



*Dr. Moch Irfan Hadi  
Dr. Muhammad Yusuf Alamudi  
Mirna Widiyanti, M.Sc.*

# **Teori** dan **Konsep Dasar** **Imunologi**

*Editor:  
Estri Kusumawati, M.Kes.*

●

# **TEORI DAN KONSEP DASAR IMUNOLOGI**

●

SEBAGIAN KEUNTUNGAN PENJUALAN AKAN DIDONASIKAN UNTUK Mendukung  
KEGIATAN SOSIAL DI INDONESIA  
[www.intranspublishing.com](http://www.intranspublishing.com)

Dr. Moch Irfan Hadi  
Dr. Muhammad Yusuf Alamudi  
Mirna Widiyanti, M.Sc.

---

# **TEORI DAN KONSEP DASAR IMUNOLOGI**

---

Editor:  
Estri Kusumawati, M.Kes.

Intimedia  
2020



## TEORI DAN KONSEP DASAR IMUNOLOGI

Penulis:

**Dr. Moch Irfan Hadi**

**Dr. Muhammad Yusuf Alamudi**

**Mirna Widiyanti, M.Sc.**

Editor:

**Estri Kusumawati, M.Kes.**

*Cover: Rahardian Tegar Kusuma*

*Layout: Kamilia Sukmawati*

Cetakan Pertama, Oktober 2020

ISBN: 978-602-1507-99-5

Diterbitkan bersama oleh:

*Intimedia*

*Kelompok Intrans Publishing*

Wisma Kalimetro

Jl. Joyosuko Metro 42 Malang, Jatim

Telp. 0341-573650, Fax. 0341-573650

Email Penerimaan: [redaksi.intrans@gmail.com](mailto:redaksi.intrans@gmail.com)

Email Pemasaran: [intrans\\_malang@yahoo.com](mailto:intrans_malang@yahoo.com)

Website: [www.intranspublishing.com](http://www.intranspublishing.com)

Anggota IKAPI

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak baik sebagian ataupun keseluruhan isi buku dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDI)

**Moch. Irfan Hadi, Muhammad Yusuf Alamudi, & Mirna Widiyanti**

Teori dan Konsep Dasar Immunologi/Penyusun, Moch. Irfan Hadi, Muhammad Yusuf Alamudi, & Mirna Widiyanti - Cet. 1 - Malang: Intimedia, 2020

x + 242 hlm.: 15,5 cm x 23 cm

I. Immunologi

1. Judul

II. Perpustakaan Nasional

571.96

Didistribusikan oleh:

**PT. Cita Intrans Selaras (Citila)**

## *Pengantar Penulis*

*Alhamdulillah*, segala puji bagi Allah Swt yang telah melimpahkan rahmat, hidayah, dan nikmat-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan buku *Teori dan Konsep Dasar Immunologi* ini tepat waktu dan tanpa kendala berarti.

Tujuan penyusunan buku ini adalah memenuhi kebutuhan referensi dalam bidang ilmu imunologi terutama bagi pembaca kalangan mahasiswa yang sedang menempuh studi di bidang biologi, kedokteran, dan ilmu kesehatan. Buku ini membahas konsep dasar imunologi mulai dari pengenalan istilah dasar, struktur sistem imun, dan mekanisme respons imun.

Keberhasilan penyusunan buku ini tentunya bukan atas usaha penulis saja namun ada banyak pihak yang turut membantu dan memberikan dukungan untuk penulisan buku ini. Untuk itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada editor, Ibu Estri Kusumawati, M.Kes. yang telah membantu menyempurnakan penulisan buku ini.

Buku referensi ini kami persembahkan kepada guru kami yang telah berpulang ke *rahmatullah* (Alm) Prof. Dr. dr. Indropo Agusni, Sp.KK. Kami berterima kasih atas semua masukan dan saran untuk perbaikan dan penyempurnaan buku ini.

Semoga Buku ini bermanfaat.

Surabaya, Juli 2020

Penulis

## *Pengantar Penerbit*

Setiap manusia memiliki sistem kekebalan yang berfungsi untuk membuat tubuh tidak mudah terserang penyakit. Hal ini karena tubuh manusia sangat rentan terancam oleh paparan bakteri, virus, parasit, radiasi matahari, dan polusi. Oleh karena itu, tubuh membutuhkan imunitas agar dapat melindungi organ tubuh, atau biasa juga disebut sebagai antibodi. Antibodi dihasilkan dari sel-sel leukosit atau sel darah putih. Sel darah putih bekerja dengan cara menghancurkan hal-hal yang dapat menyebabkan penyakit.

Imunitas atau kekebalan ini dikaji dalam sebuah ilmu yang diajarkan di fakultas ilmu kesehatan atau fakultas kedokteran yang disebut imunologi. Jika imunitas sistem mekanisme pada organisme yang melindungi tubuh terhadap pengaruh biologis luar dengan mengidentifikasi dan membunuh patogen serta sel tumor, maka imunologi adalah sebuah studi yang berkaitan dengan sistem kekebalan dan merupakan salah satu cabang ilmu kedokteran dan biologi yang sangat penting untuk kehidupan. Ilmu ini dalam dunia kedokteran telah melahirkan banyak sub bidang dengan topik yang berbeda, mulai dari imunologi klinis, imunologi molekuler dan imunodiagnostik.

Buku ini membahas tentang sistem dan mekanisme pertahanan tubuh dalam interaksinya dengan lingkungan di luar tubuh yang penuh mikroba dan pathogen penyebab infeksi. Selain itu, memuat konsep-konsep dasar yang diperuntukkan khususnya untuk mahasiswa dan peneliti di bidang Biologi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan baik di jenjang sarjana, pascasarjana, hingga kalangan profesional.

## Daftar Isi

Pengantar Penulis ... v

Pengantar Penerbit ... vi

---

### Bab 1. Mengenal Sistem Imun ... 1

A. Kenali Lebih Dekat ... 1

B. Organ dan Jaringan ... 5

C. Struktur Antibodi ... 11

---

### Bab 2. *Innate Immunity* (Pertahanan Awal Melawan Infeksi) ... 15

A. *Innate Immunity* ... 15

B. Komponen Utama Sistem Imun Bawaan (Nonspesifik) ... 17

C. Mekanisme Sistem Imun Bawaan dalam Melawan Antigen ... 19

---

### Bab 3. Penangkapan Antigen dan Presentasi Limfosit ... 24

A. Antigen dan Imunogen ... 24

B. Pengelompokan Antigen ... 30

C. Mekanisme Penangkapan Antigen dan Presentasi Lymphocyte ... 39

---

### Bab 4. Pengenalan Antigen pada Sistem Imun Adaptif ... 41

A. Mekanisme Pengenalan ... 41

B. Sel T ... 24

C. Sel B ... 43

D. Sistem Imun Didapat (Spesifik) ... 44

**Bab 5. Peran Sel T ... 47**

- A. Gambaran Umum ... 47
  - B. Sel T ... 49
  - C. Sel T CD4 dan Sel T CD8 ... 55
  - D. Limpa ... 57
- 

**Bab 6. Mekanisme Efektor Sel T dalam Memediasi Imunitas (Fungsi Sel T Pada Pertahanan Hospes) ... 59**

- A. Gambaran Umum ... 59
  - B. Mekanisme Kerja T reg *Invitro* dan Pembentukan T reg ... 62
  - C. Sel T CD8+ ... 64
  - D. T-helper CD4+ ... 66
  - E. IFN- $\gamma$  ... 66
- 

**Bab 7. Sistem Imun Humoral (Aktivasi Limfosit B dan Produksi Antibodi) ... 68**

- A. Gambaran Umum ... 68
  - B. Aktivasi dan Fungsi Sel B ... 70
  - C. Immunoglobulin dan Imunitas Humoral ... 71
- 

**Bab 8. Mekanisme Efektor Sistem Imunitas Humoral ... 79**

- A. Gambaran Umum ... 79
  - B. Paparan Antigen pada Sel B ... 82
  - C. Pertahanan Humoral Terhadap Ekstraseluler Mikroba dan Toksin ... 83
- 

**Bab 9. Sistem Imun Pada Alergen ... 87**

- A. Definisi Alergi ... 87
- B. Etiologi Alergi ... 87
- C. Epidemiologi Alergi ... 88
- D. Patofisiologi Alergi ... 89
- E. Reaksi Alergi Fase Cepat dan Reaksi Alergi Fase Lambat ... 107

- F. Urtikaria dan Eksim Kronik pada Alergi Kulit ... 111
- G. Reaksi Sistemik pada Usus Akibat Alergi Makanan ... 113
- H. Penyakit Celiac: Model Immunopatologi yang Disebabkan Antigen Spesifik ... 114
- I. Alergi Dapat diatasi dengan Mencegah Produksi IgE atau dengan Cara Mencegah Terjadinya Efektor ... 116
- J. Penatalaksanaan Terapi ... 120

#### **Bab 10. Imunitas pada Penyakit Autoimun ... 121**

- A. Gambaran Umum ... 121
- B. Penyakit Autoimun Spesifik Organ ... 124
- C. Penyakit Autoimun Nonspesifik Organ ... 126
- D. Etiologi dan Patogenesis ... 128
- E. Mekanisme Rusaknya Toleransi ... 135

#### **Bab 11. Sistem Imun pada Hipersensitivitas ... 142**

- A. Penyakit Hipersensitif ... 142
- B. Mekanisme Sistem Imun pada Hipersensitivitas ... 147

#### **Bab 12. Sistem Imun pada Tumor dan Kanker ... 151**

- A. Tumor dan Kanker ... 151
- B. Klasifikasi dan Tata Nama ... 155
- C. Penyebab Kanker ... 158
- D. Faktor-faktor Memengaruhi Angka Kejadian Kanker ... 159
- E. Sistem Imun pada Tumor dan Kanker ... 159
- F. Antigen Tumor dan Kanker ... 163
- G. Mekanisme Sistem Imun dalam Tumor atau Kanker ... 165

#### **Bab 13. Sistem Imun Pada Transplantasi ... 166**

- A. Sejarah Perkembangan Transplantasi ... 166
- B. Pengertian Transplantasi Organ ... 169

- C. Tujuan Transplantasi ... 170
- D. Jenis-jenis Transplantasi ... 170
- E. Sistem Imun pada Transplantasi ... 172

---

**Bab 14. Sistem Imun Pada Kelainan Kongenital ... 176**

- A. Kelainan Kongenital ... 176
- B. Faktor Etiologi ... 177
- C. Jenis-jenis Kelainan Kongenital ... 180
- D. Sistem Imun pada Kelainan Kongenital ... 192

---

**Bab 15. Penyakit Defisiensi Sistem Imun ... 195**

- A. Gambaran Umum ... 195
- B. Penyebab Defisiensi Sistem Imun ... 196
- C. Gangguan Immunodefisiensi Primer (PID) ... 197
- D. Defisiensi Imun Sekunder ... 210

---

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

**Daftar Singkatan ... 216**

**Daftar Referensi ... 218**

**Tentang Penulis ... 236**

**Tentang Editor ... 241**

# Mengenal Sistem Imun

1

## A. Kenali Lebih Dekat

Kata imun berasal dari bahasa Latin *immunis* yang berarti bebas dari beban (Benjamini *et al.*, 2012). Dahulu imunitas diartikan sebagai daya tahan relatif hospes terhadap mikroba tertentu. Definisi sistem imun adalah semua mekanisme yang digunakan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya sebagai perlindungan terhadap bahaya yang dirimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup (mikroorganisme, protein, DNA, RNA) yang dianggap asing bagi tubuh, mekanisme tersebut melibatkan gabungan sel, molekul (Baratawidjaja, 2010; Benjamini *et al.*, 2012; Kresno, 2010; Baratawidjaja & Rengganis, 2009). Sedangkan reaksi yang dikordinasi oleh sel-sel, molekul-molekul, dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut dengan respons imun (Baratawidjaja & Rengganis, 2012).

Respons imun, dalam pandangan modern, mempunyai tiga fungsi utama yaitu:

### 1) Pertahanan

Fungsi ini menyangkut pertahanan terhadap antigen dari luar tubuh seperti invasi mikroorganisme dan parasit ke dalam tubuh. Ada dua kemungkinan yang terjadi dari hasil perlawanan antara dua pihak yang berhadapan tersebut; kemungkinan pertama, tubuh



dapat bebas dari akibat yang merugikan. Sebaliknya, apabila pihak penyerang lebih kuat (mendapat kemenangan) maka tubuh akan menderita sakit.

## 2) Homeostasis

Fungsi homeostasis memenuhi persyaratan umum dari semua organisme multiseluler yang menghendaki selalu terjadi bentuk uniform dari setiap jenis sel tubuh. Dengan demikian, sebagai upaya memperoleh keseimbangan tersebut, terjadilah proses degradasi dan katabolisme yang bersifat normal agar unsur seluler yang telah rusak dapat dibersihkan dari tubuh. Contoh dari proses ini adalah pembersihan eritrosit dan leukosit yang telah habis masa hidupnya.

## 3) Perondaan

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

Respons imun terdiri atas imunitas alamiah atau nonspesifik/*natural/innate/native/nonadaptif* dan imunitas yang didapat atau spesifik/*adaptif/acquired*. Mekanisme respons imun bawaan dan adaptif berbeda tergantung dari jenis infeksi. Mekanisme imunitas bawaan merupakan pertahanan awal melawan infeksi, sedangkan respons imun adaptif timbul setelahnya dan dimediasi oleh limfosit dan produknya. Antibodi memblok infeksi dan mengeliminasi mikroba. Eradikasi mikroba ekstrasel dilakukan oleh sel T.

## 1. Respons Imun Nonspesifik

Respons imun nonspesifik merupakan imunitas bawaan (*innate immunity*); respons imun terhadap zat asing dapat terjadi walaupun tubuh sebelumnya tidak pernah terpapar oleh zat tersebut (Kresno, 2010). Imunitas nonspesifik berperan paling awal dalam pertahanan tubuh melawan mikroba patogen yaitu dengan menghalangi masuknya mikroba dan dengan segera mengeliminasi mikroba yang masuk ke jaringan tubuh (Abbas *et al.*, 2015). Respons imun jenis ini akan selalu memberikan respons yang sama terhadap semua jenis agen infeksius dan tidak memiliki kemampuan untuk mengenali agen infeksius meskipun sudah pernah terpapar sebelumnya. Respons imun nonspesifik mencakup pertahanan fisik, biokimia, humoral, dan seluler (Baratawidjaja & Rengganis, 2012).

## 2. Respons Imun Spesifik

Respons imun spesifik merupakan respons yang didapat dari stimulasi oleh agen infeksius (antigen/imunogen) dan dapat meningkat pada paparan berikutnya. Target dari respons imun spesifik adalah antigen, yaitu suatu substansi yang asing (bagi hospes) yang dapat menginduksi respons imun spesifik (Benjamini *et al.*, 2012). Antigen bereaksi dengan *T-cell receptor* (TCR) dan antibodi. Antigen dapat berupa molekul yang berada di permukaan unsur patogen maupun toksin yang diproduksi oleh antigen yang bersangkutan. Ada tiga tipe sel yang terlibat dalam respons imun spesifik yaitu sel T, sel B, dan APC (makrofag dan sel dendritik) (Benjamini *et al.*, 2012). Respons imun spesifik meliputi aktivasi dan maturasi sel T, sel mediator, dan sel B untuk memproduksi antibodi yang cukup guna melawan antigen (Kresno, 2010).

Pada hakikatnya, respons imun spesifik merupakan interaksi antara berbagai komponen dalam sistem imun secara bersama-sama. Respons imun spesifik terdiri dari respons imun seluler (*cell-mediated immunity*) dan respons imun humoral. Perbedaan kedua Respons imun tersebut terletak pada molekul yang berperan dalam melawan agen

infeksi, tetapi tujuan utamanya sama yakni untuk menghilangkan antigen atau benda asing yang masuk ke dalam tubuh (Benjamini *et al.*, 2012). Respons imun seluler diperlukan untuk melawan mikroba yang berada di dalam sel (intraseluler) seperti virus dan bakteri. Respons ini dimediasi oleh limfosit T (sel T) dan berperan mendukung penghancuran mikroba yang berada di dalam fagosit serta membunuh sel yang terinfeksi. Beberapa sel T juga berkontribusi dalam eradikasi mikroba ekstraseluler dengan merekrut leukosit yang menghancurkan patogen dan membantu sel B membuat antibodi efektif (Abbas *et al.*, 2015).

Agen infeksi yang berada di luar sel dapat dilawan dengan respons imun humoral. Respons ini dimediasi oleh serum antibodi, suatu protein yang disekresikan oleh sel B (Benjamini *et al.*, 2012). Sel B berdiferensiasi menjadi satu klon sel plasma yang memproduksi dan melepaskan antibodi spesifik ke dalam darah serta membentuk klon sel B memori (Kresno, 2010). Sel B menghasilkan antibodi yang spesifik untuk antigen tertentu. Antibodi ini berikatan dengan antigen membentuk suatu kompleks antigen-antibodi yang dapat mengaktifkan komplemen dan mengakibatkan hancurnya antigen tersebut (Kresno, 2010). Respons imun humoral ada dalam darah dan cairan sekresi seperti mukosa, saliva, air mata, dan ASI. Elemen lain yang berperan penting dalam respons imun humoral adalah sistem komplemen. Sistem komplemen diaktivasi oleh reaksi antara antigen dan antibodi. Ketika aktif, sistem komplemen akan melisis sel target atau meningkatkan kemampuan fagositosis sel fagosit (Benjamini *et al.*, 2012). Interaksi respons imun seluler dengan humoral disebut *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) karena sitolisis baru terjadi bila dibantu antibodi. Dalam hal ini, antibodi berfungsi melapisi antigen sasaran sehingga sel NK dapat melekat pada sel atau antigen sasaran dan menghancurkannya (Kresno, 2010).

## B. Organ dan Jaringan

Organ dan jaringan limfoid dibagi dalam dua kelompok utama, yaitu organ limfoid primer seperti timus, ekivalen bursa fabricius, dan sumsum tulang yang berfungsi sebagai embriogenesis dari sel-sel imunologik, dan organ limfoid sekunder seperti, kelenjar limfe, limfa, dan jaringan limfoid lainnya, yang bereaksi aktif terhadap stimulasi antigen. Kelenjar timus dianggap sebagai organ limfoid utama dalam imunogenesis dan menjadi pusat pengendalian aktivitas organ serta jaringan limfoid yang lainnya (Bellanti, 1985; Abbas 2015; Subowo 2009; Roitt dkk., 2002). Menurut fungsinya, sistem limfoid dibagi dalam dua kompartemen yaitu:

- 1) Kompartemen sentral merupakan tempat terjadinya diferensiasi sel-sel yang mampu beraksi dengan antigen.
- 2) Kompartemen perifer sebagai tempat terjadinya reaksi sel-sel limfoid dengan antigen. Rangsangan untuk maturasi sel pada kompartemen sentral tidak diketahui secara pasti, tetapi diduga proliferasinya dipengaruhi oleh hormon timus dan dapat terjadi tanpa stimulasi antigen. Sebaliknya, maturasi sel pada kompartemen perifer terjadi atas stimulasi antigen.

### 1. Organ Limfoid Primer

#### a. Kelenjar Timus

Kelenjar timus terletak di bagian depan mediastinum, terbagi dalam dua lobus dan banyak lobulus yang masing-masing terdiri atas korteks dan medula. Sel induk pluripoten yang merupakan cikal bakal sel T, masuk ke dalam timus lalu berproliferasi menjadi sel yang disebut dengan timosit. Proses diferensiasi limfosit di dalam timus, dipengaruhi oleh epitel timus dan sel dendritik yang berasal dari sumsum tulang (*interdigitating cells*). Sel dendritik ini mengekspresikan MHC kelas II dalam jumlah banyak dan diduga berperan dalam mendidik limfosit T untuk mengenal antigen diri (*self*). Dalam proses maturasi ini, sel T menjadi imunokompeten. Dua sampai tiga hari, setelah sel induk masuk ke dalam timus,

limfosit meninggalkan timus lalu masuk ke dalam sirkulasi dan selanjutnya menetap di dalam organ limfoid perifer.

b. Sumsum Tulang dan Ekuivalen

Bursa fabrisius spesies unggas mempunyai organ limfoid primer yang berasal dari epitel usus janin yang disebut dengan bursa fabrisius. Sel induk pluripoten yang memasuki bursa fabrisius berdiferensiasi menjadi sel B yang mampu membentuk antibodi. Organ semacam ini tidak dijumpai pada mamalia, akan tetapi diketahui bahwa sel B pada mamalia berdiferensiasi dalam sumsum tulang dan dalam organ limfoid perifer. Selain tempat pematangan sel B, sumsum tulang juga mengandung sel T matang dan plasmosit. Dengan demikian, sumsum tulang di samping sebagai organ limfoid primer, juga berfungsi sebagai organ limfoid sekunder.

## 2. Organ Limfoid Sekunder

Pembentukan limfosit dalam organ limfoid primer diikuti dengan migrasi sel-sel tersebut ke dalam organ-organ limfoid perifer atau limfoid sekunder. Migrasi ini merupakan salah satu proses sirkulasi limfosit di dalam tubuh. Berikut adalah tahap-tahap *surveillance* imunologik dari limfosit di dalam tubuh.

- Migrasi sel induk pluripoten dari hati janin atau sumsum tulang ke dalam organ limfoid primer serta diferensiasi dan distribusi limfosit ke dalam organ limfoid perifer.
- Resirkulasi limfosit dari peredaran darah ke dalam limfa atau kelenjar limfe kembali ke peredaran darah lagi.
- Distribusi sel efektor ke tempat-tempat tertentu bila diperlukan untuk melakukan reaksi imunologik.
- Limfosit T cenderung bermigrasi ke kelenjar limfe perifer, sedangkan limfosit B lebih banyak bermigrasi ke jaringan limfoid yang terdapat pada sepanjang mukosa (*mukosa associated lymphoid tissue = MALT*).

