai identik dan rantai berat (H) dan dua rantai identik rantai ringan (L). Tiap rantai mempunyai domain terdiri dari 110 asam amino yang diikat oleh ikatan sulfida. Domain-domain pada imunoglobulin mempunyai struktur dasar yang sama dan banyak area yang mempunyai struktur asam amino yang mirip. Rantai berat menentukan jenis imunoglobulin, terlihat pada bentuk pentamer IgM dan monomer IgG. Domain terminal amino (N) dari rantai berat dan ringan termasuk tempat pengikatan antigen (*antigen-binding*). Sekuensi asam amino pada terminal-N sangat

bervariasi di antara molekul antibodi dan dikenal sebagai regio variabel (V). Domain CL pada rantai ringan terdiri dari 2 tipe yaitu dua kappa (κ) atau dua lambda (λ). Pada manusia antibodi yang mengandung rantai ringan κ adalah sekitar 60% dan 40% rantai ringan λ . Rantai berat selain menentukan jenis imunoglobulin juga berperan dalam fungsi fisiologis antibodi. Setelah area *antigen-binding* bereaksi dengan antigen, molekul imunoglobulin mengalami perubahan pada rantai berat dengan tujuan sebagai fungsi reaksi efektor tergantung dari isotype molekul imunoglobulin.

1. Imunoglobulin M

Molekul IgM berukuran besar dengan fungsi fisiologis utama netralisasi organisme intravaskuler (terutama virus). Molekul IgM mempunyai lima titik pengikatan komplemen, menghasilkan aktivasi komplemen yang baik, sehingga penghancuran kompleks antigen-antibodi oleh komplemen. Antibodi IgM adalah tipe antibodi yang paling awal diketahui. Karena ukuran molekulnya yang besar, IgM sulit menembus jaringan dan lebih banyak bekerja di intravaskuler.



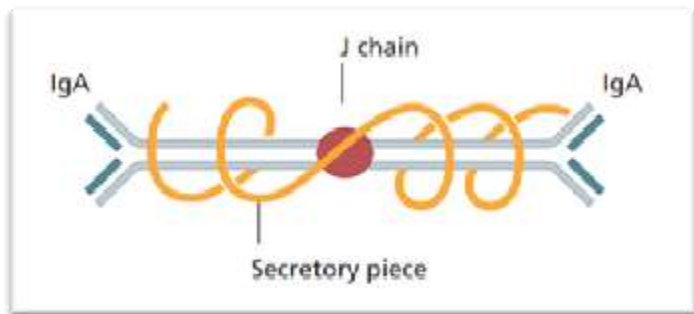
Gambar 4.5. Struktur Skematik Tetramer IgM.
(Sumber : Chapel *et al.*, 2014)

2. Immunoglobulin G

Molekul IgG lebih kecil dari IgM dan dapat menembus jaringan lebih mudah. Molekul IgG juga dapat menembus plasenta dengan proses aktif yang melibatkan reseptor plasenta spesifik dari bagian Fc pada molekul IgG. Terdapat empat subkelas dari IgG. Salah satu subkelas IgG yaitu IgG₃ mengaktifkan sistem komplemen dengan cara paling efektif dan berperan dalam membersihkan kebanyakan antigen protein termasuk membersihkan mikroorganisme oleh sel fagosit. IgG₂ dan IgG₄ umumnya bereaksi dengan antigen karbohidrat (pada orang dewasa).

3. Immunoglobulin A

Antibodi IgA adalah antibodi utama pada mukosa. Adanya "*secretory piece*" mencegah IgA dicerna oleh sekresi usus dan bronkus. Molekul IgA pada sekresi mukosa terdiri dari dua unit dasar yang dihubungkan oleh rantai J. Molekul IgA₂ merupakan IgA yang umumnya terdapat dalam sekret dan berfungsi menetralkan virus yang masuk melalui jalur mukosa. Molekul IgA₁, merupakan IgA monomer dalam serum dapat menetralkan antigen yang masuk ke sirkulasi, namun IgA₁ sensitif terhadap protease bakteri karena itu tidak begitu efektif pada pertahanan mukosa.



Gambar 4.6. Struktur Skematik dimer IgA.
(Sumber : Chapel *et al.*, 2014)

4. Immunoglobulin D

Antibodi IgD disintesis oleh sel B yang sensitif antigen, molekulnya tidak disekresikan, bertindak sebagai reseptor permukaan sel, Jumlah IgD dalam serum tidak banyak. Proses ini penting untuk aktivasi sel B responsif antigen.

5. Immunoglobulin E

Antibodi IgE dihasilkan oleh sel plasma namun terikat oleh reseptor IgE spesifik pada sel mast dan basofil. Molekul IgE menyediakan cara menetralkan parasit usus yang sensitif antigen dengan meningkatkan permeabilitas vaskular dan menginduksi faktor kemotaktik melalui degranulasi sel mast.

4.3 Cara Kerja Imunitas Humoral

4.3.1 Aktivasi Sel B

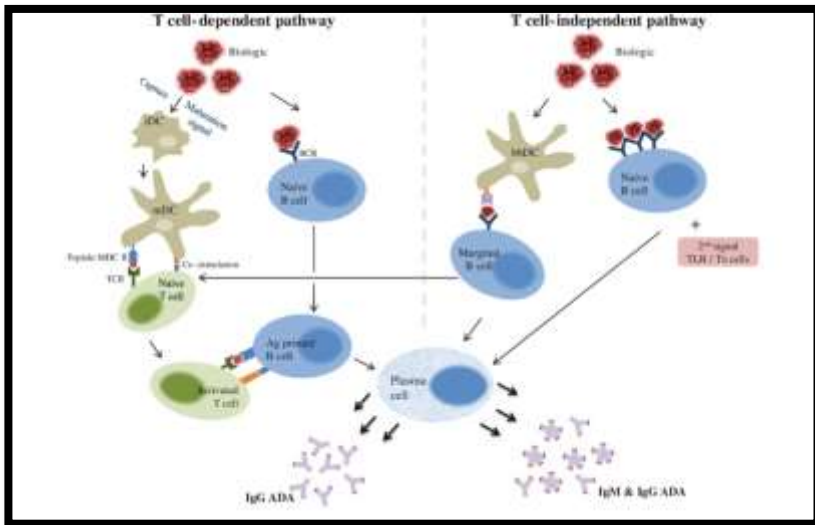
Kebanyakan antigen melalui proses stimuli dari CD4⁺ sel limfosit T untuk mengaktifkan proliferasi dan diferensiasi sel B. Proses aktivasi ini disebut dengan "*Thymus-dependent antigens*". Terdapat sejumlah kecil antigen yang dapat mengaktifkan sel B tanpa melalui stimulasi sel T dan disebut "*Thymus-Independent Antigens*", namun kebanyakan antigen bersifat *Thymus-dependent* (Razani, 2017).

Pada aktivasi sel B melalui stimulus sel T, memerlukan pengenalan epitop oleh reseptor antigen sel T dan produksi IL-4 (interleukin-4) dan IL-5 oleh sel T helper. Sebagai tambahan juga membutuhkan kostimulasi interaksi CD28 pada sel T dengan B7 pada sel B. Interaksi CD28-B7 juga penting untuk produksi IL-2, juga penting untuk interaksi CD40L pada sel T dan CD40 pada sel B. Interaksi CD40L-CD40 penting untuk pergantian kelas antibodi dari IgM menjadi IgG atau menjadi kelas antibodi lain (Aryal, 2019).

Pada jalur aktivasi sel B dengan stimuli dari sel T melibatkan sel APC (*antigen presenting cells*) atau sel yang mempresentasikan antigen seperti contohnya sel dendritik imatur dan sel B imatur. Sel dendritik memproses antigen tersebut

menjadi peptida, sel dendritik kemudian menjadi matur dan bermigrasi ke limfonodus area sel T berada. Kemudian sel dendritik mempresentasikan peptida antigen tersebut pada sel T naif yang mengekspresikan reseptor sel T spesifik antigen (TCR). Hal ini menyebabkan aktivasi dan proliferasi sel T. Sel B juga mengikat antigen tersebut melalui reseptor sel B (BCR), kemudian memproses dan mempresentasikan antigen peptida pada sel T yang teraktivasi yang telah bermigrasi ke area sel B. Sel T teraktivasi menstimulasi sel B sehingga menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi spesifik antigen. Aktivasi sel B tanpa stimuli dari sel T terjadi dengan stimuli langsung terhadap sel B oleh mikroorganisme. Sel B pada area marginal dapat distimulasi oleh sel dendritik perifer yang mengandung antigen mikroorganisme yang masuk lewat darah. Proses ini menyebabkan pembentukan sel plasma yang umumnya mensekresi antibodi IgM (Sethu *et al.*, 2012).

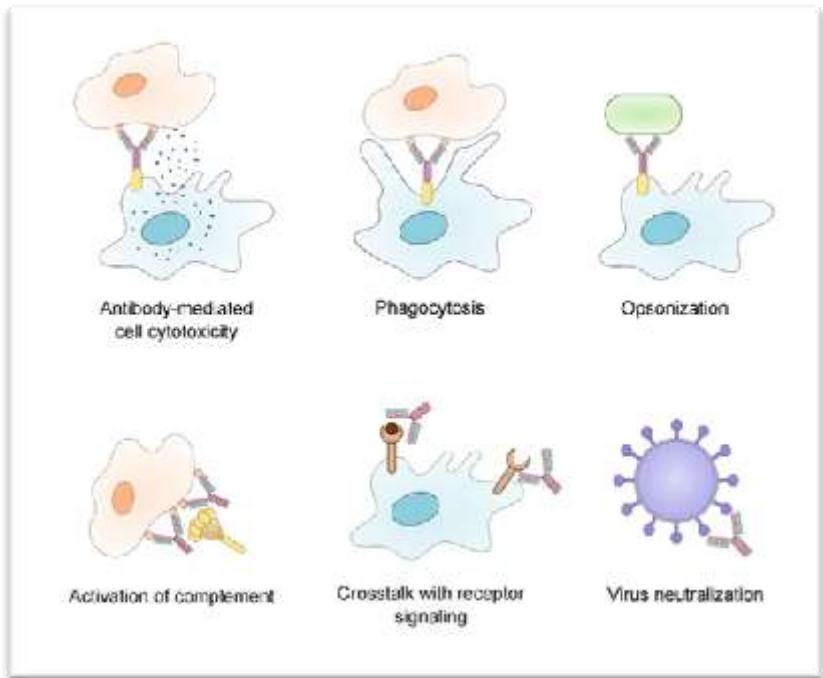
Hasil produksi dan seleksi sel B mengekspresikan antibodi yang spesifik antigen dan tidak bereaksi dengan *self-antigen*. Sel B matur yang dihasilkan dari proses seleksi tersebut beredar dalam sirkulasi dan limfonodus dalam jumlah besar dan menunggu untuk bertemu dan berikatan dengan antigen spesifiknya (Razani, 2017).



Gambar 4.7. Aktivasi Sel Limfosit B.
(Sumber : Sethu *et al.*, 2012)

4.3.2 Cara Kerja Antibodi

Antigen yang dapat merangsang respon imun adalah molekul yang dianggap oleh sistem imun sebagai benda asing dan dapat membangkitkan respon imun. Antigen tersebut dapat berupa bagian yang dihasilkan dari bakteri atau virus. Antibodi dapat bekerja dengan berbagai cara, umumnya antibodi meetralisir atau memblokir patogen atau bekerja sebagai pemancar sinyal untuk sel imun lain (Joëlle, 2016)



Gambar 4.8. Aktivasi Sel Limfosit B.
(Sumber : Joëlle, 2016)

Netralisasi adalah efek langsung antibodi. Antibodi IgM dan IgA mempunyai kemampuan yang baik dalam hal tersebut. Beberapa jenis antigen seperti toksin difteri, toksin tetanus dan banyak virus dapat dinetralisir oleh antibodi. Setelah dinetralisir, substansi tersebut tidak dapat lagi untuk berikatan dengan reseptor; kompleks antigen antibodi yang terbentuk biasanya dikeluarkan dari sistem dan dihancurkan oleh makrofag. Meskipun fungsi fisiologis IgE belum diketahui dengan pasti, IgE kemungkinan mempunyai fungsi dalam menghancurkan parasit di traktus intestinal. Antibody IgE normalnya terikat pada sel mast.

Ikatan IgE pada sel mast memicu pelepasan mediator yang menyebabkan kerusakan jaringan (Chapel *et al.*, 2014)

1. Toksisitas sel

Antibodi berikatan dengan antigen pada mikroorganisme atau sel yang terinfeksi. Antibodi bertindak sebagai bendera bagi sel imun yang dapat menghasilkan zat kimiawi yang dapat membunuh sel target tersebut.

2. Fagositosis

Proses ini hampir sama dengan toksisitas sel, namun antibodi yang mengikat sel terinfeksi atau mikroorganisme kemudian menarik sel fagosit. sel terinfeksi atau mikroorganisme kemudian difagosit, dicerna dan didegradasi.

3. Oponisasi

Oponisasi adalah proses di mana antigen dibungkus dengan substansi (dapat berupa antibodi atau komplemen). Antibodi meliputi permukaan bakteri sehingga lebih mudah bagi sel fagosit untuk menyerang sel asing atau sel terinfeksi tersebut.

4. Aktivasi komplemen

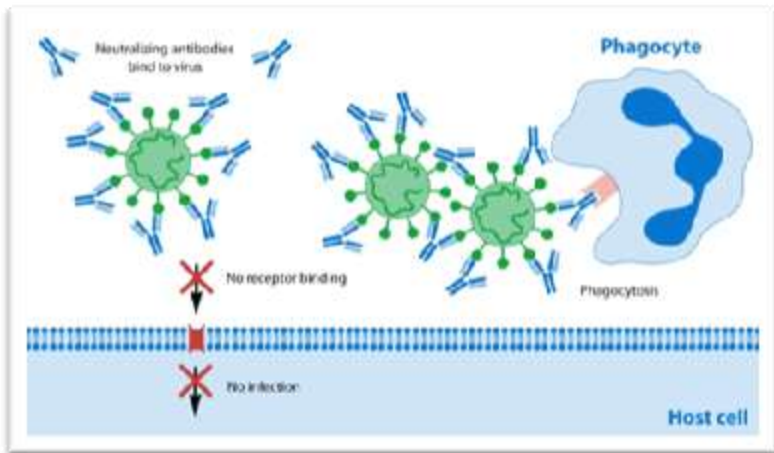
Antibodi yang berikatan dengan sel asing atau sel terinfeksi dapat mengaktifkan sistem komplemen. Protein komplemen dapat membunuh sel tersebut dengan cepat atau menarik sel fagosit

5. Komunikasi silang dengan sinyal reseptor

Pada kasus ini antibodi dapat menghalangi antigen untuk berikatan dengan sel host. Antibodi juga dapat berikatan dengan reseptor dari sel abnormal atau patogen untuk menghalangi komunikasi dan mencegah penyebaran infeksi.

6. Netralisasi virus

Virus mempunyai protein pada permukaannya yang dibutuhkan untuk masuk ke sel host untuk bereplikasi dan menyebar. Antibodi dapat mengikat virus dan membuatnya tidak berbahaya lagi (Joëlle, 2016)



Gambar 4.9. Antibodi berikatan dengan protein spike dari virus SARS CoV-2 dan mencegahnya masuk ke sel host. Kompleks virus-antibodi dapat dikenali oleh sel imun dan dihancurkan oleh sel fagosit.

