

NASKAH TUTORIAL

MODUL ILMU KEDOKTERAN GIGI DASAR 1

TOPIK IMUNOLOGI DAN SISTEM IMUNITAS TUBUH



Disusun Oleh :

drg.Sinta Deviyanti,M.Biomed

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS PROF.Dr.MOESTOPO (BERAGAMA)
JAKARTA
2018

1. Pengantar Umum Imunologi

a. Pengertian imunologi, imunitas, sistem imun dan respon imun .

Imunologi merupakan ilmu yang mempelajari tentang proses pertahanan atau imunitas tubuh terhadap senyawa makromolekuler atau organisme asing (misalnya virus, bakteri, protozoa, parasit dsb) yang masuk ke dalam tubuh, serta terhadap keberadaan sel-sel yang tidak dikehendaki (misalnya sel tumor) di dalam tubuh dan terhadap protein tertentu yang terdapat didalam tubuh sendiri (misalnya pada autoimunitas).

Imunitas adalah pertahanan tubuh terhadap penyakit, terutama penyakit infeksi.

Sistem imun adalah suatu sistem pertahanan tubuh yang kompleks untuk memberi perlindungan terhadap invasi zat-zat asing ke dalam tubuh. Sistem imun terdiri kumpulan sel-sel, jaringan dan molekul-molekul yang berperan dalam pertahanan terhadap infeksi. Respon imun adalah reaksi terkoordinasi sel-sel dan molekul-molekul pada sistem imun dalam pertahanan terhadap infeksi.

b. Fungsi umum sistem imun

Fungsi sistem imun adalah 1). mencegah dan membasmi infeksi

2). membedakan antara sel tubuh sendiri (*self*) dan sel yang berasal dari luar tubuh (*non self*) sehingga mampu mempertahankan tubuh dari serangan mikroorganisme patogen maupun keberadaan sel-sel tumor.

c. Pengertian, sifat dan struktur antigen sebagai pemicu respon imun

Antigen (imunogen) merupakan bahan yang dapat memobilisasi pertahanan tubuh spesifik/adaptif dan memicu respon imun untuk merangsang dihasilkannya antibodi yang spesifik. Antigen umumnya merupakan molekul kompleks dengan berat molekul yang besar, misalnya protein dan polisakarida. Lipid dan asam nukleat juga dapat bersifat sebagai antigenik bila terikat dengan protein dan polisakarida. Senyawa yang bersifat antigenik ini sering berasal dari komponen mikroorganisme (misalnya dinding sel, selubung sel bakteri atau virus, flagel, fimbria, toksin bakteri dan bagian permukaan dari mikroorganisme). Senyawa lain yang berasal dari substansi bukan mikroba namun

dapat bersifat sebagai antigen antara lain serbuk sari tumbuhan, zat putih telur, molekul sel darah merah, protein serum dan molekul yang terdapat pada permukaan organ atau jaringan yang akan ditransplantasi.

Pada setiap antigen terdapat daerah spesifik yang disebut determinan antigenik (epitop) yang dapat dikenali oleh antibodi. Pada umumnya antigen memiliki berat molekul lebih dari 10.000. Beberapa substansi asing memiliki berat molekul rendah, tidak bersifat antigenik kecuali bila terikat dengan protein *carrier* , disebut sebagai haptenmis: molekul antibiotika penisilin. Antibiotik ini tidak bersifat antigenik, namun bila terikat dengan protein serum maka penisilin dapat merangsang terjadinya respon imun sehingga individu dapat alergi terhadap penisilin.

Klasifikasi antigen :

1) Menurut jenis determinan (epitop)

- a) Unideterminan univalen → hanya memiliki 1 jenis determinan pada 1 molekul.
- b) Unideterminan multivalent → hanya memiliki 1 jenis determinan tapi ditemukan 2 atau lebih determinan pada 1 molekul.
- c) Multideterminan univalent → memiliki banyak determinan tapi hanya terdiri dari 1 senyawa (biasanya protein).
- d) Multideterminan multivalent → memiliki banyak jenis determinan yang terdiri dari beberapa komponen senyawa kompleks.

2) Menurut spesifitasnya

- a) Heteroantigen → dimiliki oleh banyak spesies.
- b) Xenoantigen → hanya dimiliki oleh spesies tertentu.
- c) Alloantigen → spesifik untuk individu dalam 1 spesies.
- d) Antigen organ spesifik → hanya dimiliki oleh organ antigen.
- e) Autoantigen → dimiliki oleh tubuh sendiri.

3) Menurut ketergantungan terhadap sel T

- a) T dependen → memerlukan pengenalan oleh sel T dan sel B terlebih dahulu untuk menimbulkan respon antibodi (misalnya protein).
- b) T independen → dapat merangsang sel B tanpa bantuan sel T untuk membentuk antibodi (misalnya lipopolisakarida, dekstran, levan, flagelin polimerik bakteri).

4) Menurut sifat kimianya.

- a).Polisakarida → umumnya bersifat imunogenik.
- b).Glikoprotein → terdapat di permukaan sel mikroorganisme.
- c). Protein → umumnya bersifat imunogenik yang memiliki multideterminan univalent.
- d).Lipid → tidak imunogenik namun bila terikat dengan protein *carrier* dapat menjadi imunogenik (misalnya *sphingolipid*).
- e).Asam nukleat → tidak imunogenik namun bila terikat dengan protein *carrier* dapat menjadi imunogenik.

5) Menurut hubungan genetika dari asal antigen dan penerima antigen

- a) Antigen histokompatibilitas → antigen yang menimbulkan reaksi pada transplantasi jaringan.
- b) Autoantigen → antigen yang dimiliki oleh seseorang namun karena suatu sebab dapat menimbulkan antibodi terhadapnya.
- c) Isoantigen → antigen yang terdapat pada individu lain dalam spesies yang sama namun secara genetik dapat dikenal oleh penerima, misalnya antigen yang menentukan golongan darah.
- d) Alloantigen → antigen yang terdapat pada individu tertentu yang dapat menimbulkan antibodi pada individu lain dalam satu spesies karena secara genetik antigen ini tidak dikenal oleh penerima.

6).Menurut kemampuannya menginduksi respon imun

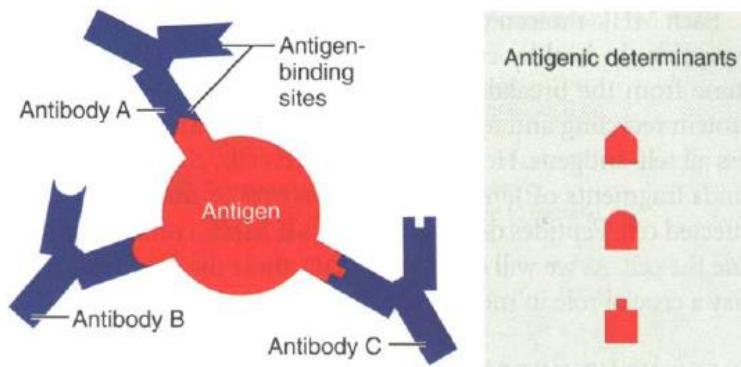
- a). Imunogen (antigen lengkap) → bahan yang dapat menstimulasi proliferasi limfosit spesifik dan menstimulasi respon untuk menghasilkan antibodi (misalnya protein, polisakarida, lipid, asam nukleat).
- b). Hapten (antigen tidak lengkap; bersifat reaktif namun tidak imunogenik) → bahan yang dapat diikat oleh reseptor imunologik, namun bahan itu sendiri tidak menimbulkan respon imun (misalnya penisilin, racun tumbuhan, deterjen, kosmetik, sejumlah produk kebersihan rumah tangga dan industri).
- c). Tolerogen → molekul yang dapat dikenali oleh sistem imun spesifik/adaptif, namun sistem imun spesifik/adaptif telah diprogram untuk tidak meresponnya.

7). Menurut asalnya

- a). Antigen yang berasal dari patogen → sebagai imunogen atau hapten dan menimbulkan respon imun yang kuat
- b). Antigen yang berasal dari protein individu lain (misalnya pada transplantasi ginjal dengan alel MHC yang berbeda) → berperan sebagai *alloantigen* yang memicu respon imun yang kuat.
- c). Antigen yang berasal dari makanan (misalnya kacang-kacangan) → berperan sebagai *tolerogen*, namun bila program toleransi sistem imun rusak, antigen ini dapat berperan sebagai *allergen* yang memicu respon imun yang berbahaya.

Struktur antigen :

Antigen memiliki determinan antigenik atau epitop yaitu daerah tertentu yang bersifat imunogenik (mampu bereaksi dengan antibodi dan berinteraksi dengan reseptor sel T) (gambar 1).



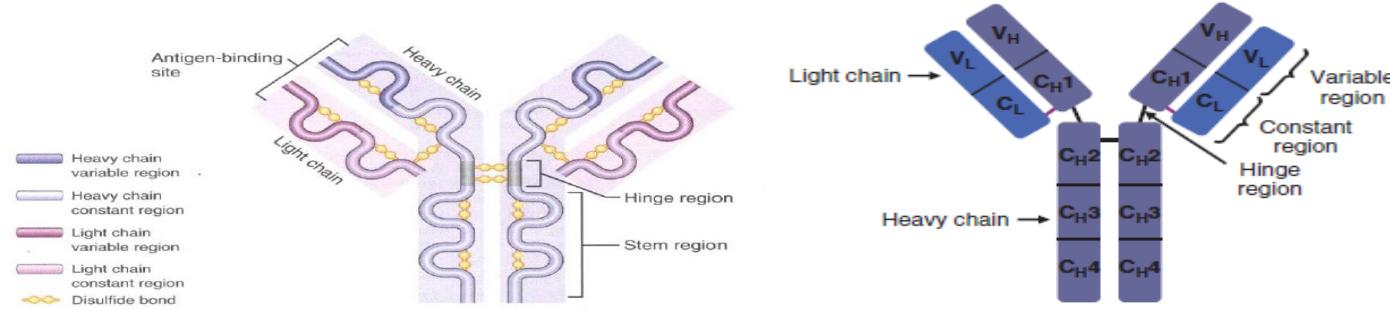
GAMBAR 1
Struktur antigen

d. Pengertian, struktur dan klasifikasi antibodi sebagai produk respon imun

Antibodi sebagai suatu protein (imunoglobulin) yang dibuat oleh tubuh (dihasilkan oleh limfosit B) sebagai respon terhadap masuknya antigen, mampu mengenali serta mengikat antigen secara spesifik.