Adapun jenis-jenis dari organ limfoid sekunder adalah sebagai berikut:

a. Kelenjar Limfe

Dalam bagian sinus dari kelenjar limfe terdapat banyak makrofag, sedangkan dalam bagian korteksnya terdapat banyak sel T yang berasal dari darah, serta sel B yang menyusun diri membentuk nodul. Di bagian tengah dari nodul terdapat pusat germinal. Di dalam pusat germinal tersebut, kelompok-kelompok sel B membelah diri secara aktif. Bila kelenjar dirangsang oleh antigen, pusat-pusat germinal itu membesar dan berisi banyak limfoblast. Pusat-pusat germinal di atas juga dihuni oleh banyak sel dendritik yang mempunyai reseptor untuk C3 dan fragmen Fc dari IgG. Dengan demikian, antigen yang tidak diproses dapat dipertahankan pada permukaan sel ini dalam bentuk kompleks antigen antibodi-C3 selama beberapa bulan. Antigen yang tertangkap ini diduga memberikan rangsangan secara periodik dengan sewaktu-waktu melepaskan *iccomes* yang kemudian ditangkap dan diproses oleh APC dan disajikan kepada sel T. Hal ini akan mengakibatkan sel T secara terus menerus akan merangsang sel B memori untuk berproliferasi dan membentuk pusat-pusat germinal.

b. Limfa

Limfa terdiri atas pulpa merah sebagai tempat penghancuran eritrosit dan pulpa putih yang terdiri atas jaringan limfoid. Di dalam limfa limfosit T menumpuk di bagian tengah lapisan limfoid periarteriolar, sedangkan sel B terdapat di dalam pusat-pusat germinal di bagian perifer. Sel B dapat dijumpai dalam bentuk tidak teraktivasi maupun teraktivasi. Dalam pusat-pusat germinal juga dijumpai sel dendritik dan makrofag. Makrofag spesifik umumnya terdapat di daerah marginal. Sel ini, bersama-sama dengan sel dendritik, berfungsi sebagai APC yang menyajikan antigen kepada sel B.

### c. Jaringan Limfoid Lain

Jaringan limfoid lain tersebar dalam jaringan submukosa saluran nafas, saluran cerna, dan saluran urogenital. Contoh jaringan limfoid yang tersusun baik dan mengandung banyak pusat-pusat germinal adalah tonsil yang merupakan garis pertahanan pada pintu masuk saluran cerna dan saluran nafas, serta peyer's patch yang tersebar dalam mukosa saluran cerna. Peyer's patch dan apendiks termasuk ke dalam *gut-associated lymphoid tissue* (GALT). Dalam jaringan limfoid ini terdapat bagian yang dipengaruhi oleh timus. *Mucosa associated lymphoid tissue* (MALT), yang terdapat pada saluran nafas, saluran cerna, dan urogenital berfungsi untuk memberikan respons imunologik lokal pada permukaan mukosa. Jaringan limfoid ini selain berisi limfosit juga berisi fagosit sehingga mampu memberikan respons imun nonspesifik maupun respons imun spesifik. Di dalam jaringan limfoid sepanjang saluran cerna dan saluran nafas akan terbentuk IgA sekretorik dan IgE yang disekresikan untuk mempertahankan tubuh terhadap antigen yang masuk melalui mukosa.

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

## 3. Makrofag

Sel fagosit mononuklear adalah sel efektor yang berperan penting dalam imunitas nonspesifik maupun imunitas spesifik. Sel fagosit mononuklear yang paling dominan adalah makrofag. Makrofag berperan penting dalam pertahanan hospes karena memproduksi sitokin yang menginisiasi dan meregulasi inflamasi. Makrofag akan memakan dan menghancurkan mikroba, serta membersihkan jaringan yang mati dan menginisiasi proses perbaikan jaringan (Abbas *et al.*, 2014). Makrofag berperan dalam imunitas nonspesifik melalui aksi fagositosis mikroba dan produksi sitokin yang selanjutnya akan mengaktifkan mediator-mediator inflamasi. Sedangkan dalam imunitas spesifik makrofag berperan sebagai efektor yang mengekspresikan protein mikroba yang telah difagosit kepada sel T. Selanjutnya, sel T akan menstimulasi makrofag untuk menghancurkan mikroba tersebut. Pada permukaan makrofag terdapat reseptor untuk

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

antibodi yang apabila diduduki oleh antibodi akan memicu fagositosis makrofag (Abbas *et al.*, 2015). Makrofag memiliki dua fungsi utama yaitu menelan dan menghancurkan agen infeksi yang masuk ke dalam tubuh serta mengambil antigen dan memprosesnya untuk kemudian menyajikan antigen tersebut pada permukaannya kepada sel T. Fungsi makrofag yang kedua disebut dengan *antigen presenting cell* (APC). Makrofag dan monosit dapat hidup lama, mempunyai beberapa granul, dan melepas berbagai bahan di antaranya lisozim, komplemen, interferon, serta sitokin yang semuanya berkontribusi dalam pertahanan nonspesifik maupun spesifik paru (makrofag alveolar, sel langerhans), hati (sel kuppfer), otak (sel mikroglia), ginjal (sel mesangial), jaringan ikat (histosit), tulang (osteoklas) dan cairan peritoneum (makrofag peritoneal) (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

#### 4. Limfosit

Limfosit merupakan turunan dari sel darah putih (leukosit) yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh yakni melawan berbagai penyakit infeksi. Limfosit berasal dari sel induk pluripoten yang berdiferensiasi melalui jalur limfoid di dalam hati, sumsum tulang, dan timus sehingga menjadi beberapa kelas utama (Kresno, 2010). Limfosit terdiri atas sel T (TH, TC, TR), sel B, dan sel NK (Baratawidjaja & Rengganis, 2012). Sel T berdiferensiasi di dalam timus, sedangkan sel B berdiferensiasi di dalam sumsum tulang belakang dan organ limfoid perifer. Pada burung, sel B berdiferensiasi dalam *bursa fabricius* (Baratawidjaja & Rengganis, 2012). Sel B mengalami maturasi menjadi sel plasma, atau sel B memori di bawah pengaruh makrofag. Sel T dibedakan menjadi sel TH (CD4+) yang dapat mengenali antigen, sel T supresor yang mengatur dan sel TC (CD8+) yang langsung memusnahkan zat asing. Beberapa sel CD4+ termasuk dalam subset sel T spesial karena berfungsi mencegah atau membatasi respons imun, yaitu limfosit T regulatori (TR) (Abbas *et al.*, 2015). Sel NK termasuk dalam kelompok limfosit granuler besar yang memiliki banyak sitoplasma, granul plasma azurofilik, pseudopodia, dan nukleus eksentris (Baratawidjaja & Rengganis, 2010).

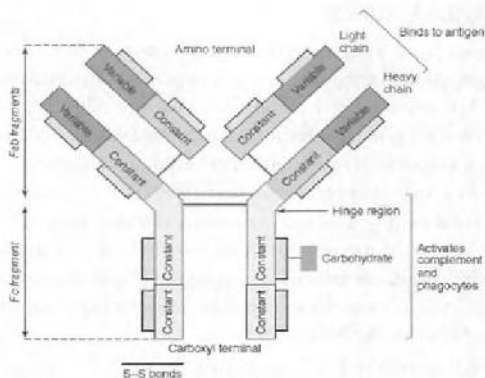


Limfosit mampu mengenali antigen secara spesifik karena mempunyai reseptor pada permukaannya yang mampu mengenal antigen tertentu. Reseptor tersebut pada sel T disebut dengan TCR dan *surface immunoglobulin* (slg) pada sel B (Kresno, 2010). Limfosit B memiliki protein marker *surface immunoglobulin M* (slgM), sedangkan marker protein pada limfosit T adalah limfosit TC berupa CD8+ dan limfosit TH berupa CD4+ (Shen & Louie, 2005). Sel T CD4+ memiliki peran yang sangat penting dalam imunitas spesifik yaitu membantu APC dan T CD8+ memulai respons imun spesifik. Secara umum, limfosit yang teraktivasi akan segera membelah/berproliferasi dan mengekspresikan serta memproduksi sitokin yang dapat mengaktivasi proliferasi limfosit dalam organ limfoid (Baratawidjaja, 2010; Delves *et al.*, 2011). Respons proliferasi limfosit terhadap antigen hanya terjadi jika pasien sudah diimunisasi dengan antigen, sudah sembuh dari infeksi mikroorganisme yang mengandung antigen, atau sudah divaksinasi. Selain aktivitas fagositosis makrofag, perubahan respons imun dapat diukur dari jumlah proliferasi limfosit. Uji proliferasi limfosit dapat dilakukan dengan mengukur kemampuan limfosit yang ditempatkan pada *short-term tissue culture* untuk membentuk suatu koloni proliferasi ketika distimulasi oleh molekul asing, antigen, atau mitogen secara *in vitro*. Salah satu metode yang dapat digunakan dalam uji proliferasi limfosit adalah *MTT reduction*. Penentuan sel dengan metode MTT biasanya digunakan untuk mengukur pertumbuhan sel sebagai respons terhadap adanya mitogen, stimulasi antigenik, *growth factor*, dan reagen lain yang memicu pertumbuhan sel, untuk studi sitotoksitas dan dalam derivasi kurva pertumbuhan sel. Di dalam mitokondria sel hidup terdapat enzim mitokondria dehidrogenase yang dapat memotong cincin tetrazolium pada MTT (*3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide*) dan membentuk kristal ungu formazan. Absorbansi dari larutan berwarna ungu tersebut dapat dikuantifikasi dengan pengukuran panjang gelombang 500-600 nm. Peningkatan jumlah sel ditunjukkan dengan peningkatan jumlah formazan MTT yang terbentuk dan peningkatan absorbansi.

### C. Struktur Antibodi

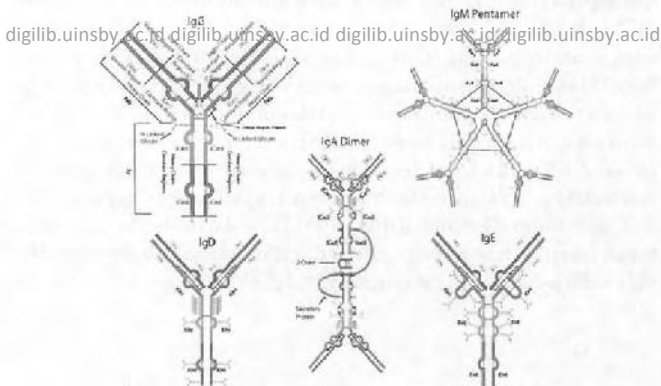
Antibodi atau yang disebut juga imunoglobulin merupakan molekul glikoprotein yang terdiri atas komponen polipeptida sebanyak 82-96% dan selebihnya karbohidrat (Kresno, 2010). Antibodi dibentuk oleh sel B sebagai respons atas adanya antigen yang bersifat imunologik masuk ke dalam tubuh dan berperan dalam respons imun humoral. Antibodi yang terbentuk bersifat spesifik terhadap antigen. Interaksi antara antigen dengan membran antibodi pada sel B *naive*, menyebabkan terjadinya respons imun humoral. Setelah disekresikan ke dalam sirkulasi darah dan cairan mukosal, antibodi akan menetralkan dan mengeliminasi mikroba serta toksin mikroba yang berada di luar sel inang (Abbas *et al.*, 2014).

Antibodi memiliki dua fungsi yaitu fungsi netralisasi (mengikat antigen) dan fungsi efektor yang diperantarai antibodi (Kresno, 2010). Fungsi efektor terdiri atas netralisasi mikroba atau produknya yang toksik, aktivasi sistem komplemen, opsonisasi antigen, lisis sel target, dan hipersensitivitas tipe segera. Molekul antibodi dibentuk sel B dalam dua bentuk yaitu sebagai reseptor permukaan antigen dan sebagai antibodi yang disekresikan ke dalam cairan ekstraseluler. Pengikatan antigen harus disertai dengan fungsi efektor sekunder agar antigen terikat kuat dengan imunoglobulin. Fungsi efektor sekunder yaitu memacu aktivasi komplemen dan merangsang pelepasan vitamin oleh basofil atau sel mast. Opsonisasi antigen oleh imunoglobulin memudahkan APC memproses dan menyajikan antigen kepada sel T. Antibodi/imunoglobulin dapat ditemukan dalam berbagai cairan tubuh seperti darah, air mata, saliva, dan ASI. Imunoglobulin memiliki lima kelas utama yaitu IgG, IgA, IgM, IgD, dan IgE.



**Gambar 1.1 Struktur Antibodi**

*Sumber: Roitt, Ivan M., 2002*



**Gambar 1.2 Struktur Berbagai Jenis Antibodi**

*Sumber: Roitt, Ivan M., 2002*

Struktur molekul antibodi seperti huruf Y dan memiliki bagian Fab dan Fc. Bagian Fab pada antibodi akan berikatan dengan antigen, sedangkan Fc akan berikatan dengan protein komplemen. Pada kelas IgA, struktur molekulnya berupa dimerik sedangkan pada IgM berstruktur pentamerik. Immunoglobulin G (IgG) merupakan antibodi yang pertama kali terbentuk pada saat infeksi dan banyak terdapat pada darah. Sedangkan, IgM merupakan antibodi yang paling efektif dalam proses opsonisasi dan aktivasi komplemen. Immunoglobulin M juga banyak terdapat pada darah. IgA banyak terdapat pada lapisan epitel baik pada saluran pencernaan, pernafasan, maupun reproduksi. Antibodi ini sangat efektif dalam proses netralisasi. Antibodi yang terdapat dalam darah dengan titer kecil adalah IgE. Antibodi ini diketahui dapat menstimulasi sel mast untuk memproduksi mediator kimiawi yang merangsang reaksi batuk, bersin, dan muntah. Kelas antibodi yang terakhir, yaitu IgD terdapat pada permukaan sel limfosit B yang belum matur. Fungsinya belum diketahui dengan jelas, namun pada penelitian terlihat adanya peran antibodi ini dalam proses inflamasi.

## 1. Dinamika Respons Antibodi

Respons antibodi terhadap antigen memiliki dinamika. Hal ini terlihat pada saat infeksi primer dan sekunder. Infeksi primer adalah infeksi patogen yang pertama kali menyerang tubuh, sedangkan infeksi sekunder adalah infeksi berulang dari patogen yang sama. Pada saat infeksi primer, antibodi yang pertama kali muncul adalah IgM, kemudian diikuti oleh IgG dan IgA. Kemunculan antibodi ini cukup lama, yaitu dalam jangka waktu berhari-hari bahkan berminggu-minggu dari awal infeksi pada saat terjadi infeksi sekunder, respons antibodi yang dihasilkan akan lebih cepat dan titernya juga lebih tinggi (Tizard, 2004).

## 2. Respons Imun Memori

Respons memori pada respons imun adalah respons imun spesifik yang tetap terbentuk setelah beberapa waktu terkena infeksi; contohnya, terdapat pada proses imunisasi. Dalam proses imunisasi,

respons memori bekerja sehingga terdapat respons imun spesifik yang cukup adekuat untuk melawan patogen tertentu. Respons memori terdapat pada sel limosit B dan sel T. Sel limfosit B memori memiliki penanda CD27 yang tidak dimiliki oleh sel limfosit B lainnya. Sel B memori ini banyak terdapat pada limpa dan kelenjar getah bening. Peranan sel B memori ini ada pada respons imun terhadap infeksi sekunder. Responsnya lebih cepat dengan titer yang lebih tinggi. Daya ikat (afinitas) antibodi dari sel B memori terhadap antigen juga lebih tinggi dibandingkan dengan antibodi dari sel B *naïve* (sel B umumnya). Pada sel limfosit T, kelompok sel memori memiliki molekul permukaan CD44, CD45RO, dan CD45RA. Sel T memori ini juga memiliki kelebihan dibandingkan dengan sel T *naïve*, yaitu jumlahnya yang relatif persisten seumur hidup. Sehingga respons terhadap infeksi sekunder dan seterusnya relatif lebih cepat, dan berakibat patogen cepat tereliminasi dari tubuh.

Kadar antibodi dalam darah dapat meningkat karena adanya respons primer dan respons sekunder terhadap antigen yang masuk ke dalam tubuh. Salah satu cara yang digunakan untuk mendeteksi antibodi atau antigen dalam sampel ialah dengan *enzym linked immunosorbent assay* (ELISA). Metode ELISA dapat dikelompokkan menjadi ELISA langsung, ELISA tidak langsung, ELISA *antibody-sandwich*, ELISA *double antibody-sandwich*, ELISA *direct cellular* dan ELISA *indirect cellular* (Coligan *et al.*, 2010). Prinsip dasar ELISA adalah bahwa suatu antibodi dapat mengenali satu epitop tertentu secara spesifik dan membentuk kompleks antigen-antibodi yang kemudian divisualisasikan dengan cara menambahkan antibodi kedua yang dikonjugasikan dengan enzim. Pemaparan substrat pada kompleks tadi akan menghasilkan warna yang dapat diukur intensitasnya.

# Innate Immunity (Pertahanan Awal Melawan Infeksi)

2

## A. Innate Immunity

Pada imunitas *innate*, makrofag dan neutrofil memegang peranan penting sebagai pertahanan pertama dalam melawan mikroorganisme patogen. Kedua sel tersebut langsung bisa bekerja dan tidak mengenal spesifitas. Makrofag akan menfagosit semua macam bakteri, jika sel tersebut dapat mengenalinya demikian juga neutrofil akan mengadakan serangan secara langsung tanpa membedakan mikroorganisme yang masuk. Namun demikian, dalam hal tertentu, kedua sel imunokompeten ini tidak berhasil mengeliminasi patogen yang masuk bahkan tidak dapat mengenali patogen tersebut. Imunitas *innate* merupakan langkah awal untuk memulai terjadinya imunitas adaptif. Adanya imunitas *innate* memberikan keuntungan yang besar bagi tubuh karena pada tahap awal datangnya infeksi sesungguhnya tubuh belum siap dengan sistem pertahanan imunitas adaptif.

Hampir semua agen penginfeksi akan menimbulkan terjadinya inflamasi yang diawali oleh aktifnya imunitas *innate*. Mikroorganisme seperti bakteri yang berhasil menembus jaringan epitel segera bertemu dengan molekul pertahanan dan juga sel-sel yang berperan pada imunitas *innate*. Makrofag sebagai sel fagosit mengenali bakteri dengan reseptor yang ada pada permukaan sel. Reseptor tersebut mengenal

konstituen yang ada pada permukaan sel bakteri. Molekul yang berada pada permukaan sel bakteri berikatan dengan reseptor yang ada pada makrofag dan merangsang makrofag untuk memfagosit bakteri tersebut. Makrofag yang teraktifkan mampu menyekresi sitokin. Sitokin merupakan protein yang disekresi suatu sel dan memiliki efek mengubah tingkah laku sel lain yang mempunyai reseptor untuk sitokin tersebut. Makrofag yang teraktifkan juga menyekresi protein yang dikenal dengan nama kemokin. Kemokin mempunyai kemampuan merekrut sel-sel lain yang memiliki reseptor kemokin, seperti neutrofil dan monosit dari sirkulasi darah. Sitokin dan kemokin yang dihasilkan makrofag sebagai respons terhadap molekul yang terdapat pada bakteri akan mengawali proses inflamasi. Inflamasi dan fagositosis juga dipacu oleh aktivitas komplemen yang bekerja pada permukaan sel bakteri. Komplemen merupakan protein dalam plasma yang mengaktifkan reaksi proteolisis pada permukaan mikrobia tetapi tidak pada sel *host*. Komplemen bekerja dengan menempel pada permukaan dinding sel mikrobia dengan fragmen yang dikenali oleh reseptor makrofag yang selanjutnya difagosit oleh makrofag. Dalam proses ini makrofag juga mensekresikan peptida yang menyumbangkan terjadinya inflamasi. Inflamasi secara umum dapat digambarkan sebagai peradangan dengan ciri-ciri timbulnya panas, rasa sakit, timbul warna merah, dan *swelling*. Kondisi demikian ini merupakan akibat kerja sitokin dan faktor inflamasi lain pada pembuluh darah di suatu tempat. Terjadinya dilatasi dan peningkatan permeabilitas pembuluh darah selama inflamasi akan meningkatkan aliran darah pada daerah yang mengalami infeksi. Adanya permeabilitas yang tinggi memungkinkan cairan dari darah akan menembus keluar pembuluh darah menuju jaringan, dan menyebabkan panas, merah, dan *swelling*. Sitokin dan komplemen juga memberi sumbangan penting pada perubahan fisiologi dari sel endotel. Sel endotel mempunyai daya ikat yang tinggi atas pengaruh dua molekul tersebut di atas. Daya ikat tersebut memungkinkan sel-sel leukosit yang sedang bersirkulasi untuk melekat pada sel-sel endotel pada dinding pembuluh darah. Setelah pelekatan tersebut, sel-sel leukosit dengan mudah menembus di antara sel-sel endotel menuju daerah infeksi dengan dipandu oleh gradien kemokin.

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

Pindahnya leukosit dari pembuluh darah menuju jaringan menimbulkan rasa sakit. Neutrofil merupakan sel terpenting di awal terjadinya inflamasi. Neutrofil adalah sel yang paling cepat menuju daerah inflamasi. Sebagaimana makrofag, neutrofil memiliki reseptor di permukaan sel yang secara umum mampu mengenal molekul pada permukaan sel bakteri dan komplemen. Neutrofil merupakan sel penting yang mampu menelan dan menghancurkan mikroorganisme penginfeksi. Aktivitas neutrofil ini segera diikuti oleh berubahnya monosit menjadi makrofag, sehingga makrofag dan neutrofil disebut sel inflamator. Selanjutnya peristiwa inflamasi ini juga menimbulkan reaksi limfosit. Limfosit T akan bekerja setelah mengenal antigen yang dipresentasikan oleh APC. Sedangkan limfosit B mempunyai kemampuan secara langsung untuk merespons antigen dengan menyekresikan antibodi. Sebagian klon limfosit B ada yang memiliki kemampuan untuk menelan bakteri dan berlaku sebagai APC. Limfosit B semakin aktif ketika memperoleh sitokin yang tepat yang disekresikan oleh limfosit T. Imunitas *innate* memberi kontribusi penting bagi terjadinya imunitas adaptif. Inflamasi menyebabkan meningkatnya aliran cairan *lymph* yang mengandung antigen dan sel yang membawa antigen masuk jaringan limfoid. Makrofag yang telah memfagosit bakteri mempunyai kemampuan mengaktifkan sel-sel limfosit (Turvey dan Broide, 2010).