(Sumber : Fiedler, 2020)

4.3.3 Sel B Memori

Setelah proses respon imun humoral yang sukses, beberapa bagian sel B dengan afinitas matur dan dapat berganti isotipe berdiferensiasi menjadi sel B mamori yang diam. Meskipun sel B memori tidak mensekresi antibodi, sel B tersebut tampaknya bersirkulasi dalam tubuh, untuk mengantisipasi adanya antigen spesifik mereka. Apabila sel B memori tersebut bertemu lagi dengan antigen spesifiknya maka sel B memori akan berproliferasi, cenderung tanpa bantuan sel T helper2 dan mulai mensekresi antibodi spesifik (Razani, 2017).

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, H. 2021. *What do Plasma Cells do? - Structure and Function*. Available at: <https://www.microscopemaster.com/what-do-plasma-cells-do.html> (Accessed: 20 April 2023).
- Aryal, S. 2019. *Introduction to B Cells also called B-Lymphocytes*. Available at: <https://microbenotes.com/b-cells-b-lymphocytes/> (Accessed: 20 April 2023).
- Aster, J. C., S, F. A. and Rosmarin, A. G. 2021. *Normal B and T lymphocyte development - UpToDate*. Available at: https://www.uptodate.com/contents/normal-b-and-t-lymphocyte-development?topicRef=3975&source=see_link#H1229513 (Accessed: 7 April 2023).
- Bohannon, C. *et al.* 2016. 'Long-lived antigen-induced IgM plasma cells demonstrate somatic mutations and contribute to long-term protection', *Nature Communications* 2016 7:1, 7(1), pp. 1–13. doi: 10.1038/ncomms11826.
- Chapel, H. *et al.* 2014. *Essentials of Clinical Immunology*. 6th edn, Wiley Blackwell. 6th edn. London: John Wiley & Sons, Ltd. doi: 10.1212/wnl.43.8.1634-b.
- Charles A Janeway, J. *et al.* 2001. 'The Humoral Immune Response'. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10752/> (Accessed: 7 April 2023).
- Fiedler, S. 2020. *What are neutralizing antibodies – the immune system's superheroes - Fluidic Analytics*. Available at: <https://www.fluidic.com/resources/what-are-neutralizing-antibodies/> (Accessed: 23 April 2023).
- Jenna, G. 2019. *B cell and T cell structure and function | Immunology*. Available at: <https://irepertoire.com/t-cell-and-b-cell-overview/> (Accessed: 7 April 2023).

- Joëlle, J. 2016. *How do the antibodies destroy the substance produced by an antigen?* / *Socratic*. Available at: <https://socratic.org/questions/how-do-the-antibodies-destroy-the-substance-produced-by-an-antigen> (Accessed: 23 April 2023).
- Pioli, P. D. 2019. 'Plasma Cells, the Next Generation: Beyond Antibody Secretion', *Frontiers in Immunology*, 10, p. 2768. doi: 10.3389/FIMMU.2019.02768/BIBTEX.
- Playfair, J. H. . and Chain, B. . (eds). 2013. *Immunology at Glance*. 10th edn. Hongkong: John Wiley & Sons, Ltd.
- Razani, B. 2017. *Humoral Immunity / Pathway Medicine*. Available at: <http://www.pathwaymedicine.org/humoral-immunity> (Accessed: 22 April 2023).
- Romberg, N., Orange, J. S. and Feldweg, A. M. 2022. *The adaptive humoral immune response - UpToDate*. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/the-adaptive-humoral-immune-response#H1812897994> (Accessed: 7 April 2023).
- Sethu, S. *et al.* 2012. 'Immunogenicity to biologics: Mechanisms, prediction and reduction', *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 60(5), pp. 331–344. doi: 10.1007/s00005-012-0189-7.

BAB 5

RESPONS IMUN

Oleh Angga Aditya Permana

5.1 Gambaran Umum

Manusia dan mamalia lainnya hidup di dunia yang dihuni oleh mikroba patogen dan nonpatogen serta mengandung sejumlah besar toksin atau alergen yang mengancam homeostatis normal. Mikroba patogen memiliki keragaman mekanisme untuk mereplikasi, menyebar, dan mengancam fungsi inang normal. Pada saat yang sama bahwa sistem imun mampu menghilangkan mikroba patologis dan beracun atau alergen dengan menghasilkan respons imun yang tepat. Sistem imun menggunakan mekanisme perlindungan kompleks untuk mengontrol dan menghilangkan organisme patogen dan toksin. Mekanisme ini bergantung pada pendeteksian fitur struktural dari patogen atau toksin yang menandainya sebagai sesuatu yang berbeda dari sel inang. Mekanisme diskriminasi inang-patogen atau inang-toksin sangat penting untuk menghilangkan ancaman tanpa merusak jaringannya sendiri (Chaplin, 2010).

Sistem imun telah berevolusi untuk melindungi inang dari mikroba patogen yang terus berevolusi. Sistem imun juga membantu inang menghilangkan toksin atau zat alergenik yang masuk melalui permukaan mukosa. Pusat kemampuan sistem imun untuk memobilisasi respons terhadap patogen, toksin, atau alergen yang menyerang adalah kemampuannya untuk membedakan 'diri dari bukan diri' atau *self from nonself*". Inang menggunakan mekanisme bawaan dan adaptif untuk mendeteksi serta menghilangkan mikroba patogen yang disebut dengan mekanisme *self-nonself discrimination* (Bacon, 1980).

Mekanisme yang memungkinkan dibagi menjadi 2 kategori umum: (1) respons terprogram yang dikodekan oleh gen inang untuk mengenali pola molekuler yang dimiliki oleh banyak mikroba dan toksin yang tidak ada pada inang dan (2) respons yang dikodekan oleh elemen gen yang diatur ulang secara somatis untuk merakit molekul pengikat antigen dengan spesifisitas tertentu. Rangkaian respons pertama merupakan respons imun bawaan. Hal ini dikarenakan pengenalan molekul digunakan sistem imun bawaan diekspresikan secara luas pada sejumlah besar sel. Sistem ini siap untuk bertindak cepat setelah patogen atau toksin menyerang, kemudian disebut dengan respons awal inang. Respons kedua merupakan respons imun adaptif, karena sistem imun adaptif terdiri dari sejumlah sel kecil dengan spesifisitas untuk setiap patogen, toksin, atau alergen. Sel yang merespons harus berkembang biak setelah menghadapi antigen untuk mencapai jumlah yang cukup untuk menghasilkan respons yang efektif terhadap mikroba atau toksin. Dengan demikian, respons adaptif umumnya diekspresikan setelah respons bawaan. Fitur utama dari respons adaptif adalah sel-sel berumur panjang yang bertahan dalam keadaan tidak aktif tetapi dapat diekspresikan kembali setelah bertemu dengan antigen spesifik mereka. Hal ini menunjukkan bahwa respons adaptif mampu bermanifestasi dengan memori imunitas sehingga memungkinkan untuk berkontribusi sebagai respons inang yang lebih efektif terhadap patogen atau toksin spesifik untuk kedua kalinya, bahkan beberapa dekade setelahnya (Chaplin, 2010).

5.2 Sejarah

Imunologi adalah ilmu yang mempelajari tentang sistem imun. Sistem imun adalah sistem sel, jaringan serta produk yang dapat mengenali, menyerang dan merusak sesuatu yang dapat membahayakan kesehatan individu. Fungsi dari sistem imun adalah meningkatkan imunitas. Pada tahun 1796, Edward Jenner

melakukan percobaan yang melahirkan imunologi sebagai ilmu yang independen. Penelitian yang dilakukan Jenner merupakan penelitian pertama yang mendemonstrasikan respons imun terkontrol, namun pada saat itu, masih sedikit yang mengerti tentang mekanisme seluler dan molekuler terkait imunitas. Kekurangan dari penelitian Jenner adalah misteri tentang penyebab penyakit infeksi seperti cacar. Robert Koch kemudian mengeluarkan "*germ theory of disease*" yang menyatakan bahwa mikroba tidak terlihat secara kasat mata bertanggung jawab untuk penyakit spesifik tertentu. Organisme penyebab penyakit tersebut disebut dengan patogen yang diidentifikasi pada akhir tahun 1800. Pada waktu yang sama, Louis Pasteur mengaplikasikan teknik imunisasi Jenner pada kasus cacar dan terbukti dapat mencegah berbagai macam penyakit hewan. Proses ini dikenal dengan istilah vaksinasi. Penelitian Pasteur serta peneliti-peneliti lain berperan dalam evolusi imunologi sebagai ilmu yang berbeda dengan mikrobiologi, patologi, biokimia dan patologi, namun tetap memiliki keterkaitan (Bacon, 1980).

5.3 Sifat-sifat Respons Imun

Sistem imun menggunakan banyak mekanisme efektor potensial yang memiliki kemampuan untuk menghancurkan berbagai sel mikroba dan membersihkan berbagai toksin dan alergen. Oleh karena itu, kemampuan respons imun untuk menghindari mekanisme destruktif terhadap jaringannya sendiri menjadi sangat penting. Kemampuan respons imun untuk menghindari kerusakan jaringan diri disebut sebagai toleransi diri, karena kegagalan toleransi diri mendasari penyakit autoimun. Mekanisme untuk menghindari reaksi terhadap *self*-antigen diekspresikan pada banyak bagian baik pada respons imun bawaan maupun adaptif (Chaplin, 2010).

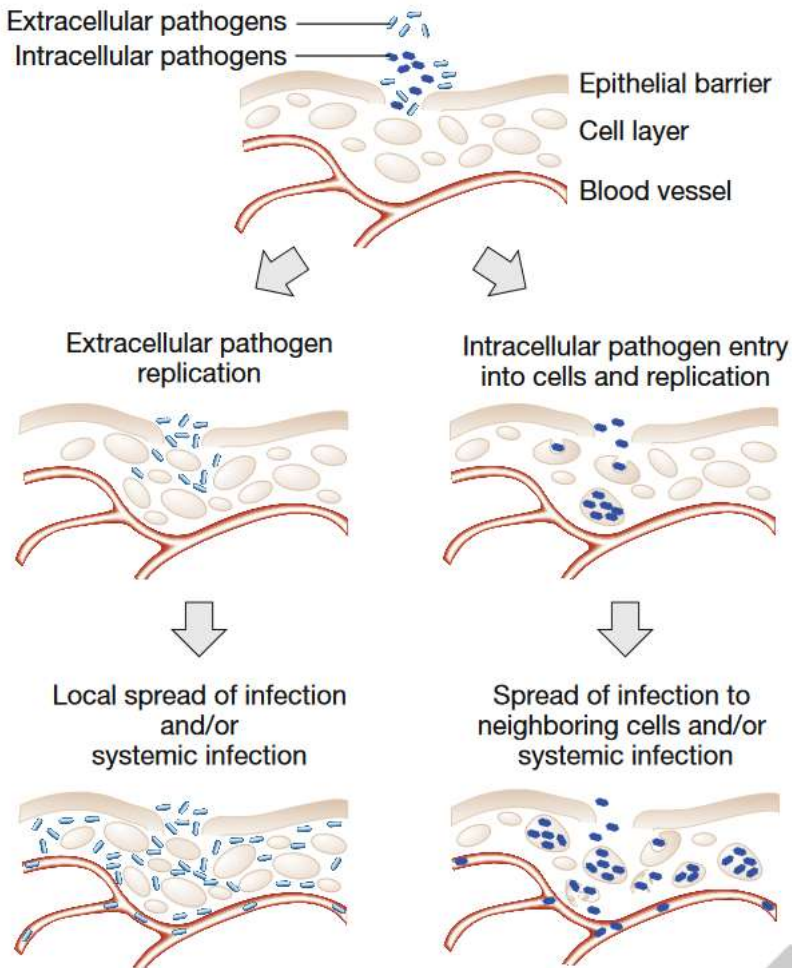
Tubuh orang sehat yang normal selalu berusaha untuk mempertahankan homeostasis, yaitu keadaan keseimbangan alami

semua organ, sistem saraf dan peredaran darah. Ketika homeostasis terganggu oleh trauma, patogen, atau deregulasi sel-sel tubuh (seperti yang terjadi pada kanker), sistem imun merespons dalam upaya untuk mengembalikan keseimbangan. Pada tingkat yang paling sederhana, respons ini melibatkan identifikasi dan pembersihan sel-sel yang rusak dan mati dari dalam tubuh. Respons yang lebih kompleks telah berevolusi untuk menangkal serangan oleh agens infeksius, termasuk bakteri, virus, parasit dan fungi. Penyakit menular tetap menjadi salah satu pembunuh terbesar di planet ini dan menghadirkan tantangan berkelanjutan terhadap sistem imun (Bacon, 1980).

Manusia dikelilingi oleh organisme lain baik yang berada di udara, tanah, air, kulit, mukosa, lapisan pelindung sel epitel yang melapisi gastrointestinal, urogenital maupun saluran pernapasan. Sementara sebagian besar organisme ini tidak berbahaya bahkan ada yang bermanfaat, ada pula yang bersifat patogen. Seperti semua spesies, patogen hidup untuk bereproduksi. Namun, untuk bereproduksi, banyak hal yang harus dilakukan untuk menembus tubuh inang atau salah satu sel penyusun tubuh inang. Infeksi didefinisikan sebagai penempelan dan masuknya patogen ke dalam inang. Begitu berada di dalam tubuh atau sel, patogen bereplikasi dan menghasilkan keturunan yang menyebar ke dalam tubuh secara lokal atau sistemik. Cara replikasi ini menentukan apakah patogen tersebut dianggap ekstraseluler atau intraseluler. Patogen ekstraseluler, seperti bakteri dan parasit tertentu, tidak perlu memasuki sel untuk bereproduksi. Setelah mengakses tubuh, organisme ini bereplikasi terlebih dahulu dalam cairan interstisial yang membasahi jaringan dan kemudian dapat menyebar melalui darah (Gambar 5.1). Patogen intraseluler, seperti virus dan bakteri lain dan parasit, masuk ke dalam sel inang, mengganggu metabolisme dan menyebabkan keluarnya partikel virus baru, bakteri, atau parasit. Patogen ini kemudian juga dapat melakukan perjalanan secara sistemik melalui darah. Patogen intraseluler dan

ekstraseluler jika memasuki sistem tubuh normal atau mengganggu fungsi seluler, tubuh akan menjadi “sakit”. Penyakit ini dimanifestasikan sebagai serangkaian gejala klinis khas yang kita sebut “penyakit” (Chaplin, 2010).

Patogen terus mengalami perkembangan terutama terkait mekanisme untuk menghindari atau menghambat pertahanan sistem imun. Sistem imun harus terus-menerus beradaptasi untuk mempertahankan efektivitasnya. Pada pergantian abad ke-20, ada dua aliran pemikiran tentang mekanisme yang mendasari respons imun. Satu kelompok ilmuwan percaya bahwa imunitas tergantung pada tindakan sel yang menghancurkan atau menghilangkan sesuatu yang tidak diinginkan dari tubuh. Proses ini disebut sebagai *cell-mediated immunity*. Namun, sekelompok peneliti lain yakin bahwa molekul yang larut dalam serum darah bisa langsung menghilangkan benda asing tanpa perlu keterlibatan seluler. Proses tersebut disebut sebagai imunitas humoral (Bacon, 1980).