Struktur dasar antibodi terdiri dari 4 rantai protein yaitu 2 rantai ringan (*light chain*=L) dan 2 rantai berat (*Heavy chain*=H) yang identik. Tiap rantai ringan dihubungkan dengan rantai berat oleh ikatan disulfide (S-S) demikian pula antara rantai berat yang satu dengan rantai berat satu lainnya. Molekul antibodi (imunoglobulin = Ig) yang dipecah oleh enzim papain, memiliki 3 fragmen yaitu 2 fragmen dengan susunan yang sama terdiri dari rantai berat (H) dan rantai ringan (L) disebut Fab (*fragmen antigen binding*) dan 1 fragmen yang hanya terdiri dari rantai berat (H) saja, disebut Fc (*fragmen crystalable*). Fragmen Fab yang berfungsi mengikat antigen, sedangkan fragmen Fc

merupakan fragmen yang konstan tidak memiliki kemampuan untuk mengikat antigen namun dapat bersifat sebagai determinan antigen. Bagian molekul imunoglobulin yang peka terhadap pemecahan oleh enzim tersebut, disebut dengan bagian engsel (*hinge region*) (gambar



GAMBAR 2

Struktur antibodi

Klasifikasi antibodi meliputi IgG, IgA, IgM, IgD, IgE. Tiap kelas antibodi tersebut memiliki rantai berat yang spesifik. Rantai berat pada IgG adalah rantai gama (G); pada IgM adalah rantai mu (M); pada IgA adalah rantai alfa (A); pada IgD adalah rantai delta (D); pada IgE adalah rantai epsilon (E). Selain itu terdapat juga 2 tipe rantai ringan berdasarkan perbedaan sekuen asam amino bagian konstan dari rantai ringan, yaitu rantai kappa dan rantai lambda. Imunoglobulin juga memiliki beberapa sub kelas yaitu IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 untuk IgG; IgA1 dan IgA2 untuk IgA; IgD1 dan IgD2 untuk IgD.

Masing-masing antibodi memiliki karakteristik, yaitu :

- 1) IgG → Antibodi utama yang dibentuk dari adanya rangsangan antigen. Jumlahnya 80% dari total antibodi dalam serum darah individu dewasa normal. Memberi proteksi utama pada bayi terhadap infeksi selama beberapa minggu pertama setelah lahir karena dapat menembus jaringan plasenta dan masuk ke dalam peredaran darah fetus. IgG mampu melindungi tubuh dari bakteri, virus, menetralkan toksin bakteri dan merangsang sistem komplemen serta meningkatkan efektivitas sel-sel fagosit bila berikatan dengan antigen.
- 2) IgM → Merupakan imunoglobulin yang pertama kali dibentuk karena adanya rangsangan antigen tertentu dalam waktu tertentu serta tidak mampu menembus plasenta. Ukurannya paling besar sehingga menghambat pergerakannya (tetap berada didalam vaskular, tidak berdifusi ke dalam jaringan ekstravaskular). Jumlahnya 5-7% dari total antibodi dalam serum. Mampu menyebabkan aglutinasi berbagai partikel dan fiksasi komplemen dengan afinitas sangat tinggi dibandingkan IgG.
- 3) IgA → Jumlahnya sebanyak 10-15% dari total antibodi dalam serum serta terdapat juga di cairan sekresi yang diproduksi dalam jumlah besar oleh sel plasma dan jaringan limfoid di saluran pencernaan, saluran pernafasan dan saluran urogenital. Jumlahnya paling banyak terdapat di dalam tubuh (sedangkan IgG paling banyak di serum) karena IgA dapat dijumpai di dalam saliva, air mata, air susu, sekret vagina, bronkus dan prostat.. Fungsi utama IgA yaitu mencegah penempelan mikroba patogen terutama bakteri dan virus pada permukaan mukosa. Keberadaan IgA dalam kolustrum dapat membantu sistem imun bayi yang baru lahir terutama melindungi bayi dari infeksi pada saluran gastrointestinal. IgA juga berfungsi mengaktifkan sistem komplemen melalui jalur alternatif sehingga membantu proses opsonisasi dan fagositosis.
- 4) IgD → Jumlahnya 0,2% dari total antibodi dalam serum, namun konsentrasi dalam darah tali pusat cukup tinggi. Strukturnya mirip IgG. Berfungsi sebagai antibodi dalam reaksi hipersensitifitas terhadap penisilin.

5) IgE → Jumlahnya 0,002% dari total antibodi dalam serum serta ditemukan juga di cairan sekresi. IgE diproduksi oleh sel plasma di tonsil, sinusoid dan jaringan limfoid sepanjang mukosa saluran pernafasan dan saluran pencernaan.. Fungsi IgE diduga juga berperan melindungi tubuh terhadap infeksi cacing karena parasit yang diikat oleh IgE lebih mudah dibunuh oleh eosinofil.

2. Jenis Serta Fungsi Organ-Organ dan Jaringan Limfoid pada Sistem Limfatik

Sistem limfatik terdiri dari pembuluh limfe, cairan limfe dan nodus limfe. Nodus limfe (kelenjar limfe) juga merupakan bagian dari jaringan dan organ limfoid sehingga struktur dan fungsi sistem limfatik ini *overlap* dengan organ dan jaringan limfoid. Sistem limfatik dan organ-organ serta jaringan limfoid bersama-sama membentuk struktur dasar sistem imun (gambar 3).

Pembuluh limfe memiliki 2 batang saluran yang sama yaitu :

- a. Duktus torasikus atau duktus limfatis sinistra → kumpulan pembuluh limfe yang berasal dari kepala kiri, leher kiri, dada kiri, bagian perut anggota gerak bawah dan alat-alat dalam rongga perut.
- b. Duktus limfatis dekstra → menerima limfe yang berasal dari kepala kanan, leher kanan, dada kanan dan lengan kanan yang bermuara pada vena kava subklavia dekstra.

Fungsi pembuluh limfe adalah mengembalikan cairan dan protein dari jaringan ke dalam sirkulasi darah; mengangkut limfosit dari kelenjar limfe ke dalam sirkulasi darah; menyaring dan menghancurkan mikroorganisme; menghasilkan antibodi.

Jenis organ dan jaringan limfoid pada sistem limfatik dibedakan menjadi :

- a. Organ dan jaringan limfoid generatif/ primer/sentral
 - 1) Sumsum tulang

Berfungsi membentuk semua sel darah dari 1 jenis sel induk. Pembelahan sel induk pertama kali akan membentuk sel darah merah (eritrosit) yang belum matang (*immature*) dan sel darah putih (leukosit) atau sel yang membentuk trombosit (megakariosit). Lalu jika sel *immature* membelah lagi akan menjadi matang dan akhirnya menjadi eritrosit, leukosit atau trombosit.

2) Timus

Kelenjar timus terletak dibelakang tulang dada. Bentunya sangat besa pada masa anak-anak dan akan mengerut menjadi seperempat dari bentuk aslinya pada masa pubertas. Setelah masa pubertas, timus mulai mengalami atrofi secara bertahap dan sejalan bertambahnya umur, timus akan digantikan oleh jaringan fibrosa dan lemak. Fungsinya mengatur daya tahan tubuh terhadap penyakit. Sel limfosit T pada orang dewasa, dibentuk di sumsum tulang namun mengalami proliferasi dan diferensiasi di timus.

b. Organ dan jaringan limfoid perifer / sekunder

1) Kelenjar Limfe

Merupakan agregat noduler berkapasul dari jaringan limfoid yang terletak di sepanjang saluran limfatis di seluruh tubuh. Kelenjar limfe yang disebut juga kelenjar getah bening mengandung cairan limfe yang berasal dari cairan jaringan yang masuk melalui proses filtrasi ke dalam saluran kapiler limfe dan seterusnya akan masuk ke dalam sistem peredaran darah melalui vena. Saat cairan limfe melewati kelenjar limfe, sel APC (*Antigen Presenting Cell* / Sel Penyaji Antigen yaitu sel dendritik, sel makrofag dan sel limfosit B) dalam kelenjar limfe, mampu membawa antigen mikroba yang mungkin masuk melalui epitel ke dalam jaringan. Selain itu sel-sel dendritik juga mengambil antigen mikroba dari epitel dan jaringan lain dan membawa antigen tersebut ke dalam kelenjar limfe. Fungsi kelenjar limfe adalah menyaring cairan limfe dari bahan-bahan asing; tempat pembentukan limfosit; tempat pembentukan antibodi; menghancurkan mikroorganisme.

2) Limpa

Limpa adalah organ yang terletak di dalam perut (sebelah kiri abdomen di daerah hipogastrium kiri bawah iga ke 9,10 dan 11 berdekatan dengan fundus) dengan vaskularisasi yang banyak, memiliki peran yang sama dalam respon terhadap antigen yang dibawa melalui darah dengan peran kelenjar limfe dalam memberikan respon terhadap antigen yang dibawa melalui limfe. Limpa menerima darah dari arteri lienalis dan keluar dari vena lienalis pada vena porta. Darah yang memasuki limpa mengalir melalui suatu jaringan kanal (sinusoid). Darah dari limpa tidak langsung menuju jantung tetapi terlebih dahulu ke hati. Limpa berfungsi menghasilkan sel darah (eritrosit dan leukosit terutama limfosit) ; tempat penghancuran eritrosit; tempat proliferasi limfosit; menghasilkan antibodi; tempat pemantauan imun dan respon imun (menangkap antigen yang dibawa oleh darah untuk difagositosis oleh sel-sel dendritik serta makrofag di dalam limpa sehingga mikroba dalam darah dapat dimusnahkan).

3) Jaringan limfoid kutaneus dan jaringan limfoid mukosa

Merupakan suatu kumpulan khusus jaringan limfoid dan sel APC (*Antigen Presenting Cell* / Sel Penyaji Antigen yaitu sel dendritik, sel makrofag dan sel limfosit B) yang berada di dalam dan di bawah lapisan epitel kulit, traktus gastrointestinal dan traktus respiratorius. Contoh jaringan limfoid mukosa adalah tonsil dan adenoid di faring, serta plak Peyer pada *intestine* (usus halus).

Tonsil dan adenoid berfungsi memproduksi sel-sel limfosit dan berperan pada tahap-tahap awal kehidupan untuk melawan infeksi di selaput lendir. Tonsil juga memproduksi antibodi terutama imunoglobulin A untuk mencegah infeksi tidak menyebar ke seluruh tubuh jika ada mikroorganisme yang masuk melalui mulut, hidung dan kerongkongan. Tonsil dapat dikatakan sebagai benteng pertahanan tubuh terdepan yang menangkis serangan mikroorganisme yang masuk melalui saluran pernafasan dan saluran pencernaan.