## B. Komponen Utama Sistem Imun Bawaan (Nonspesifik)

Komponen utama sistem imun bawaan (nonspesifik) yang telah lama diterima secara luas adalah pertahanan fisik dan kimiawi seperti epitel dan substansi mikroba yang diproduksi di permukaan epitel, berbagai jenis protein dalam darah termasuk di antaranya komponen-komponen sistem komplemen, mediator inflamasi lainnya dan berbagai sitokin, sel-sel fagosit yaitu sel-sel polimorfonuklear dan makrofag serta sel *natural killer* (NK). Selain fagositosis, manifestasi respons imun nonspesifik yang lain adalah reaksi inflamasi. Sel-sel ini penting dalam respons kekebalan normal terhadap infeksi dan tumor, serta memediasi penolakan transplantasi dan autoimunitas.



Sel-sel sistem imun tersebar di seluruh tubuh, namun bila terjadi infeksi di satu tempat perlu upaya untuk memusatkan sel-sel imun itu dan produk-produk yang dihasilkannya ke lokasi infeksi. Selama proses ini berlangsung, terjadi tiga proses penting yaitu: peningkatan aliran darah di area infeksi, peningkatan permeabilitas kapiler akibat retraksi sel-sel endotel yang mengakibatkan molekul-molekul besar dapat menembus dinding vascular, dan migrasi leukosit ke luar vaskular (Kresno, 2010).

Salah satu upaya tubuh untuk mempertahankan diri terhadap masuknya antigen, misalnya antigen bakteri, adalah menghancurkan bakteri bersangkutan secara nonspesifik dengan proses fagositosis. Dalam hal ini leukosit yang bekerja dalam fagositosis memegang peranan yang amat penting, khususnya makrofag, demikian pula neutrofil dan monosit. Supaya dapat terjadi fagositosis, sel-sel fagosit tersebut harus bersentuhan dengan partikel bakteri, atau lebih tepat lagi bahwa partikel tersebut harus melekat pada permukaan fagosit. Untuk mencapai hal ini maka fagosit harus bergerak menuju sasaran. Hal ini dimungkinkan disebabkan oleh dilepaskannya zat atau mediator tertentu yang disebut faktor leukotaktik atau kemotaktik yang berasal dari bakteri maupun yang dilepaskan oleh neutrofil atau makrofag yang sebelumnya telah berada di lokasi bakteri, atau yang dilepaskan oleh komplemen. Selain faktor kemotaktik yang menarik fagosit menuju antigen sasaran, untuk proses fagositosis selanjutnya bakteri perlu mengalami opsonisasi terlebih dahulu. Ini berarti bahwa bakteri terlebih dahulu dilapisi (opsonisasi) oleh imunoglobulin atau komplemen (C3b), supaya lebih mudah ditangkap oleh fagosit. Selanjutnya partikel bakteri masuk ke dalam sel dengan cara endositosis dan oleh proses pembentukan fagosom yang terperangkap dalam kantung fagosom seolah-olah ditelan untuk kemudian dihancurkan, baik dengan proses oksidasi-reduksi maupun oleh derajat keasaman yang ada dalam fagosit atau penghancuran oleh lisozim dan gangguan metabolisme bakteri (Kresno, 2010; Aristizábal B, dkk., 2013).

## C. Mekanisme Sistem Imun Bawaan dalam Melawan Antigen

Respons imun nonspesifik pada umumnya merupakan imunitas bawaan (*innate immunity*), artinya bahwa respons terhadap zat asing yang masuk ke dalam tubuh dapat terjadi walaupun tubuh belum pernah terpapar pada zat tersebut. Respons imun nonspesifik dapat mendeteksi adanya zat asing dan melindungi tubuh dari kerusakan yang diakibatkannya, tetapi tidak mampu mengenali dan mengingat zat asing tersebut. Komponen-komponen utama respons imun nonspesifik adalah pertahanan fisik, kimiawi, humoral, dan selular. Pertahanan ini meliputi epitel dan zat-zat antimikroba yang dihasilkan dipermukaannya, berbagai jenis protein dalam darah termasuk komplemen-komplemen sistem komplemen, mediator inflamasi lainnya dan berbagai sitokin, sel-sel fagosit yaitu sel-sel polimorfonuklear, makrofag dan sel natural killer (NK) (Kresno, 2010).

### 1. Barrier Anatomi

#### a. Faktor Mekanis

Beberapa pertahanan secara mekanis yang merespons bakteri patogen atau antigen dalam tubuh kita antara lain:

- 1) Jaringan epitel (kulit dan mukosa) merupakan *barrier* fisik terdepan yang sangat impermeabel terhadap agen-agen infeksi, kecuali jika terjadi kerusakan, misalnya terluka. Desquamasi kulit membantu melepaskan bakteri dan agen infeksi lainnya.
- 2) Gerakan silia, batuk, dan bersin membantu membebaskan saluran pernafasan dari patogen.
- 3) Aliran air mata, saliva, dan urin dapat mengeluarkan patogen.
- 4) Mukus pada saluran pencernaan dan pernafasan dapat menangkap mikroorganisme.
- 5) Peristaltik membebaskan saluran pencernaan dari mikroorganisme.
- 6) Spermin dan *Zinc* pada sperma merusak beberapa patogen.

### b. Faktor Biologis

Flora normal (mayoritas bakteri) pada kulit dan saluran pencernaan dapat mencegah kolonisasi bakteri patogenik dengan mengeluarkan substansi toksik atau dengan bersaing mendapatkan nutrisi. Biasanya flora normal tak membahayakan. Kita memiliki  $10^{13}$  sel dan terdapat  $10^{14}$  bakteri, yang mayoritas hidup di usus besar.

- 1) Ada 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> mikroba per cm<sup>2</sup> di kulit (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Diphtheroid*, *Streptococci*, *Candida*, dll.)
- 2) Berbagai macam bakteri hidup di hidung dan mulut.
- 3) Di lambung dan usus halus terdapat *Lactobacillus*.
- 4) Di usus halus terdapat 10<sup>4</sup> bakteri per gram dan di usus besar 10<sup>10</sup>-10<sup>11</sup> per gram, 95%-99% di antaranya adalah anaerob.
- 5) Di saluran kemih terdapat koloni berbagai bakteri dan difteroid.
- 6) Setelah pubertas, terdapat koloni *Lactobacillus aerophilus* yang mengfermentasi glikogen untuk mempertahankan pH asam.
- 7) Flora normal menciptakan kesesuaian ekologis dalam tubuh, dan menghasilkan bakteriosidin, defensin, protein kationik, dan laktoferin yang merusak bakteri lain.

### c. Faktor Kimia

Secara kimiawi, tubuh kita memiliki delapan sistem pertahanan antara lain:

- 1) Sekresi lambung, vaginal, dan keringat yang bersifat asam dapat menghambat pertumbuhan bakteri.
- 2) Enzim-enzim pencernaan protein dapat membunuh beberapa patogen.
- 3) Folikel rambut menghasilkan sebum dengan kandungan asam laktat dan asam lemak yang dapat menghambat beberapa bakteri patogenik dan jamur.
- 4) Lisozim dan fosfolipase pada saliva, air mata, sekresi hidung, dan perspirasi merupakan enzim yang dapat merusak dinding sel bakteri gram positif sehingga sel mengalami lisis.

- 5) Spermin dan *Zinc* pada sperma merusak beberapa patogen.
- 6) Laktoperoksidase merupakan enzim *powerfull* yang ditemukan pada ASI.
- 7) Defensin pada paru dan saluran pencernaan memiliki aktivitas antimikrobial.
- 8) Surfaktan pada paru beraksi sebagai opsonin yang memicu fagositosis partikel oleh sel-sel fagosit (Dotiwala AK, dkk., 2020).

## 2. Barrier Humoral

*Barrier* anatomi sangat efektif mencegah kolonisasi mikroorganisme pada jaringan. Tetapi jika barrier tersebut rusak, infeksi dapat terjadi. Sekali antigen menginfeksi/menembus jaringan, maka mekanisme imunitas bawaan akan bereaksi yaitu inflamasi akut (radang akut). Faktor-faktor humoral berperan penting dalam radang, ini ditandai dengan edema dan rekrutmen sel-sel fagosit. Faktor-faktor humoral ini ditemukan di dalam serum atau terbentuk di lokasi infeksi.

### a. Sistem Komplemen

Sistem komplemen adalah mekanisme pertahanan utama humoral nonspesifik, yaitu suatu sistem yang terdiri atas lebih dari dua puluh protein, yang dengan berbagai cara dapat diaktifkan untuk merusak bakteri. Sekali diaktifkan maka komplemen dapat memicu peningkatan permeabilitas pembuluh darah, rekrutmen sel-sel fagositik, lisis, dan opsonisasi bakteri. Sistem komplemen menyelubungi mikroba dengan molekul-molekul yang membuatnya lebih mudah ditelan oleh fagosit. Mediator permeabilitas vaskuler meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga dapat menambah aliran plasma dan komplemen ke lokasi infeksi, juga mendorong marginasi (fagosit menempel di dinding kapiler). Sekali fagosit bekerja, mereka akan mati. Sel-sel mati ini bersama jaringan rusak dan air membentuk pus.

### b. Sistem Koagulasi

Sistem koagulasi akan diaktifkan atau tidak tergantung beratnya kerusakan jaringan. Beberapa produk dari sistem koagulasi

berperan dalam pertahanan nonspesifik karena kemampuannya untuk meningkatkan permeabilitas vaskuler dan aktivitas sebagai agen kemotaksis untuk sel-sel fagositik. Selain itu, beberapa produk sistem koagulasi merupakan anti mikrobal langsung, misalnya beta-lisin, suatu protein yang dihasilkan oleh trombosit selama koagulasi dan dapat menyebabkan lisis beberapa bakteri gram positif dengan respons sebagai detergen kationik.

c. Laktoperin dan Transferin

Karena mengikat besi, laktoperin dan transferin membatasi pertumbuhan bakteri (kedua jenis protein ini merupakan nutrisi esensial bagi bakteri).

d. Interferon

Interferon adalah protein yang dapat memberikan pertahanan bawaan melawan infeksi virus. Interferon berfungsi memberi informasi pada sel lain di sekitarnya akan bahaya suatu antigen. Interferon mampu menghambat jumlah sel yang terinfeksi, karena mengubah sel di sekitarnya menjadi tidak dikenali antigen.

e. Lisozim

Lisozim merespons antigen dengan merusak dinding sel bakteri patogen yang tersusun dari lipopolisakarida.

f. Interleukin

Interleukin-1 (IL-1) memicu demam dan produksi protein fase akut, beberapa di antaranya adalah antimikrobal yang menyebabkan opsonisasi bakteri (Xu H, dkk., 2006).

### 3. Barrier Seluler

Bagian dari respons radang adalah rekrutmen netrofil, eosinofil, dan makrofag (monosit di jaringan) ke lokasi infeksi.

a. Netrofil atau *Polymorphonuclear Cells* (PMNs)

Netrofil yang direkrut melakukan fagositosis terhadap organisme lalu membunuhnya di dalam sel. PAMPs dibagi antara patogen terkait dan sangat dilestarikan dalam kelompok patogen.

b. Makrofag

Makrofag jaringan dan monosit yang baru direkrut dan akan berubah menjadi makrofag juga melakukan fagositosis serta membunuh mikroorganisme di dalam sel. Selain itu, makrofag juga mampu membunuh secara ekstraseluler. Lebih jauh, makrofag mendukung perbaikan jaringan dan beraksi sebagai *antigen-presenting cells* (APC), yang diperlukan untuk memicu respons imun spesifik.

c. Sel *Natural Killer* (NK) dan *Lymphokine Activated Killer* (LAK)

Sel NK adalah bagian dari respons imun bawaan yang mengenali molekul MHC I abnormal pada sel yang terinfeksi/tumor dan bereaksi untuk membunuhnya. Sel-sel NK dan LAK secara nonspesifik membunuh virus dan sel-sel tumor. Sel-sel ini bukan merupakan bagian dari respons radang.

d. Eosinofil

Eosinofil memiliki protein di dalam granula sel yang efektif untuk membunuh parasit-parasit tertentu (Dadas A, dan Janigro D, 2018).

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

# Penangkapan Antigen dan Presentasi Limfosit

## A. Antigen dan Imunogen

### 1. Antigen

Antigen adalah suatu substansi atau potensi dari suatu zat yang mampu merangsang timbulnya respons imun yang dapat dideteksi, baik berupa respons imun seluler, maupun respons imun humoral atau respons imun kedua-duanya. Karena sifatnya itu, maka antigen disebut juga imunogen. Imunogen yang paling poten umumnya merupakan makromolekuler protein, polisakarida atau polimer sintetik yang lain seperti *polivinilpirolidon* (PVP).

Imunogenisitas atau kemampuan dari imunogen untuk merangsang terbentuknya antibodi bergantung dari antigennya sendiri, cara masuknya, individu yang menerima antigen tersebut, dan kepekaan dari metode yang digunakan untuk mendeteksi respons imunnya (Bellanti, 1985; Abbas dkk., 2009; Kresno, 2007). Faktor-faktor yang memengaruhi imunogenisitas dari suatu molekul atau substansi sangat kompleks, belum dapat dipahami secara jelas, akan tetapi beberapa kondisi tertentu telah diketahui perannya dalam menimbulkan sifatnya imunogenisitas tersebut seperti:

a. Keasingan Antigen

Sistem imun yang normal dapat membedakan antara diri (*self*) dan asing (*nonself*), maka untuk menjadi imunogenik substansi tersebut harus bersifat asing. Misalnya, albumin yang dimurnikan dari serum kelinci kemudian disuntikkan kepada kelinci lain yang sama galurnya, maka tidak akan menimbulkan respons imun, akan tetapi apabila albumin tersebut disuntikkan kepada binatang lain atau kepada manusia, maka akan menimbulkan respons imun yang nyata. Ini menunjukkan albumin kelinci dianggap asing oleh hewan yang lain.

b. Ukuran Molekul

Molekul substansi harus berukuran cukup besar, walaupun belum diketahui secara pasti batas ukuran molekul yang menentukan imunogenitas. Molekul-molekul kecil seperti asam amino atau monosakarida umumnya kurang atau tidak imunogenik. Substansi yang mempunyai berat molekul kurang dari 10.000 bersifat imunogenik lemah bahkan sama sekali tidak imunogenik. Sedangkan substansi yang memiliki berat molekul lebih dari 100.000 (umumnya makromolekul), merupakan imunogen yang sangat poten.

c. Kerumitan Struktur Kimiawi

Susunan molekul harus kompleks. Semakin kompleks susunan molekulnya maka semakin tinggi imunogenitas substansi bersangkutan. Asas ini dapat dilukiskan secara jelas pada percobaan-percobaan dengan menggunakan polipeptida buatan. Suatu molekul homopolimer yang terdiri atas unit-unit yang tersusun oleh satu jenis asam amino, walaupun merupakan molekul berukuran besar, tapi bersifat sebagai imunogen yang lemah. Misalnya: polialanin, polilisin, dan yang lainnya. Sedangkan molekul kopolimer yang tersusun atas dua atau tiga jenis asam amino merupakan imunogen yang sangat potensial. Adanya gugus asam amino aromatik (tirosin) akan memberikan sifat lebih imunogenik dari pada gugus nonaromatik. Hal ini dapat



dibuktikan dengan penambahan molekul tirosin pada gelatin, sehingga dapat meningkatkan imunogenisitasnya. Untuk menentukan batas yang jelas struktur molekul yang bagaimana yang imunogenik tidaklah mudah. Kita hanya dapat menyatakan bahwa makin rumit atau makin kompleks struktur molekulnya maka semakin imunogenik zat tersebut (Bologna JL, dkk., 2008).

#### d. Konstitusi Genetik

Kemampuan untuk mengadakan respons imun terhadap antigen bergantung terhadap susunan genetik dari suatu individu. Telah diketahui bahwa polisakarida yang murni akan bersifat imunogenik apabila disuntikkan pada mencit atau manusia, tetapi imunogenitasnya akan hilang apabila disuntikkan pada marmot. Ketergantungan akan konstitusi genetik terlihat pada percobaan dengan menggunakan marmot yang berbeda galurnya, yaitu apabila galur dua disuntik dengan polyisin akan membangkitkan respons imun, akan tetapi jika disuntikkan pada galur tiga belas tidak menimbulkan respons imun. Ternyata kemampuan mengadakan respons imun pada marmot galur dua diatur oleh gen yang memiliki outosom dan diwariskan secara dominan.

#### e. Metode Pemasukan Antigen

Cara masuk antigen ke dalam tubuh, akan menentukan respons imun yang ditimbulkan. Ada kalanya sejumlah antigen yang dimasukkan secara intravena tidak menimbulkan respons imun, dibandingkan dengan antigen sama yang dimasukkan secara subkutan. Pada umumnya cara pemasukan antigen ke dalam tubuh dapat langsung melalui kulit, melalui pernapasan, melalui saluran pencernaan, atau disuntikkan melalui subkutan, intraperitoneal, intravenosa, dan intramuskuler.

#### f. Dosis

Besarnya dosis juga dapat menentukan respons imun. Apabila dosis minimal suatu antigen telah dilampaui maka makin tinggi dosisnya, respons imunnya akan meningkat secara sebanding. Akan tetapi pada dosis tertentu akan terjadi sebaliknya yaitu menurunnya

respons imun atau bahkan dapat menghilangkan respons imun. Keadaan ini disebut dengan toleransi imunogenik. Walaupun imunogen umumnya merupakan makromolekul, tetapi hanya bagian-bagian tertentu saja dari molekulnya yang dapat berikatan dengan antigen *binding site* antibodi. Daerah tersebut selain menentukan spesifisitas reaksi antigen-antibodi juga sebagai penentu timbulnya respons imun. Daerah molekul itu disebut dengan determinan antigen atau epitop. Jumlah epitop dari sebuah molekul antigen tergantung pada ukuran dan kerumitan struktur molekulnya. Dengan menentukan jumlah spesifisitas antibodi yang bersenyawa dengan setiap molekul antigen, orang dapat mengira-jira jumlah epitop dari antigen yang bersangkutan. Dengan pendekatan ini, dapat diperkirakan bahwa albumin telur yang berat molekulnya 42.000 memiliki lima epitop pada setiap molekulnya, sedangkan thyroglobulin yang berat molekulnya 700.000 memiliki sekitar 40 buah epitop pada setiap molekulnya.

## 2. Imunogen

Imunogen adalah molekul besar dan sebuah antigen yang bersifat sebagai molekul pembawa karena membawa molekul kecil (hapten) dari suatu antigen. Immunogen ini dapat dikenal oleh antibodi dan memacu pembentukan antibodi (imunogenik).

### a. Protein

Protein merupakan sebuah antigen atau imunogen, apabila disuntikkan kepada spesies yang bukan merupakan sumber protein tersebut. Apabila merupakan imunogen yang dihasilkan oleh hewan berdasarkan alele yang dimiliki oleh spesies bersangkutan, maka antigen tersebut dinamakan alloantigen. Beberapa contoh dari alloantigen adalah antigen golongan darah yang terdapat pada permukaan eritrosit, antigen sistem HLA yang terdapat pada permukaan leukosit, dan epitop yang terdapat pada molekul immunoglobulin disebut dengan alotipe.

### b. Polisakarida

Polisakarida dalam bentuk murni umumnya hanya dapat menimbulkan respons imun pada spesies tertentu saja. Kelinci dan marmot yang mempunyai respons imun sangat baik bila disuntik dengan protein, tidak akan menimbulkan respons imun sama sekali apabila disuntik dengan polisakarida murni. Sebaliknya, mencit dan manusia sangat baik responsnya terhadap polisakarida sehingga sangat diperlukan dalam penelitian imunokimiawi. Antigen polisakarida sederhana adalah dextran dan levan. Dextran merupakan polimer yang hanya terdiri atas glukosa, sedangkan levan tersusun dari fruktosa. Jenis lain dari antigen polisakarida, yaitu yang mengandung kapsel pneumokokus yang sangat penting sebagai bahan vaksin terhadap mikroorganisme tersebut. Glikoprotein dan glikopeptida merupakan protein yang mengandung karbohidrat yang dalam keadaan tertentu spesifitasnya ditentukan oleh gugus karbohidratnya. Contoh jenis ini adalah antigen golongan darah yang larut dan antigen dari tumor (*carcinoembryonic antigen* = CEA) (Blauvelt A. L., dkk., 1998).

### c. Polipeptida Sintetik

Ada lima jenis polipeptida sintetik seperti:

- 1) Homopolimer, merupakan polimer yang hanya terdiri dari satu jenis asam amino.
- 2) Kopolimer penggal, terdiri atas peptida pendek yang tersusun dari beberapa asam amino yang dirangkai beberapa kali.
- 3) Kopolimer acak, terdiri dari asam amino yang dirangkai secara acak.
- 4) Kopolimer rantai ganda, tersusun dari rantai utama, dengan rantai cabang yang terdiri dari tiga jenis polimer lainnya.
- 5) Polimer dengan rantai-rantai yang merupakan peptida yang berulang secara periodik.

#### d. Asam Nukleat

Asam nukleat murni sangat sukar menginduksi respons imun kecuali dilakukan denaturasi terlebih dahulu. Pada manusia, antibodi terhadap asam nukleat terbentuk secara spontan; pada beberapa kejadian penyakit seperti pada Lupus Erythematosus.