Gambar 5.1. Infeksi Patogen Ekstraseluler dan Intraseluler
(Sumber: Chaplin, 2010)

5.4 Jenis-jenis Respons Imun

Sistem imun mamalia memiliki dua jenis respons: respons bawaan dan respons adaptif. Kedua jenis respons ini saling berhubungan. Respons imun bawaan terlibat dalam semua tingkat

respons imun, sedangkan respons adaptif terlibat hanya ketika mekanisme bawaan memberi sinyal bahwa terdapat infeksi yang relatif serius. Tujuan dari mekanisme ini adalah untuk membersihkan tubuh dari entitas yang tidak diinginkan dan membangun kembali homeostasis dengan cara seefisien mungkin. Respons imun bawaan dipicu oleh gangguan homeostasis yang disebabkan oleh agens non infeksius atau infeksius. Respons imun bawaan membantu memperbaiki jaringan yang terluka akibat trauma (seperti yang disebabkan oleh luka, pukulan, atau pembedahan) dan membuang sel-sel mati dan sel-sel yang rusak atau tua. Produk disintesis oleh leukosit yang memediasi respons bawaan (leukosit bawaan) juga membantu mencegah cedera pada jaringan sehat. Saat patogen menyerang, unsur-unsur dari sistem imun bawaan adalah yang pertama menghadapi ancaman dan bekerja untuk menghilangkannya dari tubuh. Unsur-unsur tersebut meliputi penghalang anatomi dan fisiologi yang mencoba untuk memblokir masuknya patogen, dan respons lain yang diinduksi setelah patogen berhasil masuk. Jika respons bawaan tidak cukup untuk mengendalikan situasi dan memulihkan homeostasis, seperti yang sering terjadi pada infeksi oleh patogen yang bereplikasi dengan cepat, maka respons adaptif bersama-sama dengan respons bawaan memungkinkan tindakan penanggulangan yang mempertahankan homeostasis dalam menghadapi penuaan sel, trauma jaringan dan/atau infeksi patogen (Bacon, 1980).

5.4.1 Respons Imun Bawaan

Respons imun bawaan terdiri dari empat jenis penghalang defensif: anatomi (kulit dan membran mukosa), fisiologis (suhu, pH rendah dan mediator kimia), endositik dan fagositik, serta inflamasi. Sel dan proses yang sangat penting untuk respons imun bawaan yang efektif terhadap patogen untuk menghindari hambatan anatomi bergantung pada reseptor pengenalan pola/*pattern recognition receptors* (PRRs). PRR memungkinkan sejumlah sel imun dengan jumlah terbatas untuk mendeteksi dan

merespons berbagai jenis patogen dengan struktur yang sama, yang dikenal sebagai pola molekuler terkait patogen/*pathogen associated molecular patterns* (PAMPs). Sebagai contoh adalah komponen dinding sel bakteri seperti lipopolisakarida (LPS) dan RNA yang diproduksi selama infeksi virus (Marshall *et al.*, 2018).

Fungsi penting dari respons imun bawaan adalah perekrutan sel-sel imun dengan cepat ke tempat infeksi dan peradangan melalui produksi sitokin dan kemokin (protein kecil yang terlibat dalam komunikasi dan perekrutan sel). Produksi sitokin selama respons imun bawaan memobilisasi banyak mekanisme pertahanan di seluruh tubuh sementara juga mengaktifkan respons seluler lokal terhadap infeksi atau cedera. Sitolin inflamasi kunci yang dilepaskan selama awal respons terhadap infeksi bakteri adalah: faktor nekrosis tumor/*tumour necrosis factor* (TNF), interleukin 1 (IL-1) dan interleukin 6 (IL-6). Sitolin ini sangat penting untuk memulai perekrutan sel dan peradangan lokal yang penting untuk pembersihan banyak patogen. Mereka juga berkontribusi pada perkembangan demam. Disregulasi produksi sitokin inflamasi seperti itu sering terjadi berhubungan dengan penyakit inflamasi atau autoimun, sehingga menjadikan sitokin tersebut sebagai target terapi yang penting (Bacon, 1980).

Sistem komplemen adalah kaskade biokimia yang berfungsi untuk mengidentifikasi dan mengopsonisasi (melapisi) bakteri dan patogen lainnya. Ini membuat patogen rentan terhadap fagositosis, yaitu suatu proses saat sel-sel imun menelan mikroba dan menghilangkan puing-puing sel, dan juga membunuh beberapa patogen dan sel yang terinfeksi secara langsung. Aksi fagositik dari respons imun bawaan mempercepat pembersihan sel mati atau kompleks antibodi dan menghilangkan zat asing yang ada di organ, jaringan, darah dan getah bening. Hal itu juga dapat mengaktifkan respons imun melalui mobilisasi dan aktivasi sel penyaji antigen/*antigen-presenting cells* (APC) (Marshall *et al.*, 2018).

Banyak sel yang terlibat dalam respons imun bawaan seperti fagosit (makrofag dan neutrofil), sel dendritik, sel mast, basofil, eosinofil, sel pembunuh alami/natural killer (NK) dan sel limfoid bawaan. Fagosit dibagi menjadi dua jenis sel utama: neutrofil dan makrofag. Kedua sel ini berbagi fungsi serupa: untuk menelan (fagositosis) mikroba dan membunuh mereka melalui beberapa jalur bakterisidal. Selain itu, kemampuan fagositik neutrofil mengandung butiran dan jalur enzim yang membantu dalam mengeliminasi mikroba patogen. Berbeda dengan neutrofil (yang merupakan sel berumur pendek), makrofag berumur panjang yang tidak hanya berperan dalam fagositosis, tetapi juga terlibat dalam presentasi antigen ke sel T (Bacon, 1980).

Sel dendritik juga memfagositosis dan berfungsi sebagai APC, sehingga dapat memulai respons imun yang didapat dan pembawa pesan penting antara respons imun bawaan dan adaptif. Sel mast dan basofil berbagi banyak hal yang menonjol satu sama lain, dan keduanya berperan dalam inisiasi respon inflamasi akut, seperti yang terlihat pada alergi dan asma. Sel mast juga punya fungsi penting sebagai imunitas "sel sentinel" dan produsen awal sitokin sebagai respons terhadap infeksi atau cedera. Berbeda dengan sel mast yang umumnya berada di jaringan ikat yang mengelilingi pembuluh darah dan sangat umum terdapat pada permukaan mukosa, basofil menempati sistem sirkulasi. Eosinofil adalah granulosit yang memiliki sifat fagositik dan berperan penting dalam penghancuran parasit yang seringkali terlalu besar untuk difagositosis. Bersama dengan sel mast dan basofil, mereka juga mengontrol mekanisme terkait dengan alergi dan asma. NK memainkan peran utama dalam penolakan tumor dan penghancuran sel yang terinfeksi oleh virus. Penghancuran sel yang terinfeksi tercapai melalui pelepasan perforin dan granzim (protein yang menyebabkan lisis sel target) dari butiran sel NK yang menginduksi apoptosis (kematian sel terprogram). NK juga merupakan sumber penting dari sitokin lain, interferon-gamma

(IFN- γ), yang membantu memobilisasi APC dan mempromosikan pengembangan imunitas anti-virus yang efektif. Sel limfoid bawaan/*innate lymphoid cells* (ILCs) berperan lebih pada regulasi. Tergantung pada jenisnya (yaitu, ILC-1, ILC-2, ILC-3), mereka secara selektif menghasilkan sitokin seperti IL-4, IFN- γ dan IL-17 yang membantu mengarahkan respons imun yang tepat terhadap patogen spesifik dan berkontribusi terhadap regulasi imun pada jaringan tersebut (Marshall *et al.*, 2018).

5.4.2 Respons Imun Adaptif

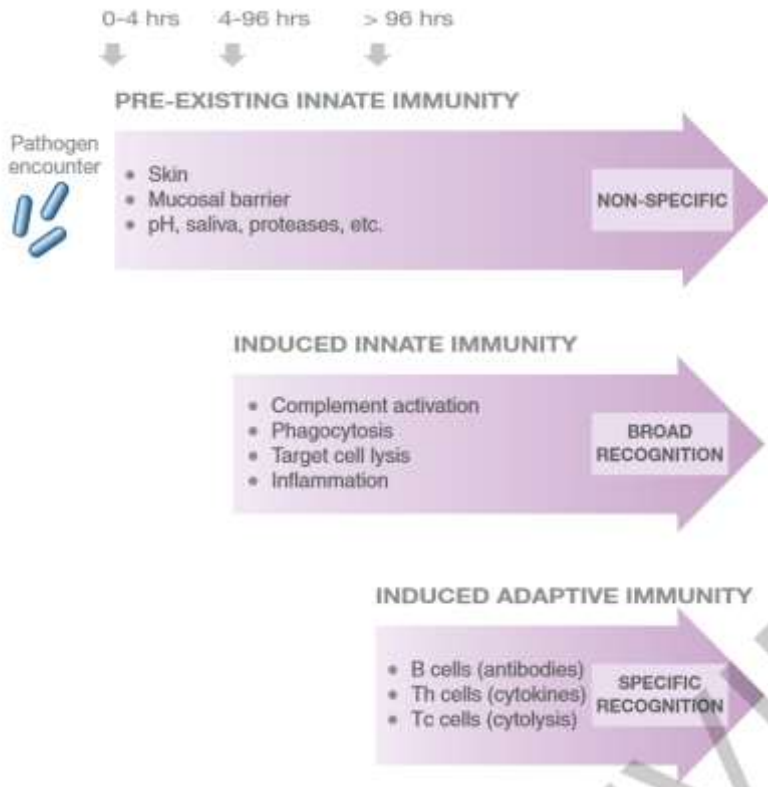
Karakteristik dasar fungsional dan perkembangan limfosit bertanggung jawab untuk spesifisitas, pembagian kerja, memori, keragaman dan toleransi adaptif respons (Bacon, 1980). Perkembangan respons imun adaptif dibantu oleh tindakan dari respons imun bawaan, dan sangat penting ketika respons imun bawaan tidak efektif dalam menghilangkan agen infeksius. Fungsi utama respons imun adaptif adalah: pengenalan spesifik "*non-self*" antigen dan "*self*" antigen. Jalur efektor imunologi patogen-spesifik yang dihasilkan akan menghilangkan patogen tertentu atau sel yang terinfeksi patogen; dan pengembangan dari memori imunologi yang dapat dengan cepat menghilangkan patogen spesifik jika terjadi infeksi berikutnya. Respons imun adaptif adalah dasar untuk imunisasi yang efektif terhadap penyakit menular. Sel-sel dari respons imun adaptif meliputi: sel T spesifik-antigen, yang diaktifkan untuk berkembang biak melalui aksi APC, dan sel B yang berdiferensiasi menjadi sel plasma menghasilkan antibodi (Marshall *et al.*, 2018).

5.5 Regulasi Respons Imun

Meskipun respons imun bawaan dan adaptif digambarkan secara terpisah. Pada kenyataannya, mereka terjadi dalam sebuah kontinum yang membuat persenjataan menjadi lebih kuat saat dibutuhkan. Tubuh kita biasanya menangani serangan patogen

dalam tiga fase luas dan tumpang tindih, dua di antaranya melibatkan respons imun bawaan dan yang terakhir membutuhkan respons imun adaptif (Gambar 5.2). Patogen tertentu seperti partikel virus influenza tunggal, awalnya ditangani oleh fase-fase ini secara berurutan, tetapi karena serangan pada inang melibatkan miliaran partikel seperti itu, setiap partikel tidak berada dalam fase yang sama dan pada waktu yang sama. Akibatnya, secara keseluruhan ketiga fase tersebut mungkin terjadi secara bersamaan pada populasi patogen yang menginfeksi inang (Bacon, 1980).

Fase pertama dimediasi oleh hambatan fisik bawaan, yang memberikan perlindungan secara langsung. Komponen yang membentuk penghalang ini (kulit, mukosa, enzim usus) tidak dapat diinduksi karena mereka sudah ada sebelumnya dan tidak berkembang atau berubah sebagai respons terhadap keberadaan entitas asing. Jika hambatan ini ditembus, fase yang kedua pada respons imun bawaan menjadi efektif 4-96 jam setelah ancaman masuk ke dalam tubuh. Leukosit bawaan diaktifkan oleh pengikatan PRR ke PAMP yang disediakan oleh patogen yang menyerang, atau DAMP yang muncul karena cedera atau kematian sel inang, bekerja dengan cepat untuk menghilangkan penyerang menggunakan mekanisme peradangan, fagositosis, sitosis dan lisis sel target. Aktivasi komplemen juga berkontribusi pada pembersihan di tahap ini. Dalam banyak kasus, serangan sepenuhnya dikendalikan oleh dua fase respons imun bawaan bahkan sebelum respons imun adaptif dipicu. Namun, sel-sel dari respons imun bawaan pada akhirnya terbatas baik dalam jumlah maupun dalam kapasitas pengenalan. Untungnya, bahkan jika patogen pada akhirnya berhasil menggagalkan eliminasi total oleh respons imun bawaan, beberapa penyerbu dan/atau komponen atau produk mereka akan diambil oleh leukosit bawaan dan disajikan sebagai antigen asing ke T limfosit (Chaplin, 2010).



Gambar 5.2. Tiga Fase Pertahanan Imun Inang
(Sumber: Bacon, 1980)

Fase ketiga dan terakhir dari pertahanan inang yang dimediasi oleh imunitas adaptif kemudian diinisiasi. Sel Th, Tc dan B dipilih dan diaktifkan secara klonal, dan kemudian berkembang biak serta berdiferensiasi menjadi sel-sel memori dan sejumlah besar efektor yang mengeliminasi patogen melalui mekanisme humoral dan/atau mediasi sel. Karena limfosit yang dipilih secara klonal membutuhkan waktu untuk menghasilkan sel efektor, respons imun adaptif biasanya tidak diamati sampai setidaknya 96 jam setelah dimulainya infeksi (Chaplin, 2010).

DAFTAR PUSTAKA

- Bacon, F. 1980. 'Introduction to the Immune Response'. Available at: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385245-8.00001-7>.
- Chaplin, D.D. 2010. 'Overview of the immune response', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), pp. S3-S23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>.
- Marshall, J.S. *et al.* 2018. 'An introduction to immunology and immunopathology', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 14(s2), pp. 1-10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>.

BAB 6

SEL IMUNO

Oleh Rizka Mulya Miranti

Di dalam tubuh manusia terdapat sel-sel imuno yang memiliki peran menjaga pertahanan tubuh dari infeksi maupun terhadap perubahan sel tubuh itu sendiri. Sel imuno diproduksi di sumsum tulang. Berdasarkan respon imun, sel imuno terbagi menjadi 2 golongan yaitu sel imun non spesifik dan sel imun spesifik.

6.1 Sel Imun Non spesifik

Sel yang terlibat memberikan respon imun non spesifik adalah sel fagosit mononuklear, sel dendritik (SD), neutrofil, sel NK (*Natural killer*), sel mast, basofil dan eosinofil.

6.1.1 Sistem fagosit mononuklear

Monosit dan makrofag merupakan sel mononuklear yang memiliki fungsi fagositosis. Sel fagosit terbentuk dari sel punca hematopoietik yang sama. Proses hematopoiesis terjadi di sumsum tulang, sel progenitor granulosit-monosit berdiferensiasi menjadi promonosit, kemudian meninggalkan sumsum tulang dan memasuki aliran darah dan selanjutnya berdiferensiasi menjadi monosit dewasa.

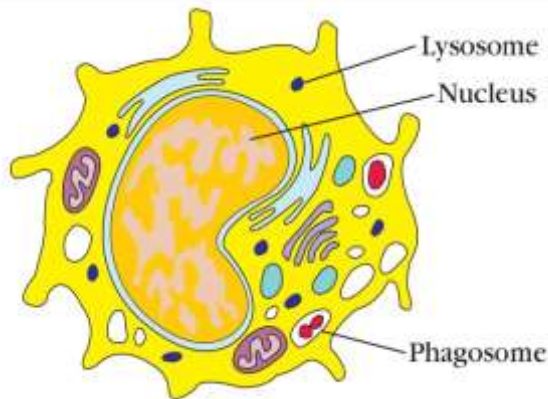
Monosit membentuk 5-10 % dari sel darah putih, monosit berdiameter sekitar 10-15 μm dan mengandung lisosom, vakuola fagosit dan filamen sitoskeleton. Sel monosit yang beredar dalam darah akan bermigrasi ke jaringan tubuh dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag terdapat di berbagai jaringan tubuh seperti hati (sel Kupffer), paru-paru (makrofag alveolar), otak (sel mikroglia), tulang (osteoklas), usus (makrofag intestinal), ginjal (sel

mesangial), kulit (sel langerhans). Ukuran makrofag 5-10x lebih besar dari monosit.