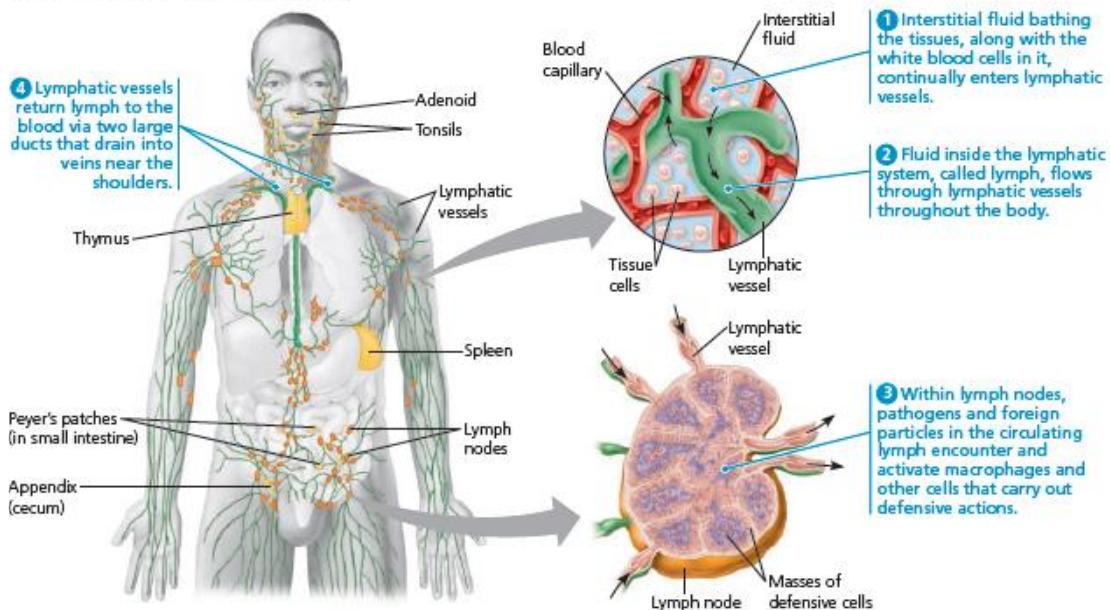
Bercak peyer (*Peyer's patch*) merupakan jaringan limfoid mukosa terorganisir berupa agregat folikel limfoid di mukosa gastrointestinal yang ditemukan diseluruh jejunum dan ileum khususnya di ileum terminal dan tempat prekursor sel limfosit B yang dapat memproduksi imunoglobulin A. Sel limfosit T yang terpapar dengan antigen di bercak peyer akan membentuk sel T

memori yang kemudian akan bermigrasi ke kelenjar limfe mesentrik lalu ke duktus torasikus menuju pembuluh darah. Kemudian sel-sel tersebut mencari tempat-tempat tertentu di berbagai tempat terutama di lamina propria berbagai jaringan mukosa.

Folikel limfoid juga banyak terkonsentrasi di dinding apendiks (bagian dari usus besar yang muncul seperti corong dari akhir *caecum*). Bila ada paparan antigen tertentu di saluran pencernaan, akan terjadi respon imun yang mengakibatkan diseminasi limfosit ke jaringan mukosa lain seperti saluran pernafasan atas, saluran pernafasan bagian bawah dan saluran urogenital untuk memberi respon imun terhadap masuknya antigen tersebut. Bercak peyer dan apendiks berfungsi memusnahkan bakteri (yang banyak terdapat di usus halus) sebelum patogen tersebut dapat mencapai dinding usus halus serta berfungsi menghasilkan sel-sel limfosit memori untuk imunitas jangka panjang.

Folikel limfoid terisolir yang ditemukan tersebar di seluruh permukaan mukosa saluran pencernaan, saluran pernafasan dan saluran urogenital. Sistem imun mukosa terorganisir berperan pada fase induksi dari respon imun. *Gut associated lymphoid tissue* (GALT) adalah jaringan limfoid yang tersebar di mukosa saluran cerna. Folikel-folikel limfoid di dinding bronkus (organ dari saluran pernafasan) dan di mukosa dari organ urogenital merupakan bagian dari jaringan limfoid yang disebut *mucosa associated lymphatic tissue* (MALT).

▼ **Figure 43.6 The human lymphatic system.** The lymphatic system consists of lymphatic vessels (shown in green), through which lymph travels, and structures that trap foreign substances. These structures include lymph nodes (orange) and lymphoid organs (yellow): the adenoids, tonsils, thymus, spleen, Peyer's patches, and appendix. Steps 1–4 trace the flow of lymph and illustrate the role of lymph nodes in activating adaptive immunity. (Concept 42.3 describes the relationship between the lymphatic and circulatory systems.)



GAMBAR 3

Jaringan dan organ-organ limfoid

3. Sistem imun dan respon imun non spesifik

a. Sistem imun non spesifik (sistem imun alamiah/ *innate*)

- Merupakan lini pertama pertahanan tubuh terhadap masuknya mikroorganisme.
- Umumnya dapat bekerja langsung dan segera mengatasi proses infeksi di dalam tubuh.
- Tidak bersifat antigen spesifik dan dapat bereaksi dengan baik pada berbagai jenis mikroorganisme.
- Tidak menunjukkan adanya memori imunologik terhadap suatu mikroorganisme asing yang masuk ke dalam tubuh.
- Komponennya meliputi : 1).Anatomi tubuh sebagai barier terhadap infeksi (faktor fisik, kimia, biologis)
2).Barier humorai sebagai barier terhadap infeksi.
3).Barier seluler sebagai barier terhadap infeksi.

1). Anatomi tubuh sebagai barier terhadap infeksi

a) Komponen faktor fisik sebagai barier terhadap infeksi.

Lapisan luar dan lapisan epitel internal kulit dari tubuh berfungsi sebagai sawar untuk menghalangi masuknya mikroorganisme patogen dan senyawa asing yang merugikan tubuh serta mencegah keluarnya cairan dan zat-zat penting dari bagian tubuh lainnya. Deskuamasi lapisan epitel kulit juga membantu menghalau bakteri dan parasit lain yang menempel di lapisan epitel kulit.

Lapisan epidermis kulit mengandung → sel melanosit menghasilkan pigmen melanin pelindung kulit dengan menyerap sinar ultra violet yang merugikan.

→ sel keratinosit penghasil keratin kuat pembentuk lapisan protektif kulit di lapisan luar.

→ sel Langerhans dan granstein berperan menyajikan antigen ke sel T_{helper} dan $T_{supresor}$

Lapisan dermis kulit mengandung → pembuluh darah yang memberi nutrisi kuit dan mengatur suhu tubuh.
→ ujung saraf sensorik yang memberi info tentang lingkungan ekternal.
→ kelenjar eksokrin (kel.sebasea) penghasil sebum sehingga kulit kedap air dan melunak; kel.keringat.

Lapisan epitel sistem pencernaan mengandung → berbagai enzim di air liur, sekresi asam lambung, *gut associated lymphoid tissue* (GALT) dan flora normal pada sal.cerna yang dapat mempertahankan diri dari invasi mikroorganisme patogen.

Lapisan epitel sistem urogenitalia mengandung → sekresi mukus penangkap partikel dan sekresi asam yang bersifat destruktif terhadap mikroorganisme.

Lapisan epitel sistem pernafasan mengandung → makrofag alveolus dan sekresi mucus yang lengket untuk menjerat senyawa asing yang masuk lalu disapu keluar oleh pergerakan silia.
→ bulu hidung untuk menyaring partikel ukuran besar.
→ mekanisme reflek batuk dan bersin untk keluarkan iritan dari trachea dan hidung.

b) Faktor biologi sebagai barier terhadap infeksi

Yaitu adanya flora normal pada kulit dan saluran pencernaan yang dapat mencegah kolonisasi oleh bakteri patogen dengan cara mensekresi senyawa toksik ataupun secara bersaing dengan bakteri patogen dalam memanfaatkan nutrisi yang ada dan perlekatan pada lapisan sel. Contoh : keberadaan bakteri *Escherichia coli* dalam lambung yang dapat memproduksi bakteriosin mampu menghambat pertumbuhan *Salmonella* dan *Shigella*.

c).Faktor kimia sebagai barier terhadap infeksi

Lisozim dan fosfolipase → pada air mata

Saliva dan sekret hidung → mampu melisiskan dinding sel bakteri dan merusak membran sel bakteri

Asam lemak → pada keringat

Asam klorida (HCL) → pada lambung untuk menghambat pertumbuhan bakteri.

Senyawa defensin → bersifat antimikroba pada paru-paru dan gastrointestinal

Senyawa surfaktan → pada paru-paru sebagai opsonin yang mampu memacu sel-sel fagositosis memfagosit apertikel yang tidak diinginkan.

Kondisi pH asam pada cairan vagina → menghambat pertumbuhan bakteri.

Iron binding protein (transferin) → dalam darah sebagai anti mikroba dengan cara mengurangi ketersediaan zat besi yang diperlukan untuk pertumbuhan bakteri.

2).Barier humoral sebagai barier terhadap infeksi.

Anatomi tubuh sebagai barier terhadap infeksi, merupakan barier yang sangat efektif untuk mencegah kolonisasi mikroorganisme pada jaringan tubuh. Namun bila terdapat kerusakan pada jaringan tersebut, maka akan terjadi kerentanan pada barier (penghalang) masuknya mikroorganisme sehingga dapat terjadi proses infeksi. Faktor-faktor/ barier humoral ini terdapat didalam serum darah atau di daerah sekitar infeksi, meliputi:

a) Sistem Komplemen

Bila sistem komplemen ini teraktivasi maka akan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, merangsang mobilisasi sel-sel fagosit dan mampu melisiskan atau melakukan opsonisasi sel-sel bakteri/ mikroorganisme lainnya.

b) Sistem koagulasi

Diaktifkan atau tidak diaktifkannya sistem koagulasi pada sistem imun non spesifik, tergantung pada keparahan dan kerusakan jaringan yang terinfeksi. Beberapa produk dari sistem koagulasi ini dapat berperan pada pertahanan non spesifik/ alamiah karena kemampuannya dalam meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan bekerja sebagai zat kemotaksis untuk merangsang sel-sel fagosit. Disamping itu beberapa produk sistem koagulasi bersifat sebagai antimikroba, misalnya beta-lisin, yaitu suatu protein yang diproduksi oleh sel platelet selama proses koagulasi yang mampu melisikkan beberapa bakteri gram positif.

c) Laktoferin dan transferin.

Merupakan protein yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

d) Interferon

Merupakan protein yang dapat menghambat replikasi dari virus di dalam sel hospes.

e) Lisozim

Merupakan suatu enzim yang dapat merusak dinding sel bakteri.

f) Interleukin-1

Merupakan sitokin yang bersifat sebagai antimikroba, juga dapat menginduksi demam dan merangsang produksi berbagai protein pada fase akut.

3). Barier seluler sebagai barier terhadap infeksi.

Sel-sel yang berperan dalam sistem imun non spesifik, meliputi :

a) Sel neutrofil.

Merupakan sel leukosit polimorfonuklear (PMN) yang dibutuhkan keberadaannya di daerah infeksi untuk memfagositosis (menelan dan membunuh) mikroorganisme intraseluler.

b) Sel basofil.

Merupakan sel leukosit polimorfonuklear (PMN) yang dapat mengeluarkan histamin dan heparin yang juga terlibat dalam manifestasi reaksi alergi.

c) Sel Eosinofil.

Merupakan sel leukosit polimorfonuklear (PMN) yang berperan sangat efektif dalam membunuh jenis parasit tertentu (terutama cacing).

d) Sel makrofag.