### 3. Hapten

Beberapa substansi dapat berikatan dengan antibodi spesifik, walaupun substansi itu sendiri tidak mampu merangsang timbulnya respons imun. Substansi itu umumnya merupakan molekul berukuran kecil yang disebut dengan hapten. Hapten berasal dari kata Yunani yang berarti memperlambat. Beberapa contoh hapten yakni sulfonat, arsonat, dan carboxylate. Hapten baru akan bersifat imunogenik apabila berikatan dengan protein carrier. Beberapa jenis hapten yang berhasil disenyawakan dengan protein sebagai pembawa sehingga dapat diperoleh antibodi terhadapnya antara lain: gugusan yang berbentuk cincin aromatik, gugus gula, steroid, peptida, purin, pirimidin, nukleosid, nukleotida, dan obat-obatan seperti penisilin dan zat-zat fluoresens. Ciri terpenting dari suatu imunogen adalah kemampuan untuk menyulut respons imun dengan bantuan dari limfosit T. Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa imunogen sedikitnya harus memiliki dua determinan untuk merangsang pembentukan antibodi. Sedikitnya satu determinan harus mampu merangsang limfosit T. Selain itu ada indikasi bahwa dalam beberapa hal determinan antigen yang berbeda pada satu molekul protein dapat menyulut respons subpopulasi limfosit T yang berlainan. Misalnya, salah satu determinan mungkin menyulut respons limfosit T penolong akan tetapi determinan yang lain mungkin memicu respons limfosit T penekan.

### 4. Cara Kerja Imunogen

Adakalanya suatu imunogen merangsang respons imun tanpa melibatkan limfosit T, tetapi langsung merangsang limfosit B. Imunogen-imunogen itu disebut dengan antigen *T-independent*.

Antigen semacam ini mungkin terdiri atas beberapa unit, yang masing-masing mempunyai susunan molekul yang sama misalnya polisakarida pada pneumokokus, beberapa jenis polimer protein dan PVP. Respons imun yang ditimbulkan oleh antigen *T-independent*, terutama antibodi Ig M atau mungkin hanya Ig M saja.

## B. Pengelompokan Antigen

Secara umum, antigen dapat digolongkan menjadi antigen eksogen dan antigen endogen. Antigen eksogen adalah antigen yang berasal dari luar tubuh individu, misalnya berbagai jenis bakteri, virus, dan obat-obatan. Sedangkan, antigen endogen adalah antigen yang berasal dari dalam tubuh sendiri, misalnya antigen *xenogenic* atau heterolog yang terdapat dalam spesies yang berlainan. Antigen autolog atau idiotipik yang merupakan komponen dari tubuh sendiri, dan antigen *allogenic* atau homolog yang membedakan satu individu dari individu yang lain dalam satu spesies. Contoh determinan antigen homolog adalah antigen yang terdapat pada eritrosit, leukosit, trombosit, protein serum, dan *major histocompatibility complex* (MHC).

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

### 1. Organ yang Berperan Pada Proses Penangkapan Antigen dan Presentasi Lymphocyte

Kebanyakan sel limfosit menempati suatu organ yang disebut organ limfoid. Pada organ ini terjadi interaksi antara sel-sel limfosit dengan sel-sel nonlimfosit. Interaksi ini memiliki fungsi yang sangat penting baik bagi perkembangan limfosit itu sendiri maupun sebagai titik awal adaptasi. Organ limfoid secara garis besar dapat dibagi menjadi dua bagian. Pertama disebut sentral atau organ limfoid primer dan kedua disebut periferan atau organ limfoid sekunder. Sel-sel limfosit dihasilkan oleh organ limfoid primer yang pada gilirannya akan menuju ke organ limfoid sekunder. Pada organ limfoid sekunder, sel-sel limfosit dijaga untuk tetap hidup dan pada organ limfoid sekunder pula sel-sel limfosit mengalami adaptasi akibat adanya antigen yang masuk ke dalam tubuh. Organ limfoid primer meliputi sumsum tulang dan timus, sedangkan yang termasuk organ limfoid sekunder

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

di antaranya adalah *spleen*, *lymph node*, Peyer's patch, appendix, adenoid, dan tonsil. Baik limfosit B maupun limfosit T berasal dari sumsum tulang, tetapi hanya limfosit B yang mengalami pemasakan pada sumsum tulang. Limfosit T melakukan migrasi dari sumsum tulang menuju organ timus sebelum masak dan mengalami pemasakan pada organ ini. Limfosit tersebut disebut limfosit B dan T, karena berturut-turut mengalami proses pemasakan pada *bone marrow* (sumsum tulang) dan *thymus* (timus). Limfosit yang telah mengalami pemasakan pada organ limfoid primer segera memasuki peredaran darah untuk menuju organ limfoid sekunder. Organ limfoid sekunder merupakan organ limfoid periferal tempat terjadinya penangkapan antigen oleh sel-sel imunokompeten. Pada organ limfoid periferal ini imunitas adaptif dimulai. Setiap saat tubuh kita selalu berhadapan dengan patogen yang masuk. Patogen memasuki tubuh kita dengan berbagai cara, misalnya dari makanan, minuman, udara, dan luka. Antigen dan limfosit akhirnya akan bertemu pada organ limfoid periferal yaitu pada *lymph node*, *spleen*, dan jaringan limfoid mukosa. Pada organ limfoid periferal inilah sebenarnya imunitas adaptif dimulai. Pada organ limfoid periferal, sel-sel tertentu yang dikenal dengan nama *antigen presenting cell* (APC) seperti makrofag, sel dendritik, dan sel B akan mempresentasikan antigen dalam bentuk peptida. Peptida dipresentasikan pada permukaan APC dalam keadaan terikat oleh MHC. Limfosit mengenali antigen yang terikat oleh MHC itu (Numahara T, dkk., 2009).

### a. Organ Lymph Node

Organ ini tersebar dalam tubuh sebagai titik simpul dari sistem pembuluh limfa. *Lymph* merupakan cairan ekstraselluler yang secara kontinu diatur keberadaannya dalam tubuh. *Lymph* merupakan cairan yang berasal dari filtrasi darah. *Lymph* yang menumpuk pada jaringan dan tidak segera memasuki pembuluh limfa, akan menimbulkan kebengkakan jaringan yang dikenal dengan istilah adema. *Lymph* akan dibawa masuk ke jaringan *lymph node* melalui sistem limfa. *Lymph* masuk ke organ *lymph node* melalui pembuluh limfa afferen. Cairan

*lymph* tersebut membawa antigen dari jaringan yang terinfeksi dan juga APC yang telah membawa berbagai macam antigen. *Lymph* juga berperan membawa kembali limfosit ke luar dari *lymph node* ke dalam sirkulasi darah. Di dalam organ *lymph node*, sel B menempati daerah folikel, sedangkan sel T menempati terutama daerah parakortikal. Folikel sel B meliputi daerah yang disebut *germinal center*. Pada *germinal center* inilah sel B mengalami proliferasi setelah menerima signal dari sel T; menunjukkan proliferasi sel B yang sangat cepat yang terjadi pada pusat germinal (*germinal center*) yang disebut folikel limfoid sekunder. Reaksi ini sangat menyolok tetapi akhirnya terhenti sebagai *germinal center senescent*. Cairan ekstraseluler mengiring antigen yang dibawa sel dendritik maupun makrofag dari jaringan memasuki pembuluh limfa dan masuk menuju *lymph node* melalui pembuluh limfatik *afferent*. Cairan *lymph* meninggalkan *lymph node* melalui pembuluh limfatik *afferent*. Limfosit *naive* memasuki *lymph node* dari aliran darah melalui *venula postcapillary* yang khusus dan meninggalkannya melalui pembuluh limfatik *afferent*. Tempat terjadinya aktivasi limfosit oleh antigen. Limfosit keluar masuk pembuluh darah dan organ ini sampai menemukan antigen. Pembuluh limfa menarik cairan ekstraseluler dari jaringan perifer melalui *lymph node* dan masuk pada *thoracic duct (ductus thoracicus)*, dan mencurahkan cairan yang dibawa itu masuk dalam vena *subclavian* kiri. Cairan yang berasal dari ekstraseluler itu disebut *lymph*, yang membawa antigen menuju *lymph node* dan membawa kembali limfosit dari *lymph node* menuju ke sirkulasi darah. Jaringan limfoid juga berasosiasi dengan mukosa contohnya yang terletak sepanjang saluran bronkus pada paru. Organ Limfa. *Spleen* terletak di belakang lambung. Organ ini bertugas mengumpulkan antigen dari darah dan juga mengumpulkan dan menghancurkan darah merah yang telah kehilangan fungsi. Sebagian besar organ *spleen* terdiri dari daerah yang disebut pulpa merah. Pada pulpa merah, darah merah yang telah tua dihancurkan. Pada *spleen* terdapat daerah yang disebut pulpa putih. Pulpa putih adalah tempat berkumpulnya sel B yang berasal dari arteri di sekitarnya. Pada pulpa putih terdapat daerah tertentu tempat

berkumpulnya sel T yaitu daerah yang disebut *periarteriolar lymphoid sheath* (PALS) (Lucas A, dkk., 2002).

## b. Gut-Associated Limfoid Tissue (GALT)

GALT adalah organ limfoid; mencakup adenoid, tonsils, appendix, dan Peyer's patches pada usus halus. GALT mempunyai tugas mengumpulkan antigen yang berasal dari daerah pencernaan. Payer's patches merupakan GALT yang paling besar peranannya. Pada Payer's patches, antigen dikumpulkan oleh sel epitel khusus yang disebut *multi-fenestrated* atau sel M. Limfosit membentuk folikel tersusun atas sel B yang sangat rapat yang dikelilingi oleh sedikit sel T. *Lymph node*, *spleen*, dan limfoid mukosa merupakan organ yang berbeda namun semua organ ini memiliki tugas yang sama. Semua organ tersebut mempunyai tugas mengumpulkan antigen dari daerah infeksi yang selanjutnya akan dikenali oleh sel-sel limfosit untuk dimulainya sistem imunitas adaptif.

Organ limfoid periferal juga mempunyai peran memberikan signal transduksi kepada limfosit yang tidak menemukan antigen agar tetap hidup. Limfosit-limfosit yang belum menemukan antigen itu akan mengadakan sirkulasi ke dalam peredaran darah sampai menemukan antigen yang spesifik. Pemberian signal transduksi terutama oleh sel-sel stroma dalam organ limfoid ini sangat penting untuk mengatur jumlah sel T dan sel B yang bersirkulasi dalam darah. Perlu diketahui bahwa sel-sel tetap hidup karena ada signal dari lingkungannya yang memintanya untuk hidup. Begitu tidak memperoleh signal untuk tetap hidup dari lingkungannya, sel-sel tersebut akan segera mati dengan proses alamiah yang disebut apoptosis.

Dengan demikian, signal transduksi dari jaringan limfoid akan memberikan peluang untuk mempertahankan limfosit yang punya potensial merespons antigen asing. Limfosit bersirkulasi pada darah dan cairan *lymph*. Sel B dan sel T yang telah masak pada sumsum tulang dan timus disebut limfosit *naive*, sebelum sel-sel tersebut terpapar antigen. Sel-sel *naive* akan terus bersirkulasi dari darah ke jaringan limfoid periferal sampai menemukan antigen. Sel-sel *naive*



memasuki jaringan limfoid periferal dengan menyelinap dan menembus di antara sel-sel yang menyusun pembuluh kapiler. Sel-sel tersebut memasuki peredaran darah kembali melalui pembuluh limfa, kecuali pada *spleen* sel-sel tersebut langsung memasuki darah kembali. Ketika limfosit menemukan agen penginfeksi pada jaringan limfoid maka sel-sel tersebut akan tetap tinggal pada jaringan limfoid dan mengadakan proliferasi dan diferensiasi menjadi sel yang disebut sel efektor. Sel-sel efektor mempunyai kemampuan untuk melawan antigen. Ketika terjadi infeksi di daerah periferal, maka sel dendritik segera menangkap antigen tersebut dan membawanya dari tempat infeksi ke *draining lymph node* melalui pembuluh limfatik *afferent*.

Pada *lymph node*, sel dendritik akan mempresentasikan antigen yang ditangkap dalam bentuk peptida ke sel T yang bersirkulasi di daerah tersebut. Sel dendritik juga memproduksi sitokin untuk membantu aktivasi sel T. Sel B yang berhasil menangkap antigen sebagaimana APC yang lain juga berhenti dan menjadi aktif dengan bantuan sel T. Sel-sel limfosit yang telah mengalami aktivasi dan diferensiasi akibat adanya antigen, segera meninggalkan *lymph node* lewat pembuluh limfatik *afferent* dalam bentuk sel aktif yang disebut sel efektor. Jaringan limfoid periferal merupakan jaringan yang labil karena selalu terlibat dalam respons imunitas adaptif. Sebagai contoh, bentuk serta struktur *lymph node* selalu berubah sesuai dengan kepentingan. Pada saat ada infeksi akan terlihat bahwa folikel untuk produksi sel B semakin banyak, demikian juga bentuknya akan menjadi besar, mengalami pembengkakan karena terjadi proliferasi sel B yang berlebihan. Sebaliknya jika tidak ada infeksi maka *lymph node* akan kembali mengecil dalam bentuk normal. Beta Mikroglobulin, molekul  $\beta_2$  mikroglobulin merupakan komponen dari MHC-kelas I. Molekul  $\beta_2$  mikroglobulin diekspresikan oleh semua sel yang memiliki nukleus. Molekul  $\beta_2$  mikroglobulin terletak secara lateral dengan rantai  $\alpha_3$  MHC kelas I. Tidak seperti rantai  $\alpha_3$  MHC kelas I,  $\beta_2$  mikroglobulin tidak mempunyai bagian transmembran pada permukaan sel. Tepat di atas  $\beta_2$  mikroglobulin terdapat rantai  $\alpha_1$ . Rantai  $\alpha_1$  terletak secara lateral terhadap rantai  $\alpha_2$ . Molekul  $\beta_2$

mikroglobulin tidak saja berasosiasi dengan rantai  $\alpha$  MHC kelas I, tetapi juga dengan molekul lain yang mirip MHC-kelas I seperti CD1 dan Qa. Pada mencit yang mengalami defisiensi  $\beta 2$  mikroglobulin akan kehilangan ekspresi MHC kelas I. Sebagai konsekuensi dari hilangnya ekspresi molekul MHC-kelas I, sel T CD8 tidak dapat berkembang karena *positive selection* CD8 memerlukan molekul MHC kelas I.

### c. Sel Asesori, Antigen Presenting Cells (APC) & Sel Dendritik

*Antigen presenting cells* (APCs) adalah sel asesoris yang berfungsi mempresentasikan antigen terhadap limfosit agar respons imun berhasil dengan baik. Banyak antigen yang harus ditelan dan diproses secara intraseluler kemudian dipresentasikan ke permukaan sebagai peptide antigen agar dikenali oleh limfosit. Jenis sel yang dapat bertindak sebagai APCs antara lain makrofag, sel dendritik, sel B, dan sel Langerhans. Sel Langerhans ialah sel dendritik penyaji antigen berasal dari sumsum tulang yang umumnya bertempat pada stratum spinosum.

Oleh karena sel-sel Langerhans berada dalam epidermis, maka diperkirakan sel-sel ini menyediakan perangkat untuk antigen eksternal yang ditemukan pada kulit. Sel Langerhans berasal dari prekursor sel CD34+ (CD/*cluster of differentiation*) dalam sumsum tulang. Dengan pemberian *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) dan juga *interleukin-4* (IL-4) atau *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), sel Langerhans dapat dikultur dari prekursor sel CD34+. Berbeda dengan sel dendritik lainnya, sel Langerhans memerlukan TGF- $\beta$  dalam perkembangannya. Selain itu, sel Langerhans secara unik mengekspresikan CD1a, *granula Birbeck*, *langerin*, dan molekul *adesif E-chaderin*. Sel Langerhans berfungsi sebagai sel penyaji antigen yang berada di epidermis oleh karena mempunyai morfologi dendritik dengan fenotip permukaan sel sebagai penyaji antigen dan kemampuan bermigrasi ke area yang banyak sel T. Tonjolan sel yang panjang seperti dendrit memfasilitasi sel langerhans untuk mengambil

antigen protein atau kompleks hapten-protein sepanjang epidermis (Lipscomb MF dan Masten BJ., 2002; Weinberg JB., 2004).

#### d. Reseptor Permukaan Sel Langerhans

##### 1) Produk MHC

Respons imun terhadap antigen asing ditentukan oleh ekspresi molekul MHC spesifik yang dapat mengikat dan menyajikan fragmen peptida protein/antigen tersebut pada sel T. Oleh karena molekul MHC terdapat pada membran dan tidak disekresi, maka limfosit T hanya dapat mengenali antigen asing bila terikat pada permukaan sel lain. Sebagai sel penyaji antigen, sel Langerhans memperlihatkan ekspresi kuat dari seluruh gen MHC kelas II.

##### 2) Reseptor Fc (FcR)

Reseptor Fc ialah molekul yang diekspresikan pada permukaan berbagai sel, yang dapat mengenali dan mengikat daerah Fc dari kelas dan subkelas imunoglobulin. Pada sel Langerhans ditemukan ekspresi reseptor IgE (FcεR) berafinitas tinggi.

##### 3) Integrin dan adhesin

Integrin merupakan protein permukaan yang fungsi utamanya memerantarai adhesin, baik antara sel dan sel maupun sel dan matriks ekstrasel. Integrin bersama adhesin berkontribusi pada pengikatan sel dan homing; kedua hal ini sangat penting dalam kerja sel Langerhans. Beberapa contoh integrin pada sel Langerhans yaitu *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1, CD54), ICAM 3 (CD50), *lymphocyte function-associated antigen-3* (LFA-3, CD58), dan  $\beta 2$  *integrin* (CD18).

Sel Langerhans mengambil antigen dengan cara memfagositosis serta memanfaatkan reseptor membran untuk memicu pengambilan antigen. Reseptor untuk pengambilan antigen termasuk reseptor yang berafinitas tinggi terhadap IgE yaitu FcεR dan FcεRI, reseptor komplemen CD11b, dan CD11c, lectin C (reseptor pengikat mannan), dan DEC205 (CD-205). Setelah terjadi pengambilan antigen, proses selanjutnya pemrosesan antigen oleh MHC kelas II. Target

utama MHC kelas II yaitu antigen eksogen yang diambil melalui makro atau mikropinositosis, atau melalui reseptor yang dimediasi endositosis. Degradasi protein akhirnya terjadi di dalam lisosom, yang menghasilkan peptida dengan panjang 15-22 residu asam amino. Fragmen peptida memasuki kompartemen endosomal khusus mengandung molekul MHC kelas II, yang dihasilkan di dalam retikulum endoplasma. MHC kelas II yang baru disintesis berasosiasi dengan sebuah rantai invarian yang menghambat disosiasi molekul MHC kelas II belum terikat antigen dan mengangkut molekul MHC kelas II dari retikulum endoplasma ke kompartemen endosomal khusus sehingga molekul MHC dapat berinteraksi dengan fragmen peptida antigen. Rantai invarian dibelah oleh protease, dan meninggalkan sebuah fragmen kecil disebut CLIP (kelas II-terkait peptida invarian) yang terikat pada molekul MHC.

Pada interaksi dengan peptida antigen, fragmen CLIP dilepaskan dari kompleks dan digantikan oleh peptida antigen. Akhirnya MHC kelas II yang terikat antigen peptida diekspresikan pada permukaan sel, memungkinkan pengenalan antigen oleh sel T yang membawa TCR yang sesuai. Selain pemrosesan antigen dilakukan oleh MHC kelas II, sel Langerhans memiliki reseptor CD1 yang tidak dimiliki oleh jenis sel dendritik lainnya. Molekul CD1 menyajikan antigen dalam bentuk lipid dan glikolipid baik eksogen maupun endogen. Molekul CD1 dihasilkan di dalam retikulum endoplasma dan diekspresikan pada membran plasma, menuju ke permukaan melalui penghantaran oleh vesikel. Kostimulasi diperlukan untuk menginisiasi respons imun produktif oleh sel T. Kostimulator yang paling penting pada sel T naif ialah CD28; dan ligannya yang sesuai yaitu CD80 (B7-1) dan CD86 (B7-2), terdapat pada sel penyaji antigen matur. CD80 dan CD86 merupakan anggota pertama dari subfamili B7 yang lebih besar. Kolgen et al (2002) menyatakan bahwa jumlah sel Langerhans berkurang pada saat kulit terpapar oleh sinar ultraviolet (UV).

Penelitian tersebut ditujukan untuk mengetahui mekanisme ketidakhadiran sel Langerhans oleh induksi UV. Mekanisme yang paling banyak diterima yaitu akibat apoptosis dan migrasi. Penilaian

apoptosis secara *in vivo* dilakukan dengan menyinari kulit bokong minimal enam dosis eritema UV-B. Ternyata hanya ditemukan sedikit sel Langerhans yang mengalami apoptosis pada potongan kulit yang terpajan oleh UV-B. Metode yang digunakan untuk mendeteksi migrasi sel Langerhans yaitu dengan menangkap sel-sel ini dari cairan lepuhan. Lepuhan dikembangkan pada sisi fleksor lengan bawah dari sukarelawan sehat pada beberapa titik waktu setelah terpajannya kulit dengan minimal enam dosis eritema UV-B. Cairan lepuhan dikumpulkan dan sel Langerhans terdeteksi dalam cairan lepuhan pada kulit yang terpajan UV-B, dan tidak pada kulit yang tidak terpajan. Sel Langerhans yang terdapat pada cairan lepuhan positif terwarnai untuk kerusakan DNA (*cyclobutyl pyrimidine dimer*), memperlihatkan sel tersebut berasal dari epidermis yang terkena UV-B.