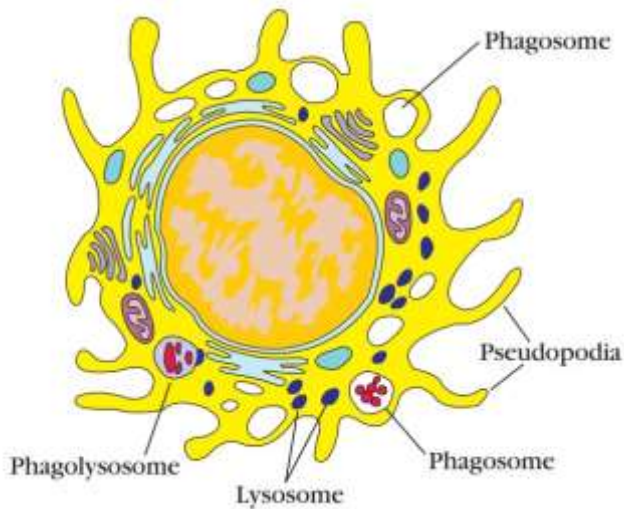
Monosit dan makrofag memiliki fungsi dalam mengidentifikasi, menelan, dan menghancurkan mikroba serta sel tubuh yang rusak. Mereka dapat mempresentasikan antigen ke sel T atau disebut sebagai *antigen presenting cell* (APC). Fungsi penting lainnya dari makrofag adalah memproduksi sitokin yang bekerja untuk perbaikan jaringan yang rusak dengan merangsang pertumbuhan pembuluh darah yang baru (angiogenesis) dan fibrosis.

Respon fungsional fagosit dalam pertahanan tubuh terdiri dari perekrutan sel ke tempat infeksi, pengenalan dan aktivasi oleh mikroba, pencernaan mikroba oleh proses fagositosis, dan penghancuran mikroba yang tertelan. Selain itu, melalui kontak langsung dengan patogen makrofag akan mensekresi protein berupa sitokin untuk berkomunikasi dengan sel imun lainnya agar menimbulkan respon imun.

Makrofag mampu mengenali mikroba dan sel tubuh yang mengalami perubahan karena pada membran sel makrofag terdapat reseptor. Reseptor tersebut antara lain *Complement receptor* (CR), *Toll Like Receptor* (TLR), *Fc Receptor* (FcR), *Lectins* dan reseptor *Scavenger*. Didalam sitoplasma sel makrofag juga terdapat reseptor berupa NLR (*NOD Like Receptor*) dan RLR (*RIG/Retinoic Acid Inducible Gene Receptor*).



Gambar 6.1. Sel Monosit
(Sumber : Owen et.al, 2013)



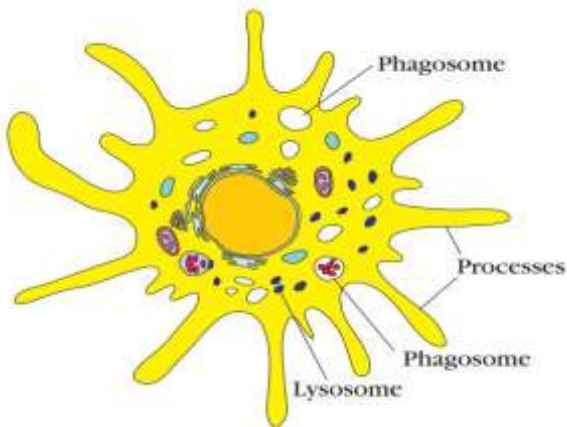
Gambar 6.2. Sel Makrofag
(Sumber : Owen et.al, 2013)

Lisosom mengandung enzim proteolitik yang digunakan untuk menghancurkan bakteri atau protein asing lainnya. Makrofag memiliki lisosom yang mengandung lipase dalam jumlah besar untuk mencerna membran lipid tebal yang dimiliki oleh beberapa bakteri (Guyton and Hall, 2016).

6.1.2 Sel Dendritik

Sel dendritik memainkan peran penting dalam sistem imun non spesifik dan menghubungkannya dengan sistem imun spesifik karena dapat menjadi satu-satunya APC yang dapat mengaktivasi sel T naif menjadi sel T efektor. Sel B dan Makrofag juga berperan sebagai APC tetapi untuk sel T efektor bukan sel T naif.

Sel dendritik memiliki banyak cabang (dendrit) yang dapat menunjang fungsinya dalam menangkap lebih banyak antigen. Sel dendritik memiliki 4 tipe yaitu sel Langerhans, sel dendritik interstitial, sel myeloid dan sel dendritik limfoid.



Gambar 6.3. Sel Dendritik
(Sumber : Owen et.al, 2013)

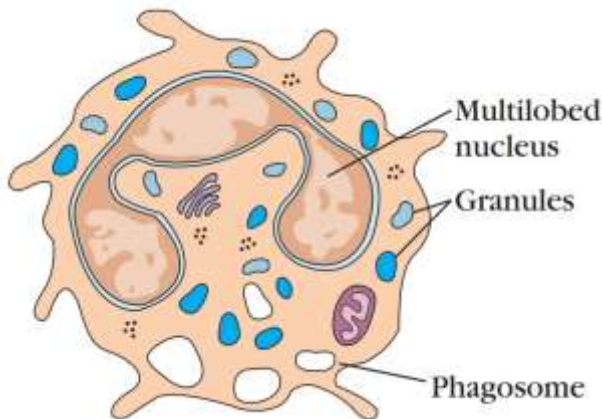
Sel dendritik yang belum matang menangkap dan memfagositosis antigen secara efisien dan mengeluarkan sitokin

untuk mengaktifkan dan mengarahkan respon imun selanjutnya. Setelah matang, sel dendritik pindah ke daerah kelenjar getah bening yang banyak mengandung sel T untuk mempresentasikan antigen dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I maupun MHC kelas II.

6.1.3 Neutrofil

Sekitar 50-70% komposisi sel darah putih adalah neutrofil. Neutrofil berdiferensiasi di sumsum tulang dan dilepaskan ke pembuluh perifer dan bersirkulasi dalam darah selama 7-10 jam dan kemudian akan pindah ke jaringan dan hidup hanya selama beberapa hari. Neutrofil dikenal dengan sebutan leukosit polimorfonuklear karena memiliki inti polimorf yang memiliki 2-5 lobus dengan rata-rata 3 lobus yang dihubungkan oleh benang kromatin.

Neutrofil bersifat fagosit dan yang paling awal bermigrasi ke tempat inflamasi pada saat terjadi infeksi. Sitoplasma neutrofil mengandung granul spesifik berupa enzim seperti lisozim, kolagenase dan elastase.



Gambar 6.4. Sel Neutrofil
(Sumber : Owen et.al, 2013)

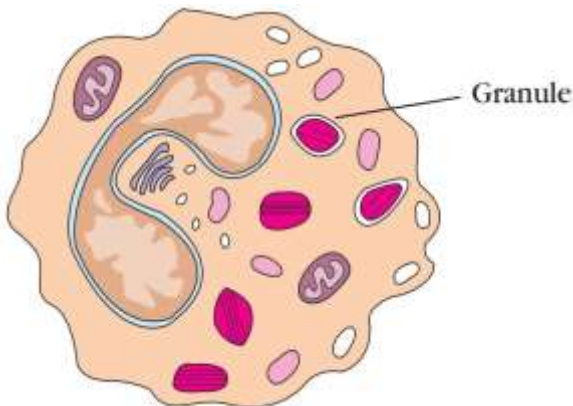
Neutrofil dapat mengenali mikroba karena memiliki TLR pada membran sel dan NLR pada sitoplasma.

6.1.4 Natural Killer Cell (Sel NK)

Peran Sel NK dalam sistem imun nonspesifik adalah membunuh sel yang telah terinfeksi virus, sel tumor dan bakteri intraseluler, secara langsung tanpa bantuan antibodi atau sistem komplemen dan tanpa pengenalan antigen melalui APC. Sel NK tidak mampu mengeliminasi mikroba secara langsung tetapi mampu menghancurkan sel penjamu seperti sel yang terinfeksi virus dan sel tumor. Sel NK mampu mengenali sel terinfeksi atau sel tumor dengan yang normal karena memiliki reseptor aktivasi dan reseptor inhibisi.

Sel NK bekerja dengan melepas perforin atau sitolisin yang dapat menimbulkan perforasi yaitu lubang-lubang kecil pada membran sel sasaran dan memicu apoptosis.

6.1.5 Eosinofil

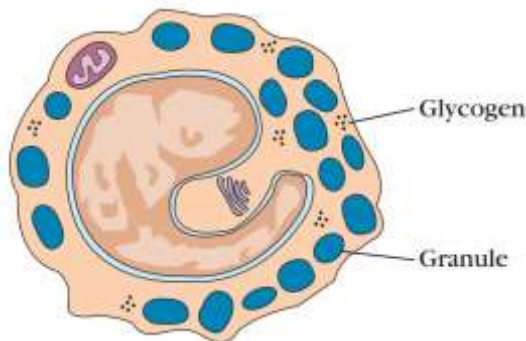


Gambar 6.5. Eosinofil
(Sumber : Owen et.al, 2013)

Eosinofil memiliki fungsi fagositik dan memiliki banyak granul berwarna kemerahan di sitoplasma. Untuk menghancurkan sel sasaran, eosinofil memiliki granul dengan sifat yang toksik berupa MBP (*Major basic protein*), ECP (*Eosinophil cationic protein*), EDN (*Eosinophil derived neurotoxin*), dan EPO (*Eosin peroksidase*). Eosinofil berperan dalam memerangi parasit yang masuk dalam tubuh dan memakan kompleks antigen antibodi.

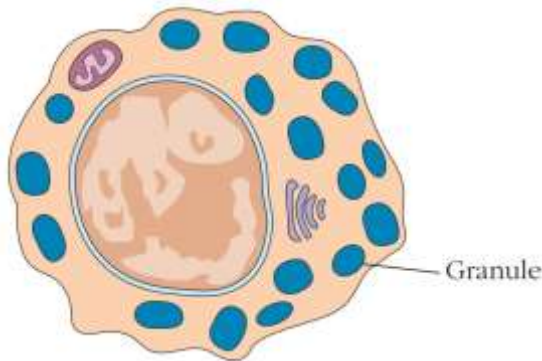
6.1.6 Basofil dan Sel Mast

Sel Basofil dan sel mast adalah sel granulosit yang sama-sama diproduksi di sumsum tulang tetapi berasal dari sel induk yang berbeda. Keduanya tidak memiliki kemampuan fagositik dan berperan dalam respon alergi dan inflamasi.



Gambar 6.6. Basofil
(Sumber : Owen et.al, 2013)

Sel mast terdapat di berbagai jaringan seperti di kulit, jaringan ikat di berbagai organ, jaringan epitel mukosa pada saluran pernafasan, genitourinari dan pencernaan. Sel mast mengandung granul berupa histamin dan heparin sedangkan basofil mengandung histamin, heparin dan leukotrin.



Gambar 6.7. Sel Mast
(Sumber : Owen et.al, 2013)

6.2 Sel-Sel Imun Spesifik

Sel limfosit merupakan sel yang terlibat pada respon imun spesifik. Sel limfosit dibagi dalam 2 jenis yaitu Sel Limfosit T (Sel T) dan sel Limfosit B (Sel B). Sel T bertanggung jawab dalam respon imun yang diperantarai oleh sel sedangkan Sel B bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi atau disebut respon imun humoral. Asal dari Sel T dan sel B adalah progenitor sel limfoid umum di sumsum tulang.

6.2.1 Limfosit T

Proses pematangan sel limfosit T (Sel T) terjadi di Timus. Sel T awal yang sampai di timus akan mengekspresikan CD4 dan CD8 dan dipertemukan dengan antigen, sel T yang merespon antigen dengan benar akan lulus seleksi. Sel-sel yang lulus seleksi kemudian akan dipertemukan dengan *self-antigen* dari jaringan tubuh sendiri. Sel T yang bereaksi terhadap *self antigen* akan dimatikan, hampir 90% sel gagal dalam seleksi tersebut (Hall, 2016). Dengan demikian sel T yang dilepaskan timus adalah sel yang bereaksi pada antigen tetapi tidak bereaksi pada *self-antigen*. Sel T memiliki reseptor sel T (TCR/*T cell receptor*) yang hanya dapat mengenali peptida antigen yang diikat oleh MHC dan

dipresentasikan APC (Bratawijaya, 2018). Sel T yang mengekspresikan molekul permukaan CD4 akan mengenali antigen yang dipresentasikan MHC kelas II, sedang CD8 akan mengenali antigen yang dipresentasikan oleh MHC kelas I. APC dapat berasal dari sel dendritik, makrofag dan sel B.

Limfosit T dibagi menjadi 2 jenis utama yaitu sel T *helper* (Th) dan sel T sitotoksik (TC), kedua jenis tersebut dapat dibedakan berdasarkan molekul permukaan yang diekspresikan. Sel T yang mengekspresikan CD4 umumnya berfungsi sebagai sel Th yang akan mengenali kompleks antigen dengan MHC kelas II sedangkan sel yang mengekspresikan CD8 berfungsi sebagai Sel Tc yang mengenali kompleks antigen dengan MHC kelas I.

Sel Th berperan dalam respon inflamasi, aktivasi fagositosis makrofag, aktivasi dan proliferasi sel B dalam memproduksi antibodi. Sel Tc berperan dalam membunuh sel yang terinfeksi mikroba/virus dan menyingkirkan sumber infeksi (Baratawidjaja, 2018).

6.2.2 Sel Limfosit B

Proses pematangan sel limfosit B (sel B) terjadi di sumsum tulang, setelah matang akan bergerak ke organ-organ seperti limpa, kelenjar getah bening dan tonsil. Proses pematangan sel B di sumsum tulang tidak memerlukan antigen, tetapi aktivasi dan diferensiasi di kelenjar getah bening memerlukan antigen.

Berbeda dengan Sel T, sel B naif matang dapat mengenali antigen secara langsung. Sel B memiliki reseptor yaitu BCR (*B cell receptor*) berupa imunoglobulin M. Saat sel B naif matang bertemu dan berinteraksi dengan antigen akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel memori dan sel efektor yaitu plasma sel yang akan menghasilkan antibodi.