Berfungsi memfagositosis dan membunuh mikroorganisme baik intraseluler maupun ekstraseluler. Makrofag juga berperan dalam perbaikan jaringan dan sebagai *antigen presenting cells* (APC / sel penyaji antigen) untuk menginduksi respon imun adaptif.

e) Sel monosit

Merupakan sel leukosit mononuklear (MN) berukuran besar di sirkulasi darah yang dapat berpindah/ terikat ke jaringan terinfeksi menjadi sel makrofag dengan kemampuan fagositik.

f) Sel *Natural killer* (NK) dan *Lymphokine activated killer cell* (LAK)

Sel NK dan LAK dapat membunuh dan melisiskan virus yang menginfeksi sel-sel tubuh serta memantau dan membunuh sel-sel tumor / kanker dalam tubuh sebelum sistem imun spesifik teraktifasi bekerja.

g) Sel Dendritik

Sel dendritik memberi respon terhadap mikroba dengan memproduksi banyak sitokin yang berfungsi untuk mengawali peradangan dan merangsang respon imun spesifik. Sel dendritik juga berperan sebagai sel penyaji antigen (APC/ *Antigen Presenting Cell*) yang mengenali mikroba/antigen dan menyajikannya pada limfosit T sehingga limfosit T teraktivasi melakukan respon imun pada sistem imun spesifik. Kemampuan sel dendritik tersebut menjadikannya sebagai “jembatan” (penghubung) penting antara imunitas non spesifik dan spesifik.

h) Sel mast

Sel mast merupakan sel yang berasal dari sumsum tulang dan banyak dijumpai pada kulit dan epitel mukosa. Sel mast dapat diaktifkan oleh produk mikroba yang terikat pada *toll like receptor* / TLR sebagai bagian dari imunitas non spesifik atau oleh mekanisme khusus yang bergantung pada antibodi. Sel mast memiliki banyak granula sitoplasma yang mengandung amine vasoaktif seperti histamin yang menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Granula sitoplasma sel mast juga mengandung enzim proteolitik yang dapat membunuh bakteri atau menetralkan toksin mikroba. Sel mast juga mensintesis dan mensekresi mediator lipid (misalnya prostaglandin) dan sitokin (misalnya *tumor necrotic factor* / TNF) yang dapat menstimulasi reaksi peradangan. Produk sel mast juga memberi proteksi tubuh terhadap cacing dan patogen lain serta bertanggungjawab terhadap gejala alergi.

b. Respon imun non spesifik

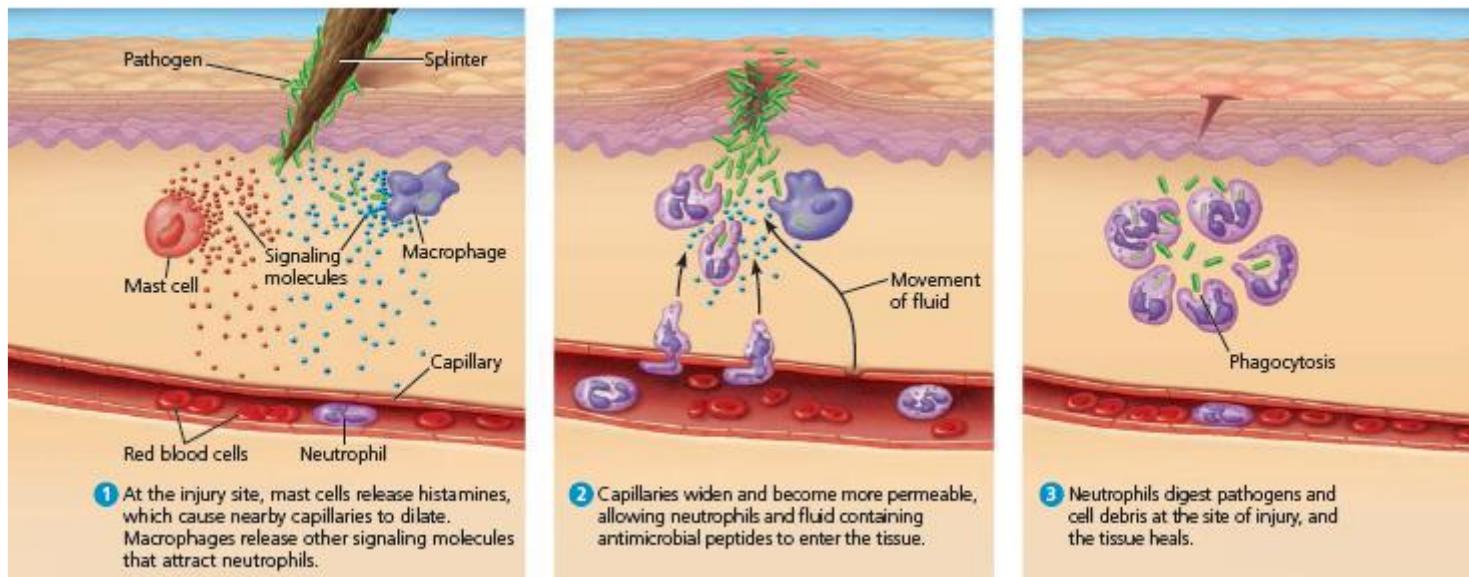
Respon imun non spesifik ditimbulkan oleh sistem imun non spesifik sejak individu dilahirkan yang secara non selektif mampu mempertahankan tubuh dari invasi senyawa atau mikroorganisme dan benda asing lainnya, walaupun baru pertama kali terpapar. Respon imun ini merupakan lini pertama pertahanan tubuh terhadap berbagai faktor yang mengancam tubuh, termasuk mikroorganisme, iritan kimia dan cedera jaringan yang menyertai trauma mekanis atau luka bakar. Respon imun non spesifik meliputi :

- Respon inflamasi/peradangan dan demam.
- Respon dari sel tubuh yang terinfeksi virus (berupa pelepasan interferon).
- Respon dari sel pemusnah alami /Natural Killer/NK sel (berupa pelepasan granul perforin & granzim pemicu lisis antigen; Proses ADCC yang dipicu kompleks antigen-antibodi)
- Respon dari sel makrofag dan sel-sel fagosit lainnya (berupa reaksi fagositosis)
- Respon dari sistem komplemen (berupa opsonisasi memicu fagositosis, respon Inflamasi dan pembentukan *membrane attack complex*)

Penjelasan respon imun non spesifik sebagai berikut:

1). Respon Inflamasi/peradangan

Respon imun non spesifik yang timbul terhadap adanya invasi benda asing (mikroorganisme) atau adanya cedera/kerusakan jaringan (karena iritan kimia, trauma fisik/mechanis atau luka bakar.) sehingga meningkatkan dilatasi (pelebaran) dan peningkatan permeabilitas pembuluh kapiler. Hal ini akan memacu aktivitas sel-sel leukosit PMN, makrofag dan sel-sel imun lainnya (gambar 4).



GAMBAR 4

Inflamasi/peradangan sebagai salah satu respon imun alamiah/non spesifik

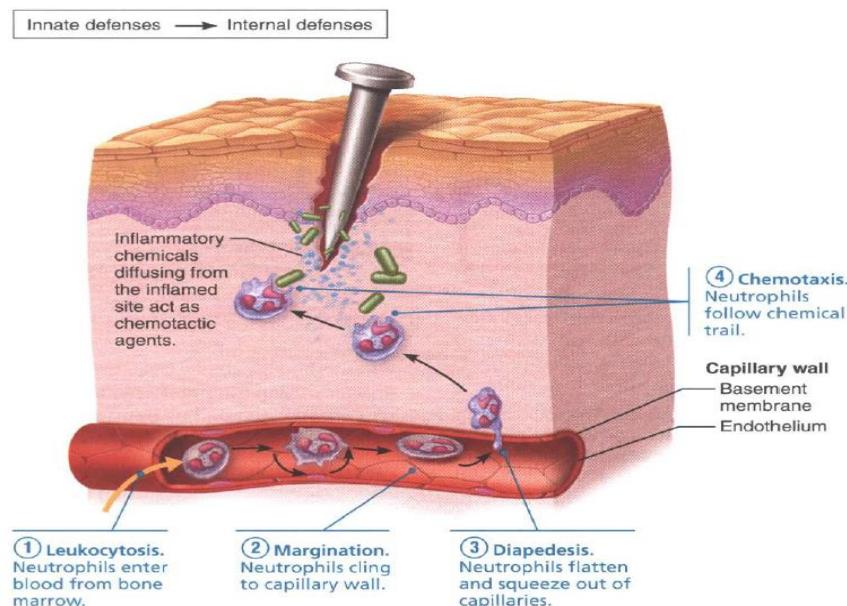
Tujuan reaksi peradangan adalah mengisolasi (mencegah penyebaran agen perusak ke jaringan didekatnya), menyingkirkan/membersihkan serpihan (*debris*) sel dan antigen/mikroorganisme patogen serta mempersiapkan proses penyembuhan jaringan. Tanda-tanda utama peradangan akut ada 4 yaitu kemerahan, panas, pembengkakan dan rasa sakit. Bila daerah peradangan merupakan suatu persendian, gerak persendian menjadi terhambat sementara.

Proses peradangan dimulai dengan membanjirnya senyawa kimiawi (mediator) peradangan yang dilepaskan kedalam cairan ekstraseluler → sel makrofag (dan sel-sel epitel yang melapisi saluran pencernaan dan pernafasan) memunculkan reseptor permukaan membran yang disebut *toll-like receptors* (TLRs) yang berperan utama memicu respon peradangan dan mampu mengenali jenis mikroba tertentu yang menyerang tubuh (misalnya mengenali glikolipid pada dinding sel bakteri atau komponen dari bakteri gram negatif) → Sel mast

melepaskan histamin (suatu senyawa kimia mediator pada peradangan); sumber mediator inflamasi juga berasal dari sel-sel jaringan yang cedera, sel-sel fagosit, sel-sel limfosit, basofil, dan protein-protein darah ; jenis mediator inflamasi tidak hanya histamin namun juga dapat berupa, kinin, prostaglandin, leukotrien, dan komplemen → seluruh mediator peradangan menyebabkan dilatasi (pelebaran) pembuluh darah di daerah cedera → lebih banyak aliran darah mengalir ke daerah cedera sehingga terjadi hiperemia lokal, ditandai dengan kemerahan dan panas di daerah peradangan → mediator inflamasi juga menyebabkan peningkatan permeabilitas lokal kapiler sehingga eksudat (cairan yang mengandung antibodi dan faktor pembeku darah) merembes dari darah ke jaringan sehingga menimbulkan pembengkakan yang disebut *edema* → eksudat akan menekan ujung-ujung saraf sehingga berkontribusi menimbulkan rasa sakit ; rasa sakit juga dapat dihasilkan dari pelepasan toksin bakteri dan efek kepekaan dari pelepasan prostaglandin dan kinin → *edema* yang terjadi tidak semata-mata bersifat merugikan, namun pergerakan cairan yang banyak mengandung protein ke daerah jaringan cedera, dapat menyapu bersih berbagai benda/bahan asing ke pembuluh limfatik untuk diproses di nodus limfe; *edema* juga menghantarkan protein-protein penting seperti komplemen dan faktor pembeku darah ke cairan *interstitial* → Protein pembeku darah berupa suatu *gel* seperti jaring fibrin akan membentuk sumber untuk perbaikan jaringan secara permanen → mengisolasi daerah cedera dan mencegah penyebaran bakteri serta bahan-bahan berbahaya lainnya ke jaringan sekitarnya.