Ketidakhadiran sel Langerhans yang terinduksi UV-B sepertinya terutama disebabkan oleh migrasi. Sel Langerhans merupakan sel yang memicu awal terjadinya dermatitis kontak alergi yaitu pada fase sensitisasi. Hapten yang masuk ke dalam epidermis melewati stratum korneum akan ditangkap oleh sel Langerhans dengan cara pinositosis, kemudian diproses secara kimiawi oleh enzim lisosom atau sitosol serta dikongjugasikan pada molekul MHC menjadi antigen lengkap. Pada awalnya sel Langerhans dalam keadaan istirahat, tetapi keratinosit yang terpajan oleh hapten (yang juga mempunyai sifat iritan) akan melepaskan sitokin (IL-1) yang selanjutnya mengaktifkan sel Langerhans sehingga mampu menstimulasi sel T. Aktivasi tersebut akan mengubah fenotip sel Langerhans dan meningkatkan sekresi sitokin tertentu (misalnya IL-1) serta ekspresi molekul permukaan sel termasuk MHC kelas II, ICAM-1, LFA-3, dan B7. Sitokin proinflamasi lain yang dilepaskan oleh keratinosit yaitu TNF- $\alpha$ , yang dapat mengaktifasi sel T, makrofag dan granulosit, menginduksi perubahan molekul adhesi sel dan pelepasan sitokin juga meningkatkan MHC kelas II. TNF- $\alpha$  menekan produksi E-cadherin yang mengikat sel Langerhans pada epidermis; juga menginduksi aktivitas gelatinolisis sehingga memperlancar sel Langerhans melewati membran basalis bermigrasi ke kelenjar getah bening setempat melalui saluran limfa.

Di dalam kelenjar getah bening, sel Langerhans mempresentasikan kompleks MHC-antigen kepada sel Th spesifik (yang mengekspresikan molekul CD4 yang mengenali MHC sel Langerhans) dan kompleks reseptor sel T-CD3 (yang mengenali antigen yang telah diproses). Sel Langerhans menyekresi IL-1 yang menstimulasi sel T untuk menyekresi IL-2 dan mengekspresikan reseptor IL-2 (IL-2R). Sitokin ini akan menstimulasi proliferasi sel Th spesifik, sehingga jumlahnya bertambah banyak. Turunan sel ini yaitu sel T memori (sel T teraktivasi) akan meninggalkan kelenjar getah bening dan beredar ke seluruh tubuh. Pada saat tersebut individu menjadi tersensitisasi. Fase ini rata-rata berlangsung selama 2-3 minggu. Kortikosteroid merupakan salah satu jenis obat immunosupresan yang digunakan untuk menekan respons imun seperti pada dermatitis kontak alergi. Kortikosteroid dapat menurunkan jumlah limfosit secara cepat terutama bila diberikan dalam dosis besar. Studi terbaru menunjukkan bahwa kortikosteroid menghambat proliferasi sel limfosit T, imunitas seluler termasuk di dalamnya yaitu sel Langerhans, dan ekspresi gen yang menyandi berbagai sitokin yaitu IL-1, IL-2, IL-6, IFN- $\alpha$  dan TNF- $\alpha$ . Pada pasien dengan dermatitis kontak alergi dapat diberikan kortikosteroid untuk mengatasi proses inflamasi.

### C. Mekanisme Penangkapan Antigen dan Presentasi Lymphocyte

Secara umum, pengaktifan sel B dapat melalui dua arah yaitu pertama secara langsung kontak dengan antigen terlarut (*soluble antigen*) atau *native antigen*. Kedua pengaktifan sel B melalui sel T-helper (Th). Sel B teraktifasi setelah berinteraksi dengan antigen sel Th, selanjutnya sel B mempresentasikan antigen ke permukaan melalui MHC-II agar dikenali oleh sel Th (CD4+) yang selanjutnya akan menyekresi limfokin yang sesuai sebagai stimulator, sedang sel B memproduksi antibodi. Adanya pengikatan sel B dan antigen akan mengaktifkan komplemen (*complement*) yang berfungsi untuk melisis sel target dan pengaktifan sel fagosit. Proses ini kebanyakan terjadi pada makrofag untuk membersihkan infeksi mikroorganisme.

Jika APC mempresentasikan peptide antigen menggunakan MHC-I, maka sel yang distimulasi adalah sel T *cytotoxic* (CD8+), tetapi jika yang dipresentasikan peptide antigen dengan menggunakan MHC-II, maka yang distimulasi adalah sel T-helper (CD4Th). Sel T *cytotoxic* bertugas secara langsung membunuh sel target, sedangkan sel T helper berfungsi untuk menyekresi bermacam-macam interleukin untuk memprovokasi aktivitas sel B dan sel T untuk berinteraksi dengan sel imun lainnya seperti makrofag, granulosit, limfosit terhadap antigen (McCance KL, dkk., 2010).

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

# Pengenalan Antigen Pada Sistem Imun Adaptif

## A. Mekanisme Pengenalan

Respons imun spesifik/adaptif berbeda dengan respons imun nonspesifik/nonadaptif. Karakteristiknya berbeda dengan respons imun nonspesifik. Karakteristik dari respons imun spesifik adalah baru digigitentusbyika terjdidiinfeksi dari patogen spesifik dan spesifiknya spesifik untuk setiap infeksi (misalnya: infeksi polio akan menghasilkan respons imun spesifik terhadap virus polio saja, tidak terhadap patogen lain), jangka waktu responsnya juga lama bahkan ada yang bertahan seumur hidup, terdapat mekanisme memori sehingga apabila terjadi infeksi dari patogen yang sama respons imun yang dihasilkan lebih cepat dan adekuat. Meskipun demikian, respons imun spesifik dan nonspesifik akan bekerja sama dalam mengeliminasi patogen di dalam tubuh

Respons imun spesifik merupakan imunitas yang didapat (*adaptive immunity*) dimulai dari pengenalan zat asing hingga penghancuran zat asing tersebut dengan berbagai mekanisme. Dalam respons imun spesifik, limfosit merupakan sel yang memainkan peranan penting karena sel ini mampu mengenali setiap antigen yang masuk ke dalam tubuh, baik yang terdapat intraseluler maupun ekstraseluler. Secara umum, limfosit dibedakan menjadi dua jenis yaitu limfosit T dan limfosit B. Respons imun spesifik dapat dibagi dalam 3 golongan, digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id



yaitu respons imun seluler, respons imun humoral dan interaksi antara respons imun seluler dengan respons imun humoral (Reichardt P,dkk., 2010).

## Respons Imun Seluler

Respons imun seluler merupakan fungsi dari limfosit T. Antigen akan menyebabkan proliferasi dan diferensiasi sel T menjadi beberapa subpopulasi. Subpopulasi sel T yang disebut sel T-helper (Th) akan mengenali antigen pada permukaan sel makrofag atau sel yang terinfeksi melalui *T-cell receptors* (TCR) dan molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas-II. Sinyal yang diberikan oleh sel terinfeksi akan menginduksi limfosit untuk memproduksi berbagai jenis limfokin yang dapat membantu menghancurkan antigen tersebut. Subpopulasi sel T lain yang disebut sel *T-cytotoxic* (Tc) akan menghancurkan antigen melalui MHC kelas-I dengan cara kontak langsung dengan sel (*cell to cell contact*). Selain itu, sel Tc memproduksi  $\gamma$ -interferon yang mencegah penyebaran antigen lebih jauh.

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

## B. Sel T

Limfosit T atau sel T adalah sel yang berperan dalam sistem imun spesifik seluler. Sel T terdiri atas beberapa subpopulasi sel yang mempunyai fungsi yang berlainan.

### 1. Sel Th (*T helper*)

Sel Th adalah sel yang membantu meningkatkan perkembangan sel B aktif menjadi sel Plasma, memperkuat aktivitas sel T sitotoksik dan sel T supresor yang sesuai, dan mengaktifkan makrofag. Sel Th dapat dibedakan menjadi sel Th1 dan Th2. Sel Th1 berperan sebagai limfosit yang akan melepaskan sitokin yang bersifat proinflamasi, sedangkan sel Th2 berperan dalam memproduksi antibodi dengan menstimulasi sel B menjadi sel plasma.

### 2. Sel Ts (*T suppresor*)

Sel Ts adalah sel yang berperan dalam membatasi reaksi imun melalui mekanisme "*check and balance*" dengan limfosit yang lain.

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

Sel Ts menekan aktivitas sel T lainnya dan sel B. Sel Th dan Ts akan berinteraksi dengan adanya metode umpan balik. Sel Th membantu sel Ts beraksi dan sel Ts akan menekan sel T lainnya. Dengan demikian sel Ts dapat menghambat respons imun yang berlebihan dan bersifat antiinflamasi.

### 3. Sel Tc (*T cytotoxic*)

Sel Tc mempunyai kemampuan untuk menghancurkan sel alogenetik, sel sasaran yang mengandung virus dan sel kanker. Dalam fungsinya, sel Tc memerlukan rangsangan dari sel Th1.

### 4. Sel Tdh (*delayed hypersensitivity*)

Sel Tdh adalah sel yang berperan pada pengerahan makrofag dan sel inflamasi lainnya ke tempat terjadinya reaksi lambat. Dalam fungsinya, memerlukan rangsangan dari sel Th1 (Nicholson LB., 2016).

## Respons Imun Humoral

Respons imun humoral dilakukan oleh sel B dan produknya, yaitu antibodi. Respons ini diawali dengan diferensiasi limfosit B menjadi suatu populasi sel plasma yang memproduksi dan melepaskan antibodi spesifik ke dalam darah. Diferensiasi sel B dibantu oleh sel Th2. Adanya sinyal yang diberikan oleh makrofag, sel Th2 akan merangsang sel B untuk memproduksi antibodi agar seimbang dan sesuai dengan kebutuhan. Antibodi yang terbentuk akan berikatan dengan antigen membentuk antigen-antibodi yang akan mengaktivasi komplemen dan mengakibatkan hancurnya antigen tersebut. Pada respons imun humoral juga terjadi respons primer yang membentuk populasi sel B *memory*.

### C. Sel B

Sel B terdapat kurang lebih 25% dari jumlah limfosit total. Pada membran sel B terdapat reseptor khas untuk mengikat antigen. Aktivitas sel B distimulasi dengan adanya sel Th2 menjadi plasma dan akan membentuk antibodi.

Antibodi merupakan protein imunoglobulin (Ig) yang dibentuk oleh sel plasma yang berasal dari proliferasi sel B akibat adanya kontak dengan antigen. Antibodi mengikat antigen yang menimbulkannya secara spesifik. Antibodi yang dilepas dapat ditemukan di dalam serum. Semua molekul imunoglobulin mempunyai 4 polipeptid dasar yang terdiri atas 2 rantai berat (*heavy chain*) dan 2 rantai ringan (*light chain*) yang identik, dihubungkan satu dengan yang lainnya oleh ikatan disulfida (Baratawidjaja, 2012). Interaksi antara respons imun selular dengan respons imun humoral. Salah satu interaksi antara respons imun selular dengan respons imun humoral adalah *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC). Pada interaksi ini sitolisis terjadi dengan bantuan antibodi yang berfungsi melapisi antigen sasaran (Opsonisasi), sehingga sel *natural killer* (NK) dan sel-sel fagosit yang mempunyai reseptor pada fragmen Fc antibodi tersebut dapat melekat pada antigen sasaran dan menghancurkan antigen tersebut melalui mekanisme fagositosis (Shishido SN, dkk., 2012).

#### D. Sistem Imun Didapat (Spesifik)

Ciri utama sistem imun spesifik adalah:

##### 1. Spesifisitas

Ini berarti bahwa respons yang timbul terhadap antigen, bahkan terhadap komponen struktural kompleks protein atau polisakarida yang berbeda, tidak sama. Bagian dari antigen tersebut yang dikenal oleh limfosit disebut determinan antigen atau epitop. Spesifisitas ini terjadi karena masing-masing limfosit mengekspresikan reseptor yang mampu membedakan struktur antigen satu dengan lain walaupun perbedaan itu sangat kecil. Klon limfosit dengan berbagai spesifisitas terdapat pada individu yang belum tersensitisasi dan mampu mengenal dan memberikan respons terhadap antigen asing.

##### 2. Diversitas

Jumlah total spesifisitas limfosit terhadap antigen dalam satu individu yang disebut *lymphocyte repertoire*, sangat besar. Diduga bahwa sistem imun mamalia dapat membedakan sedikitnya  $10^9$

antigen yang berbeda. Hal ini dimungkinkan karena limfosit memiliki reseptor terhadap antigen dengan struktur yang berbeda-beda, tergantung pada antigen yang dikenalnya. Setiap klon limfosit memiliki struktur reseptor yang berbeda dari klon limfosit yang lain, sehingga dengan demikian terdapat diversitas repertoire yang sangat besar.

### 3. *Memory*

Limfosit memiliki kemampuan mengingat antigen yang pernah dijumpainya dan memberikan respons yang lebih efektif pada perjumpaan berikutnya, walaupun antigen pada kontak pertama (respons primer) dapat dimusnahkan dan sel-sel sistem imun kemudian mengadakan involusi, tetapi respons primer tersebut sempat mengakibatkan terbentuknya klon limfosit atau kelompok sel yang disebut *memory cells* yang dapat mengenali antigen bersangkutan. Apabila antigen yang sama di kemudian hari masuk ke dalam tubuh, maka klon limfosit tersebut akan berproliferasi dan menimbulkan respons sekunder spesifik yang berlangsung lebih cepat dan lebih intensif dibandingkan respons primer.

### 4. Spesialisasi

Sistem imun memberikan respons yang berbeda dan dengan cara yang berbeda terhadap berbagai mikroba yang berlainan. Imunitas humoral dan imunitas seluler dapat dibangkitkan oleh berbagai jenis mikroba atau oleh mikroba yang sama pada berbagai jenis stadium infeksi, dan setiap jenis respons imun yang dibangkitkannya bersifat protektif terhadap mikroba bersangkutan. Dalam setiap jenis respons imun, sifat antibodi dan limfosit yang dibentuk dapat berbeda bergantung pada jenis mikroba yang merangsangnya.

### 5. Membatasi diri (*self limitation*)

Semua respons imun normal mereda dalam waktu tertentu setelah rangsangan antigen. Hal ini dimungkinkan karena antigen yang merangsang telah disingkirkan dan adanya regulasi umpan balik dalam sistem yang menyebabkan respons imun terhenti.

## 6. Membedakan *self* dari *non-self*

Sistem imun menunjukkan toleransi terhadap antigen tubuh sendiri. Hal ini dimungkinkan karena limfosit-limfosit yang memiliki reseptor terhadap antigen jaringan tubuh sendiri (limfosit autoreaktif) telah disingkirkan pada saat perkembangan. Seluruh sifat utama di atas diperlukan apabila sistem imun berfungsi normal. Dengan uraian di atas dapat dimengerti bahwa limfosit merupakan inti dalam proses respons imun spesifik karena sel-sel ini dapat mengenal setiap jenis antigen, baik antigen yang terdapat intraseluler maupun ekstraseluler misalnya dalam cairan tubuh atau dalam darah. Walaupun pada hakikatnya respons imun spesifik merupakan interaksi antara berbagai komponen dalam sistem imun secara bersama-sama, untuk memudahkan pembahasannya, respons imun spesifik dibagi dalam 3 golongan, yaitu:

### 1. Respons imun seluler

Dilaksanakan oleh limfosit T untuk melawan mikroorganisme intraselular.

### 2. Respons imun humoral

Dilaksanakan oleh sel B dan produknya, yaitu antibodi, dan berfungsi dalam pertahanan terhadap mikroba ekstraseluler.

### 3. Interaksi antara respons imun seluler dengan respons imun humoral

Salah satu interaksi antara respons imun seluler dengan humoral adalah interaksi yang disebut *antibody dependent cell mediated cytotoxicity* (ADCC) (Chaplin DD., 2010).

# Peran Sel T

5

## A. Gambaran Umum

Limfosit T dapat dibedakan berdasar tipe reseptor antigen, yaitu sel T yang memiliki TCR  $\delta/\gamma$ , dan sel T yang memiliki TCR  $\alpha/\beta$ , yang dibagi berdasarkan koreseptor CD4+ atau CD8+. Sel T  $\delta/\gamma$  ditemukan di epitel mukosa, darah, serta pada bagian tubuh lain, dan memiliki fungsi stimulasi terhadap imunitas bawaan dan mukosa. Sel T  $\delta/\gamma$  ini akan memproduksi IFN- $\gamma$  dan mengaktifasi sel dendritik dan makrofag. Jenis sel ini hanya berjumlah 5% dari seluruh limfosit yang tersirkulasi, tetapi dapat meningkat hingga 20-60% pada infeksi patogen tertentu.

Sel T  $\alpha/\beta$  diekspresikan pada sebagian besar sel T dan berperan dalam respons imun yang diaktivasi antigen. Sel T  $\alpha/\beta$  terbagi menjadi beberapa kelas oleh ekspresi molekul CD4+ dan CD8+ menjadi T *helper*, T sitotoksik, T regulatorik, dan sel NKT. Sel T *Helper* merupakan sel T yang mengekspresikan CD4+. Sel ini berinteraksi dengan peptida yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas II yang diekspresikan di permukaan APC (sel dendritik, makrofag, dan sel B). Lebih lanjut sel T CD4+ kemudian berdiferensiasi menjadi sel TH0, TH1, TH2, TH17. Diferensiasi ini salah satunya dipengaruhi oleh adanya sitokin proinflamasi terutama IL-2.

Sel TH0 memproduksi sitokin yang dapat mengekspansi respons imunitas seluler. Sel TH1 memproduksi IFN- $\gamma$  dan IL-2 untuk mengaktifasi sel dendritik dan makrofag yang dapat meningkatkan respons imun terhadap bakteri intraseluler, serta meningkatkan produksi subtipe tertentu dari IgG. Sel TH2 memiliki fungsi untuk meningkatkan respons antibodi. Sedangkan TH17 akan mensekresi IL-17 untuk mengaktifkan neutrofil serta meningkatkan respons inflamasi dan antifungal.

Limfosit T yang mengekspresikan CD8+ memiliki aktivitas sitotoksik dan sering disebut sebagai *cytotoxic T lymphocytes* (CTLs). Aktivasi sel T CD8+ naif diinduksi oleh antigen yang dipresentasikan terikat dengan MHC kelas I pada permukaan APC. Sel T CD8+ dapat merespons terhadap bakteri intraseluler, terutama bakteri intraseluler yang lolos dari mekanisme fagosom seperti *Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonellae*, dan *Chlamydiae*. Patogen lain yang tidak mampu bertahan dari mekanisme fagosom masih mampu mengaktifasi sel T CD8+ melalui mekanisme *cross-priming* yang memungkinkan sel yang terinfeksi mengalami apoptosis dan melepaskan fragmen antigen yang ditangkap oleh sel dendritik selaku APC.

Sel T CD8+ akan merespons dengan melepaskan sitokin proinflamasi dan sitokin yang dapat mengaktifasi makrofag serta membunuh sel yang terinfeksi melalui pelepasan perforin, Fas, dan granulysin pada sebagian kasus. Sel T CD8+ juga akan melepaskan IFN- $\gamma$  yang akan mengenali sel yang terinfeksi bakteri, dan kemudian mengaktifasi jalur proteksi oleh makrofag. Selain itu, sel T CD8+ melalui pengaruh IL-2 dapat berdeferensiasi menjadi sel T memori yang berperan dalam sistem imun spesifik terhadap antigen tertentu. Selain itu, IL-2 juga mengoptimalkan diferensiasi sel T CD8+ menjadi sel efektor. T reg mengekspresikan CD4+ dan CD25+ yang berfungsi untuk mengontrol respons imun dan menghindari respons berlebihan dari sel T. Sel NKT merupakan perpaduan antara sel NK dan sel T. Sel ini bereaksi terhadap molekul CD1 yang mempresentasikan glikolipid dan glikopeptida yang contohnya terdapat pada *Mycobacterium* (Kumar BV, dkk., 2018).

## B. Sel T

Progenitor asal sumsum tulang yang bermigrasi ke timus berdiferensiasi menjadi sel T. Sel T merupakan imunitas selular yang berperan pada sistem imun spesifik. Sel T terdiri atas sel CD4+, CD8+, sel T naif, NKT, dan Tr/Treg/Ts/Th3. Sel T naif yang terpajan dengan kompleks antigen MHC dan dipresentasikan APC atau rangsangan sitokin spesifik, akan berkembang menjadi subset sel T berupa CD4+ dan CD8+ dengan fungsi efektor yang berlainan. Dari timus, sel T naif dibawa darah ke organ limfoid perifer. Sel naif yang terpajan dengan antigen akan berkembang menjadi sel Th0 yang dipengaruhi oleh mekanisme autokrin dari IL-2 untuk berproliferasi yang akan berdiferensiasi menjadi Th1 dan Th2. Sel efektor Th1 yang berperan pada infeksi dan Th2 yang berperan pada alergi.