Pada respon imun sekunder sel memori B dan Th yang terpajan kembali dengan antigen yang sama, secara cepat berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma matang yang

memproduksi antibodi. Antibodi akan bersirkulasi di dalam darah dan jaringan agar dapat bereaksi dengan antigen (Baratawidjaja, 2018).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, Abul.K., Lichtman, A., Pillai, Shiv. 2012. *Cellular and Molecular Immunology. 7th Ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders
- Antari, A.L. 2017. *Imunologi Dasar*. Yogyakarta: Deepublish
- Baratawidjaja, K.G. & Rengganis I. 2018. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Badan penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
- Cruse, J.M. & Lewis R.E. 2003. *Atlas of Immunology. 2nd Ed.* Florida : CRC Press LLC
- Hall, J.E. 2016. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th Ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders
- Jatmiko, S.W. 2018. *Imunologi Dasar*. Surakarta: Muhammadiyah University Press
- Owen, J., Punt, J., Stranford, S., Jones, P. 2013. *Kuby Immunology. 7th. Ed.* New York: W.H. Freeman and Company
- Syarifuddin. 2019. *Imunologi Dasar: Prinsip Dasar Sistem Kekebalan Tubuh*. Makassar: Cendekia Publisher

BAB 7

ANTIBODI

Oleh Nur Syamsi

7.1 Pendahuluan

Respon imun dibagi menjadi dua bagian yang ditentukan oleh kecepatan dan spesifisitas reaksi, yaitu respon imun non-spesifik/bawaan (*innate immune respons*) dan respon imun spesifik/adaptif (*adaptive immune respons*), meskipun dalam praktiknya ada banyak interaksi di antara keduanya. Komponen respon imun bawaan antara lain kulit, air liur, air mata, berbagai sitokin, protein komplemen, lisozim, flora bakteri, dan banyak sel termasuk neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, makrofag, sistem retikuloendotelial, *natural killer cell* (sel NK), sel epitel, sel endotel, sel darah merah, dan trombosit yang memberikan pertahanan tubuh secara cepat. Respon imun adaptif diaktifkan oleh respon imun bawaan, terdiri dari reaksi antigen melalui limfosit T dan limfosit B. Respon imun adaptif sangat spesifik, tetapi memerlukan beberapa hari atau minggu untuk berkembang. Respon ini terdiri dari dua jenis: (1) humoral (*antibody-mediated system*) dan (2) *cell mediated*. (Parkin and Cohen, 2001; Tomar and De, 2014; Justiz Vaillant, Sabir and Jan, 2023)

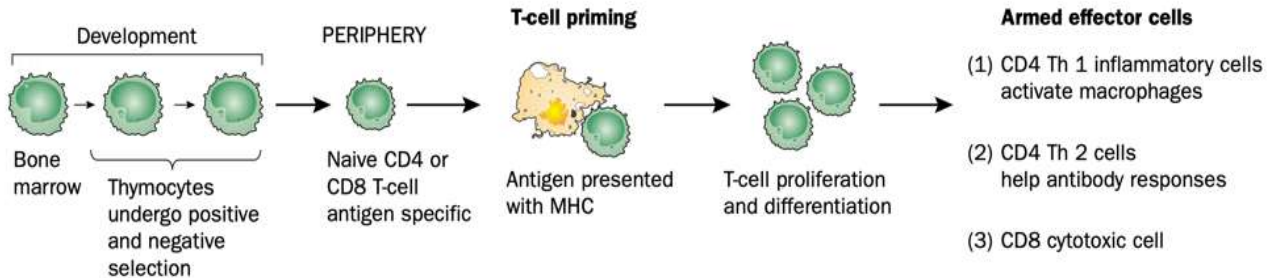
Antibodi merupakan molekul protein besar berbentuk Y yang disekresikan oleh sel B, juga dikenal sebagai imunoglobulin (Ig). Antibodi mengenali bagian unik dari target asing, yang disebut antigen. Produksi antibodi merupakan fungsi utama dari sistem imun humoral. Antibodi secara alami diproduksi oleh sel plasma di dalam tubuh manusia sebagai respons terhadap antigen spesifik. Antibodi memiliki banyak aplikasi klinis, yang paling penting adalah penggunaannya dalam memerangi kondisi autoimun dan

kanker, memberikan kekebalan pasif, dan aplikasi diagnostiknya (Tomar and De, 2014; Aziz, Iheanacho and Hashmi, 2023).

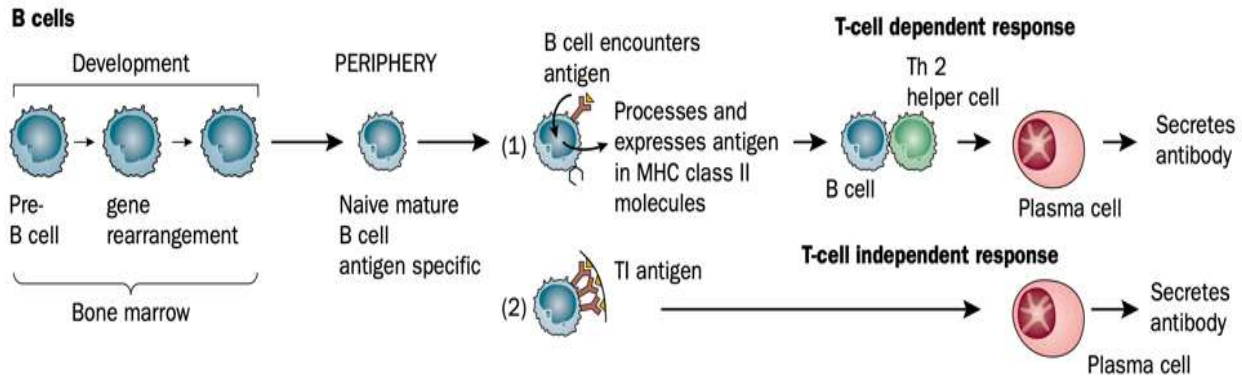
7.2 Pembentukan Antibodi

Pembentukan antibodi adalah salah satu tahap penting dari respons imun dan merupakan dasar bagi pembuatan vaksin. Beberapa antigen dapat memprovokasi produksi antibodi tanpa bantuan sel T, tetapi aktivasi sel *B-naïve* oleh antigen biasanya melibatkan bantuan dari sel *T follicular helper* (TFH). Konstituen mikroba yang menginduksi produksi antibodi tanpa adanya sel T-helper dikenal sebagai antigen timus-independen atau TI karena dapat menginduksi respons antibodi pada individu yang tidak memiliki limfosit T. Selanjutnya antigen yang dipresentasikan dan dikenali oleh sel T atau B spesifik, kemudian mengarah ke *cell priming*, aktivasi, dan diferensiasi. Sel B yang teraktivasi, kemudian berdiferensiasi menjadi sel plasma yang mensekresi antibodi dan sel B memori.

T cells



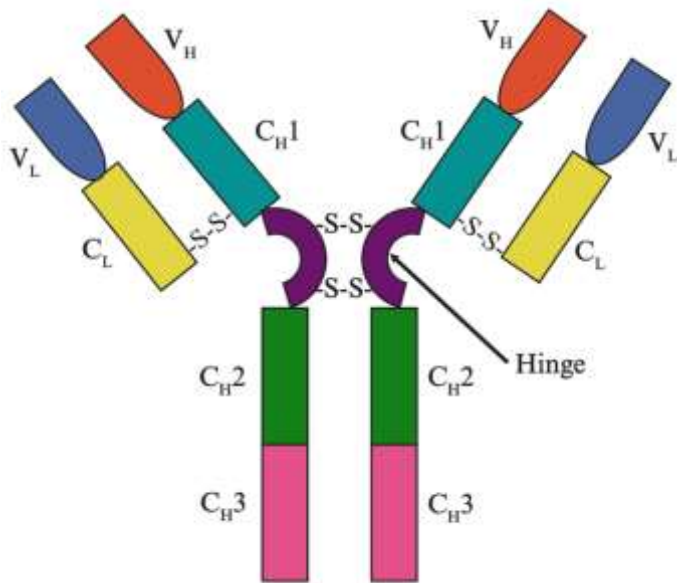
Gambar 7.1. Antigen disajikan dan dikenali oleh sel T atau B spesifik yang mengarah ke *cell priming*, aktivasi, dan diferensiasi. (Sumber : (Parkin and Cohen, 2001)



Gambar 7.2. Sel T yang teraktivasi meninggalkan jaringan limfoid dan kembali ke tempat penyakit juga melepaskan antibodi dari sel B yang teraktivasi (sel plasma) ke dalam darah dan cairan jaringan, dan kemudian ke fokus infeksi. (Sumber : (Parkin and Cohen, 2001)

7.3 Struktur Antibodi

Antibodi manusia memiliki bentuk seperti huruf "Y" yang terdiri dari dua *light chain* dan dua *heavy chain*, yang dihubungkan oleh ikatan disulfida (Gambar 6.1). Setiap *light chain* memiliki dua wilayah yang terdiri dari satu wilayah variabel (*V L*) dan satu wilayah konstan (*C L*), sedangkan setiap *heavy chain* mengandung satu domain variabel (*V H*) dan tiga domain konstan (*C H1-3*). Hampir semua jenis antibodi tersusun dari unit imunoglobulin dasar yang sama dengan beberapa modifikasi (Ma and O'Kennedy, 2015).



Gambar 7.3. Struktur dasar antibodi manusia (Ma and O'Kennedy, 2015)

Semua antibodi melakukan pengikatan spesifik untuk antigen tertentu pada beberapa tempat pengikatan antigen (Ma and O'Kennedy, 2015). Tempat pengikatan antigen berada di ujung *light chain* dan *heavy chain*. Tempat tersebut ini memungkinkan

antibodi untuk masuk seperti "gembok dan kunci" ke dalam epitop antigen tertentu. Setelah situs pengikatan antigen terikat pada epitop pada antigen, daerah batang antibodi berikatan dengan reseptor pada fagosit. Beberapa antibodi berikatan dengan beberapa situs pada antigen, meningkatkan peluang dan efisiensi di mana patogen ditelan dalam fagosom dan dihancurkan oleh lisosom (Thau, Asuka and Mahajan, 2023).

Seiring dengan perkembangan teknologi kesehatan, sekarang ini dikenal antibodi rekombinan. Antibodi rekombinan tidak terbentuk secara alami tetapi dirakit dari DNA dengan memodifikasi *gene sequence* DNA dari *light chain* dan *heavy chain* pada antibodi. *Single-chain variable fragment* (scFv) dan *fragment antigen-binding* (Fab) adalah format antibodi rekombinan yang paling populer digunakan karena waktu pembentukannya yang pendek, afinitas antigen tinggi, dan struktur yang lebih stabil (Ma and O’Kennedy, 2015).

7.4 Reseptor Antibodi

Antibodi harus berinteraksi dengan reseptor agar dapat menjalankan fungsi biologisnya. Ikatan dengan reseptor akan mengaktivasi beberapa respon imun, misalnya fagositosis bakteri (opsonisasi); degranulasi sel mast (seperti yang terlihat pada hipersensitivitas tipe I atau respons alergi); apoptosis sel tumor; dan aktivasi sel penyaji antigen termasuk makrofag dan sel dendritik, yang menghadirkan antigen ke limfosit T untuk menghasilkan respons imun seluler dan humoral. (Justiz Vaillant *et al.*, 2023).

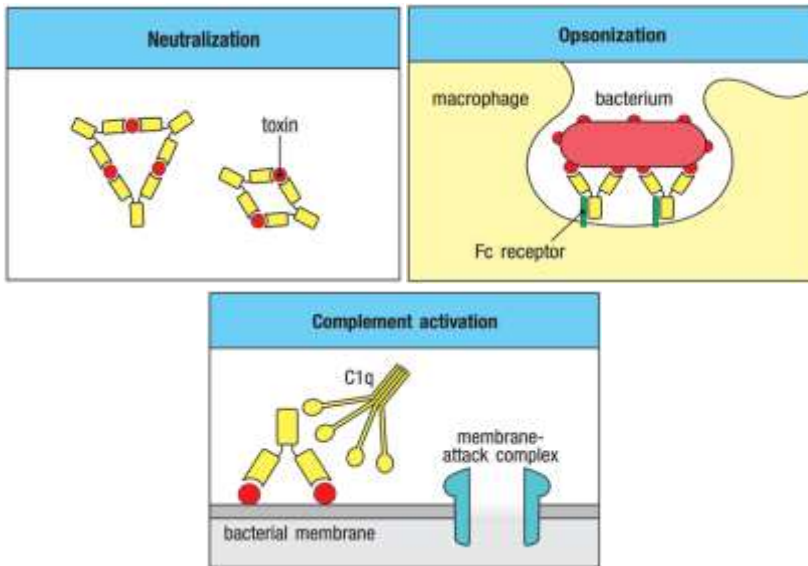
Berikut ini adalah beberapa reseptor dari antibodi : (Justiz Vaillant *et al.*, 2023)

1. Fc gamma RI (CD64) berikatan dengan monomer IgG, diekspresikan pada fagosit, dan terlibat dalam fagositosis kompleks imun.

2. Fc gamma RII (CD32) menempel pada sel-B, monosit/makrofag (fagosit), dan granulosit. Sel B mengatur aktivasi sel dengan adanya titer antibodi yang tinggi.
3. Fc gamma RIII (CD16) memiliki dua jenis yaitu; (a) Fc gamma RIIIa diekspresikan pada makrofag, sel NK, dan beberapa sel T; (b) Fc gamma RIIIb diekspresikan pada granulosit dan memiliki afinitas rendah terhadap IgG.
4. Fc epsilon RI adalah reseptor IgE afinitas tinggi yang terdapat pada sel mast dan basofil. Reseptor ini terlibat dalam respons alergi.
5. Fc epsilon RII diekspresikan pada leukosit dan limfosit dan memiliki homologi dengan *mannose-binding lectin*.

7.5 Fungsi Antibodi

Antibodi berkontribusi terhadap kekebalan dalam tiga cara utama: netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen. Pada netralisasi, antibodi akan mencegah antigen berikatan dengan reseptor pada sel target, sehingga mencegah patogen untuk masuk dan menginfeksi sel; antibodi juga dapat mengikat racun bakteri, mencegah aksi atau kemampuannya untuk memasuki sel. Sedangkan pada opsonisasi, antibodi akan membantu proses fagositosis patogen, dengan mengikat reseptor Fc melalui daerah konstantanya (daerah C). Pada akhirnya, antibodi yang terikat pada patogen dapat mengaktifkan protein jalur klasik sistem komplemen. Hal ini dapat meningkatkan opsonisasi dengan menempatkan protein komplemen lain ke permukaan patogen, membantu merekrut sel fagositik ke tempat infeksi, dan mengaktifkan kompleks serangan membran, yang dapat secara langsung melisis mikroorganisme tertentu dengan membentuk pori-pori di membrannya (Parkin and Cohen, 2001; Murphy *et al.*, 2017).



Gambar 7.4. Antibodi memediasi respon imun humoral melalui netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi komplemen. Setelah disekresikan oleh sel plasma, antibodi melindungi inang dari infeksi dengan tiga cara utama. Mereka dapat menghambat efek toksik atau infektivitas patogen atau produknya dengan mengikatnya, suatu proses yang disebut netralisasi. Ketika terikat dengan patogen, daerah Fc antibodi dapat berikatan dengan reseptor Fc pada sel aksesori, seperti makrofag dan neutrofil, membantu sel-sel ini untuk menelan dan membunuh patogen. Proses ini disebut opsonisasi. Antibodi dapat memicu komplemen dengan mengaktifkan C1, langkah pertama dalam jalur komplemen klasik. Deposisi protein komplemen meningkatkan opsonisasi dan juga dapat langsung membunuh sel bakteri tertentu dengan mengaktifkan kompleks serangan membran. (Sumber : (Murphy *et al.*, 2017))

Secara umum, ada lima antibodi dominan yang diproduksi, masing-masing berspesialisasi untuk menjalankan fungsi tertentu, yaitu IgM, IgG, IgA, IgE, dan IgD. Fungsi masing-masing antibodi tersebut adalah : (Aziz, Iheanacho and Hashmi, 2023)

1. IgM memiliki konsentrasi serum rata-rata 1,5 mg/ml. Antibodi ini terutama diproduksi sebagai respon imun primer terhadap agen infeksius atau antigen. IgM mengaktifkan jalur klasik dari sistem komplemen dan dianggap sebagai aglutinin kuat (misalnya, isoagglutinin anti-A dan anti-B yang masing-masing terdapat dalam darah tipe B dan tipe A), serta monomer IgM digunakan sebagai reseptor sel B.
2. IgG memiliki konsentrasi serum 9,0 mg/mL. IgG disintesis sebagian besar sebagai respon imun sekunder terhadap patogen. IgG dapat mengaktifkan jalur klasik sistem komplemen, dan juga sangat protektif. Empat subkelas IgG termasuk IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4. IgG1 adalah sekitar 65% dari total IgG. IgG2 membentuk pertahanan inang yang penting terhadap bakteri yang dienkapsulasi. IgG adalah satu-satunya imunoglobulin yang melewati plasenta karena bagian Fc-nya berikatan dengan reseptor yang ada di permukaan plasenta, melindungi neonatus dari penyakit menular. IgG juga merupakan antibodi paling banyak yang ada pada bayi baru lahir.
3. Serum IgA memiliki konsentrasi serum 3 mg/mL. IgA adalah antibodi utama yang ditemukan dalam air liur, air mata, kolostrum, usus, saluran kelamin, dan sekresi pernapasan. IgA melindungi permukaan epitel sistem pencernaan, pernapasan, dan genitourinari. IgA memiliki komponen sekretori yang melindunginya dari kerusakan oleh enzim pencernaan. Antibodi ini dapat mengaktifkan jalur alternatif aktivasi sistem komplemen.