Segera setelah terjadi peradangan, daerah cedera akan dipenuhi (mobilisasi) sel-sel fagosit seperti neutofil dan makrofag → jika inflamasi ditimbulkan oleh patogen, kelompok protein plasma darah yang disebut komplemen akan teraktifasi dan komponen sistem imun spesifik (limfosit dan antibodi) juga berpindah ke daerah cedera; proses mobilisasi sel-sel fagosit untuk menyusup ke daerah cedera terdiri dari 4 tahapan yaitu leukositosis-margination-diapedesis-kemotaksis (gambar 5) → sel neutofil dan sel monosit dari darah (yang berubah menjadi makrofag) 1 berpindah ke daerah cedera → sel-sel makrofag merupakan sel pembersihkan debris utama pada peradangan akut juga menetap lama di tempat cedera pada peradangan kronis → tujuan utama dari respon peradangan yaitu membersihkan daerah cedera dari patogen, sel-sel jaringan mati dan serpihan (debris) lainnya sehingga dapat terjadi perbaikan dan penyembuhan jaringan .

Walaupun peradangan merupakan respon lokal terhadap infeksi, kadang-kadang tubuh dapat memberi respon yang lebih luas lagi (sistemik) berupa demam yaitu suhu tubuh yang tidak normal sebagai respon terhadap serangan mikroorganisme patogen → suhu tubuh diatur oleh sekelompok sel saraf di hipotalamus → Senyawa kimia yang menyebabkan peningkatan suhu tubuh diatas normal (diatas 37°C) disebut sebagai pirogen, disekresi oleh leukosit dan makrofag yang telah terpapar benda/bahan asing di dalam tubuh → Demam tinggi membahayakan tubuh karena dapat mendenaturasi enzim-enzim dalam tubuh; Demam sedang (*moderate*) dapat membatasi hati dan limpa memproduksi nutrisi zat besi dan *zinc* yang diperlukan untuk pertumbuhan bakteri; demam juga dapat meningkatkan laju metabolisme sel-sel jaringan yang secara umum juga mempercepat proses perbaikan jaringan.

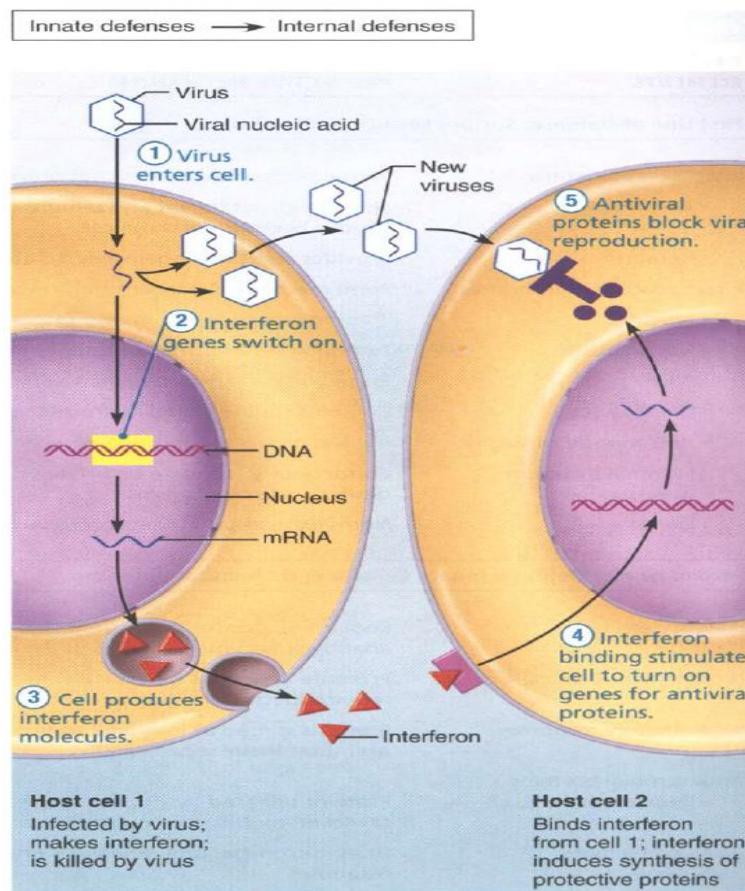


GAMBAR 5

Mobilisasi sel-sel fagosit pada reaksi inflamasi/peradangan

2) Respon dari sel tubuh yang terinfeksi virus (berupa pelepasan interferon)

Saat virus menginfeksi sebuah sel, asam nukleat virus akan menginduksi perangkat genetik sel untuk membentuk interferon yang akan dikeluarkan ke dalam cairan ekstra seluler. Interferon merupakan golongan protein non spesifik yang mampu mempertahankan tubuh terhadap infeksi oleh virus dengan cara menghambat multiplikasi virus yang sama atau virus sejenis lainnya di sekitar sel yang terinfeksi. Interferon yang disekresi, akan berikatan dengan reseptor di membran plasma sel-sel disekitar atau bahkan sel-sel yang berjauhan dalam tubuh hospes yang dapat dicapai melalui peredaran darah dan memberi sinyal agar sel-sel tersebut mempersiapkan diri terhadap kemungkinan serangan virus. Interferon tidak memiliki efek anti virus langsung namun interferon dapat memicu pembentukan enzim-enzim penghambat virus oleh sel hospes. Interferon dapat menginduksi sel lain mengeluarkan enzim yang dapat merusak *messenger* RNA virus dan menghambat sintesis protein sehingga menghambat replikasi virus (gambar 6).



GAMBAR 6

Mekanisme kerja interferon terhadap virus sebagai salah satu respon imun non spesifik

3). Respon dari sel pemusnah alami (*Natural Killer* / sel NK)

Sel NK secara spontan mampu melisikan dan menghancurkan sel yang terinfeksi virus atau sel-sel kanker secara langsung pada saat pertama kali dikenali sebagai bahan asing. Antibodi yang berikatan dengan antigen membentuk kompleks antigen antibodi, dapat menstimulasi sel NK (*Natural killer*) dan sel-sel imun non spesifik lainnya untuk membunuh antigen.

Sel NK dapat memusnahkan/membunuh berbagai sel kanker dan sel-sel terinfeksi tidak melalui cara fagositosis namun dengan cara mendeteksi hilangnya reseptor permukaan sel yang mengenali bagian dari sel/jaringan tubuhnya sendiri dan mengenali karbohidrat/gula tertentu di permukaan sel sasaran.

Sel NK yang teraktivasi oleh adanya sel yang terinfeksi atau sel sasaran , dapat mengosongkan isi granula sitoplasmiknya ke ruang ekstraseluler. Protein granula sel NK ini akan memasuki sel yang terinfeksi dan mengaktifasi enzim yang menginduksi apoptosis sel sasaran.

Sel NK juga menghasilkan beberapa senyawa sitokin yang meningkatkan respon peradangan, serta sitokin yang membawa pesan untuk mengatur fungsi sel limfosit B, limfosit T dan makrofag. Sitokin IFN- γ yang dihasilkan sel NK dapat mengaktifasi makrofag sehingga lebih efektif memfagositosis mikroba. Sebaliknya, sel makrofag dan sel dendritik juga menghasilkan sitokin (IL-12, IL-15, IFN tipe 1) yang dapat mengaktifasi sel NK sehingga meningkatkan kemampuan proteksi sel NK terhadap infeksi

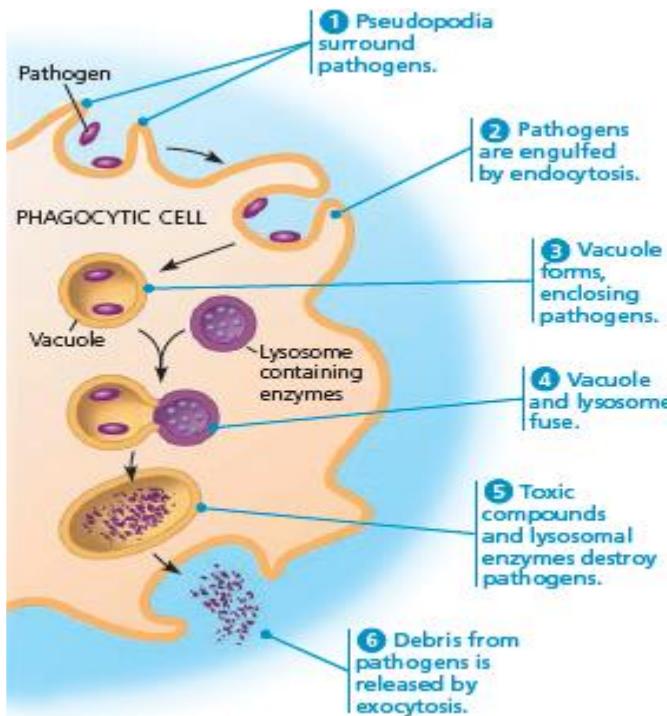
4).Respon dari sel makrofag dan sel-sel fagosit lainnya (berupa reaksi fagositosis)

Respon kekebalan non spesifik pertama kali dilakukan oleh makrofag dan sel-sel fagosit lainnya termasuk sel monosit dan sel neutrofil didalam darah, sel-sel makrofag dalam jaringan limfoid, sel kuffer dalam hati, sel Langerhans dalam kulit dan makrofag alveolus dalam paru-paru. Fungsi utama sel-sel tersebut adalah memfagositosis senyawa asing atau zat yang berasal dari dirinya

sendiri yang sudah tua atau mati serta berperan dalam reaksi peradangan. Sel-sel makrofag dalam kelenjar getah bening juga berfungsi sebagai APC (*antigen presenting cell*) yang menyajikan antigen kepada sel limfosit T untuk menginisiasi respon imun spesifik.

Tahapan proses fagositosis dari mikroorganisme yang masuk ke dalam tubuh yaitu (gambar 7) :

- a) Kemotaksis (gerak mendekati benda asing/antigen).
- b) Penempelan sel fagosit ke mikroorganisme patogen atau bahan asing lainnya yang dipermudah oleh opsonisasi.
- c) *Ingestion* (penelan benda asing/antigen).
- d) Pembentukan fagosom .
- e) *Digestion* (fagosom masuk ke dalam sitoplasma sel fagosit dan bergabung/fusi dengan lisosom membentuk fagolisosom yang mampu memusnahkan mikroorganisme patogen/bahan asing yang terperangkap didalamnya. Mekanisme penghancuran mikroorganisme patogen/bahan asing dalam fagolisosom melalui enzim yang terdapat didalam lisosom yaitu enzim proteolitik/pengurai protein dan enzim peroksidase intraseluler dengan produksi peroksidase yang secara langsung berefek membunuh mikroorganisme patogen/bahan asing.
- f) Sisa zat-zat yang tidak dapat diuraikan oleh enzim dalam fagolisosom disebut residu.
- g) Pengeluaran residu dari dalam sel fagosit.