### 1. Sel Th1

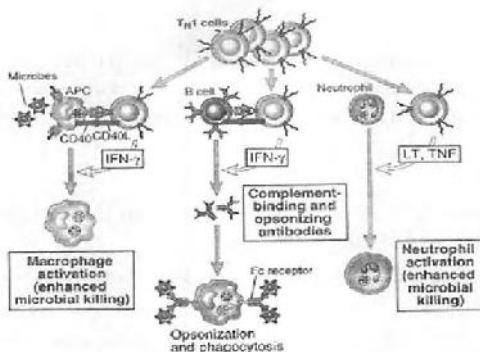
Diferensiasi Th1 terutama dipacu oleh sitokin IL-12 dan IFN- $\gamma$  dan terjadi sebagai respons terhadap mikroba yang mengaktifkan sel dendritik, makrofag, dan sel NK. Proses diferensiasi Th1 melibatkan reseptor sel T, IL-2 dan T-bet, STAT1, STAT4 sebagai faktor transkripsi. IL-12 yang dilepas makrofag dan sel dendritik menginduksi perkembangan Th1 melalui jalur yang STAT4 dependen. Faktor transkripsi T-bet yang diproduksi sebagai respons terhadap IFN- $\gamma$  meningkatkan respons Th1. Sitokin terpenting yang dihasilkan sel Th1 pada fase efektor adalah IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$  akan memacu aktivitas pembunuhan mikroba sel-sel fagosit dengan meningkatkan destruksi intrasel pada mikroba yang difagositosis. Fungsi pokok efektor Th1 adalah sebagai pertahanan infeksi; proses fagositosis sangat diperlukan. Th1 juga mengeluarkan IL-2 yang berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin dan memacu proliferasi dan diferensiasi sel T CD8+. Jadi Th1 berfungsi sebagai pembantu (helper) untuk pertumbuhan sel limfosit T sitotoksik yang juga meningkatkan imunitas terhadap mikroba intrasel. Sel-sel Th1 memproduksi CTL yang meningkatkan pengambilan dan aktivasi neutrofil. Fungsi utama Th1 sebagai pertahanan dalam melawan infeksi terutama oleh mikroba



intraseluler, mekanisme efektor ini terjadi melalui aktivasi makrofag, sel B, dan sel neutrofil.

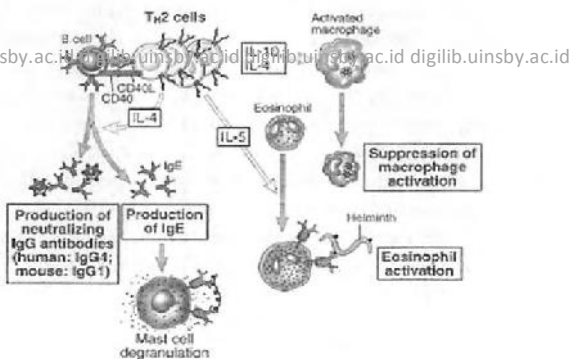
## 2. Sel Th2

Atas pengaruh sitokin, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 yang dilepas sel mast yang terpajan dengan antigen, Th0 berkembang menjadi sel Th2 yang merangsang sel B untuk meningkatkan produksi antibodi. Diferensiasi Th2 muncul sebagai respons terhadap alergi dan parasit, melibatkan reseptor sel T, IL-4, faktor transkripsi GATA-3 dan STAT6. IL-4 menstimulasi produksi IgE yang berfungsi dalam opsonisasi parasit. Sehingga Th2 adalah mediator untuk reaksi alergi dan pertahanan infeksi terhadap parasit. Th2 juga memproduksi sitokin seperti IL-4, IL-13, dan IL-10 yang bersifat antagonis terhadap IFN- $\gamma$  dan menekan aktivasi makrofag. Jadi Th2 kemungkinan berfungsi sebagai regulator fisiologis pada respons imun dengan menghambat efek yang mungkin membahayakan dari respons Th1. Pertumbuhan yang berlebihan dan tak terkontrol dari Th2 berhubungan dengan berkurangnya imunitas seluler terhadap infeksi mikroba intraseluler. Pada beberapa kondisi, seperti infeksi caceng, IL-4 yang diproduksi sel mast dibawa ke organ limfoid dan eosinofil, yang ikut terlibat dalam perkembangan Th2. Kemungkinan lain adalah antigen yang menstimulasi sel CD4+ mensekresi sejumlah kecil IL-4 dari aktivasi awal sel tersebut. Jika antigen tetap ada dan dengan konsentrasi yang tinggi maka konsentrasi lokal IL-4 berangsur-angsur akan meningkat. Jika antigen tidak memicu inflamasi dengan disertai produksi IL-12, maka akan menghasilkan peningkatan diferensiasi sel ke subset Th2. Apabila sel Th2 telah berkembang, maka IL-4 akan memperkuat reaksi dan menghambat perkembangan sel Th1 dan sel Th17 (Sauls RS, dkk., 2019).



Gambar 5.1 Fungsi Sel Th1

Sumber: Kumar, dkk., 2018



Gambar 5.2 Fungsi Th2

Sumber: Kumar et al., 2018

### 3. Sitokin

Sitokin adalah polipeptida yang diproduksi sebagai respons terhadap mikroba dan antigen lain yang memperantarai dan mengatur aksi imunologik dan reaksi inflamasi. Sifat umum sitokin (Alberts B., dkk., 2002):

#### a. Langsung

- 1) Lebih dari satu efek terhadap berbagai jenis sel (pleiotropi) Autoregulasi (fungsi autokrin);
- 2) Terhadap sel yang letaknya tidak jauh (fungsi parakrin).

#### b. Tidak langsung

- 1) Menginduksi ekspresi reseptor untuk sitokin lain atau bekerja sama dengan sitokin lain dalam merangsang sel (*sinergisme*);
- 2) Mencegah ekspresi reseptor atau produksi sitokin (*antagonisme*).

Sitokin yang berperan pada imunitas nonspesifik dan spesifik umumnya diproduksi oleh berbagai sel dan bekerja terhadap sel sasaran yang berbeda, meskipun tidak mutlak. Berbagai sitokin yang diproduksi dapat menunjukkan reaksi yang tumpang tindih. Sitokin diproduksi makrofag dan sel NK yang berperan pada inflamasi dini, merangsang proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi sel efektor khusus seperti makrofag. Sedangkan pada imunitas spesifik, sitokin yang diproduksi sel T mengaktifkan sel-sel imun spesifik. Sitokin pada imunitas nonspesifik yaitu: TNE, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IFN tipe I, IL-15, IL-18, dan IL-33. Sedangkan, sitokin pada imunitas spesifik yaitu: IL-2, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , Limfotoksin, IL-13, IL-16, IL-17, IL-23, IL-25, IL-31, IL-9.

### 4. Interferon Gamma (IFN- $\gamma$ )

IFN- $\gamma$  merupakan sitokin utama MAC dan berperan terutama dalam imunitas nonspesifik dan spesifik selular. IFN- $\gamma$  disebut interferon tipe II yang diproduksi oleh sel Th1 dan sel NK. IFN- $\gamma$  merupakan aktivator utama makrofag. Aktivitas ini mengaktifkan makrofag untuk melawan patogen intraseluler yang invasif. IFN- $\gamma$

secara langsung menginduksi sintesis enzim yang berperan pada *respiratory burst*, sehingga makrofag dapat membunuh mikroba yang ditelannya. IFN- $\gamma$  meningkatkan reseptor untuk IgG (Fc $\gamma$ R1) pada permukaan makrofag sehingga disebut MAC. Fungsi IFN- $\gamma$  yang lain dalam mengatur respons imun yaitu:

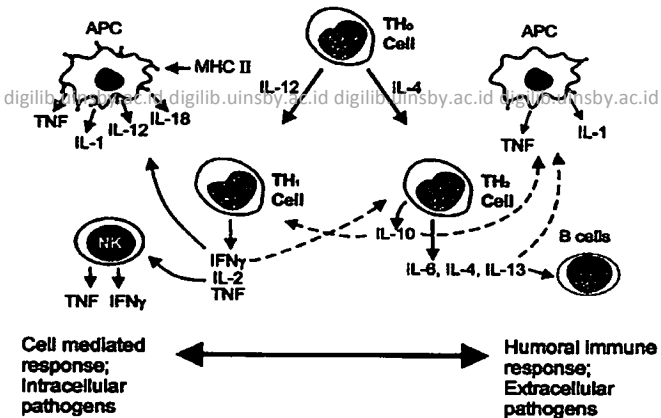
- IFN- $\gamma$  meningkatkan diferensiasi sel CD4 $^{+}$  naif ke subset sel Th1 dan mencegah proliferasi sel Th2 dan merangsang sel B untuk meningkatkan *class switching* untuk menghasilkan IgG2a dan IgG3, tetapi menghambat *class switching* yang menghasilkan IgG1 dan IgGE.
- IFN- $\gamma$  meningkatkan ekspresi molekul MHC kelas I, dan juga ekspresi MHC kelas II pada beberapa jenis sel. Dengan demikian, IFN- $\gamma$  berperan penting pada fase pengenalan respons imun.
- Mengaktivasi neutrofil.
- Merupakan aktivator sel endotel, meningkatkan adhesi sel T CD4 $^{+}$  dan perubahan morfologik yang memudahkan ekstravasasi limfosit.
- Bersama dengan IL-2, IFN- $\gamma$  merupakan aktivator CTL.

Dampak akhir dari semua aktivitas tersebut adalah meningkatnya reaksi inflamasi yang penuh dengan makrofag, dan menghambat reaksi eosinofil yang bergantung pada IgE. Dengan demikian, IFN- $\gamma$  mempunyai peran sentral pada pertahanan tubuh terhadap infeksi kuman dan parasit intrasel, virus, serta jamur.

## 5. Interleukin-4 (IL-4)

Interleukin-4 dahulu disebut BSF-1, diproduksi oleh sel T, mastosit, dan sel B CD5 $^{+}$ . IL-4 merupakan sitokin antiinflamasi yang menstimulasi respons imun humoral untuk melawan patogen ekstraseluler. Sumber utama IL-4 adalah sel T CD4 $^{+}$ , khususnya Th2, bahkan produksi IL-4 dianggap sebagai kriteria untuk mengklasifikasikan sel T dalam golongan sel Th2, dan IL-4 berfungsi sebagai faktor pertumbuhan autokrin bagi sel Th2. IL-4 merangsang sel B meningkatkan produksi IgG dan IgE dan meningkatkan ekspresi MHC-II dan merangsang isotipe sel B dalam pengalihan IgE. IgE

sangat berperan pada reaksi alergi, oleh karena itu reaksi alergi akan timbul apabila IL-4 diproduksi secara berlebihan. Aktivitas IL-4 tidak terbatas pada sel B, tetapi juga pada sel T, makrofag, granulosit, mastosit, prekursor eritrosit, dan megakariosit. IL-4 merupakan sitokin petanda sel Th2, yakni stimulus utama perkembangan Th2 dari sel CD4<sup>+</sup> naif. IL-4 dapat berfungsi sebagai faktor pertumbuhan sel T dan menginduksi sel T untuk mengekspresikan reseptor IL-2 dan memproduksi IL-2. Tetapi ia juga dapat merupakan antagonis bagi IL-2 pada beberapa jenis sel lain. Reseptor IL-4 telah dapat dideteksi pada permukaan sel hemopoetik, fibroblast, sel epitel, otot, neuroblast, dan sel stroma. IL-4 mempunyai efek inhibisi terhadap sitokin proinflamasi melalui supresi IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, dan MIP-1 $\alpha$ . IL-4 mencegah aktivasi makrofag yang diinduksi oleh IFN- $\gamma$ , oleh karena itu IL-4 mempunyai efek yang berlawanan dengan IFN- $\gamma$ .



Gambar 5.3 Diferensiasi Sel T dan Peran Sitokin Antiinflamasi

Sumber: Kumar, dkk., 2018

## 6. Interleukin-10

Fungsi utama interleukin-10 (IL-10) adalah menghambat produksi beberapa jenis sitokin (TNF, IL-1, kemokin, dan IL-12) dan menghambat fungsi makrofag dalam membantu aktivasi sel T. IL-10 dapat bekerja sama dengan sitokin lain untuk merangsang proliferasi sel B dan sel mastosit pada mukosa.

## 7. Interleukin-12

Interleukin-12 merupakan penginduksi yang poten untuk produksi IFN $\gamma$  oleh sel T dan sel NK. Beberapa aktivasi biologik IL-12 dapat dilihat pada populasi sel T maupun sel NK, yaitu:

- a. IL-12 menyebabkan menyebabkan sel NK dan sel T mensekresikan IFN $\gamma$ .
- b. IL-2 bertindak sebagai faktor diferensiasi sel T, meningkatkan spesialisasi sel T ini sebagai sel yang memproduksi IFN $\gamma$ , menghasilkan sel seperti sel T yang membantu respons imun sel fagosit.
- c. Meningkatkan fungsi sitolitik sel NK dan sel T CD8 $^{+}$  teraktivasi.

## C. Sel T CD4 dan Sel T CD8.

Sel T CD4 merupakan jenis sel T *helper* yang disintesis di dalam kelenjar timus. Sel ini akan terbawa oleh sirkulasi darah hingga masuk ke dalam limpa dan bermigrasi ke dalam jaringan limfatik, kemudian bermigrasi kembali ke dalam sirkulasi darah, hingga suatu saat terjadi stimulasi oleh antigen tertentu dengan ikatan pada molekul MHC kelas II. Sedangkan, sel T CD8 merupakan sel T sitotoksik yang dapat menghancurkan sel tumor, dan sel yang terinfeksi virus serta dapat pula menyerang sel dan jaringan yang ditransplantasikan. Sel T CD8 memiliki glikoprotein CD8 pada permukaan sel yang mengikat antigen MHC kelas I.

Sel limfosit T atau sel T merupakan 65-80% dari jumlah limfosit yang ada dalam sirkulasi darah. Dalam perkembangannya di timus, sel T mengekspresikan berbagai macam antigen permukaan seperti

CD4 dan CD8. Namun dalam perkembangan selanjutnya, sebagian antigen itu menghilang dan sebagian lagi menetap menandai subset sel T. Sel yang kehilangan antigen CD4 tetapi tetap menunjukkan antigen CD8 akan menjadi sel T *suppressor* (Ts) dan sel T *cytotoxic* (Tc). Sedangkan sel yang kehilangan CD8 tetapi tetap menunjukkan antigen CD4 akan menjadi sel T *helper* (Th). Berdasarkan antigen permukaannya, maka sel Ts dan Tc lebih dikenal sebagai CD8+, sedangkan sel Th lebih dikenal sebagai CD4+. Semua subset sel T ditandai oleh molekul protein CD3. CD8 merupakan sel Ts (*T-suppressor*), yaitu sel penekan, yang mengakhiri tanggapan kekebalan atau proses inflamasi. Sel CD8 juga merupakan sel Tc (*T-cytotoxic*), yaitu sel pembunuh, karena sel tersebut membunuh sel-sel yang telah termutasi (sel kanker) dan sel-sel yang telah terinfeksi virus.

Sel CD4 dapat dibedakan dari sel CD8 berdasarkan protein tertentu yang ada di permukaan sel. Sel CD4 adalah sel-T yang mempunyai protein CD4 pada permukaannya. Protein itu bekerja sebagai 'reseptor' untuk HIV. HIV mengikat pada reseptor CD4 itu seperti kunci dengan gembok. CD4 berfungsi sebagai *surface reseptor* untuk penyakit HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). HIV hidup dan berkembang biak di dalam sel Th dan mengakibatkan hancurnya sel-sel tersebut. Virus dapat mengikat penanda permukaan CD4 sehingga sel tersebut dapat dibunuh dan akibatnya jumlah sel Th berkurang. CD4 yang merupakan penanda permukaan sel Th adalah rantai protein glikosilat tunggal dengan berat molekul sekitar 55-62 kDA. Ada dua jenis sel Th yang dikelompokkan berdasarkan fungsinya, yaitu sel Th1 yang berfungsi untuk produksi IL-2 dan IFN $\alpha$  yang berkaitan dengan fungsi sitotoksitas (aktivasi makrofag) dan inflamasi lokal.

Sel Th yang lainnya adalah sel Th2 yang berfungsi untuk produksi IL-4, IL-5, IL-6, dan IL-10 yang dapat memberikan sinyal positif pada sel B sehingga sel B dapat menghasilkan antibodi. CD4 merupakan protein penanda sel Th yang dapat meningkatkan aktivasi dan maturasi sel B dan sel T sitotoksik serta dapat mengatur reaksi peradangan menahun yang spesifik terhadap antigen melalui stimulasi

makrofag. Molekul CD4 membentuk ikatan tambahan dengan MHC kelas II pada antigen. Kadar normal CD4 dalam darah orang dewasa berkisar 500-1500 sel/mm<sup>3</sup> darah atau sekitar 20-40% dari jumlah total limfosit. Ada juga yang menyebutkan jumlahnya sekitar 31-61% dari jumlah total limfosit. Sedangkan kadar normal CD8 dalam darah orang dewasa berkisar 375-1100 sel/mm<sup>3</sup> darah atau sekitar 18-39% dari jumlah total limfosit. CD4 dan CD8 mempunyai peran yang saling melengkapi satu sama lain. CD4 menghasilkan sitokin yang dapat mengaktifkan makrofag dan meningkatkan IL2 untuk mengaktifkan CD8, yang akhirnya dapat menghancurkan sel yang terinfeksi (Cameron MJ dan Kelvin DJ., 2013).

#### D. Limpa

Limpa merupakan masa limfoid dan vaskuler berkapsul, berwarna ungu, terletak di hypochondrium sinister, di antara fundus gastricus dan diafragma. Limpa berperan sebagai organ limfoid sekunder yang merupakan tempat respons imun utama yang merupakan saringan terhadap antigen asal darah dan presentasi ke sel T dan sel B. Limpa merupakan tempat utama fagosit memakan mikroba yang diikat antibodi (opsonisasi). Aktivitas fagositik menghilangkan partikel, sisa sel, dan mendestruksi eritrosit. Limpa terdiri dari pulpa merah dan pulpa putih. Pulpa putih membentuk selubung limfoid periarterial (PALS) dan pusat-pusat germinal. Selubung terutama terdiri atas limfosit T, sedangkan pusat germinal terdiri atas limfosit B. Selubung limfoid periarterial memiliki celah-celah retikulum yang dihuni limfosit kecil dan sedang, sedangkan sel plasma dan makrofag hanya kadang dijumpai. Pulpa merah terdiri atas anyaman rumit sinus venosus yang berkelok-kelok, bercabang, dan saling beranastomosis. Celah-celah pada retikulum dalam korda pulpa dipenuhi banyak sel bebas, yang mencakup makrofag, beberapa sel plasma, dan banyak sekali eritrosit dan trombosit. Pelepasan sel T maupun sel B tergantung dari produksi sitokin dan kemokin dari stroma di area yang berbeda. Kemokin CXCL13 dan reseptornya CXCR5 dibutuhkan untuk migrasi sel B ke folikel, sedangkan migrasi sel T naif ke *periarteriolar*



*sheath* membutuhkan kemokin CCL19 dan CCL21 dengan reseptornya CCR7. Antigen akan dihantarkan ke sinus marginal oleh sel dendritik atau oleh makrofag di zona marginal. Arteriol berakhir pada sinusoid vaskular yang mengandung eritrosit, makrofag, sel dendritik, limfosit, dan sel plasma yaitu pada pulpa merah (Null M, dan Agarwal M., 2020).

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

## *Daftar Singkatan*

- TCR : *T-cell Receptor*  
APC : *Antigen Presenting Cell*  
ADCC : *Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity*  
MALT : *Mukosa Associated Lymphoid Tissue*  
GALT : *Gut-Associated Lymphoid Tissue*  
TR : *T Regulatori*  
NK : *Natural Killer*  
sIg : *Surface Immunoglobulin*  
ELISA : *Enzym Linked Immunosorbent Assay*  
LAK : *Lymphokine Activated Killer*  
PVP : *Polivinilpirolidon*  
CEA : *Carcinoembryonic Antigen*  
PALS : *Periarteriolar Lymphoid Sheath*  
CD : *Cluster of Differentiation*  
GM-CSF : *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*  
IL-4 : *Interleukin-4*  
TNF- $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor-A*  
FcR : *Reseptor Fc*  
Fc $\epsilon$ R : *Ekspresi Reseptor IgE*  
ICAM-1 : *Intercellular Adhesion Molecule-1*  
LFA-3 : *Lymphocyte Function-Associated Antigen-3*

IL-2R	: <i>Reseptor IL-2</i>
Th	: <i>T-helper</i>
TCR	: <i>T-Cell Receptors</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
Tc	: <i>T-Cytotoxic</i>
Ts	: <i>T Suppresor</i>
CTLs	: <i>Cytotoxic T Lymphocytes</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon Gamma</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IPEX	: <i>Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropati, sindrom X linked</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
BCR	: <i>Reseptor Sel B</i>
ATS	: <i>Anti Tetanus Serum</i>
ADS	: <i>Anti Diphtheria Serum</i>
ECF-A	: <i>Eosinophyl Chemotacting Factor-Anaphylazsis</i>
PAF	: <i>Plateletes Activating Factor</i>
SPT	: <i>Skin Prick Testing</i>
CAST	: <i>Cellular Antigen Stimulation Test</i>
TSI	: <i>Thyroid-Stimulating Immunoglobulin</i>
LATS	: <i>Long-Acting Thyroid Stimulator</i>
RA	: <i>Rheumatoid Arthritis</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
FMF	: <i>Familial Mediterranean Fever</i>
TSA	: <i>Tumor Spesifik Antigen</i>

## Daftar Referensi

- Abbas AK. 1991. "Maturation of B Lymphocytes and Expression of Immunoglobulin Genes". Dalam: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, penyunting. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Saunders.
- Abbas AK, Lichtman AH. 2003. *Cellular and Molecular Immunology*. 5th. Philadelphia: WB Saunders Co.
- Abbas AK, Lichtman AH. 2005. "Human Immunodeficiency Virus and the Acquired Immunodeficiency Syndrome". In: *Cellular and molecular Immunology*. Fifth Edition. Editors: Abbas AK, Lichtman AH. Philadelphia.
- Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2007. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company Saunders.
- Abbas AK, Lichtman AH. 2009. *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System* (Third Edition). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Abbas, A.K. and Lichtman, A.H. 2015. *Cellular and Molecular Immunology*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company Saunders.
- Abrams EM, Sicherer SH. *Diagnosis and Management of Food Allergy*. CMAJ. 2016; 188(15): 1087-1093. doi: 10.1503/cmaj.160124.
- Adjiri A. *Identifying and Targeting the Cause of Cancer is Needed to Cure Cancer*. Oncol Ther. 2016; 4(1): 17-33. doi: 10.1007/s40487-015-0015-6.