4. IgE memiliki konsentrasi serum 0,00005 mg/mL. IgE memberi perlindungan utama terhadap infeksi oleh parasit antara lain: *Strongyloides stercoralis*, *Trichinella spiralis*, *Ascaris lumbricoides*, dan cacing tambang *Necator americanus* dan *Ancylostoma duodenale*. IgE juga berikatan dengan reseptor berafinitas tinggi pada sel mast dan basofil, yang menyebabkan reaksi alergi.
5. IgD hadir dalam jumlah sedikit dalam serum (0,03 mg/mL) dan memiliki fungsi melawan patogen yang belum diketahui. IgD mungkin memainkan peran penting dalam diferensiasi limfosit yang dipicu oleh antigen.

7.6 Imunodefisiensi

Antibodi sangat diperlukan untuk melindungi terhadap infeksi bakteri, virus, dan jamur. Ketika mengalami gangguan, penyakit menular akan mengalami rekurensi. Beberapa contoh gangguan defisiensi antibodi antara lain : (Justiz Vaillant *et al.*, 2023)

1. *X-linked agammaglobulinemia*

Agammaglobulinemia terkait-X disebut juga Bruton agammaglobulinemia. Hal ini terjadi karena adanya defek pada gen Bruton Tyrosine Kinase (BTK) yang menghambat pematangan sel B. Kondisi ini resesif terkait-X dan kebanyakan terlihat pada pria. Pasien biasanya lahir dari ibu dengan kadar IgG yang rendah, dan akan mengalami infeksi bakteri dan enteroviral berulang setelah usia enam bulan. Tidak ada sel B yang terlihat dalam darah tepi, dan antibodi dari semua kelas tidak ada. Pasien juga memiliki kelenjar getah bening dan amandel yang tidak ada atau sedikit. Pasien memiliki kontraindikasi terhadap pemberian vaksin hidup.

2. *Transient hypogammaglobulinemia of infancy*

Pada *transient hypogammaglobulinemia of infancy*. Selama 3 sampai 5 bulan pertama anak sehat, tetapi menjadi sakit karena defisiensi antibodi fisiologis. Penyakit ini ditandai dengan infeksi bakteri berulang, termasuk pneumonia, meningitis, otitis, artritis, dan osteomielitis. Masalah ini berkurang begitu anak mulai memproduksi imunoglobulin.

3. *IgA deficiency*

Imunodefisiensi yang paling umum adalah defisiensi IgA selektif, ditandai dengan infeksi berulang yang memengaruhi sistem pernapasan, pencernaan, dan genitourinari. Pneumonia berulang, infestasi *Giardia lamblia*, dan sepsis urin sering terjadi. Namun, sebagian besar pasien dapat asimtomatik. Mereka berisiko lebih tinggi terkena penyakit autoimun, atopi, dan anafilaksis terhadap produk yang mengandung IgA.

4. *IgG subclass deficiency*

Ada empat subkelas IgG yang telah dikenal sejak awal 1960-an yaitu IgG1, IgG2, IgG3, dan IgG4. Sekitar 65-70% dari total IgG yang bersirkulasi pada orang normal adalah subkelas IgG1. IgG2 merupakan 20-25% dari IgG yang beredar, dan IgG3 dan IgG4 masing-masing mewakili kurang dari 10% (Herrod, 1992). Defisiensi subkelas IgG adalah jika total IgG normal dan minimal satu dari empat subkelas IgG berada di bawah 2 kali standar deviasi rentang normal terkait usia. Untuk orang dewasa, kisaran normal didasarkan pada pemeriksaan laboratorium yang tersedia, sedangkan untuk anak-anak, hal ini merupakan masalah karena serum dari anak “sehat” lebih sulit untuk didapatkan (Wahn and von Bernuth, 2017). Defisiensi subkelas IgG (IgGSD) ditandai dengan infeksi saluran pernapasan atas atau bawah yang sering atau parah, minimal satu subkelas IgG kurang dari normal yang tidak

diketahui penyebabnya, dan penurunan respons IgG terhadap vaksinasi polisakarida pneumokokus (PPSV) (Barton *et al.*, 2021).

5. *Immunodeficiency with increased IgM*

Sindrom *Hyper Immunoglobulin M* (HIGM) adalah kelainan imunodefisiensi primer yang langka yang ditandai dengan rendahnya atau tidak adanya kadar serum IgG, IgA, IgE dan kadar serum IgM yang normal atau meningkat. Berbagai mutasi resesif/dominan terkait-X dan autosomal telah dilaporkan sebagai penyebab penyakit ini. Berdasarkan cacat genetik yang mendasarinya, pasien yang terkena menunjukkan berbagai manifestasi klinis antara lain komplikasi paru dan gastrointestinal, gangguan autoimun, kelainan hematologi, limfoproliferasi dan keganasan yang dapat dikontrol dengan berbagai pendekatan terapi yang relevan (Yazdani *et al.*, 2019).

6. *Common variable immunodeficiency (CVID)*

Pada pasien dengan CVID, individu mengalami imunodefisiensi pada dekade kedua atau ketiga kehidupan atau setelahnya. Baik pria maupun wanita dapat terkena penyakit ini. CVID dapat terjadi pada infeksi virus, seperti infeksi mononukleosis. Infestasi *Giardia lamblia* dan infeksi piogenik berulang mencirikan CVID. Hal ini mungkin disebabkan oleh defek pada diferensiasi sel-B. Para pasien memiliki peningkatan risiko penyakit autoimun, bronkiektasis, limfoma, dan infeksi sinopulmoner.

7.7 Penggunaan Antibodi Sebagai Terapi

Terapi yang menggunakan antibodi disebut dengan imunoterapi. Antibodi ini didapatkan dari kumpulan darah yang disumbangkan di pusat pengumpulan darah dan diproses melalui fraksinasi untuk memisahkan fraksi protein dari komponen seluler. Antibodi atau imunoglobulin murni dapat mengobati banyak

masalah imunologi, termasuk defisiensi antibodi, gangguan imunodefisiensi gabungan yang parah (SCID), multiple sclerosis, myasthenia gravis, penyakit Kawasaki, lupus eritematosus sistemik (SLE), transplantasi organ, dan banyak lainnya. Selain itu, terapi dengan intravena immunoglobulin (IVIg) yang dimulai dalam waktu dua minggu sejak onset mempercepat pemulihan pada pasien dengan sindrom Guillain-Barré (GBS) (Justiz Vaillant *et al.*, 2023).

DAFTAR PUSTAKA

- Aziz, M., Iheanacho, F. and Hashmi, M.F. 2023. *Physiology, Antibody, StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25215264>.
- Barton, James C. *et al.* 2021. 'Factors associated with IgG levels in adults with IgG subclass deficiency', *BMC Immunology*, 22(1), p. 53. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00447-3>.
- Herrod, H.G. 1992. 'IgG Subclass Deficiency', *Allergy and Asthma Proceedings*, 13(6), pp. 299–302. Available at: <https://doi.org/10.2500/108854192778816889>.
- Justiz Vaillant, A.A. *et al.* 2023. *Immunoglobulin, StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2186517>.
- Justiz Vaillant, A.A., Sabir, S. and Jan, A. 2023. *Physiology, Immune Response, StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298831>.
- Ma, H. and O'Kennedy, R. 2015. 'The Structure of Natural and Recombinant Antibodies', in, pp. 7–11. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2999-3_2.
- Murphy, K. *et al.* 2017. *Janeway's Immunobiology*. 9th edn. New York: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC.
- Parkin, J. and Cohen, B. 2001. 'An overview of the immune system', *The Lancet*, 357(9270), pp. 1777–1789. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7).
- Thau, L., Asuka, E. and Mahajan, K. 2023. *Physiology, Opsonization, StatPearls*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11193038>.
- Tomar, N. and De, R.K. 2014. 'A brief outline of the immune system.', *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1184, pp. 3–12. Available at: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1115-8_1.

- Wahn, V. and von Bernuth, H. 2017. 'IgG subclass deficiencies in children: Facts and fiction', *Pediatric Allergy and Immunology*, 28(6), pp. 521–524. Available at: <https://doi.org/10.1111/pai.12757>.
- Yazdani, R. *et al.* 2019. 'The hyper IgM syndromes: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management', *Clinical Immunology*, 198, pp. 19–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.11.007>.

BAB 8

DASAR IMUNITAS MUKOSA

Oleh Ni Ketut Yuliana Sari

8.1 Pendahuluan

Sistem imunitas mukosa merupakan bagian dari sistem imun yang merespons dan melindungi dari mikroba yang masuk ke dalam tubuh melalui permukaan mukosa, seperti saluran pencernaan dan pernapasan, dan juga mempertahankan toleransi terhadap organisme komensal yang hidup di bagian luar epitel mukosa (Abbas *et al.*, 2020).

Sistem imunitas mukosa adalah sistem kekebalan terlokalisasi dan spesifik yang melindungi hampir seluruh permukaan bagian dalam tubuh manusia, yang meliputi permukaan mukosa rongga mulut-faring, saluran pencernaan (gastrointestinal), saluran pernapasan (respiratori), dan saluran urogenital, serta kelenjar eksokrin. Walaupun pada lokasi yang berbeda, sistem imunitas mukosa pada organ yang berbeda memiliki organisasi dan ciri-ciri anatomis yang serupa (Wu *et al.*, 2014).

Sistem imunitas mukosa terdiri dari permukaan tubuh bagian dalam yang dilapisi oleh epitel yang mengeluarkan lendir atau mucus. Sistem imunitas mukosa merupakan bagian terbesar dari jaringan kekebalan tubuh, mengandung sekitar tiga perempat dari semua limfosit dan memproduksi sebagian besar imunoglobulin pada individu yang sehat. Sistem ini juga terpapar terus menerus terhadap antigen dan bahan lain yang masuk dari lingkungan. Sebagian besar patogen yang menyebabkan kematian di seluruh dunia berasal dari permukaan mukosa atau masuk ke

dalam tubuh melalui permukaan mukosa (Murphy & Weaver, 2017).

Sistem imunitas mukosa memiliki tiga fungsi utama: (1) melindungi selaput lendir dari kolonisasi dan invasi mikroba yang berpotensi membahayakan, (2) mencegah penyerapan antigen yang tidak terdegradasi termasuk protein asing yang berasal dari makanan yang tertelan, materi yang terbawa udara, dan mikroorganisme komensal, dan (3) mencegah perkembangan respon imun terhadap antigen yang berpotensi berbahaya bagi tubuh (Holmgren & Czerkinsky, 2005).

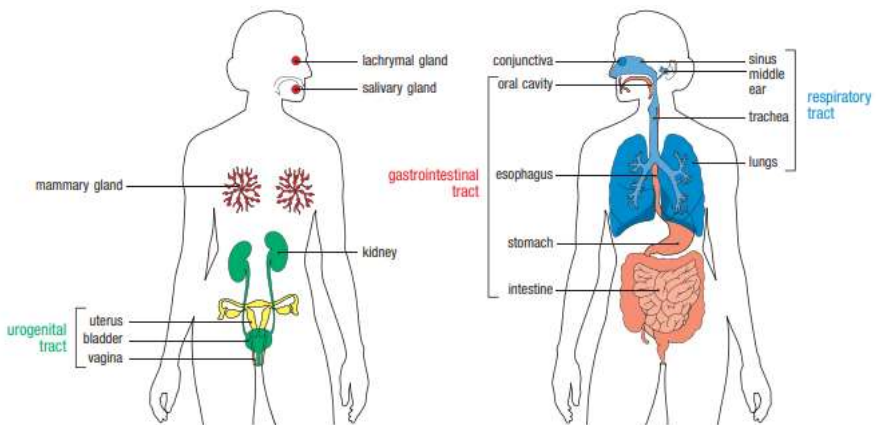
8.2 Sistem Kekebalan Mukosa Melindungi Permukaan Internal Tubuh.

Permukaan mukosa merupakan salah satu jalur masuknya berbagai jenis patogen penyebab infeksi. Infeksi mukosa pada saluran pernapasan akut oleh bakteri (seperti *Streptococcus pneumoniae* dan *Haemophilus influenza* penyebab pneumonia; dan *Bordetella pertussis* penyebab batuk rejan) dan virus (seperti influenza dan virus syncytial pernapasan) merupakan penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia. Penyakit lainnya seperti diare, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) yang menyebabkan AIDS, *Mycobacterium tuberculosis* penyebab tuberkulosis (TBC), campak, Hepatitis B juga merupakan penyakit akibat infeksi mukosa (Murphy & Weaver, 2017).

Permukaan mukosa juga merupakan pintu masuk bagi beragam antigen asing yang tidak patogen. Pada usus terpapar sejumlah besar protein makanan, dan setidaknya terdapat seribu spesies bakteri pada usus besar yang sehat, yang hidup bersimbiosis dengan inangnya (mikroorganisme komensal atau mikrobiota). Populasi virus dan jamur juga ditemukan dalam usus yang sehat. Dalam keadaan normal, mikroorganisme ini tidak membahayakan, bermanfaat bagi inang dan memiliki fungsi

metabolisme yang penting, serta penting untuk fungsi kekebalan tubuh yang normal (Murphy & Weaver, 2017).

Permukaan mukosa dilindungi oleh sistem jaringan limfoid yang dikenal secara umum sebagai sistem imunitas mukosa atau *mucosa-associated lymphoid tissues* (MALT). Jaringan mukosa di dalam tubuh manusia adalah organ-organ limfoid dan sel yang berasosiasi dengan usus, saluran pernapasan, dan saluran urogenital, serta rongga mulut, faring, telinga tengah, dan kelenjar yang terkait dengan jaringan tersebut, seperti kelenjar ludah dan kelenjar lakrimal. Payudara yang sedang menyusui juga merupakan bagian dari sistem imunitas mukosa (Murphy & Weaver, 2017).



Gambar 8.1. Sistem Imunitas Mukosa Pada Jaringan Tubuh Manusia

(Sumber: Murphy & Weaver, 2017)

8.3 *Mucosa-Associated Lymphoid Tissues*

Mucosa-associated lymphoid tissues (MALT) terletak di sepanjang permukaan semua jaringan mukosa. Secara fungsional, MALT dibagi menjadi bagian induktif dan bagian efektor. Bagian induktif berisi jaringan limfoid sekunder yang merupakan tempat

terjadinya IgA *class switching* dan *clonal expansion* sel B sebagai respon terhadap aktivasi sel T spesifik antigen. Setelah aktivasi dan peralihan kelas IgA, sel T dan sel B bermigrasi dari bagian induktif ke bagian efektor. Bagian efektor terdapat di seluruh jaringan mukosa sebagai jaringan limfoid diseminata yang didistribusikan secara difus ke seluruh lamina atau substantia propria. Pada bagian efektor, IgA sekretori (sIgA) disekresikan melewati epitel mukosa. Komposisi seluler dari bagian efektor terdiri dari sel T, yang sebagian besar adalah CD4⁺, sel plasma IgA dan sedikit sel plasma IgG dan IgM, dan beberapa sel B, sel dendritik, dan makrofag (Cesta, 2006).