GAMBAR 7

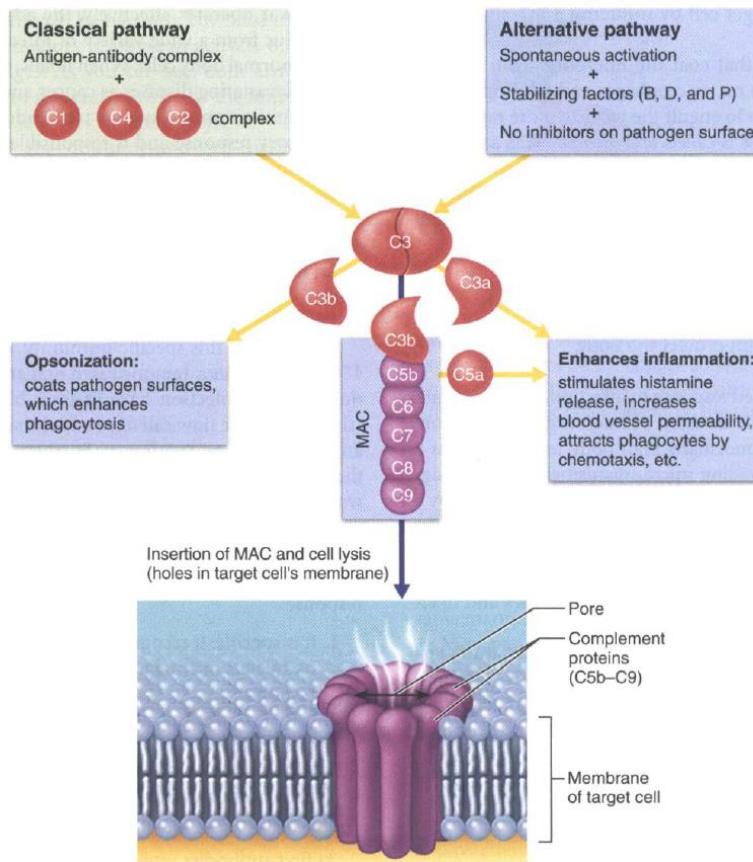
Fagositosis sebagai salah satu respon imun non spesifik/ alamiah

5). Respon dari sistem komplemen (berupa opsonisasi yang meningkatkan fagositosis, respon Inflamasi dan pembentukan *membrane attack complex*)

Sistem komplemen yaitu sekelompok protein dalam plasma darah yang apabila diaktifkan secara berurutan (*cascade*) dapat menghancurkan sel-sel asing dengan menyerang membran plasma. Sistem komplemen yang dihasilkan oleh hati dan beredar dalam darah

ini tidak aktif dalam keadaan normal. Protein sistem komplemen biasanya diberi kode dengan “C” dengan nomor C1 sampai C9. Protein komplemen yang telah diaktifkan, diberi kode “a”atau “b”, misalnya protein komplemen yang in aktif C3 akan berubah menjadi 2 fragmen protein yang aktif C3a dan C3b dst. Sistem komplemen juga memiliki sub komponen, misalnya sub komponen C1 terdiri dari C1q, C1r, C1s, faktor B, faktor D. Proses penghancuran mikroorganisme patogen/ bahan asing yang diinduksi oleh sistem komplemen ini, merupakan cara utama pembunuhan mikroorganisme patogen tanpa melalui fagositosis. Urutan aktivasi sistem komplemen : C1-C4-C2-C3-C5-C6-C7-C8-C9.

Pengaktifan jalur komplemen dapat terjadi melalui 3 jalur yaitu jalur klasik, jalur alternatif dan jalur lektin. Hasil akhir aktivasi sistem komplemen yaitu terbentuknya MAC (*membrane attack complex*) sebagai kompleks molekul yang menembus membran sel mikroorganisme patogen dan merusak lapisan fosfolipid membran sel serta menimbulkan lubang-lubang pada membran sel sehingga cairan dari luar sel akan masuk ke dalam sel dan ion-ion keluar dari dalam sel sehingga menyebabkan lisisnya sel mikroorganisme patogen.



GAMBAR 8

Aktifasi komplemen sebagai salah satu respon imun non spesifik

4.Konsep Dasar Sitokin

a. Pengertian sitokin.

Sitokin merupakan molekul protein terlarut yang memperantara reaksi imun selular dan inflamasi serta bertanggungjawab dalam komunikasi antara leukosit dan antara leukosit dengan sel lain. Sitokin juga dikenal sebagai mediator yang mempengaruhi pertumbuhan-perkembangan-diferensiasi dan respon dari sistem imun (baik respon imun alamiah maupun adaptif). Sumber sitokin pada sistem imun alamiah terutama dihasilkan oleh sel-sel sistem imun seperti sel *mast*, sel dendritik dan sel makrofag sebagai respon terhadap mikroba meskipun sel epitel dan sel tipe lain juga mensekresi sitokin.

b.Sifat / mekanisme kerja sitokin.

Sifat/mekanisme kerja sitokin :

- 1) Autokrin (bekerja pada sel yang memproduksinya).
- 2) Parakrin (bekerja pada sel yang berdekatan)
- 3) Endokrin (bekerja jauh dari lokasi tempat sekresinya).
- 4) Redudansi (beberapa sitokin yang disekresi selama respon imun, memiliki efek yang sama)
- 5) Sinergi (efek dari beberapa sitokin yang saling bekerja sama akan lebih besar dibandingkan efeknya sebagai sitokin tunggal).
- 6) Redudansi (beberapa sitokin yang disekresi selama respon imun, memiliki efek yang sama)
- 7) Pleotrofisme (beberapa sitokin memiliki efek yang berbeda pada sel yang berbeda)

c.Jenis dan fungsi sitokin.

Sitokin terdiri dari berbagai jenis dan memiliki berbagai fungsi. Contohnya:

- 1) Sitokin TNF (*Tumor Necrotic Factor*), IL-1 (*Interleukin-1*) dan Kemokin → merekrut sel neutrofil dan sel monosit darah ke lokasi infeksi.
- 2).TNF, IL-1 dan IL-6 (*Interleukin-6*) →menimbulkan efek sistemik berupa demam bila bekerja pada hipotalamus ; merangsang sel hati untuk memproduksi berbagai protein respon fase akut seperti protein C-rekatif dan fibrinogen, yang berperan pada pembunuhan mikroba dan mengisolasi daerah infeksi.
- 3). G-CSF (*Granulocyte-colony stimulating factor*)→ Stimulasi inflamasi lokal dan protein fase akut
- 4). TNF → mempromosikan pembentukan trombus pada endotelium.
- 5). IL-12 (*Interleukin-12*) → mengaktifkan sel NK (*Natural killer*).
- 6). IFN- γ (*Interferon-gamma*) → mengaktifkan sel makrofag.
- 7). IFN tipe 1 → menghambat replikasi virus dan mencegah penyebaran infeksi ke sel yang belum terinfeksi.
- 8). IL-2 (*Interleukin-2*) → stimulasi proliferasi sel limfosit T dan sel limfosit B; aktivasi sel NK.
- 9). IL-17 (*Interleukin-17*) → pengerahan netrofil yang terlibat pada inflamasi
- 10).TGF- β (*Transforming growth factor beta*)→ menghambat kerja sel makrofag dan sel dendritik.

5. Sistem imun dan respon imun spesifik

a.Sistem imun spesifik (adaptif)

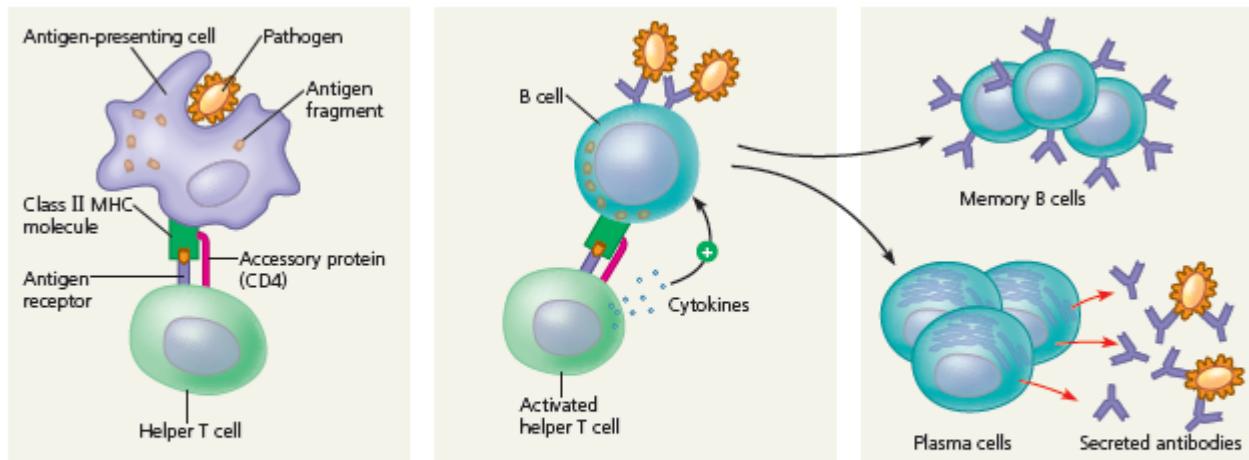
- Merupakan lini kedua dari sistem pertahanan tubuh.
- Memerlukan waktu untuk dapat bereaksi terhadap serangan mikroorganisme.
- Bersifat antigen spesifik sehingga hanya bereaksi dengan mikroorganisme yang dapat menginduksi respon imun terhadap jenis antigen spesifik tersebut.

- Memiliki kemampuan untuk mengenali jenis mikroorganisme asing yang masuk ke dalam tubuh dan dapat bereaksi lebih cepat terhadap adanya invasi mikroorganisme yang telah dikenalinya (memiliki memori imunologik).

b. Respon imun humorai (produksi antibodi oleh sel limfosit B dan mekanisme kerja antibodi) (gambar 9)

Antigen masuk ke dalam tubuh → dikenali dan difagositosis oleh sel APC (*antigen presenting cell*) → Sel APC akan menyajikan fragmen antigen di permukaan sel-nya melalui molekul MHC (*major histocompatibility complex*) kelas II → sel T teraktivasi menjadi sel Th → Th berdiferensiasi menjadi sub populasi sel Th1 dan Th2 yang menghasilkan sitokin spesifik → sitokin yang dihasilkan sel Th2 akan mengaktifasi sel limfosit B → berproliferasi dan berdiferensiasi membentuk sel plasma dan sel memori → sel plasma memproduksi antibodi yang spesifik terhadap antigen tertentu → antibodi masuk ke dalam peredaran darah dan cairan tubuh lainnya → antibodi mengenali antigen → terbentuk kompleks antigen-antibodi melalui (*antigen binding site*) → antigen dimusnahkan oleh sel-sel fagosit dan sistem komplemen atau dengan mekanisme kerja lainnya dari antibodi untuk memusnahkan antigen yang berada di luar sel (ekstraseluler) dalam sistem peredaran darah.