- Akbari, O, P. Stock, R.H. DeKruyff, D.T. Umetsu. 2003. *Role of Regulatory T cells in allergy and asthma*. *Curr Opin Immunol*.15: 627–633.
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. New York: Garland Science; 2002. Helper T Cells and Lymphocyte Activation. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26827/Alcantara-Neves-NM>>, Veiga RV, Ponte JCM, da Cunha SS, Simões SM, Cruz AA, et al. (2017) Dissociation between skin test reactivity and anti-aeroallergen IgE: Determinants among urban Brazilian children. *PLoS ONE* 12(3): e0174089. <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174089>>.
- Arango MT, Shoenfeld Y, Cervera R, et al. *Infection and Autoimmune Diseases*. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 19. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459437/>>.
- Aristizábal B, González Á. *Innate immune system*. In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 2. Available from <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459455/>>.
- Badley AD, Pilon AA, Landay A, Lynch DH. 2000. *Mechanism of HIV-Associated Lymphocyte Apoptosis*. *Blood* 96: 2951-2964
- Bahri R, Custovic A, Korosec P, et al. *Mast Cell Activation Test in the Diagnosis of Allergic Disease and Anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(2): 485–496.e16. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.043
- Ballou, M., L Notarangelo., B Grimbacher, C Cunningham., MStein., M Helbert. et all. 2009. *Immunodeficiencies*. *Clinical & Experimental Immunology*.

- Baratawidjaja, Karnen Garna. 2004. *Imunologi Dasar*, Edisi Keenam. Jakarta: UI Press.
- Baratawijaya, Iris Rengganis. 2009. *Imunologi Dasar*, Edisi 9. Jakarta: Penerbit FKUI.
- Baratawijaya, Iris Rengganis. 2010. *Imunologi Dasar*, Edisi 9. Jakarta: Penerbit FKUI.
- Baratawidjaja KG, Rengganis I. 2012. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Baratawijaya Karen G, Iris R. 2010. *Imunologi Dasar*, Edisi ke 10. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Barker CF, Markmann JF. *Historical overview of transplantation*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013; 3(4): a014977. Published 2013 Apr 1. doi: 10.1101/cshperspect.a014977.
- Bellanti JA, Rocklin RE. 1985. *Cell mediated immune reactions*. In: Bellanti JA. Immunology III. Philadelphia: WB Saunders Company.
- Black CK, Termanini KM, Aguirre O, Hawksworth JS, Sosin M. *Solid organ transplantation in the 21st century*. Ann Transl Med. 2018; 6(20): 409. doi: 10.21037/atm.2018.09.68.
- Blackadar CB. *Historical review of the causes of cancer*. World J Clin Oncol. 2016; 7(1): 54-86. doi: 10.5306/wjco.v7.i1.54.
- Blauvelt A. "Langerhans cells". In: Delves PJ, Roitt IM, editors. 1998. *Encyclopedia of Immunology* (Second Edition). London: AP, p.1528-32 [ebook].
- Boisot S, Pier GB. 2004. "Immunology and AIDS". In: *Immunology, Infection, and Immunity*. Editors: Pier GB, Lyczak JB, Wetzler LM. Washington DC.
- Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2008. *Dermatology* (Second Edition). St Louis: Mosby Elsevier.
- Brooks WH. 2021. *Mechanisms and Pathophysiology of Autoimmune Disease*. Clin Rev Allergy Immunol. 2012; 42(1): 1-4. doi: 10.1007/s12016-011-8298-3.

- Cameron MJ, Kelvin DJ. *Cytokines, Chemokines and Their Receptors*. In: Madame Curie Bioscience Database [Internet]. Austin (TX): Landes Bioscience; 2000-2013. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6294/>>.
- Castiblanco J, Arcos-Burgos M, Anaya JM. "Introduction to Genetics of Autoimmune Diseases". In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 16. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459433/>>.
- Chai, J.G., S.A. Xue, D. Coe, C. Addey, I. Bartok, D. Scott, E. Simpson, H.J. Stauss, S. Hori, S. Sakaguchi, J. Dyson. 2005. *Regulatory T cells, derived from naive CD4+CD25-T cells by in vitro Foxp3 gene transfer, can induce transplantation tolerance*. Transplantation. 79: 1310–1316.
- Chandrasekharan PK, Rawat M, Madappa R, Rothstein DH, Lakshminrusimha S. *Congenital Diaphragmatic hernia - a review*. *Matern Health Neonatol Perinatol*. 2017; 3: 6. Published 2017 Mar 11. doi: 10.1186/s40748-017-0045-1.
- Chandrashekara S. *The treatment Strategies of Autoimmune Disease May Need A Different Approach from Conventional Protocol: A Review*. *Indian J Pharmacol*. 2012; 44(6): 665 671. doi: 10.4103/0253-7613.103235
- Chaplin DD. *Overview of the Immune Response*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2): S3 S23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.
- Chinen J, Shearer WT. *Secondary Immunodeficiencies, Including HIV Infection*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2): S195 S203. doi: 10.1016/j.jaci.2009.08.040.
- Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. *Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics*. *Antibodies (Basel)*. 2019; 8(4): 55. Published 2019 Dec 3. doi: 10.3390/antib8040055

- Curiel, T.J., G. Coukos, L.Zou, X. Alvarez, P. Cheng, P. Mottram, M. Evdemon-Hogan, J.R. Conejo-Garcia, L. Zhang, M. Burow, Y. Zhu, S. Wei, I. Kryczek, B. Daniel, A. Gordon, L. Myers, A.Lackner, M.L. Disis, K.L. Knutson, L. Chen, W. Zou. 2004. *Specific Recruitment of Regulatory T cells in Ovarian Carcinoma Fosters Immune Privilege and Predicts Reduced Survival*. *Nat Med*.10: 942–949.
- Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. *Molecular Mimicry As A Mechanism of Autoimmune Disease*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012; 42(1): 102 111. doi: 10.1007/s12016-011-8294-7.
- Czarnobilska E, Obt<sup>3</sup>owicz K, Wso<sup>3</sup>ek K. *Reakcja Alergiczna Typu IV Ijej Podtypy* [Type IV of hypersensitivity and its subtypes]. *Przegl Lek*. 2007; 64(7-8): 506 508.
- Dadas A, Janigro D. *The Role and Diagnostic Significance of Cellular Barriers After Concussive Head Trauma*. *Concussion*. 2018; 3(1): CNC53. Published 2018 Jan 31. doi: 10.2217/cnc-2017-0019.
- Darmono. 2006. *Farmakologi dan Toksikologi Sistem Kekebalan*. Jakarta: UI Press.
- Dhasarathan P, Pugazhenth<sup>3</sup> M, Valivittan K. *Analysis of Humoral Immune Response of Animals Exposed to Bacterial Antigens*. *Cent Eur J Immunol*. 2014; 39(3): 323 326. doi: 10.5114/ceji.2014.45942.
- Dinejad, Ahmad. 2005. *Sistem Kekebalan Tubuh*. Jakarta: Cv.Swasada.
- Dotiwala AK, McCausland C, Samra NS. *Anatomy, Head and Neck, Blood Brain Barrier*. [Updated 2020 May 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519556/>>.
- Ehrenstein, M.R., J.G. Evans, A. Singh, S. Moore, G. Warnes, D.A. Isenberg, C. Mauri. 2004. *Compromised Function of Regulatory T cells in Rheumatoid Arthritis and Reversal by anti-TNF alpha therapy*. *J Exp Med*.200: 277–285.



- Eilat D. Introduction: *Mechanisms of Tissue Injury in Autoimmune Diseases*. *Semin Immunopathol.* 2014; 36(5): 491-493. doi: 10.1007/s00281-014-0446-4.
- Endharti, A.T., M. Rifa'i, Z. Shi, Y. Fukuoka, Nakahara, Y. Kawamoto, K. Takeda, K. Isobe, H. Suzuki. 2005. "Cutting Edge: CD8+CD122+ Regulatory T Cells Produce IL-10 to Suppress IFN-gamma Production and Proliferation of CD8+ T cells". *Journal of immunology*, 175 (11): 7093-7097.
- Farrar CA, Kupiec-Weglinski JW, Sacks SH. *The Innate Immune System and Transplantation*. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(10): a015479. Published 2013 Oct 1. doi: 10.1101/cshperspect.a015479.
- Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. *Etiology and Clinical Presentation of Birth Defects: Population Based Study*. *BMJ.* 2017; 357: j2249. Published 2017 May 30. doi: 10.1136/bmj.j2249.
- Fouad YA, Aanei C. *Revisiting the Hallmarks of Cancer*. *Am J Cancer Res.* 2017; 7(5): 1016-1036. Published 2017 May 1. doi: 10.12691/ajcr.7.5.1016
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. *The Development of Allergic Inflammation*. *Nature.* 2008; 454(7203): 445-454. doi: 10.1038/nature07204.
- Galli SJ, Tsai M. *IgE and Mast Cells in Allergic Disease*. *Nat Med.* 2012; 18(5): 693-704. Published 2012 May 4. doi: 10.1038/nm.2755.
- Galán JE. *Bacterial Toxins and the Immune System: Show Me the in Vivo Targets*. *J Exp Med.* 2005; 201(3): 321-323. doi: 10.1084/jem.20050080
- Gracia-Lionert M, Sean M., Taiai C. 2008. *Immunoglobulin Replacement Therapy in Children*. *Immunol allergy Clin.*
- Gondek, D.C., L.F. Lu, S.A. Quezada, S. Sakaguchi, R.J. Noelle. 2005. *Cutting Edge: Contact-Mediated Suppression by CD4+CD25+ Regulatory Cells Involves A Granzyme B-dependent, Perforin-Independent Mechanism*. *J Immunol.* 174: 1783-1786.

- Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. 2018. *Roles of the Immune System in Cancer: from Tumor Initiation to Metastatic Progression*. Genes Dev. 2018; 32(19-20): 1267-1284. doi: 10.1101/gad.314617.118.
- Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. 2018. *Rheumatoid Arthritis: Pathological Mechanisms and Modern Pharmacologic Therapies*. Bone Res. 2018; 6: 15. Published 2018 Apr 27. doi: 10.1038/s41413-018-0016-9
- Hall S, Agrawal DK. 2014. *Key Mediators in the Immunopathogenesis of Allergic Asthma*. Int Immunopharmacol. 2014; 23(1): 316-329. doi: 10.1016/j.intimp.2014.05.034.
- Hampe CS. 2012. "B Cell in Autoimmune Diseases". *Scientifica* (Cairo). 2012; 2012: 215308. doi: 10.6064/2012/215308.
- He SH, Zhang HY, Zeng XN, Chen D, Yang PC. 2013. *Mast Cells and Basophils are Essential for Allergies: Mechanisms of Allergic Inflammation and A Proposed Procedure for Diagnosis*. Acta Pharmacol Sin. 2013; 34(10): 1270-1283. doi: 10.1038/aps.2013.38
- Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, et al. 2017. *Metabolism Disrupting Chemicals and Metabolic Disorders*. Reprod Toxicol. 2017; 68: 3-33. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001.
- Holland TL, Thielman NM, Pearson RD. 2011. *Chemotherapy of Bacterial, Fungal, and Viral Disease*. In: Tropical Infectious Disease Principles, Pathogens & Practice. Third Edition. Editors: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Edinburgh.
- Hori, S., T. Nomura, S. Sakaguchi. 2003. *Kontrol of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3*. Science. 299: 1057-1061.
- Hsieh, C.S., Y. Liang, A.J. Tzysnik, S.G. Self, D. Liggitt, A.Y. Rudensky. 2004. *Recognition of the Peripheral Self by Naturally Arising CD25+CD4+ T Cell Receptors*. Immunity. 21.

- Hsu, AP., Thomas AF., Julie EN. 2009. *Mutation Analysis in Primary Immunodeficiency Disease: Case Study*. Allergy clinical immunol.
- Ingulli E. 2010. *Mechanism of cellular rejection in transplantation*. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25(1): 61-74. doi: 10.1007/s00467-008-1020-x.
- Jain M, Duggal S, Chugh. 2011. *Cytomegalovirus Infection in Non-Immunosuppressed Critically ill Patients*. *J Infect Dev Ctries* 5(8); 571-579.
- Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. 2001. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science. Self-tolerance and its loss. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27174/>>.
- Janthli DM, Chaturvedi A, Somashekar S, Lohith BA. 2015. *Type I hypersensitivity reaction as a complication of lepa*. *J Basic Clin Pharm*. 2015; 7(1): 23-25. doi: 10.4103/0976-0105.170583.
- Justiz Vaillant AA, Qurie A. 2019. *Immunodeficiency*. [Updated 2019 Nov 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500027/>>.
- Justiz Vaillant AA, Waheed A, Fan J, et al. 2020. *Acute Transplantation Rejection*. [Updated 2020 May 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535410/>>.
- Justiz Vaillant AA, Zulfiqar H, Ramphul K. 2020. *Delayed Hypersensitivity Reactions*. [Updated 2020 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519023/>>.
- Karen G. 2010. *Imunologi Dasar*, Edisi 10. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Karnen Garna. 2004. *Imunologi Dasar*, Edisi Keenam. Jakarta: UI Press.

- Kolgen W, Both H, Weelden HV, Guikers KL, Koomen CA, Knol EF et al. 2002. *Epidermal Langerhans Cell Depletion after Artificial Ultraviolet B Irradiation of Human Skin in Vivo: Apoptosis versus Migration*. *J Invest Dermatol*. 2002; 118: 812-817.
- Kono M, Yoshida N, Tsokos GC. 2020. *Metabolic Control of T cells in Autoimmunity*. *Curr Opin Rheumatol*. 2020; 32(2): 192-199. doi: 10.1097/BOR.0000000000000685.
- Krakhmal NV, Zavyalova MV, Denisov EV, Vtorushin SV, Perelmuter VM. 2015. *Cancer Invasion: Patterns and Mechanisms*. *Acta Naturae*. 2015; 7(2): 17-28.
- Kresno, Siti Boedina. 2001. *Imunologi Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*, Edisi 4. EGC.
- Kresno BS. 2010. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kretschmer, K., I. Apostolou, D. Hawiger, K. Khazaie, M.C. Nussenzweig, H. von Boehmer. 2005. *Inducing and Expanding Regulatory T Cell Populations by Foreign Antigen*. *Nat Immunol*. 6: 1219-1227.
- Krishnamurthy S, Li J. 2014. *New Concepts in the Pathogenesis of Hydrocephalus*. *Transl Pediatr*. 2014; 3(3): 185-194. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.07.02.
- Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. 2018. *Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life*. *Immunity*. 2018; 48(2): 202-213. doi: 10.1016/j.immuni.2018.01.007.
- Li P, Zheng Y, Chen X. 2017. *Drugs for Autoimmune Inflammatory Diseases: From Small Molecule Compounds to Anti-TNF Biologics*. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 460. Published 2017 Jul 12. doi: 10.3389/fphar.2017.00460
- Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. 2019. *Food Allergies: Current and Future Treatments*. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(5): 120. Published 2019 May 1. doi: 10.3390/medicina55050120

- Lindley, S, C.M. Dayan, A. Bishop, B.O. Roep, M. Peakman, T.I. Tree. 2005. *Defective Suppressor Function in CD4+CD25+ T-cells from Patients with Type 1 Diabetes*. *Diabetes*. 54: 92-99.
- Lipscomb MF, Masten BJ. 2002. *Dendritic Cells: Immune Regulators in Health and Disease*. *Physiol Rev*. 2002; 82: 97-130.
- Long H, Zhang G, Wang L, Lu Q. 2016. *Eosinophilic Skin Diseases: A Comprehensive Review*. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016; 50(2): 189-213. doi: 10.1007/s12016-015-8485-8.
- Lucas A, MacPherson G. 2002. *Langerhans Cell: Immigrants or Residents*. *Nat. Immunol*. 2002; 3: 1125-26.
- Martins PN, Tullius SG, Markmann JF. 2014. *Immunosenescence and Immune Response in Organ Transplantation*. *Int Rev Immunol*. 2014; 33(3): 162-173. doi: 10.3109/08830185.2013.829469.
- McCance KL, Huether SE, Bashes VL, Rote NS. 2010. *Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children (Sixth Edition)*. St Louis: Mosby Elsevier. 2010. p. 247-252.
- McCusker, C., Richard W. 2011. *Primary Immunodeficiency*. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*.
- McCusker C, Upton J, Warrington R. 2018. *Primary immunodeficiency*. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018; 14(Suppl 2): 61. Published 2018 Sep 12. doi: 10.1186/s13223-018-0290-5.
- Mincer DL, Jialal I, Hashimoto. 2020. *Thyroiditis*. [Updated 2020 Feb 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>>.
- Modell B, Darlison MW, Malherbe H, et al. 2018. *Congenital Disorders: Epidemiological Methods for Answering Calls for Action*. *J Community Genet*. 2018; 9(4): 335-340. doi: 10.1007/s12687-018-0390-4
- Moens LN, Falk-Sörqvist E, Asplund AC, Bernatowska E, Smith CI, Nilsson M. 2014. *Diagnostics of Primary Immunodeficiency Diseases: A Sequencing Capture Approach*. *PLoS One*. 2014;

- 9(12): e114901. Published 2014 Dec 11. doi: 10.1371/journal.pone.0114901.
- Mohr A, Deitch EA. 2003. "Antimicrobial Strategies and Antibiotic Resistance". In: *Sepsis and Multiple Organ Dysfunction*. Editors: Deitch EA, Vincent JL, Windsor A. London.
- Moreau A, Varey E, Anegon I, Cuturi MC. 2013. *Effector mechanisms of rejection*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013; 3(11): a015461. Published 2013 Nov 1. doi: 10.1101/cshperspect.a015461.
- Musai M. 2010. *Terapi Lupus Eritematosus Sistemik dengan Penghambatan Konstimulasi Sel T*. MKI 60(10): 474–479.
- Nishimura, E, T. Sakihama, R. Setoguchi, K. Tanaka, S. Sakaguchi. 2004. *Induction of Antigen-Specific Immunologic Tolerance by in Vivo and in Vitro Antigen-Specific Expansion of Naturally Arising Foxp3+CD25+CD4+regulatory Tcells*. *Int Immunol*. 16: 1189–1201.
15. Ziegler, S.F. 2005. FOXP3: of mice and men. *Annu Rev Immunol*. 25: 342-349.
- Noval Rivas M, Chatila TA. 2016. *Regulatory T Cells in Allergic Diseases*. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(3): 639-652. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.003
- Numahara T, Tanemura M, Numahara K, Moriue J, Shirahige Y, Yokoi I et al. 2009. *Spatial Statistic for Epidermal Langerhans Cells*. *Forma*. 2009; 24: 45-59.
- Null M, Agarwal M. 2020. *Anatomy, Lymphatic System*. [Updated 2020 Apr 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513247/>>.
- Oh IH, Rha YH, Fujisawa T, Lee KS. 2017. *Risk Factors of Allergic Disease: A Study with a Large Data Set*. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 8969352. doi: 10.1155/2017/8969352.
- Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. 2011. *Prevalence of Challenge-Proven IgE-mediated Food Allergy Using Population-Based Sampling and Predetermined Challenge Criteria in infants*. *J*

- Allergy Clin Immunol. 2011; 127(3): 668-76. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.039
- Otani S, Onishi K, Mu H, et al. 2012. *The Relationship Between Skin Symptoms and Allergic Reactions to Asian Dust*. Int J Environ Res Public Health. 2012; 9(12): 4606-4614. Published 2012 Dec 10. doi: 10.3390/ijerph9124606.
- Palgrave Macmillan. 2015. *Chapter 1, What Was Cancer? Definition, Diagnosis and Cause*. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547261/>>.
- Parsa N. 2012. *Environmental factors inducing human cancers*. Iran J Public Health. 2012; 41(11): 1-9.
- Parzanese I, Qehajaj D, Patrinoicola F, et al. 2017. *Celiac Disease: From Pathophysiology to Treatment*. World J Gastrointest Pathophysiol. 2017; 8(2): 27-38. doi: 10.4291/wjgp.v8.i2.27.
- Perry TT, Pesek RD. 2013. *Clinical Manifestations of Food Allergy*. Pediatr Ann. 2013; 42(6): 96-101. doi: 10.3928/00904481-20130522-09
- Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. 2009. *Clinical Significance of Complement Deficiencies*. Ann N Y Acad Sci. 2009; 1173: 108-123. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04633.x
- Pokhrel B, Bhusal K. 2019. *Graves Disease*. [Updated 2019 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448195/>>.
- Powell C, Thompson L, Murtaugh RJ. 2013. *Type III Hypersensitivity Reaction with Immune Complex Deposition in 2 Critically Ill Dogs Administered Human Serum Albumin*. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio). 2013; 23(6): 598-604. doi: 10.1111/vec.12085.
- Price D. 2010. *Asthma and Allergic Rhinitis: Linked in Treatment and Outcomes*. Ann Thorac Med. 2010; 5(2): 63-64. doi: 10.4103/1817-1737.62467.

- Purwaningsih, Endang. 2013. "Disfungsi Telomer Pada Penyakit Autoimun". *YARSI Medical Journal*, Vol. 21, No. 1, Apr. 2013, pp. 41-49, doi: 10.33476/jky.v21i1.21.
- Raje N, Dinakar C. 2015. *Overview of Immunodeficiency Disorders*. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35(4): 599-623. doi: 10.1016/j.iac.2015.07.001.
- Ranasinghe IR, Hsu R. 2019. *Crohn Disease*. [Updated 2019 Dec 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436021/>>.
- Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. 2017. *The Pathophysiology of Anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(2): 335-348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003.
- Reichardt P, Dornbach B, Gunzer M. 2010. *APC, T Cells, and the Immune Synapse*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2010; 340: 229-249. doi: 10.1007/978-3-642-03858-7\_12.
- Richard-Eaglin A, Smallheer BA. 2018. *Immunosuppressive/Autoimmune Disorders*. *Nurs Clin North Am*. 2018; 53(3): 319-334. doi: 10.1016/j.cnur.2018.04.002.
- Rifa'i, M., Y. Kawamoto, I. Nakashima, H. Suzuki. 2004. *Essential Roles of CD8+CD122+Regulatory T cells in the Maintenance of T Cell Homeostasis*. *J Exp Med*. 200. 9: 1123-1134.
- Rifa'i, M., Z. Shi, Y. Lee, H. Shiku, K. Isobe, H. Suzuki. 2008. *CD8+CD122+regulatory T Cells Recognize Activated T Cells Via Conventional MHC class I-TCR Interaction and Become IL-10 Producing Active Regulatory Cells*. *J International Immunologi*. 20. 7: 937-947.
- Rifa'i, M. 2010. *Autoimun dan Bioregulator*. Malang: UB Press.
- Rifa'i, M., Z. Shi, K. Isobe, H. Suzuki. 2007. "Essential role of CD8+CD122+regulatory T Cells in the Recovery from Experimental Autoimmune Encephalomyelitis". *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950) 2008. 180.2: 825-32.