Fungsi utama MALT adalah untuk memproduksi dan mensekresikan IgA melintasi permukaan mukosa dalam reaksi spesifik antigen yang diperantarai oleh Th2 (sel T helper 2), meskipun reaksi yang diperantarai oleh Th1 dan sel T sitotoksik juga dapat terjadi, yang kemudian menghasilkan imunotoleran (Cesta, 2006).

Kompartemen fungsional dari MALT adalah folikel limfoid, daerah interfolikular, daerah kubah subepitel, dan limfoepitel yang mengandung sel-M. Sel-M adalah sel epitel khusus di dalam epitel terkait folikel yang dapat mengangkut mikroorganisme, molekul makro dan molekul yang dapat larut dari lumen usus ke daerah kubah subepitel yang memberikan akses jaringan limfoid ke antigen luminal. Komponen seluler dari MALT antara lain sel B, sel T CD4⁺ dan CD8⁺, sel dendritik *antigen-presenting*, makrofag, dan kadang-kadang ditemukan sel mast dan eosinofil di daerah interfolikular (Cesta, 2006).

Berdasarkan letak anatomisnya MALT dibagi menjadi *gut-associated lymphoid tissue* (GALT), *nasopharynx-associated lymphoid tissue* (NALT), *bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT), *conjunctiva-associated lymphoid tissue* (CALT), *lacrimal duct-associated lymphoid tissue* (LDALT), *larynx-associated lymphoid tissue* (LALT) dan *salivary duct-associated lymphoid tissue*

(DALT) (Cesta, 2006). MALT yng sudah banyak dibahas pada manusia adalah GALT, sedangkan yang lainnya banyak diteliti pada hewan coba.

8.3.1 Gut-Associated Lymphoid Tissue

Jaringan limfoid sekunder yang terorganisir dalam usus terdiri dari sekelompok organ yang dikenal sebagai *gut-associated lymphoid tissue* (GALT). Struktur GALT terdiri dari kompleks limfoid yang terdiri dari epitel khusus, *antigen-presenting cells* (APC), dan limfosit intraepitel. GALT terdapat secara strategis pada area tertentu di saluran pencernaan, misalnya pada *Peyer's patches* di ileum terminal. Sel epitel khusus disebut sebagai sel M yang berhubungan erat dengan APC, yang bersama-sama melakukan pengambilan sampel antigen dalam usus. Sel M mengambil sampel antigen dari lumen dan mengantarkannya ke jaringan limfoid melalui APC (Murphy & Weaver, 2017; Aryal, 2022).

8.3.2 Nasopharynx -Associated Lymphoid Tissue

NALT merupakan jaringan limfoid sekunder sebagai sel-sel kekebalan yang terdapat pada tenggorokan dan saluran hidung, terutama amandel. Struktur NALT mirip dengan kelenjar getah bening, tetapi tidak dibungkus dan tidak memiliki limfatik. Terdiri dari folikel yang sebagian besar terdiri dari sel B yang dikelilingi oleh sel T dan pusat germinal. Di dalam folikel terdapat tempat proliferasi sel B yang bergantung pada antigen. Antigen dan partikel asing terperangkap di dalam kriptus dalam limfoepitelnya, yang kemudian diangkut ke folikel limfoid (Aryal, 2022).

8.3.3 Bronchus-Associated Lymphoid Tissue

Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) merupakan struktur jaringan limfoid yang terdapat di sepanjang lumen saluran napas. Secara struktural BALT mirip dengan *Peyer's patches* dan jaringan limfoid lainnya pada usus. Jaringan ini terutama terdiri dari kumpulan limfosit yang tersusun dalam folikel yang

ditemukan di semua lobus paru dan di sepanjang bronkus utama. Mayoritas limfosit dalam folikel adalah sel B. Pengambilan sampel antigen dilakukan oleh sel epitel yang melapisi permukaan mukosa melalui sel M yang mengangkut antigen ke APC dan limfosit (Aryal, 2022).

8.3.4 *Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue*

Konjungtiva mata sering terpapar oleh patogen dan zat berbahaya. Mekanisme pertahanan yang efektif diperlukan untuk menjaga integritas struktural dan fungsional dari konjungtiva. Pada mata, MALT membentuk persimpangan antara permukaan mata dan konjungtiva yang disebut sebagai *conjunctiva-associated lymphoid tissue* (CALT). Beberapa penelitian menunjukkan CALT tidak ditemukan pada saat lahir, tetapi berkembang pada masa kanak-kanak, meningkat hingga jumlah rata-rata 30 folikel/mata pada usia 10 tahun, dan kemudian menurun seiring bertambahnya usia (Steven & Gebert, 2009). CALT terdiri atas limfosit dan leukosit yang dapat berinteraksi dengan mukosa sel epitel melalui sinyal resiprokal yang dimediasi oleh *growth factor*, sitokin dan neuropeptida (Sitompul, 2017).

8.3.5 *Lacrimal Duct-Associated Lymphoid Tissue*

Jaringan limfoid pada bagian kepala, sebagian besar masih belum diketahui. Jaringan limfoid ini terletak di sekitar duktus lakrimal, dapat ditemukan pada manusia dan hewan pengerat yang disebut dengan *lacrimal duct-associated lymphoid tissue* (LDALT) (Lohrberg *et al.*, 2018). Jaringan ini membentuk unit fungsional bersama dengan kelenjar lakrimal dan konjungtiva, yang dihubungkan oleh saluran air mata, resirkulasi limfosit, dan jalur refleks saraf, serta berperan besar dalam menjaga integritas permukaan okular (Knop & Knop, 2001).

8.3.6 Larynx-Associated Lymphoid Tissue

Penelitian oleh Krake *et al.* (1997) pada anak-anak yang meninggal karena kematian bayi mendadak atau berbagai penyebab traumatis atau nontraumatis, menemukan adanya jaringan limfoid yang terorganisir di bagian supraglotis laring yang dikenal dengan istilah *larynx-associated lymphoid tissue* (LALT). LALT menunjukkan semua tanda morfologi MALT, seperti folikel limfoid yang khas dengan pusat germinal, infiltrasi epitel di atasnya oleh limfosit, dan *high endothelial venules* (HEV). Folikel limfoid LALT sebagian besar mengandung limfosit B dengan beberapa limfosit CD4⁺ di pusat germinal. LALT mungkin merupakan bagian reguler dari sistem kekebalan mukosa pada anak kecil yang berfungsi sebagai bagian induktif pernapasan pada imunitas mukosa.

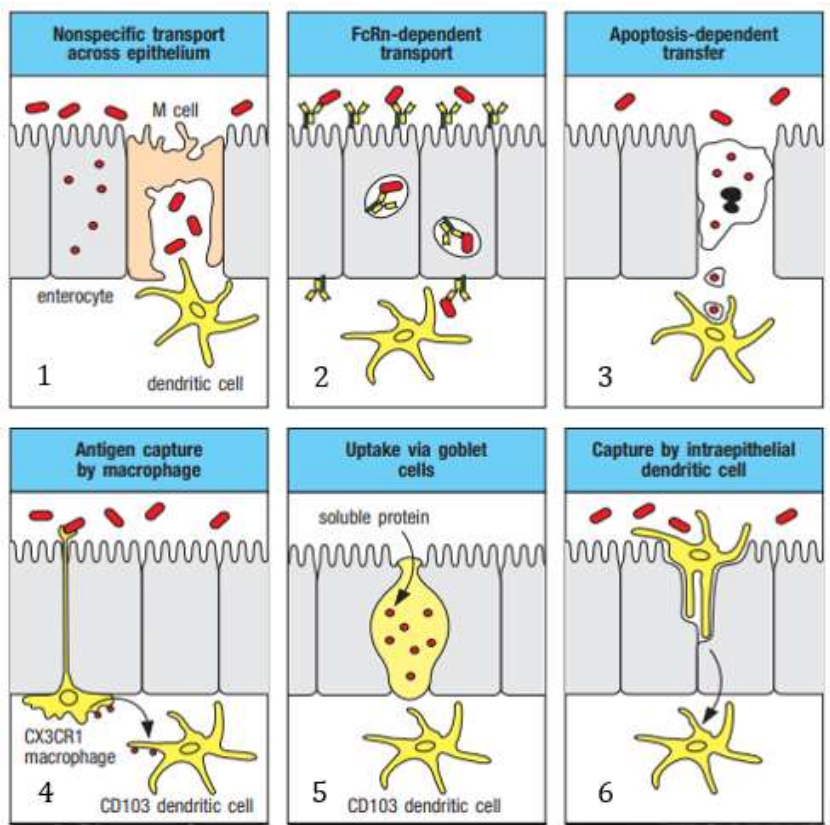
8.3.7 Salivary Duct-Associated Lymphoid Tissue

Salivary duct-associated lymphoid tissue (DALT) merupakan bagian dari jaringan limfoid pada kelenjar ludah minor/ *minor salivary glands* (MSG). Jaringan ini berorientasi periduktal, baik menyebar atau tersusun dalam folikel, dan terlihat pada submukosa manusia dan primata. Pembentukan DALT bergantung pada rangsangan antigenik topikal dan eksogen. Setiap rangsangan antigenik pada mukosa mulut menyebabkan kelompok submukosa jaringan limfoid meningkatkan respon imun (Kamath & Belur, 2011).

8.4 Pengambilan dan Penyajian Antigen pada Sistem Imunitas Mukosa

Antigen pada permukaan mukosa dapat diambil oleh sel dendritik (DC) maupun sel epitel khusus yang disebut sel M. Pada usus dan saluran napas bawah, sel M melakukan sebagian besar pengambilan sampel antigen. Sel M menggunakan mekanisme yang dikenal sebagai transportasi transepitel untuk memindahkan antigen dari lumen mukosa ke membran basal. Antigen ini

kemudian dapat diproses lebih lanjut oleh DC residen atau dapat diambil sampelnya secara langsung oleh limfosit. Membran basal dari sel M membentuk invaginasi yang dapat menyebabkan adanya interaksi yang erat antara sel M dan sel T atau sel B. Sebagian besar limfosit yang ditemukan berikatan dengan sel M adalah sel limfosit memori, sehingga presentasi antigen oleh sel M dapat memberikan stimulasi antigen yang sesuai untuk induksi respons imun yang didapat dengan cepat (Williams, 2012).



Gambar 8.2. Penangkapan Antigen Pada Lumen Usus
(Sumber: Murphy & Weaver, 2017)

Pada saluran pencernaan, penangkapan antigen pada lumen usus dapat dilakukan oleh sel mononuklear di lamina propria dengan beberapa cara yaitu (Gambar 8.2): 1) antigen terlarut seperti protein makanan diangkut secara langsung melintasi enterosit, atau diambil oleh sel M di epitel permukaan di luar *Peyer's patches*; 2) enterosit dapat menangkap dan menginternalisasi kompleks antigen:antibodi melalui *receptor Fc neonatal* (FcRn) di permukaannya dan mengangkutnya melintasi epitel melalui transkitosis; 3) enterosit yang terinfeksi patogen intraseluler mengalami apoptosis dan difagositosis oleh sel dendritik; 4) sel mononuklear dapat memanjangkan struktur seluler di antara sel-sel epitel tanpa mengganggu integritasnya dan meneruskannya ke sel dendritik untuk dipresentasikan ke sel T; 5) *mucus-secreting goblet cells* dapat mengangkut antigen yang dapat larut ke DC lamina propria; 6) sel dendritik dapat memasuki lapisan epitel dan menangkap bakteri sebelum kembali ke lamina propria (Murphy & Weaver, 2017).

8.5 Imunitas *Innate* dan *Adaptive* pada Sistem Imunitas Mukosa

Sistem imunitas mukosa memiliki dua bagian, yaitu sistem *innate* (bawaan) dan sistem *adaptive* (didapat). Sistem *innate* terdiri dari berbagai molekul pengenalan dan *natural killer cells* (sel NK), sedangkan sistem *adaptive* terdiri dari berbagai sel penyaji antigen atau *antigen-presenting cells* (APC) dan limfosit T dan B (Dwivedy & Aich, 2011).

Sistem imunitas *innate* pada mukosa mengenali patogen dengan menggunakan berbagai molekulnya, dan memicu serangkaian sinyal untuk mengeliminasi benda asing, menginduksi perbaikan jaringan, dan selanjutnya memicu respons imun *adaptive*. Imunitas mukosa *innate* memiliki memori khusus dalam bentuk reseptor pengenalan pola atau *pattern recognition receptor*

(PRR) yang dapat diturunkan dan sangat spesifik. Setiap PRR memiliki kemampuan untuk membedakan *pathogen-associated microbial patterns* (PAMPs) (Dwivedy & Aich, 2011).

Imunitas *innate* pada mukosa mengandung berbagai molekul yang berperan sebagai pertahanan secara fisik, kimia, dan imunologis. Sebagai contoh, permukaan mukosa ditutupi oleh lapisan mukus yang tebal yang terdiri dari dua molekul musin utama (MUC2 dan 3) yang memberikan penghalang fisik dan kimiawi. Pertahanan secara fisik terhadap patogen dilakukan melalui mekanisme adhesi sel-ke-sel di antara epitel mukosa. Ruang antar sel ditutupi oleh molekul occludin dan claudin. Mikroorganisme infeksius juga dapat dibunuh oleh molekul defensin. Molekul *toll-like receptor* (TLR) berperan pada imunitas *innate* mukosa sebagai reseptor esensial yang mampu mengenali PAMP seperti lipopolisakarida dan peptidoglikan (Nochi & Kiyono, 2006).

Respon imun *adaptive* pada mukosa diinduksi oleh patogen yang berhasil melewati pertahanan *innate*. Pengenalan patogen melalui TLR mengaktifkan DC untuk mensekresikan sitokin co-stimulator yang mempromosikan perkembangan sel T efektor yang selanjutnya mengaktifasi sel B menjadi sel plasma yang memproduksi IgA sekretori sebagai antibodi utama imunitas humoral pada sistem imunitas mukosa (Murphy & Weaver, 2017).

8.6 IgA Sekretori pada Sistem Imunitas Mukosa

Imunoglobulin A (IgA) adalah isotype antibodi yang paling banyak terdapat dalam sistem imunitas mukosa. Secara struktural, IgA pada permukaan mukosa adalah struktur polimer, sedangkan IgA serum adalah monomer. Sekretori IgA (sIgA) adalah salah satu IgA polimer yang terdiri dari IgA dimerik, rantai J, dan komponen sekretori (SC) (Li *et al.*, 2020).

IgA dimerik dapat mengeliminasi antigen tanpa inflamasi. IgA dimerik memiliki empat tempat pengikatan antigen (dua

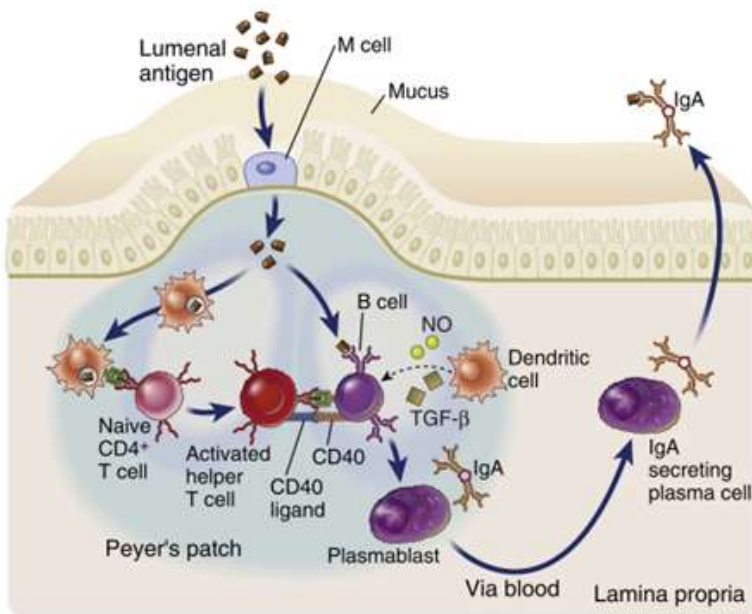
tempat pada setiap molekul imunoglobulin), menghasilkan aglutinasi antigen dalam lumen. Iktatan silang antigen oleh IgA menyebabkan ukurannya terlalu besar untuk melintasi epitel, sehingga mencegah akses ke jaringan sub-mukosa melalui difusi pasif. Proses ini disebut *immune exclusion* yang merupakan garis pertahanan pertama yang melindungi permukaan epitel mukosa (Williams, 2012).