▼ **Figure 43.17 Activation of a B cell in the humoral immune response.** Most protein antigens require activated helper T cells to trigger a humoral response. A macrophage (shown here) or a dendritic cell can activate a helper T cell, which in turn can activate a B cell to give rise to antibody-secreting plasma cells.



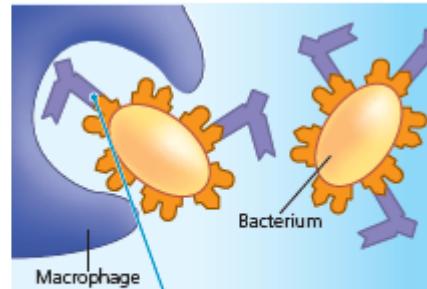
- 1 After an antigen-presenting cell engulfs and degrades a pathogen, it displays an antigen fragment complexed with a class II MHC molecule. A helper T cell that recognizes the complex is activated with the aid of cytokines secreted from the antigen-presenting cell.
- 2 When a B cell with receptors for the same epitope internalizes the antigen, it displays an antigen fragment on the cell surface in a complex with a class II MHC molecule. An activated helper T cell bearing receptors specific for the displayed fragment binds to and activates the B cell.
- 3 The activated B cell proliferates and differentiates into memory B cells and antibody-secreting plasma cells. The secreted antibodies are specific for the same antigen that initiated the response.

GAMBAR 9

Aktivasi Sel limfosit B pada respon imun humoral

Mekanisme kerja antibodi untuk memusnahkan antigen yang telah diikatnya dapat melalui :

- 1). Aglutinasi → penggumpalan antigen sehingga mudah difagositosis.
- 2). Opsonisasi (gambar 10) → proses pembungkusan permukaan bakteri oleh antibodi (IgG,IgM) sehingga mudah difagositosis..

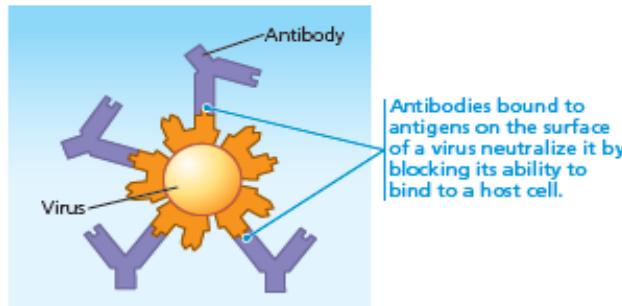


Binding of antibodies to antigens on the surface of bacteria promotes phagocytosis by macrophages and neutrophils.

GAMBAR 10

Mekanisme kerja antibodi melalui opsonisasi

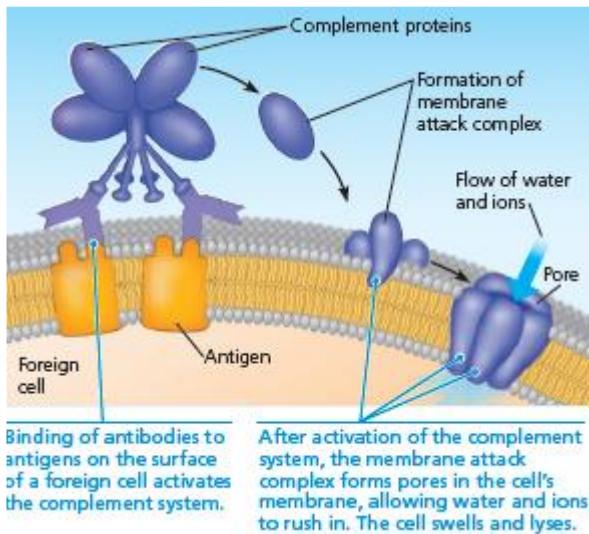
- 3). Neutralisasi (gambar 11) → menghambat perlekatan virus dengan sel mukosa hospes sehingga mencegah infeksi; juga menetralkan eksotoksin yang disekresi oleh bakteri termasuk racun serangga/ular..



GAMBAR 11

Mekanisme kerja antibodi melalui netralisasi

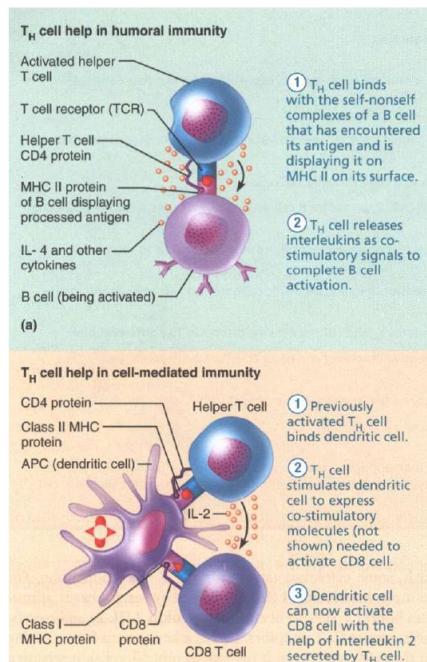
- 4). Presipitasi → mengendapkan antigen sehingga mudah difagositosis.
- 5). *Antibody Dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)* → kompleks antigen antibodi menstimulasi sel NK (*Natural killer*) dan sel-sel imun non spesifik lainnya untuk membunuh antigen.
- 6). Aktivasi sistem komplemen (gambar 12) → Kompleks antigen antibodi dapat mengaktifasi komplemen untuk menghancurkan sel mikroorganisme patogen tersebut. Aktivasi komponen komplemen (C3b,C4b) memiliki sifat opsonin yaitu antibodi menyelimuti permukaan antigen sehingga memudahkan fagositosis.. Aktivasi komponen komplemen (C3a, C5a) bersifat sebagai kemotaksis untuk neutrofil mengaktifkan sel mastosit dan basofil (anafilatoksin) untuk melepas histamin pada reaksi peradangan. Aktivasi komponen komplemen hingga C9 akan menghasilkan MAC (*menbran attack complex*) sehingga antigen/sel target lisis.



GAMBAR 12

Mekanisme kerja antibodi melalui aktivasi sistem komplemen

Meskipun imunitas humoral dan imunitas seluler merupakan suatu sistem yang dapat memberikan respon imun yang spesifik secara terpisah, namun demikian sebenarnya keduanya saling berhubungan erat. Antibodi dalam sistem imun humoral dan sel-sel yang bekerja dalam sistem imun seluler, saling bekerja sama dalam mengatasi invasi antigen. Produksi antibodi yang merupakan konsep inti dalam imunitas humoral, memerlukan keterlibatan sel Th (sel T *helper* atau sel T penolong) yang juga berperan dalam imunitas seluler (gambar 13). Sistem imun humoral mengawasi mikroorganisme patogen yang berada di luar sel (ekstraseluler) dalam sistem peredaran darah sedangkan sistem imun seluler mengawasi mikroorganisme seluler (misalnya virus, parasit dan beberapa jenis bakteri) yang hidup di dalam sel (intraseluler).



GAMBAR 13

Peran sel Th (*T helper*) pada imunitas humoral dan selular
dalam sistem imun spesifik/adaptif

c. Respon imun selular (oleh sel limfosit T dan mekanisme kerja sel limfosit T).

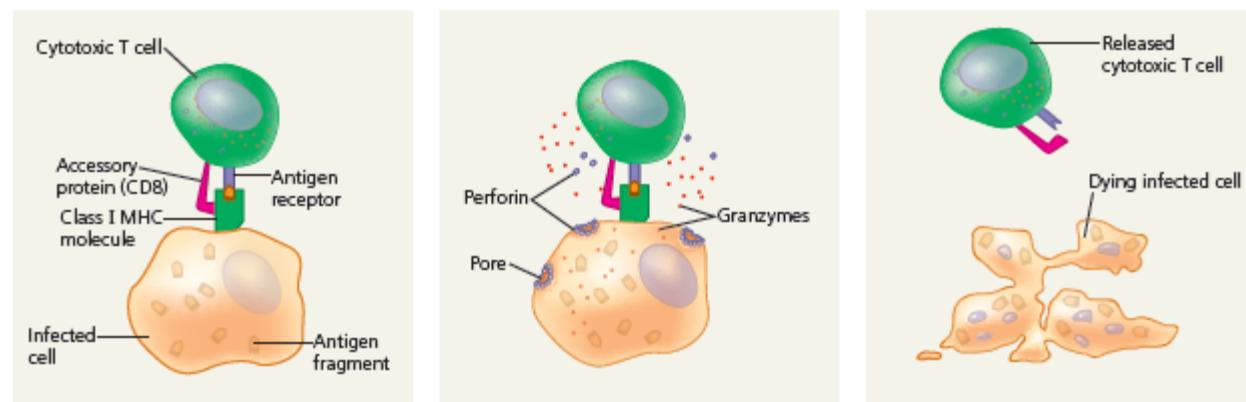
Respon imun seluler sangat tergantung pada aktivitas sel-sel limfosit tertentu, terutama sel limfosit T. Terdapat 4 tipe sel limfosit T yaitu sel T penolong (*Thelper* atau Th), sel T sitotoksik (*Tcytotoxic* atau Tc), sel T penekan (*Tsuppressor* atau Ts) sel T hipersensitifitas lambat (*Tdelayed* atau Td). Sel Th merupakan sel utama yang berperan penting pada respon imun selular.

Respon imun seluler diawali oleh fagositosis mikroorganisme patogen oleh makrofag (sel APC) → bila fragmen antigen dipresentasikan dipermukaan sel APC melalui molekul MHC (*major histocompatibility complex*) kelas II → → sel Th (CD4) berdiferensiasi menjadi sub populasi sel Th1 dan Th2 → Sitokin yang dihasilkan oleh sub populasi sel Th1 akan mengaktifkan sel-sel yang berhubungan dengan respon imun seluler terutama sel Tc → Aktifasi sel Tc (CD8) juga dapat berasal dari interaksi antara reseptor sel T dengan kompleks MHC kelas I yang menampilkan fragmen antigen → Sel Tc akan membunuh semua sel yang *non-self* melalui kontak langsung dengan antigen atau sel tumor dengan melepaskan berbagai senyawa sitokin dan protein perforin yang menyebabkan lesi/pori pada membran sel yang terinfeksi → lisis dan apoptosis sel target (gambar 14 dan 15).

▼ **Figure 43.21** The killing action of cytotoxic T cells on an infected host cell.