- Rivat C., Giorgia S., H Bobby G., Adrian, JT. 2012. *Gene Therapy for Primary Immunodeficiencies. Human Gene Therapy*.
- Roitt IM. 1988. "The Basic of Immunology. Specific Acquired Immunity". Dalam: Roitt IM, penyunting. *Essential Immunology*; edisi ke-6. London: Blackwell.
- Roitt IM, Delves PJ. 2001. *Hipersensitivity*. In, *Essensial Immunology*. 10th ed. London: Blackwell Science.
- Roitt, Ivan M. 2002. *Imunologi*, Edisi delapan. Jakarta: Widya Medika.
- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. 2015. *Mechanisms of Human Autoimmunity*. *J Clin Invest*. 2015; 125(6): 2228-2233. doi: 10.1172/JCI78088.
- Sapra A, Bhandari P. 2020. *Diabetes Mellitus*. [Updated 2020 Feb 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>>.
- Sarkar S, Horn G, Moulton K, et al. 2013. *Cancer Development, Progression, and Therapy: An Epigenetic Overview*. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(10): 21087-21113. Published 2013 Oct 21. doi: 10.3390/ijms141021087.
- Scott DA. 2009. *Esophageal Atresia/Tracheoesophageal Fistula Overview*. 2009 Mar 12 [Updated 2018 Sep 20]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5192/>>.
- Schofield M, Calhoun KH. 2011. *Immunology of Allergy*. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011; 44(3): 591-598. doi: 10.1016/j.otc.2011.03.002.
- Schroeder HW Jr, Cavacini L. 2010. *Structure and Function of Immunoglobulins*. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2): S41-S52. doi: 10.1016/j.jaci.2009.09.046.

- Seyfried TN, Huysentruyt LC. 2013. *On the Origin of Cancer Metastasis*. Crit Rev Oncog. 2013; 18(1-2): 43-73. doi: 10.1615/critrevoncog.v18.i1-2.40.
- Shahid SK. 2012. *Phimosis in Children*. ISRN Urol. 2012; 2012: 707329. doi: 10.5402/2012/707329.
- Shi, Z., M. Rifa'i, Y. Lee, K. Isobe, H. Suzuki. 2007. "Importance of CD80/CD86-CD28 Interaction in the Recognition of Target Cells by CD8+CD122+regulatory T cells". *Journal Immunology*. 2008. 124. 1: 121-128.
- Shishido SN, Varahan S, Yuan K, Li X, Fleming SD. 2012. *Humoral Innate Immune Response and Disease*. Clin Immunol. 2012; 144(2): 142-158. doi: 10.1016/j.clim.2012.06.002.
- Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. 2013. *Basophils and allergic inflammation*. J Allergy Clin Immunol. 2013; 132(4): 789-788. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.046
- Skuse A. *Constructions of Cancer in Early Modern England: Ravenous Natures* [Internet]. London (UK).
- Spellar K, Gupta N. 2019. *Diaphragmatic Hernia*. [Updated 2019 Jan 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536952/>>.
- Stassen, M, S. Fondel, T. Bopp, C. Richter, C. Muller, J. Kubach, C. Becker, J. Knop, A.H. Enk, S. Schmitt, E. Schmitt, H. Jonuleit. 2004. *Human CD25+regulatory T cells: two subsets defined by the integrins alpha 4 beta 7 or alpha 4 beta 1 confer distinct suppressive properties upon CD4+T helper cells*. Eur J Immunol. 34: 1303-1311.
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. 2010. *IgE, mast cells, basophils, and eosinophils*. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125(2 Suppl 2): S73-S80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017.
- Subowo. 2009. *Imunobiologi*. 2nd ed. Sagung Seto.

- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. 2017. The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nat Immunol.* 2017; 18(7): 716-724. doi: 10.1038/ni.3731
- Tizard, Ian R. 1988. *Imunology an Introduction*. 2nd Edition. New York: Saunders Company.
- Torres M, Casadevall A. 2008. *The Immunoglobulin Constant Region Contributes to Affinity and Specificity*. *Trends Immunol.* 2008; 29: 91-97
- Toufaily MH, Westgate MN, Lin AE, Holmes LB. 2018. *Causes of Congenital Malformations*. *Birth Defects Res.* 2018; 110(2): 87-91. doi: 10.1002/bdr2.1105
- Turvey SE, Broide DH. 2010. *Innate immunity*. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 125(2): 24-32.
- Uzzaman A, Cho SH. 2012. *Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions*. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33 Suppl 1: 96-99. doi: 10.2500/aap.2012.33.3561.
- Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. 2015. *Food Allergies: The Basics*. *Gastroenterology*. 2015; 148(6): 1120-31.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.006.
- Van der Horst HJ, de Wall LL. 2017. *Hypospadias*, all there is to know [published correction appears in *Eur J Pediatr.* 2017 Oct; 176(10): 1443]. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(4): 435-441. doi: 10.1007/s00431-017-2864-5.
- van Ree R, Hummelshøj L, Plantinga M, Poulsen LK, Swindle E. 2014. *Allergic sensitization: host-immune factors*. *Clin Transl Allergy.* 2014; 4(1): 12. Published 2014 Apr 15. doi: 10.1186/2045-7022-4-12.
- Viglietta, V, C. Baecher-Allan, H.L. Weiner, D.A. Hafler. 2004. *Loss of functional suppression by CD4+CD25+regulatory T cells in patients with multiple sclerosis*. *J Exp Med.* 199: 971-979.
- Vigneron N. 2015. *Human Tumor Antigens and Cancer Immunotherapy*. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 948501. doi: 10.1155/2015/948501.

- Vinnitsky V. 2014. *The Development of a Malignant Tumor is Due to a Desperate Asexual Self-Cloning Process in Which Cancer Stem Cells Develop the Ability to Mimic the Genetic Program of Germline Cells*. *Intrinsically Disord Proteins*. 2014; 2(1): e29997. Published 2014 Jul 18. doi: 10.4161/idp.29997.
- Wang S, He Z, Wang X, Li H, Liu XS. 2019. *Antigen Presentation and Tumor Immunogenicity in Cancer Immunotherapy Response Prediction*. *Elife*. 2019; 8: e49020. Published 2019 Nov 26. doi: 10.7554/eLife.49020.
- Watson CJ, Dark JH. 2012. *Organ Transplantation: Historical Perspective and Current Practice*. *Br J Anaesth*. 2012; 108 Suppl 1: i29 i42. doi: 10.1093/bja/aer384.
- Weichselbaum RR, et al., editors. 2003. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12961/>>.
- Weinberg JB. 2004. *Mononuclear Phagocytes*. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology (Eleventh Edition)*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004; p. 544-8.
- Wekerle T. 2017. *Immune Tolerance in Transplantation*. *Clin Exp Immunol*. 2017; 189(2): 133 134. doi: 10.1111/cei.12994.
- Wheatley LM, Togias A. 2015. *Clinical Practice. Allergic Rhinitis*. *N Engl J Med*. 2015; 372(5): 456 463. doi: 10.1056/NEJMcp1412282.
- Wisniewski J, Agrawal R, Woodfolk JA. 2013. *Mechanisms of Tolerance Induction in Allergic Disease: Integrating Current and Emerging Concepts*. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43(2): 164 176. doi: 10.1111/cea.12016.
- Wong GK, Huissoon AP. 2016. *T-cell Abnormalities in Common Variable Immunodeficiency: the Hidden Defect*. *J Clin Pathol*. 2016; 69(8): 672 676. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203351.
- Yam-Puc JC, Zhang L, Zhang Y, Toellner KM. 2018. *Role of B-cell receptors for B-cell development and antigen-induced*

*differentiation. F1000Res.* 2018; 7: 429. Published 2018 Apr 6. doi: 10.12688/f1000research.13567.1.

- Yockey LJ, Lucas C, Iwasaki A. 2020. *Contributions of Maternal and Fetal Antiviral Immunity in Congenital Disease.* *Science.* 2020; 368(6491): 608-612. doi: 10.1126/science.aaz1960.
- Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. 2016. *Food Allergy: Immune Mechanisms, Diagnosis and Immunotherapy.* *Nat Rev Immunol.* 2016; 16(12): 751-765. doi: 10.1038/nri.2016.111.
- Zarour HM, DeLeo A, Finn OJ, et al. *Categories of Tumor Antigens.* In: Kufe DW, Pollock RE.
- Zhao, D.M., A.M. Thornton, R.J. Dipaolo, E.M. Shevach. 2006. *Activated CD4+CD25+T Cells Selectively Kill B Lymphocytes.* *Blood.*33: 675-680.
- Ziegler, S.F. 2005. *FOXP3: of Mice and Men.* *Annu Rev Immunol.* 25: 342-349.

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

## Tentang Penulis



Dr. Moch Irfan Hadi, S.K.M., M.K.L., lahir di Tulungagung, 24 April 1986. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Kesehatan Masyarakat (S1) di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Airlangga pada 2008. Pendidikan S2 Kesehatan Lingkungan di Universitas Airlangga penulis selesaikan pada 2010. Penulis menyelesaikan pendidikan Doktornya, juga di Universitas Airlangga, program studi Ilmu Kesehatan pada 2017.

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

Saat ini, penulis mengajar di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Sunan Ampel Surabaya. Pengalaman Riset penulis meliputi: *Protein Profile Gene L-Esat-6 Mycobacterium Leprae As A Candidate Of Diagnostic Tool For Early Derection On Leprosy*, 2016; *Antibodi Anti IDALLE L-ESAT 6 Sebagai Faktor Determinan Kusta Stadium Subklinis pada Narakontak Serumah di Daerah Endemis*, 2017; *Pengaruh Kompleks Linier Alkyl Benzene Sulfonate (LAS) dan Kadmium (cd) Terhadap Peningkatan Akumulasi, Absorpsi, dan Toksisitas Kadmium (cd) pada Cyprinus carpio L*, 2018; *Eksplorasi Spesies Kelelawar Sebagai Agen Penyakit Zoonosis yang Belum Teridentifikasi di Kawasan Karst Malang Selatan*, 2019. Penulis juga aktif berpartisipasi dalam riset skala nasional yang dilaksanakan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan (BALITBANGKES) Republik Indonesia, meliputi: Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, Riset Pembiayaan Kesehatan di ERA JKN tahun 2015, Riset Penyakit Tidak

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

Menular (PTM) Tumor Payudara dan Lesi Pra Kanker Serviks 2016, Riset Ketenagaan di Bidang Kesehatan (RISNAKES) 2017, Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS 2018), Riset Analisis lanjut RISTOJA 2018 serta Riset Fasilitas Kesehatan (RIFASKES 2019).

Buku yang sudah diterbitkan oleh Penulis antara lain: *Kusta Stadium Subklinis: Faktor Risiko dan Permasalahannya* (2017), *Imunodiagnostik pada Bakteri dan Jamur* (2018), *Connecting the Unconnected: Riset Aksi Partisipatif Desa Sehat Berdaya* (2018), *Diversitas Kelelawar di Kawasan Karst Malang Selatan serta Potensinya Sebagai Reservoir Zoonosis* (2020), *Determinan Sosial Penanggulangan Stunting: Riset Aksi Partisipatif Desa Sehat Berdaya Fokus Penganggungan Stunting* (2020).

Selain penelitian dan mengajar, penulis juga aktif dalam organisasi profesi di antaranya sebagai Ketua Perhimpunan Sarjana dan Profesional Kesehatan Masyarakat Indonesia (Persakmi) Kota Surabaya dan sebagai anggota Himpunan Ahli Kesehatan Lingkungan Indonesia (IAKLI).

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id



**Dr. M. Yusuf Alamudi, S.Si., M.Trop.med.,** lahir di Surabaya pada 21 Januari 1980. Penulis menyelesaikan studi Strata 1 hingga program Doktorat di Universitas Airlangga, Fakultas Sains dan Teknologi. Pada 2003, penulis lulus dari Program Strata 1 Biologi. Pada 2007 penulis lulus dari Program Magister pada Jurusan Ilmu Kedokteran Tropis dan pada 2013 telah menyelesaikan Pendidikan Doktorat pada Jurusan Ilmu Kedokteran.

Penulis aktif menjadi peneliti avian influenza di *Avian Influenza Research Center*-Universitas Airlangga sejak 2006. Selain itu, saat ini penulis juga merupakan *co-founder* Prof Nidom Foundation, Marketing manager PNF *Research Center*, direktur PADIA LAB. Penulis juga mengajar di UIN Sunan Ampel Surabaya dan STIKES Majapahit Mojokerto.

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

Penelitian yang dilakukan penulis antara lain: *Elucidation of The Molecular Mechanisms That Lead to the Emergence of Pandemic Influenza Viruses Via Surveillance Studies In Poultry, Pigs and Environmental Materials (2009-2010)*, *Imunogenisitas dan Efikasi dari Protein Virus Flu Burung H5N1 dengan Protein Stimulator Tool Like Receptor (TLR) Sebagai Kandidat Cocktail Vaccine Pada Manusia (2009)*, *Mekanisme Molekuler Penularan Virus Flu Burung H5N1 Dari Manusia ke Hewan (2012)*, *Pembuatan Seed Vaksin Avian Influenza (AI) Trivalen Unggas Melalui Teknologi Virus Knock-out Influenza dan Reverse Genetic (2015-2016)*, *Penyiapan Vaksin Flu Burung Strain Indonesia untuk Manusia Melalui Teknik Somatic Embryogenesis Tanaman Pisang (2015-2016)*, *Formulasi Adjuvant dan Vaksin untuk Influenza Musiman, Flu Burung dan HIV Berbasis Proses Kehalalan (2017-2018)*. Sedangkan, artikel yang penulis publikasikan antara lain: *Detection of Avian Influenza Virus Subtype H5N1 with Real Time PCR and Novel Rapid Test in the Chicken, Pig and Human sample (2006)*, *Clinical Evaluation of Conventional and Reverse Genetic Vaccines For Chicken Against H5N1-HPAI Viruses (2007)*, *Detection of Avian Influenza Viruses in Stray Cats (Felis silvestris cats) in Indonesia (2008)*, *Surveillance of Influenza A virus (H1, H3 and H5 Subtype) In Indonesian Pigs on 2009 (2009)*, *Virological Surveillance of Human Influenza in Indonesia, October 2008-March 2010 (2011)*, *Serological Evidence of Ebola Virus Infection in Indonesian Orangutans (2012)*, *Origin of H7N9 Virus Transmission In China Equation Method Using (2013)*, *Growth Optimization Of H5N1 Influenza Vaccine Seed Strain Indonesia Low Pathogenic Viruses By Reverse Genetic In MDCK Cell (2015)*, *Surveillance H5N1 and H1N1 2009 Viruses in Animals on South Sulawesi as Transit Area Between Western and Eastern Territory of Indonesia (2017)*, *Dogs (Canis lupus familiaris) as Virus Carrier in Indonesia (2018)*, *Karakteristik Demografi ODHA di Papua (2019)*.





Mirna Widiyanti, M.Sc., lahir di Jayapura, 5 Agustus 1982. Penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Biologi (S1) di Fakultas Biologi Fakultas MIPA Universitas Cenderawasih pada 2004 dan pendidikan S2 Ilmu Kedokteran Tropis Universitas Gadjah Mada pada 2013.

Saat ini penulis merupakan Peneliti Ahli Muda di Balai Litbang Kesehatan Papua, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Beberapa Pengalaman Riset yang pernah penulis selenggarakan meliputi: Studi Bioekologi Nyamuk *Anopheles spp* di Kabupaten Keerom (2007), Studi KLB Malaria di Kabupaten Intan Jaya (2010), Efektivitas Kelambu LLINs di Kabupaten Keerom (2010), *Subtipe HIV-1 di kota Jayapura (2011)*, *Analisis Subtipe HIV-1 di RSUD Yowari Kabupaten Jayapura (2013)*, *Pemetaan Subtipe HIV-1 dan Identifikasi Mutasi Terkait Resistensi pada Gen Pengkode Protease dan Reverse Transcriptase pada Pasien yang Menerima Antiretroviral di Mimika (2015)*, *Sero Prevalensi Tbcniasis/Sistisekosis di Tanah Papua (2016)*, *Karakteristik ODHA di Papua (2017)*, *Inkriminasi Vektor Malaria di Papua Barat (2018)*, *Genotipik, Resistensi HIV-1, Efek Terapi dan Kepatuhan Minum Antiretroviral pada ODHA di Papua Barat (2017)* Penulis juga aktif berpartisipasi dalam riset skala nasional yang dilaksanakan oleh Badan Penelitian dan pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan (BALITBANGKES) Republik Indonesia diantaranya: Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) MDGs 2010, Riset Fasilitas Kesehatan 2011, Studi Diet Total 2014, Verifikator Nusantara Sehat 2016, Pelatih Nasional Riskesdas 2018, Riset Fasilitas Kesehatan 2019, Analisis Tingkat Efisiensi dan produktivitas serta Mutu Layanan Fasilitas Kesehatan di Era JKN 2019, Kajian Kesiapan penanganan Pandemi COVID-19 2020. Sedangkan, artikel yang sudah penulis terbitkan antara lain: *Subtypes and Phylogenetic analysis of Human Immunodeficiency Virus-1 (2014)*, *Gambaran Subtipe HIV-1 dengan kadar CD4, Stadium Klinis, dan Infeksi Oportunistik Penderita HIV/AIDS di Kota dan kabupaten*

*Jayapura (2016), Low Body Mass Index Increases Risk of Anemia in Patients with HIV/AIDS Receiving Antiretroviral Therapy (2017), Identification of Antiretroviral Mutation in Protease and Reverse Transcriptase Inhibitor in HIV-1 of HIV/AIDS Patients in Mimika Regency Papua (2017).* Penulis juga merupakan anggota Himpunan Peneliti Indonesia (HIMPENINDO) dan anggota Asosiasi Peneliti Kesehatan Indonesia (APKESI).

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id digilib.uinsby.ac.id

## Tentang Editor



Esri Kusumawati, M.Kes. lahir di Sukoharjo, 4 Agustus 1987. Beliau menyelesaikan Pendidikan Magister pada 2013 di Universitas Sebelas Maret Surakarta, program Magister Kedokteran Keluarga, minar Pendidikan Profesi Kesehatan.

Beliau aktif mengajar di UIN Sunan Ampel Ampel Surabaya Fakultas Psikologi dan Kesehatan dari 2013 hingga sekarang. Selain mengajar di Fakultas Psikologi dan Kesehatan, beliau juga pernah mengajar di Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Ampel Surabaya. Publikasi Ilmiah yang pernah beliau tuntaskan antara lain: *Kajian Efektivitas Pemberian Vaksinasi Hepatitis B Terhadap Pembentukan Antibodi Anti Hbs (2012)*, *A Systematic Review againts Risk Factors on The Low-weight Birth Incidence in Indonesia (2017)*, *The Differences in the Resul of Examination of Adolescent Hemoglobin Levels Using Sahli And Digital Methods (Easy Touch GCHb) (2018)*, *Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Stunting di Indonesia: Studi Literarur (2019)*, *Optimalisasi Pengetahuan tentang Menstruasi Pada Siswa Putri Kelas 5 dan 6 SDN Janti 1 Waru Sidoarjo Dengan Pendekatan PAR (2020)*.

Perkembangan imunologi dalam dunia kedokteran melahirkan banyak subbidang dengan topik yang berbeda, mulai dari imunologi klinis, imunologi molekuler, dan imunodiagnostik. Imunologi sangat terkait dengan bidang ilmu lain. Demi mengetahui mekanisme penyakit dan penanganan berbagai penyakit terkait imun, pemahaman tentang dasar-dasar imunologi sangat diperlukan.

Buku referensi imunologi ini menguraikan tentang sistem dan mekanisme pertahanan tubuh dalam interaksinya dengan lingkungan di luar tubuh yang penuh mikroba dan patogen penyebab infeksi. Buku yang memuat dasar-dasar imunologi ini diperuntukkan khususnya bagi mahasiswa dan peneliti di bidang Biologi, Kedokteran, dan Ilmu Kesehatan. Buku ini disusun menggunakan bahasa Indonesia yang mudah dipahami, mulai dari aspek yang bersifat dasar sampai implikasi klinis. Buku ini juga dilengkapi dengan gambar-gambar yang informatif dan tabel-tabel representatif. Basic knowledge sistem imun komprehensif dalam buku ini akan memudahkan mahasiswa yang baru belajar imunologi dan juga bagi mereka yang tidak menempuh pendidikan formal tetapi tertarik untuk belajar imunologi.

# Teori dan Konsep Dasar IMUNOLOGI



**INTIMEDIA**  
KELOMPOK INTRANS PUBLISHING

Jl. Jayasuko Metro No. 42 Merjosari Malang  
Telp. (+62)341-573650  
Fax. (+62)341-588010  
Email: redaksi.intrans@gmail.com (Pemasalahan)  
intrans\_malang@yahoo.com (Pemasaran)  
www.intranspublishing.com

KFSEHATAN

U-18+

ISBN: 978-602-1507-95-5



9 786021 507995

Herge P. Jawa Rp 85.000