Prekursor sel B naif dari sel plasma mukosa yang mensekresi IgA diaktifkan di dalam *Peyer's patches* dan kelenjar getah bening mesenterika. *Class switching* dari sel B yang teraktivasi menjadi IgA dikendalikan oleh sitokin *transforming growth factor- β* (TGF- β). Lebih dari 75.000 sel plasma penghasil IgA terdapat dalam usus manusia normal, dan 3-4 gram IgA disekresikan oleh jaringan mukosa setiap hari. Produksi IgA dalam jumlah besar secara terus menerus ini terjadi tanpa adanya invasi patogen dan hampir seluruhnya dipicu oleh pengenalan mikrobiota komensal (Murphy & Weaver, 2017).

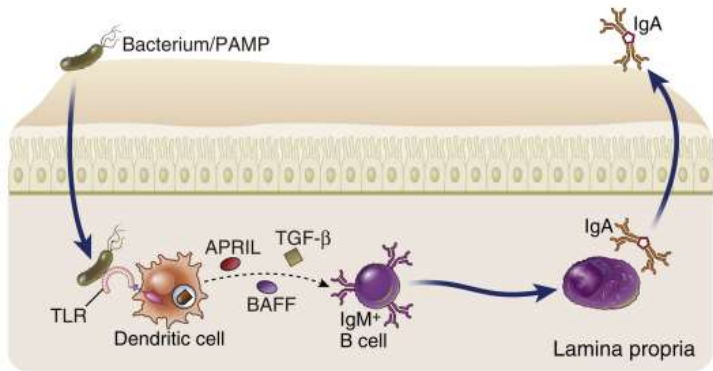
Class switching IgA dapat terjadi dengan mekanisme *T-dependent* dan *T-independent*. Pada *class switching* IgA *T-dependent*, DC di bagian subepitel *Peyer's patches* menangkap antigen bakteri yang dikirim oleh sel M dan bermigrasi ke zona interfolikular dan menyajikan antigen ke sel T CD4⁺ naif. Sel T yang teraktivasi berdiferensiasi menjadi sel T folikular helper mengaktivasi sel B menjadi sel plasma melalui pengikatan CD40L sel T ke CD40 sel B dan menghasilkan antibodi IgA dengan afinitas tinggi. *Class switching* IgA *T-independent* melibatkan aktivasi DC. Sel dendritik yang diaktifkan oleh ligan *Toll-like receptor* (TLR) mengeluarkan sitokin *B cell-activating factor* (BAFF), *a proliferation-inducing ligand* (APRIL), dan TGF- β yang menginduksi *class switching* IgA dan menghasilkan antibodi IgA dengan afinitas yang relatif rendah (Abbas *et al.*, 2020).

Selain fungsi *immune exclusion* sebagai kekebalan non spesifik, sIgA juga berperan pada kekebalan spesifik dan

imunoregulasi. sIgA menghambat patogen secara spesifik dengan pengenalan langsung domain pengikat reseptor. Rantai berat *advanced glycosylated* IgA dan SC berfungsi sebagai penghambat kompetitif pada proses adhesi patogen. sIgA mungkin memiliki efek langsung dalam memengaruhi kelangsungan hidup bakteri atau mengubah patogenisitas. Sebagai contoh, sIgA dapat berinteraksi dengan flagela untuk menghambat motilitas bakteri *Salmonella* (Li *et al.*, 2020).



Gambar 8.3. *Class switching IgA Mekanisme T-dependent*
(Sumber: Abbas *et al.*, 2020)



Gambar 8.4. *Class switching IgA Mekanisme T-independent*
(Sumber: Abbas *et al.*, 2020)

8.7 Sitokin pada Sistem Imunitas Mukosa

Sitokin immunosupresif seperti interleukin-10 (IL-10) dan TGF- β diekspresikan secara dominan pada jaringan mukosa. Faktor pembeda sel B IL-4 dan IL-6 juga diekspresikan secara signifikan, terutama selama peradangan, karena produksi antibodi IgA yang tinggi. Beberapa sitokin Th1 konvensional juga mempromosikan mekanisme kekebalan non-inflamasi pada mukosa. Sebagai contoh, TNF diketahui meningkatkan transkripsi *reseptor polimeric IgA* (pIgAR) yang mentransmisikan IgA non-inflamasi melalui sel epitel dan masuk ke dalam lumen mukosa (Williams, 2012).

Interferon Gamma (IFN- γ) dan *Tumor necrosis factor* (TNF) tidak diekspresikan secara konstitutif di jaringan mukosa, dan juga tidak diekspresikan dalam jumlah besar setelah stimulasi, karena sitokin inflamasi ini cenderung menginduksi imunopatologi dalam jumlah yang signifikan. Lingkungan sitokin pada jaringan mukosa cenderung lebih condong ke arah fenotipe Th2 daripada fenotipe Th1 (Williams, 2012).

Keseimbangan produksi sitokin sangat penting untuk homeostasis mukosa dan mempertahankan fungsi fisiologis. Sel T

regulator merupakan jenis sel yang penting untuk menjaga integritas mukosa, yang menghasilkan mekanisme toleransi terhadap bakteri non-patogen dan antigen makanan yang ada dalam lumen usus atau alergen potensial di saluran pernapasan (Williams, 2012).

8.8 Imunitas Mukosa dan Homeostasis

Pertahanan permukaan mukosa harus dilakukan tanpa merusak integritas struktural dan fungsionalnya. Regulasi respons, toleransi imunologis, dan efektor noninflamasi merupakan ciri khas imunitas mukosa. Imunitas mukosa yang sehat mampu membedakan *self* dan *non self* dengan baik termasuk dapat mengenali mikrobiota komensal. Mikrobiota komensal yang tidak menyerang atau merusak epitel, serta antigen makanan dapat menimbulkan respons imun yang minimal atau bahkan menginduksi toleransi. Homeostasis mukosa dan pengendalian mikrobiota yang beragam diperankan oleh interaksi antara antibodi sIgA noninflamasi dengan sitokin antiinflamasi yang diproduksi oleh sel epitel dan sel T regulator (Mestecky *et al.*, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., & Pillai, S. 2020. Basic Immunology Function and Disorders of The Immune System. 6th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Aryal Sagar. 2022. Mucosa Associated Lymphoid Tissues (MALT). Available from: [https:// microbenotes.com/mucosa-associated-lymphoid-tissues-malt/](https://microbenotes.com/mucosa-associated-lymphoid-tissues-malt/).
- Cesta, M. F. 2006. Normal Structure, Function, and Histology of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. Toxicologic Pathology, 34(5):599-608. doi:10.1080/01926230600865531.
- Dwivedy, A., & Aich, P. 2011. Importance of innate mucosal immunity and the promises it holds. International journal of general medicine, 4: 299–311. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S17525>.
- Knop, E., & Knop, J. 2001. Lacrimal Drainage–Associated Lymphoid Tissue (LDALT): A Part of the Human Mucosal Immune System. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci, 42(3):566-574.
- Holmgren, J. & Czerkinsky. C. 2005. Mucosal immunity and vaccines. Nat Med, 11 (Suppl 4): S45–S53. <https://doi.org/10.1038/nm1213>.
- Kamath, V.V., & Belur, J. 2011. Benign hyperplasia of duct-associated lymphoid tissue: Report of a case and review of literature. Indian Journal of Dental Research, 22(5).
- Kracke, A., Hiller, A. S., Tschernig, T., Kasper, M., Kleemann, W. J., Tröger, H. D., & Pabst, R. 1997. Larynx-associated lymphoid tissue (LALT) in young children. The Anatomical record, 248(3): 413–420. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199707\)248:3<413::AID-AR14>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199707)248:3<413::AID-AR14>3.0.CO;2-S).

- Li, Y., Jin, L., & Chen, T. 2020. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *BioMed research international*, 2032057. <https://doi.org/10.1155/2020/2032057>.
- Lohrberg, M., Pabst, R. & Wilting, J. 2018. Co-localization of Lymphoid Aggregates and Lymphatic Networks in Nose-(NALT) And Lacrimal Duct-Associated Lymphoid Tissue (LDALT) of mice. *BMC Immunol*, 19 (5). <https://doi.org/10.1186/s12865-018-0242-3>.
- Mestecky, J., Strober, W., Russel, M. W., Cheroutre, H., Lambrecht, B. N., & Kelsall, B. 2015. *Mucosal Immunologi*. 4th Ed. Oxford: Academic Press.
- Murphy, K. & Weaver, C. 2017. *Janeway's Immunobiology*. 9th ed. New York: Garland Science.
- Nochi, T., & Kiyono, H. 2006. Innate Immunity in the Mucosal Immune System. *Current Pharmaceutical Design*, 12(32): 4203–4213. doi:10.2174/138161206778743457.
- Sitompul, R. 2017. Konjungtivitis Viral: Diagnosis dan Terapi di Pelayanan Kesehatan Primer. *Tinjauan Pustaka. eJKI*, 5(1): 64-71.
- Steven, P., & Gebert, A. 2009. Conjunctiva-Associated Lymphoid Tissue – Current Knowledge, Animal Models and Experimental Prospects. *Ophthalmic Research*, 42(1): 2–8. doi:10.1159/000219678.
- Williams, A. E. 2012. *Immunology : Mucosal and Body Surface Defences*. 1st Ed. India: Wiley-Blackwell.
- Wu, R. Q., Zhang, D. F., Tu, E., Chen, Q. M., & Chen, W. 2014. The Mucosal Immune System in The Oral Cavity—an Orchestra of T Cell Diversity. *Int J Oral Sci*, 6: 125–132. <https://doi.org/10.1038/ijos.2014.48>.

BIODATA PENULIS



Analekta Tiara Perdana, S.Si., M.Si.

Dosen tetap pada Program Studi Biologi, Fakultas Sains, UIN Sultan Maulana Hasanuddin Banten

Penulis lahir di Jakarta tanggal 27 Maret 1991. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Biologi, Fakultas Sains, UIN Sultan Maulana Hasanuddin Banten. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Al Azhar Indonesia dan S2 pada Program Studi Mikrobiologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, IPB University. Penulis menekuni bidang mikrobiologi pangan.

BIODATA PENULIS



Nurmasita, S.Si., M.Kes.

Dosen Program Studi Keperawatan
Akademik Keperawatan Yapenas 21 Maros

Penulis lahir di Makassar tanggal 4 Mei 1987. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Keperawatan kampus Akademik Keperawatan Yapenas 21 yang terletak di Kabupaten Maros, Provinsi Sulawesi Selatan. Menyelesaikan Pendidikan S1 pada Jurusan Biologi di Universitas Negeri Makassar dan melanjutkan S2 pada Jurusan Ilmu Biomedik di Universitas Hasanuddin Makassar.

Ketertarikan penulis dalam dunia pendidikan dimulai sejak tahun 2009 saat masih berstatus mahasiswa S1 dengan membuka sekolah gratis yang diberi nama “Sekolah Rakyat” untuk membantu anak-anak dari ekonomi kurang mampu agar bisa melanjutkan pendidikan ke jenjang Menengah Pertama (SMP). Selain itu penulis juga aktif dalam sebuah Lembaga Muslim Cerdas yang fokus pada bidang sosial dan kemanusiaan dan sebagai terapis bekam bersertifikat.

BIODATA PENULIS



Nur Indang, S.Si., M.Sc

Dosen Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako

Penulis lahir di Pantoloan, 25 November 1991. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran, Universitas Tadulako. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Biologi, dengan konsentrasi Ilmu Biomedik dan melanjutkan S2 pada Jurusan Ilmu Kedokteran Tropis. Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada. Penulis menekuni bidang Imunologi, Entomologi Kesehatan, Parasitologi, dan penyakit-penyakit Infeksi.

BIODATA PENULIS



Haerani Harun

Staf Dosen Prodi Kedokteran

Penulis lahir di Ujung Pandang tanggal 14 Desember 1981. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako Palu. Menyelesaikan Pendidikan Dokter di Universitas Hasanuddin Makassar pada tahun 2007, Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Magister Kesehatan di Universitas Hasanuddin Makassar tahun 2016, dan saat ini sedang menjalani Studi S3 Kesehatan Masyarakat di Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis juga bekerja sebagai dokter spesialis Patologi Klinis di beberapa Rumah Sakit dan Laboratorium di Kota Palu

BIODATA PENULIS



Angga Aditya Permana

Dosen Informatika

Universitas Multimedia Nusantara

Angga Aditya Permana (lahir pada Desember 1989 di Jakarta) seorang dosen full time di bidang Computer Science pada Universitas Multimedia Nusantara sejak tahun 2021, fokus penelitian pada kriptografi, steganografi serta keamanan computer, namun pada tahun 2021 sedang mendalami topik bioinformatika dan network science. Angga juga memiliki hobi yaitu touring dan juga bermain bulutangkis, saat ini sedang menjadi mahasiswa program doctoral pada IPB University. Memulai karir pertama kali sebagai Network Enginner tahun 2011 dan memulai profesinya sebagai dosen pada 2013 di kampus swasta yang ada di Jakarta, pernah juga mengajar di kampus negeri yang berada di Jakarta dan Tangerang, juga pernah di undang menjadi dosen tamu untuk mengenalkan Bioinformatika di kampus negeri di Jakarta. Terimakasih..

BIODATA PENULIS



apt. Rizka Mulya Miranti, M.Si

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Rantau pada tanggal 28 Januari 1987. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dan profesi apoteker di Universitas Ahmad Dahlan dan S2 Farmasi di Institut Teknologi Bandung. Penulis aktif mengajar dengan bidang ilmu Farmakologi, Farmasi Klinis dan Komunitas.

BIODATA PENULIS



Nur Syamsi

Dosen Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako

Penulis lahir di Ujung Pandang pada tanggal 19 Agustus 1984. Penulis merupakan dosen tetap di Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tadulako. Penulis menyelesaikan pendidikan Profesi Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi dan pendidikan S2 di Prodi Magister Ilmu Kedokteran dan Biomedis, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan (FK-KMK), Universitas Gadjah Mada.

BIODATA PENULIS



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

Dosen Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Poltekkes Kemenkes Kupang

Penulis lahir di Parigi Moutong tanggal 19 Februari 1991. Penulis menyelesaikan pendidikan Sekolah Menengah Atas di SMA negeri 3 Palu, Sulawesi Tengah pada tahun 2008. Penulis memiliki ketertarikan di bidang kesehatan dan melanjutkan pendidikan Diploma III Analis Kesehatan di Akademi Manggala Yogyakarta. Setelah menyelesaikan pendidikan Diploma III pada tahun 2011. Penulis melanjutkan pendidikan Diploma IV di Poltekkes Kemenkes Yogyakarta pada Tahun 2012 hingga 2013. Selain tertarik pada bidang kesehatan, Penulis juga menyukai bidang pengajaran. Selama menempuh pendidikan Diploma IV, penulis 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 lulus seleksi Pegawai Negeri Sipil 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 dan mendapat gelar magister sains 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: niketutyuliana@poltekeskupang.ac.id