An activated cytotoxic T cell releases molecules that make pores in an infected cell's membrane and enzymes that break down proteins, promoting the cell's death.

 BioFlix® Animation: Adaptive Defenses: Cytotoxic T Cells (Example: Infection by a Rhinovirus)



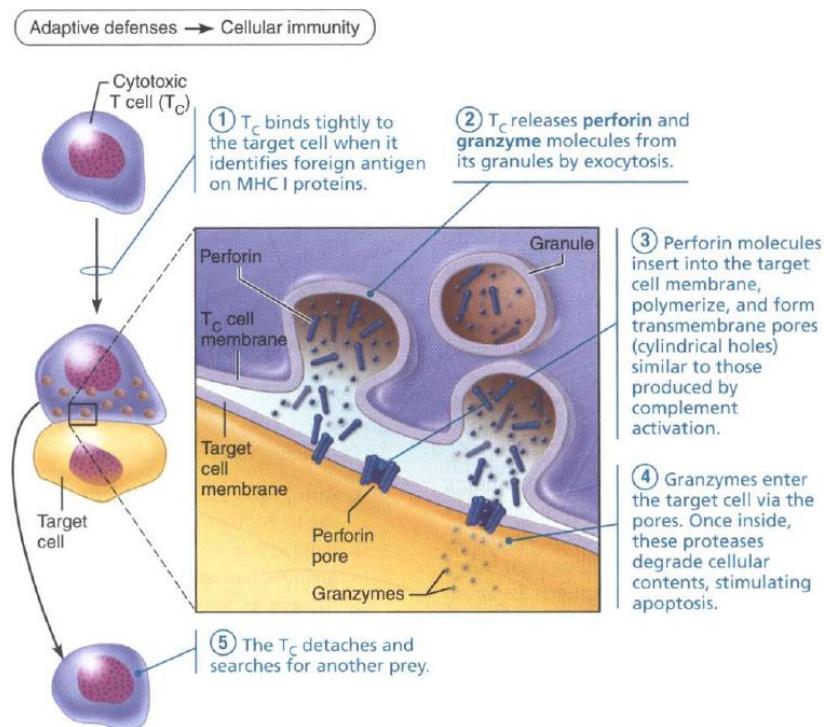
1 An activated cytotoxic T cell binds to a class I MHC-antigen fragment complex on an infected cell via its antigen receptor and an accessory protein called CD8.

2 The T cell releases perforin molecules, which form pores in the infected cell membrane, and granzymes, enzymes that break down proteins. Granzymes enter the infected cell by endocytosis.

3 The granzymes initiate apoptosis within the infected cell, leading to fragmentation of the nucleus and cytoplasm and eventual cell death. The released cytotoxic T cell can attack other infected cells.

GAMBAR 14

Aksi pemusnahan sel pejamu (*host*) yang terinfeksi oleh sel limfosit Tc (T sitotoksik)



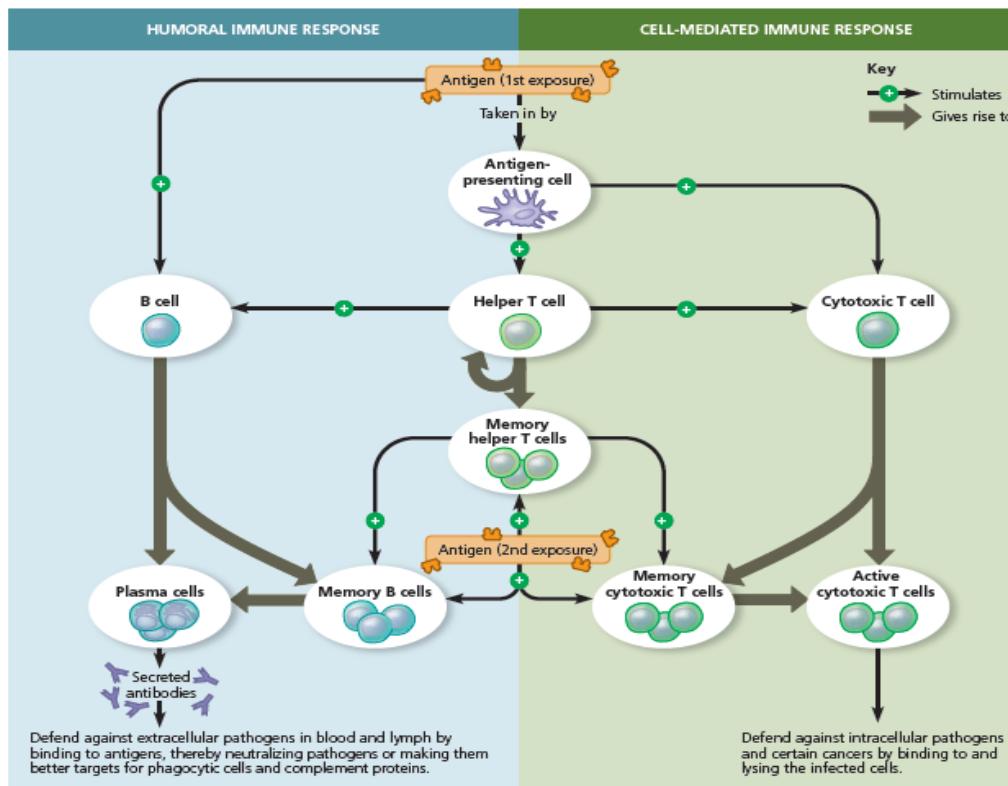
GAMBAR 15

Pelepasan granul perforin dan granzim dari sel limfosit T_c (T sitotoksik) ke membran sel target

yang menyebabkan apoptosis sel target sebagai imunitas seluler pada sistem imun spesifik/adaptive

Sel Ts dapat menekan baik fungsi sel Th maupun sel B yang diduga bekerja melalui pelepasan mediator yang menekan fungsi sel Th dan sel B. Sel Ts memiliki penanda permukaan CD8 seperti sel Tc namun tidak memiliki efek sitotoksik.

Ringkasan respon imun humoral dan seluler pada sistem imun spesifik/adaptive dapat dilihat pada gambar 16



GAMBAR 16

Ringkasan respon imun humoral dan seluler pada sistem imun spesifik/adaptif

6. Sel-sel APC (*Antigen Presenting Cell*) yang membantu interaksi sel limfosit T dengan antigen.

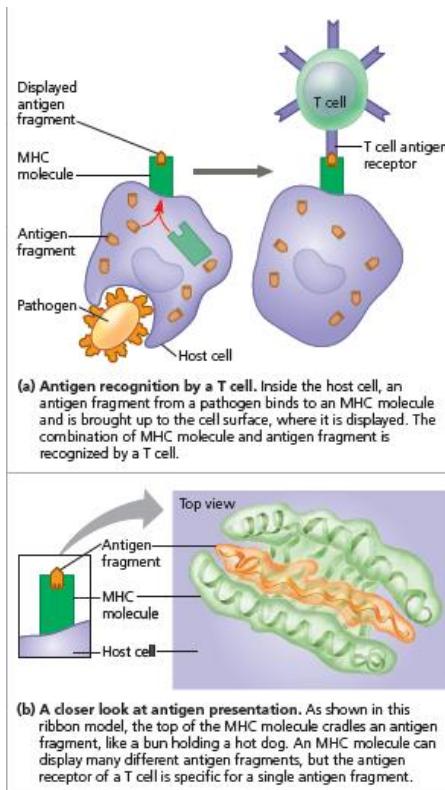
APC merupakan sel-sel yang mampu menelan antigen kemudian menyajikan fragmen antigen di permukaan selnya sehingga dapat dikenali oleh sel-sel limfosit T. Sel-sel yang berperan sebagai APC adalah sel dendritik, sel makrofag dan sel limfosit B.

Sel-sel dendritik merupakan pasukan penjaga tubuh yang selalu aktif berpindah-pindah (*mobile*). Sel makrofag terdistribusi secara luas melalui organ-organ limfoid dan jaringan penyambung. Bila bertemu dengan antigen, sel-sel dendritik dan sel-sel makrofag akan mengaktifkan sel limfosit T. Sel limfosit T yang teraktifasi, akan melepaskan senyawa kimia yang memicu makrofag menjadi lebih teraktifasi memfagositosis dan mensekresi senyawa kimia bersifat bakterisid.

Sel makrofag memiliki kecenderungan tetap terikat di organ-organ limfoid untuk menunggu antigen yang mendatanginya sedangkan sel limfosit terutama limfosit T (berjumlah 65-85% dr total limfosit darah), bersirkulasi/beredar terus menerus ke seluruh tubuh. Peredaran sel limfosit T tersebut, meningkatkan kesempatan sel limfosit T untuk datang berkontak dengan antigen di berbagai bagian tubuh yang berbeda. Sel limfosit juga juga beremigrasi ke jaringan bila kemampuan perlindungannya yang sangat spesifik, dibutuhkan, melalui pengaturan sinyal dari sel-sel endotel vaskular.

7.MHC (*Major Histocompatibility Complex*)

MHC merupakan protein di permukaan sel APC (gambar 17). Berdasarkan lokasinya, protein MHC dikelompokkan menjadi 2 kelas yaitu protein MHC kelas I dan protein MHC kelas II . Pada sel-sel yang sehat, peptida yang ditampilkan oleh MHC kelas I, berasal dari pecahan protein seluler selama penggunaan kembali protein secara normal dan cenderung bermacam-macam namun seluruhnya merupakan antigen dari sel itu sendiri. Pada sel yang terinfeksi, MHC kelas I juga mengikat fragmen dari antigen asing yang berasal dari dalam sel yang terinfeksi. Peptida yang ditampilkan oleh MHC kelas II berasal luar sel. Peptida-peptida yang disajikan ini berperan penting dalam menggerakkan sistem pertahanan tubuh spesifik (mengaktifasi sel limfosit T).



GAMBAR 17

MHC sebagai molekul permukaan pada APC
yang mengenalkan antigen pada sel limfosit T

DAFTAR PUSTAKA

1. Helbert, M. **Immunology for Medical Students**. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2017: 2-4, 7-12, 15-16, 18-23, 25-33, 41, 44-48, 51-57, 59-60, 62-78, 93-99, 101-106, 111-118, 139-145, 150-157, 162-170, 172-174, 182-188,.
2. Urry LA, Cain ML, Minorsky PV, Wasserman SA, Reece JB. **Campbell Biology**. 11th ed. New York: Pearson, 2017: 950-965.
3. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. **Imunologi Dasar Abbas: Fungsi dan Kelainan Sistem Imun**. Edisi Indonesia kelima, oleh Handono Kalim. Singapore: Elsevier, 2016: 1-15, 21-25, 27-54, 45-47, 55-62, 69-86, 89-95, 99-103, 105-116, 120-163, 169-171, 173-193.
4. Radji M. **Imunologi & Virulogi**. Jakarta: Penerbit Isfi, 2015 : 5-25, 29-46.
5. Marieb EN, Hoehn K. **Anatomy & Physiology**. 4th ed. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings, 2011: 655-694.